

**TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG
LEVOFLOKSASIN PADA PASIEN RAWAT INAP DEWASA DI
RS X YOGYAKARTA PERIODE JANUARI-JUNI 2010**

SKRIPSI



Oleh :

**YULIANTI WAHYUNINGTYAS
07613124**

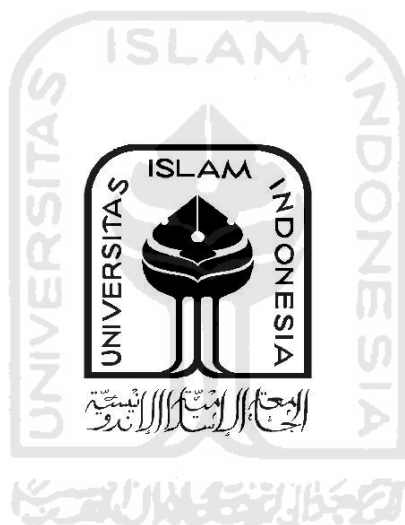
**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
OKTOBER 2011**

**TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG
LEVOFLOKSASIN PADA PASIEN RAWAT INAP DEWASA DI
RS X YOGYAKARTA PERIODE JANUARI-JUNI 2010**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S. Farm.)

Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh :

YULIANTI WAHYUNINGTYAS

07613124

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
OKTOBER 2011**

SKRIPSI

**TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG
LEVOFLOKSASIN PADA PASIEN RAWAT INAP DEWASA DI RS X
YOGYAKARTA PERIODE JANUARI-JUNI 2010**

Yang diajukan oleh

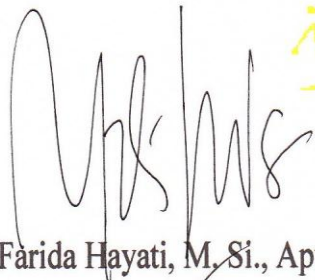
YULIANTI WAHYUNINGTYAS

076131241

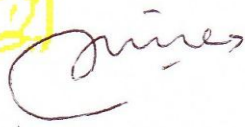
Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Farida Hayati, M. Si., Apt



Irine Dyah Widiastuti, S. Si., Apt

SKRIPSI

**TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG
LEVOFLOKSASIN PADA PASIEN RAWAT INAP DEWASA DI RS X
YOGYAKARTA PERIODE JANUARI-JUNI 2010**

Oleh

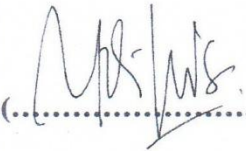
YULIANTI WAHYUNINGTYAS

07613124

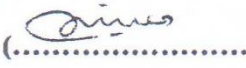
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal: 13 Oktober 2011

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

(.....)

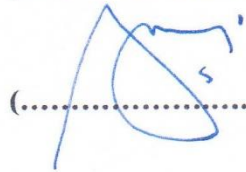
Anggota Penguji : 1. Irine Dyah Widiastuti, S. Si., Apt.

(.....)

2. Suci Hanifah, M. Si., Apt.

(.....)

3. Arief Rahman Hakim, M. Si., Apt

(.....)

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia




Yandi Syukri, M. Si., Apt

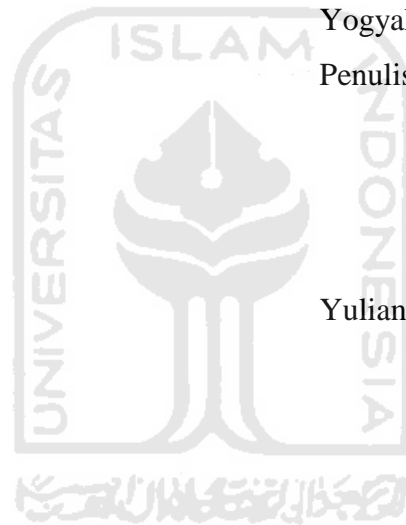
PERNYATAAN

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 sengaja tertulis diacu dalam naskah ini diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 25 Oktober 2011

Penulis,

Yulianti Wahyuningtyas



KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini yang berjudul **TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG LEVOFLOKSASIN PADA PASIEN RAWAT INAP DEWASA DI RS X YOGYAKARTA PERIODE JANUARI-JUNI 2010**. Skripsi ini merupakan salah satu syarat kelengkapan untuk menyelesaikan program S1 Program studi Farmasi Universitas Islam Indonesia.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah memberikan bantuan, dorongan, serta pengarahan-pengarahan untuk membimbing penulis dalam penulisan skripsi sebagai berikut:

1. Ibu Farida Hayati, M. Si., Apt., selaku Pembimbing Utama atas segala kesabaran , waktu, saran, sumbangan pemikiran, arahan, dan bimbingan dalam penyusunan skripsi dari awal hingga akhir.
2. Ibu Irine Dyah Widiastuti, S. Si., Apt., selaku Pembimbing Pendamping atas segala kesabaran , waktu, saran, sumbangan pemikiran, arahan, dan bimbingan dalam penyusunan skripsi dari awal hingga akhir.
3. Ibu Suci Hanifah, M. Si., Apt., selaku Dosen Penguji atas saran dan masukan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Bapak Arief Rahman Hakim, M. Si., Apt., selaku Dosen Penguji atas saran dan masukan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Yandi Syukri, M. Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

6. Bapak Muhammad Hatta Prabowo., M. Si., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi Universitas Islam Indonesia.
7. Direktur RS X Yogyakarta, Kepala Bagian Rekam Medik di RS X Yogyakarta yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian.
8. Segenap Civitas akademika Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang secara tidak langsung telah banyak membantu dan menyelesaikan skripsi ini.
9. Orang tuaku tercinta yang telah membesarkan, mendidik, membimbing, menyayangi, dan mendoakan.
10. Kakakku tercinta, Lia Wahyuningsih yang selalu memberikan semangat dan doa.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan doa kalian.

Semoga Allah membalas kebaikan mereka dengan segala anugerah, rahmah, dan hidayah-Nya. Penulis menyadari, bahwa penyusunan karya tulis ini masih jauh dari sempurna karena tidak terlepas dari banyaknya kekurangan yang ada. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun sangat diperlukan oleh penulis. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan dedikasi tinggi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang kefarmasian.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, 25 Oktober 2011

Penulis,

Yulianti Wahyuningtyas

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR ISTILAH	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI	xiii
ABSTRAK	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang	1
B. Rumusan masalah	4
C. Tujuan penelitian	4
D. Manfaat penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Antibiotik	5
B. Golongan Kuinolon	11
C. Levofloksasin	14
D. Farmakokinetik & Farmakodinamik Antibiotik	19
E. Pengaturan Dosis Ganda	28
F. Rekam Medik	31
BAB III. METODE PENELITIAN	32
A. Rancangan Penelitian	32
B. Populasi dan Sampel	32
C. Waktu dan Tempat penelitian	33
D. Bahan dan Alat	33
E. Batasan Operasional Variabel	33
F. Pengumpulan Data	34
G. Pengolahan dan Analisis Data	35
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	37
A. Karakteristik Pasien	37
B. Variasi Distribusi Parameter Farmakokinetik Levofloksasin	43
C. Kajian Aturan Pemberian Levofloksasin Terhadap <i>Outcome</i> Terapi & Efek Samping atau Efek Toksik yang Muncul	62
D. Keterbatasan Penelitian	65
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	66

A. Kesimpulan	66
B. Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN	70



DAFTAR ISTILAH

C_{AV}^{∞}	Konsentrasi tunak rata-rata obat dalam plasma
C_{maks}^{∞}	Konsentrasi maksimum obat
C_{min}^{∞}	Konsentrasi minimum obat
C_p^{∞}	Konsentrasi obat dalam plasma
D_0	Dosis obat
D_{AV}	Jumlah rata-rata obat dalam tubuh dalam keadaan tunak
F	Fraksi dosis terabsorpsi (faktor bioavailabilitas)
f	Fraksi obat yang tinggal dalam tubuh
K_a	Tetapan asosiasi , tetapan laju absorpsi (orde kesatu)
K	Tetapan laju eliminasi total obat (orde kesatu)
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
MTC	<i>Minimum Toxic Concentration</i>
τ	Jarak waktu pemberian antar dosis
t	Waktu
t_{maks}	Waktu konsentrasi maksimum obat
$t_{1/2}$	Waktu paruh
V_d	Volume distribusi

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur Levofloksasin	15
Gambar 2.	Profil farmakokinetik Levofloksasin dosis tunggal 500 mg oral	18
Gambar 3.	Profil farmakokinetik levofloksasin dosis tunggal 500 mg IV bolus	18
Gambar 4.	Distribusi pasien yang menerima antibiotik levofloksasin di Instalasi Rawat Inap RS X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010 berdasarkan rentang umur dan jenis kelamin	38
Gambar 5.	Distribusi pasien yang menerima antibiotik levofloksasin di Instalasi Rawat Inap RS X Yogyakarta berdasarkan diagnosis penyakit	39
Gambar 6.	Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin per oral 500 mg 1x1 dosis berulang pada pasien dewasa	49
Gambar 7.	Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 dosis berulang pada pasien dewasa	50
Gambar 8.	Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin IV bolus 750 mg 1x1 dosis berulang pada pasien dewasa	51
Gambar 9.	Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin per oral 500 mg 1x1 dosis berulang pada pasien geriatri	52
Gambar 10.	Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 dosis berulang pada pasien geriatri	53
Gambar 11.	Kurva konsentrasi levofloksasin PO 500 mg 2x1 dalam plasma pada pasien geriatri	55
Gambar 12.	Kurva konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada jadwal pemberian yang tidak teratur yaitu dosis kedua diberikan 20 jam setelah dosis pertama, dosis ke 3 diberikan 28 jam setelah dosis kedua pada kasus no 10	57
Gambar 13.	Kurva konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada jadwal pemberian yang tidak teratur yaitu dosis ke dua diberikan 8 jam setelah dosis pertama, dosis ke tiga diberikan 16 jam setelah dosis kedua. Sedangkan dosis ke empat dan ke lima diberikan teratur yaitu tiap 24 jam pada kasus no. 12.....	59
Gambar 14.	Kurva konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada jadwal pemberian yang tidak teratur yaitu Dosis ke dua diberikan 12 jam setelah dosis pertama, sedangkan dosis ke 3 diberikan 10 jam setelah dosis kedua, dosis ke empat diberikan 14 jam setelah dosis ke tiga pada kasus no. 26.....	61

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Penggolongan antibiotik berdasarkan tempat kerjanya menurut Smith dan Aronson	7
Tabel II.	Data Parameter Farmakokinetik Levofloksasin Menurut Ritschel, W.A dan Chen	17
Tabel III.	Nilai MIC dan MTC dari Levofloksasin	18
Tabel IV.	Obat lain yang digunakan bersama dengan antibiotik levofloksasin pada pasien dewasa di Instalasi Rawat Inap RS X Yogyakarta Periode Januari-Juni 2010.....	42
Tabel V.	Karakteristik penggunaan antibiotik levofloksasin berdasarkan variabel yang mempengaruhi perhitungan farmakokinetik levofloksasin	43
Tabel VI.	Data parameter farmakokinetik Levofloksasin Menurut Ritschel, W.A dan Chen	43
Tabel VII.	Parameter farmakokinetik levofloksasin C^{∞}_{maks} , C^{∞}_{min} dan C^{∞}_{AV}	44
Tabel VIII.	Nilai MIC dan MTC Levofloksasin	48
Tabel IX.	Konsentrasi obat dalam plasma levofloksasin 500 mg PO 1x1 pada pasien dewasa	50
Tabel X.	Konsentrasi obat dalam plasma levofloksasin 500 mg IV bolus 1x1 pada pasien dewasa	51
Tabel XI.	Konsentrasi obat dalam plasma levofloksasin 750 mg IV bolus 1x1 pada pasien dewasa	52
Tabel XII.	Konsentrasi obat dalam plasma levofloksasin PO 500 mg 1x1 pada pasien geriatri	53
Tabel XIII.	Konsentrasi obat dalam plasma levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 pada pasien geriatri	54
Tabel XIV.	Konsentrasi obat dalam plasma levofloksasin PO 500 mg 2x1 pada pasien geriatri	56
Tabel XV.	Konsentrasi obat plasma pada jadwal pemberian levofloksasin yang tidak teratur pada kasus no. 10.....	58
Tabel XVI.	Konsentrasi obat plasma pada jadwal pemberian levofloksasin yang tidak teratur pada kasus no. 12.....	60
Tabel XVII.	Konsentrasi obat plasma pada jadwal pemberian levofloksasin yang tidak teratur pada kasus no. 26.....	61
Tabel XVIII.	Parameter <i>outcome</i> terapi pada pasien demam tifoid	62
Tabel XIX.	Parameter <i>outcome</i> terapi pada pasien ISPA	63
Tabel XX.	Efek samping yang timbul pada penggunaan levofloksasin	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Ijin Penelitian	69
Lampiran 2. Surat Selesai penelitian	70
Lampiran 3. Data Pasien di RS X Yogyakarta	71
Lampiran 4. Perhitungan parameter farmakokinetik	75
Lampiran 5. Jurnal	94



TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG LEVOFLOKSASIN PADA PASIEN DEWASA RAWAT INAP DI RS X YOGYAKARTA PERIODE JANUARI-JUNI 2010

INTISARI

Fluorokuinolon termasuk levofloksasin telah menjadi golongan antibiotik yang paling banyak diresepkan pada tahun 2002. Perhitungan secara farmakokinetik dapat digunakan untuk mengetahui hubungan antara dosis antibiotik dengan respons farmakologik antibiotik tersebut. Penelitian observasional deskriptif ini menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Bahan penelitian adalah catatan rekam medik pasien dewasa yang menjalani rawat inap yang mendapat levofloksasin dengan dosis berulang di RS X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif. Analisis dilakukan secara deskriptif terhadap variasi distribusi parameter farmakokinetik levofloksasin dan analisis terhadap *outcome* terapi, efek samping dan efek toksik berdasarkan variasi distribusi parameter farmakokinetik levofloksasin. Terdapat perbedaan parameter farmakokinetik antara levofloksasin yang diberikan melalui infus intravena dan per oral; pada pasien dewasa dan geriatri; dan antara levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur. Nilai C_{\min}^{∞} levofloksasin 1x1 masih dibawah MIC, sedangkan nilai C_{\max}^{∞} levofloksasin masih di bawah MTC. Tidak terdapat perbedaan terhadap *outcome* terapi baik pada pasien yang menerima levofloksasin yang waktu pemberiannya teratur dan tidak teratur. Terdapat efek samping yang kemungkinan timbul karena waktu pemberian levofloksasin yang tidak teratur.

Kata kunci: Levofloksasin, parameter farmakokinetik, outcome terapi, efek samping

**PHARMACOKINETICS REVIEW MULTIPLE DOSE ADMINISTRATION
OF LEVOFLOXACIN IN ADULT PATIENTS HOSPITALIZED IN THE RS X
YOGYAKARTA PERIOD JANUARY-JUNE 2010**

ABSTRACT

Fluoroquinolones, including levofloxacin had become the most commonly prescribed class of antibiotics to adults in 2002. Pharmacokinetic calculations can be used to determine the relationship between the dose of antibiotics with response pharmacological of antibiotics. This is a observational descriptive study using cross-sectional design. The material of this research were the medical records of adult patient hospitalized that was received multiple dose of levofloxacin in the RS X Yogyakarta period January-June 2010. The data collecting was done retrospectively. The analysis was done descriptively to variations of distribution pharmacokinetics levofloxacin and analysis of therapeutic effect, side effect dan toxic effect based on to variations of distribution pharmacokinetics levofloxacin. There are any difference the pharmacokinetic parameters between levofloxacin was administered via infusion and oral; in adult and geriatric patients; and between levofloxacin was given regularly and irregularly. C_{\min}^{∞} value levofloxacin given 1x1 still below MIC of levofloxacin. while the value of C_{\max}^{∞} still below MTC of levofloxacin There is no difference to the effect therapy either in patients that was received levofloxacin given regularly and irregularly. There are side effects that may arise due to timing of levofloxacin are not regular.

Key words: levofloxacin, pharmacokinetics parameter, effect therapy, side effect

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Antibiotik merupakan substansi yang dihasilkan oleh suatu mikroorganisme, yang dapat menghambat pertumbuhan organisme lain. Munculnya antibiotik sintetik, bagaimanapun dapat merubah definisi dari antibiotik yang mengacu pada substansi yang dihasilkan oleh mikroorganisme, atau dihasilkan oleh substansi zat yang mirip, dimana dengan konsentrasi yang rendah dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Antibiotik tidak efektif menangani infeksi akibat virus, jamur, atau nonbakteri lainnya, dan setiap antibiotik sangat beragam keefektifannya dalam melawan berbagai jenis bakteri⁽¹⁾.

Perkembangan obat-obat antimikroba menggambarkan salah satu kemajuan pengobatan yang paling penting, karena pengobatan efektif terhadap infeksi serius telah memperbaiki kualitas hidup dan telah memungkinkan kemajuan dalam berbagai bidang kedokteran. Hal ini merupakan suatu keuntungan bahwa kebanyakan antimikroba relatif nontoksik; namun semuanya memiliki efek samping (seperti reaksi alergi, efek toksik, atau efek pada flora bakteri yang normal) yang mungkin menyulitkan atau mengancam jiwa. Jadi sebagaimana pada semua terapi dengan obat, penilaian klinik dan penatalaksanaan menyeluruh penting untuk perawatan pasien yang optimal⁽²⁾.

Menurut Gunten, Von, et all, rumah sakit meresepkan antibiotik sedikitnya 30% untuk perawatan penyakit akut, antibiotik tersebut diresepkan sebesar 20-50% untuk pasien rawat inap dan berkontribusi terhadap munculnya resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik tersebut, dalam penelitian ini juga disebutkan terdapat ketidaktepatan persepsian antibiotik sebesar 22-65%⁽³⁾.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Antina Barger dikatakan bahwa perhitungan secara farmakokinetik dapat digunakan untuk mengetahui hubungan antara dosis antibiotik dengan aktivitas antibiotik tersebut, dengan menggunakan

penurunan model farmakokinetik memungkinkan untuk memperkirakan respons farmakologik antibiotik tersebut⁽⁴⁾.

Dalam penggunaan antibiotik, selain harus memperhatikan bakteri yang menyebabkan infeksi juga terdapat sejumlah faktor yang harus dipertimbangkan pada waktu merancang aturan dosis terapeutik yaitu umur, jenis kelamin dan rute pemberian^(4, 5). Menurut Chien, et al⁽⁶⁾, banyak obat yang profil farmakokinetiknya dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin. Dalam penelitian ini dilaporkan bahwa jika dibandingkan dengan subyek uji yang muda dan sehat, eliminasi dari ofloksasin pada pasien geriatri menjadi lebih lama.

Penggunaan antibiotik tentu diharapkan mempunyai dampak positif, akan tetapi penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan menimbulkan dampak negatif. Dampak negatif dari penggunaan antibiotik yang tidak rasional antara lain muncul dan berkembangnya bakteri yang resisten terhadap antibiotik, munculnya penyakit superinfeksi akibat resistensi bakteri, terjadinya toksisitas atau efek samping obat sehingga perawatan penderita menjadi lebih lama, biaya pengobatan menjadi lebih mahal, dan akhirnya menurunkan kualitas pelayanan kesehatan⁽⁷⁾. Penggunaan antibiotik yang rasional salah satunya harus memperhatikan dosis dan aturan penggunaan antibiotik tersebut.

Farmakologi antibiotik dibagi menjadi farmakokinetika dan farmakodinamika. Farmakodinamika antibiotik menggambarkan hubungan konsentrasi dan waktu yang diperlukan obat dalam tubuh makhluk hidup untuk menghasilkan respon antimikrobia, yaitu apakah mikrobia tereradikasi atau tidak. Sedangkan secara farmakokinetika digambarkan dari profil konsentrasi dan waktu obat dalam tubuh makhluk hidup. Berdasarkan sifat farmakodinamiknya, antibakterial dibagi menjadi *time-dependent antibiotic*, *concentration-dependent antibiotic* dan *bacteriostatic activity*. Antibiotik yang bersifat *concentration dependent* paling baik dicapai dengan dosis tinggi pada awal pemberian (*loading dose*) kemudian dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan. Sedangkan antibiotik yang bersifat *time dependent* paling baik jika interval pemberian pendek disesuaikan dengan $t_{1/2}$ antibiotik tersebut⁽⁴⁾.

Ketika berhadapan dengan pasien, dalam pemberian pengobatan harus membuat pilihan diantara berbagai macam obat yang mungkin diberikan dan membuat suatu regimen dosis yang paling baik untuk menghasilkan keuntungan yang maksimal dan toksisitas yang minimal bagi penderita⁽²⁾. Dalam memberikan antibiotik terhadap pasien harus memahami sifat farmakodinamik dari antibiotik tersebut. Jika antibiotik yang bersifat *concentration dependent* diberikan berdasarkan aturan pemberian *time dependent* maka dapat menimbulkan efek samping, toksisitas, resistensi bakteri terhadap antibiotik dan memperpanjang lama perawatan. Optimalisasi frekuensi pemberian antibiotik berdasarkan prinsip farmakodinamik dapat secara signifikan mengurangi munculnya resistensi antibiotik. Selain itu jika dilihat dari sisi farmakoekonomis juga dapat meningkatkan biaya pengobatan⁽⁷⁾.

Pada penelitian ini antibiotik yang diamati ketepatan aturan pemberiannya adalah levofloksasin, karena selain bersifat *concentration dependent*, levofloksasin menurut Ritschel (2004) memiliki $t_{1/2}$ yang cukup panjang yaitu ± 6.6 jam dan frekuensi pemberiannya 24 jam. Hasil terapi levofloksasin berhubungan erat dengan rasio AUC terhadap MIC suatu organisme, jika konsentrasi atau AUC levofloksasin terhadap MIC organisme tersebut tinggi maka dapat meningkatkan resiko terjadinya resistensi dan timbulnya superinfeksi⁽⁸⁾. Selain itu fluorokuinolon termasuk levofloksasin telah menjadi golongan antibiotik yang paling banyak diresepkan pada tahun 2002⁽⁹⁾. Alasan lainnya karena sensitivitas levofloksasin terhadap bakteri gram positif sebesar 75,56% dan gram negatif 83,33%⁽⁹⁾, hal ini menunjukkan tingkat sensitivitas bakteri terhadap levofloksasin masih cukup tinggi,

Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui parameter farmakokinetik levofloksasin terhadap perbedaan usia, rute pemberian dan pengaruh waktu pemberian levofloksasin. Selain itu, juga untuk mengetahui pengaruh waktu pemberian levofloksasin terhadap *outcome* terapi dan efek samping atau efek toksik yang muncul.

B. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perumusan masalah penelitian ini adalah

1. Apakah terdapat gambaran perbedaan nilai parameter farmakokinetik Cp^{∞}_{maks} , Cp^{∞}_{min} , dan C^{∞}_{AV} antara levofloksasin yang diberikan melalui infus intravena dan per oral; pada pasien dewasa dan geriatri; dan antara levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur?
2. Apakah terdapat pengaruh terhadap *outcome* terapi dan efek samping atau efek toksik yang muncul pada pemberian levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur?

C. TUJUAN PENELITIAN

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui gambaran perbedaan nilai parameter farmakokinetik Cp^{∞}_{maks} , Cp^{∞}_{min} , dan C^{∞}_{AV} antara levofloksasin yang diberikan melalui infus intravena dan per oral; pada pasien dewasa dan geriatri; dan antara levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur.
2. Untuk mengetahui pengaruh terhadap *outcome* terapi dan efek samping atau efek toksik yang muncul pada pemberian levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Sebagai bahan masukan bagi RS X Yogyakarta tentang tinjauan farmakokinetik dari levofloksasin dan pengaruh waktu pemberian levofloksasin terhadap *outcome* terapi dan efek samping atau efek toksik yang muncul.
2. Sebagai salah satu bahan masukan bagi RS X Yogyakarta dalam upaya meningkatkan mutu pelayanan kesehatan.
3. Meningkatkan peran farmasis dalam menjalankan *pharmaceutical care*.
4. Sebagai bahan perbandingan dan pelengkap untuk penelitian-penelitian berikutnya.

BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Antibiotik

a. Definisi

Pengertian antibiotik secara sempit adalah senyawa yang dihasilkan oleh berbagai jenis mikroorganisme (bakteri, fungi, aktinomisetes) yang menekan pertumbuhan mikroorganisme lainnya. Namun penggunaannya secara umum sering kali memperluas istilah antibiotik hingga meliputi senyawa antimikroba sintetik, seperti sulfonamide dan kuinolon⁽¹⁰⁾.

b. Klasifikasi

Secara historis menurut Goodman (2006), klasifikasi yang paling umum didasarkan pada struktur kimia dan mekanisme kerja antibiotik, yaitu⁽¹⁰⁾:

- 1) Senyawa yang menghambat sintesis dinding sel bakteri; ini meliputi penisilin dan sefalosporin yang secara struktur mirip, dan senyawa-senyawa yang tidak mirip seperti sikloserin, vankomisin, basitrasin, dan senyawa antifungi golongan azol (contohnya klotrimazol, flukonazole, dan itrakonazol).
- 2) Senyawa yang bekerja langsung pada membran sel mikroorganisme, mempengaruhi permeabilitas dan menyebabkan kebocoran senyawa-senyawa intraseluler; dalam hal ini termasuk senyawa yang bersifat detergen seperti polimiksin dan senyawa antifungi poliena nistatin serta amfoterisin B yang berikatan dengan sterol-sterol dinding sel.
- 3) Senyawa yang mempengaruhi fungsi subunit ribosom 30S atau 50S sehingga menyebabkan penghambatan sintesis protein yang reversible; obat bakteriostatik ini meliputi kloramfenikol; golongan tetrasiklin, eritromisin; klindamisin; dan pristinamisin.

- 4) Senyawa yang berikatan dengan subunit ribosom 30S dan mengubah sintesis protein, yang pada akhirnya akan mengakibatkan kematian sel; dalam hal ini termasuk aminoglikosida.
- 5) Senyawa yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat bakteri, seperti golongan rifamisin (misalnya rifampin), yang menghambat RNA polymerase, dan golongan kuinolon, yang menghambat topoisomerase
- 6) Kelompok antimetabolit, termasuk diantaranya trimetoprim dan sulfonamide, yang memblok enzim yang penting dalam metabolisme folat.
- 7) Senyawa antivirus yang terdiri atas beberapa golongan yakni:
 - (a) analog asam nukleat, seperti asiklovir atau gansiklovir, yang secara selektif menghambat DNA polymerase virus, serta zidovudine dan lamivudin yang menghambat transkriptase balik
 - (b) inhibitor transkriptase balik non-nukleosida, seperti nevirapin atau efavirenz
 - (c) inhibitor enzim-enzim esensial virus lainnya, misalnya inhibitor protease HIV atau neuraminidase influenza .

Antimikroba juga digolongkan berdasarkan kemampuan mematikan (diberikan akhiran -sidal), misalnya bakterisidal, virusidal atau hanya menghambat pertumbuhan mikroba (diberi akhiran -statika) misalnya fungistatika, bakteristatika. Contoh: golongan penisilin adalah bakterisidal, amfoterisin B adalah fungisidal, sedangkan tetrasiklin adalah bersifat bakteristatik. Untuk golongan antimikroba yang bersifat –statika maka proses penghancuran mikroba lebih mengandalkan *host defense* seperti proses fagositosis dan antibodi⁽¹¹⁾. Istilah “bakteristatik” menggambarkan suatu obat yang sewaktu-waktu menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Keberhasilan pengobatan ini sering bergantung pada partisipasi mekanisme pertahanan tubuh inang. Lebih jauh, efeknya dapat berubah: apabila obat dihilangkan, organisme akan tumbuh kembali, dan infeksi atau penyakit akan kambuh. Obat bakteristatik yang khas adalah tetrasiklin dan sulfonamid. Istilah “bakterisidal” digunakan untuk obat yang menyebabkan kematian mikroorganisme.

Obat bakterisidal yang khas adalah beta-laktam (penisilin, sefalosporin) dan aminoglikosida ⁽²⁾.

Pada infeksi yang biasanya tidak bisa dikontrol atau dihilangkan oleh mekanisme inang (misal, endokarditis infeksi), obat bakterisidal dibutuhkan untuk penyembuhan dan pengobatan dengan obat bakteriostatik menyebabkan penyakitnya kambuh kembali segera setelah obat dihentikan. Pada inang dengan daya tubuh yang cukup (imun, fagositik, dan lain-lain), efek bakteriostatik mungkin cukup melenyapkan infeksi. Walaupun demikian istilah “bakteriostatik” dan “bakterisidal” adalah relatif, bukan absolut. Kadang-kadang pengobatan jangka panjang, dengan obat-obat bakteriostatik dapat membunuh populasi bakteri tertentu (misalnya kloramfenikol dan meningokokus), sedangkan dengan obat bakterisidal mungkin gagal (misalnya, penisilin G dan enterococcus), baik in vivo dan in vitro ⁽²⁾.

Tabel I. Penggolongan antibiotik berdasarkan tempat kerjanya menurut Smith dan Aronson ⁽¹²⁾

Tempat aksi	Antibiotik
Dinding sel	Bacitrasin Sefalosporin Penisilin Vankomisin
Membrane sel (Meningkatkan permeabilitas membrane sel)	Amfoterisin B Imidazole Nystatin Polomiksin
Asam nukleat (Menghambat sintesis asam nukleat)	Aciklovir Idoxuridine Vidarabine Zidovudine
Ribosom	Aminoglikosida Kloramfenikol Klindamisin Eritromisin Linkomisin Sodium fusidat tetrasiklin
DNA	Metronidazole Nitrofurantoin Quinolun Rifampicin Sulfonamide trimetoprim

Menurut Soekarjo, dkk (2003) berdasarkan spektrum aktivitas antibakterinya antibiotik dapat dibedakan sebagai berikut⁽¹¹⁾:

- 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, rifampisin, dan sebagian besar turunan sefalosporin.
- 2) Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap bakteri gram positif, misalnya: sebagian besar turunan penisilin, seperti belzilpenisilin, penisilin G prokain, penisilin V, fenetisilin K, metikillin Na, turunan sefalosporin.
- 3) Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap bakteri gram negatif, misalnya: kolistin, sulfomisin, dan polimiksin B sulfat.
- 4) Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap *Mycobacteriae* (antituberkulosis), misalnya: streptomisin, rifampisin, kanamisin, viomisin, sikloserin dan kapreomisin.
- 5) Antibiotik yang aktif terhadap jamur (antijamur), misalnya antibiotik poilen, seperti nistatin, amfoterisin B dan kandisidin serta griseofulvin.
- 6) Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap neoplasma (antikanker), misalnya: aktinomisin, bleomisin, doksorubisin, vinkristin, siklofosamid, 5-fluorourasil.

c. Penggunaan klinis secara umum

Menurut Nelwan (2007), terdapat empat parameter farmakologis yang perlu diperhatikan dalam penggunaan antimikroba di klinik, yaitu⁽¹³⁾:

- 1) Farmakodinamik antimikroba

Ciri antibiotik yang ideal adalah bebas dari efek pada sistem atau organ pasien. Efek farmakodinamik pada kuman dapat berupa pengrusakan terhadap sintesis dinding luar (kelompok beta laktam) atau gangguan

sintesis komponen sitoplasma (kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikosida dan eritromisin) atau gangguan pada sintesis asam nukleat (kuinolon dan rifampisin). Pengetahuan mengenai mekanisme kerja akan dapat memperbaiki pemilihan obat kombinasi yang tepat agar tercapai sinergi atau potensiasi kerja terutama bilamana kombinasi yang digunakan memiliki mekanisme kerja yang berlainan. Tetapi segala sesuatu dengan sendirinya harus melalui proses pengujian dalam klinik.

2) Farmakokinetik antimikroba

Untuk antibiotik yang diberikan secara oral perlu dipastikan agar absorpsi berlangsung dengan baik sehingga konsentrasi yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan kuman dapat tercapai. Selanjutnya perlu selalu diingat bahwa tempat infeksi harus dapat dicapai oleh obat dalam konsentrasi yang cukup untuk menghambat pertumbuhan dan penyebaran kuman. Difusi obat dalam jaringan atau organ atau sel-sel tertentu sangat menentukan dalam pemilihan antimikroba .

3) Kombinasi antimikroba

Biasanya digunakan pada infeksi berat yang belum diketahui dengan jelas kuman atau kuman-kuman penyebabnya. Dalam hal ini pemberian kombinasi antimikroba ditujukan untuk mencapai spektrum antimikrobal yang seluas mungkin. Selain itu kombinasi digunakan untuk mencapai efek sinergistik dan juga untuk menghambat timbulnya resistensi terhadap obat-obat antimikroba yang digunakan.

4) Efek samping antimikroba

Efek samping dapat berupa efek toksis, alergi atau biologis. Efek samping seperti paralisis respiratorik dapat terjadi setelah instilasi neomisin, gentamisin, tobramisin, streptomisin atau amikin secara intraperitoneal atau intrapleural. Di lingkungan rumah sakit selalu dikhawatirkan penyebaran dari jenis kuman *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA). Enterokolitis yang berat memerlukan pengobatan intensif dapat

juga disebabkan oleh penggunaan antibiotik seperti klindamisin, tetrasiklin dan obat antibiotik berspektrum besar lainnya.

Untuk mengukur aktivitas antibiotik secara *in vitro* menggunakan parameter *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) dan *Minimum Bactericidal Concentration* (MBC). MIC adalah konsentrasi terendah dari antibiotik yang menghasilkan penghambatan pertumbuhan bakteri di bawah kondisi standar. Sedangkan MBC adalah konsentrasi terendah dari antibiotik yang membunuh 99,9% suatu inokulum dalam waktu tertentu⁽¹⁾.

Menurut Morse (2001), pemilihan obat antimikroba secara rasional tergantung pada hal berikut⁽¹⁴⁾:

1) Diagnosis

Diagnosis etiologi spesifik harus dirumuskan, hal ini dilakukan berdasar pertimbangan klinis. Pada sebagian besar infeksi, hubungan antara agen penyebab dan gambaran klinis tidak konstan. Oleh karena itu penting untuk mendapatkan spesimen yang tepat untuk identifikasi bakteriologi agen penyebab. Segera setelah spesimen diperoleh, terapi dapat dimulai berdasar dugaan terbaik (*best guest*). Begitu agen penyebab dapat diidentifikasi dengan prosedur laboratorium, terapi empiris segera dapat diperkirakan sesuai kepentingan. *Best guest* organisme penyebab bisa didasarkan pada pertimbangan berikut, antara lain: tempat infeksi (pneumonia, infeksi saluran urin); usia pasien (meningitis; neonatal, anak kecil, dewasa); tempat di mana infeksi diperoleh (rumah sakit atau komunitas); faktor mekanik sebagai predisposisi (intravena drip, kateter urin, respirator, paparan terhadap vektor); dan faktor predisposisi pada inang (imunodefisiensi, kortikosteroid, transplant, kemoterapi kanker, dan lain-lain)

2) Uji kepekaan

Uji kepekaan dilakukan atas indikasi berikut ini:

- a) Jika mikroorganisme yang diperlukan adalah tipe yang sering resisten terhadap antimikroba (bakteri enterik gram negatif)
- b) Jika proses infeksi kemungkinan besar menjadi fatal jika tidak diobati dengan tepat (meningitis, septisemia)
- c) Dalam infeksi tertentu di mana pembasmian organisme membutuhkan penggunaan obat yang bersifat bakterisidal secara cepat, tidak hanya bakteriostatik (infeksi endokarditis).

B. Kuinolon

a. Definisi

Kuinolon adalah analog sintetik dengan asam nalidiksat⁽¹⁴⁾. Signifikansi kuinolon relatif kecil karena penggunaan terapinya terbatas serta cepatnya perkembangan resistensi bakteri. Berdasarkan hal tersebut, diperkenalkannya senyawa yang lebih baru yaitu 4-kuinolon terfluorinasi seperti siprofloksasin (Cipro) dan ofloksasin (Floksin), menunjukkan perkembangan terapeutic yang penting, karena senyawa ini memiliki aktivitas antimikroba yang luas dan efektif pada pemberian secara oral untuk pengobatan berbagai jenis penyakit infeksi⁽¹⁰⁾.

Fluorokuinolon banyak digunakan sebagai antibakteri sintetik untuk menyaingi beta-laktam dan makrolida untuk penggunaan secara klinis. Fluorokuinolon merupakan antibiotik spektrum luas yang memiliki aktivitas melawan bakteri gram positif, gram negatif dan mikobakteri patogen serta terhadap bakteri anaerob. Absorpsi dan penetrasi fluorokuinolon cukup baik pada manusia sehingga memiliki efek terapeutic yang tinggi dalam pengobatan berbagai jenis infeksi. Profil keamanan dari fluorokuinolon juga baik, sebanding dengan beta-laktam oral⁽¹⁵⁾.

b. Mekanisme

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 kuinolon. Sebaliknya, pada banyak bakteri gram negatif (seperti *E. coli*), target 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 mekanis 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 tertutup kembali⁽¹⁰⁾.

c. Aktivitas antimikroba

Fluorokuinolon menghambat beberapa tipe bakteri, meskipun spektrum aktivitasnya beragam dari satu obat ke obat lain. Obat ini sangat kuat melawan *enterobacter*, termasuk yang resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga, spesies hemofilus, *neisseriae*, *chlamydiae*, dan lain-lain⁽¹⁴⁾. Fluorokuinolon merupakan senyawa bakterisida, konsentrasi hambat minimum fluorokuinolon untuk 90% galur-galur ini (MIC₉₀) umumnya kurang dari 0,2µg/ml. Siprofloksasin lebih aktif daripada norfloksasin (Noroxin) terhadap *P. aeruginosa*; nilai MIC₉₀ berkisar dari 0,5 hingga 6µg/ml. Fluorokuinolon juga memiliki aktivitas yang baik terhadap metisilin (MIC₉₀=0,1 sampai 2µg/ml). Beberapa bakteri intraseluler dihambat oleh fluorokuinolon pada konsentrasi yang dapat dicapai di plasma; termasuk di antaranya spesies *Chlamydia*, *Micoplasma*, *Legionella*, *Brucella*, dan *mycobacterium* (termasuk *Mycobacterium tuberculosis*). Siprofloksasin, ofloksasin (Floxin), pefloksasin dan sparfloksasin memiliki nilai MIC₉₀ dari 0,5 hingga 3µg/ml untuk *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kasasii*, dan *M. tuberculosis*; ofloksasin dan pefloksasin aktif pada model lepra pada hewan. Diperlukan konsentrasi asam nalidiksat yang mendekati 20µg/ml untuk membunuh sebagian besar basilus gram-negatif pada usus, sedangkan pada *P. aeruginosa* bersifat resisten terhadap obat ini⁽¹⁰⁾.

Resistensi terhadap kuinolon dapat timbul selama terapi melalui mutasi pada gen kromosom bakteri yang mengodekan DNA girase atau topoisomerase IV, atau

melalui transpor aktif obat tersebut keluar dari bakteri. Tidak teridentifikasi adanya aktivitas bakteri yang memodifikasi atau menginaktivasi kuinolon. Resistensi meningkat setelah diperkenalkannya senyawa-senyawa fluorokuinolon, terutama pada *Pseudomonas* dan stafilokokus. Peningkatan resistensi terhadap fluorokuinolon juga teramati pada *Clostridium jejuni*, *Salmonella*, *Neisseria gonorrhoeae* dan *S. pneumoniae*.⁽¹⁰⁾

d. Absorpsi, nasib, dan ekskresi

Setelah pemberian oral, fluorokuinolon diabsorpsi dengan baik dan didistribusi dalam cairan tubuh dan jaringan pada derajat yang beragam, tapi tidak mencapai sistem saraf pusat. Waktu paruh serum bervariasi (3-8 jam) dan dapat lebih lama pada gagal ginjal tergantung pada penggunaan obat tertentu⁽¹⁴⁾.

Kadar puncak fluorokuinolon dalam serum dicapai dalam waktu 1 hingga 3 jam pada dosis oral 400 mg, dengan kadar puncak berkisar dari 1,1 µg/ml untuk levofloksasin. Kadar norfloksasin dalam serum relatif rendah sehingga membatasi kegunaannya dalam mengobati infeksi saluran urin. Makanan tidak mengganggu absorpsi oral, tapi dapat menunda waktu tercapainya konsentrasi puncak dalam serum. Ketersediaan hayati fluorokuinolon di atas 50% untuk semua senyawa dan di atas 95% untuk beberapa di antaranya. Volume distribusi kuinolon tinggi, dengan konsentrasi kuinolon dalam urin, ginjal, paru-paru, dan jaringan prostat, feses, empedu, serta makrofag dan neutrofil lebih tinggi daripada kadarnya dalam serum. Konsentrasi kuinolon dalam cairan serebrospinal, tulang, dan cairan prostat lebih rendah daripada di dalam serum. Rute eliminasi berbeda-beda antar senyawa kuinolon. Penyesuaian dosis untuk pasien dengan insufisiensi ginjal diperlukan pada pemakaian sinoksasin, norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin dan lomefloksasin, namun tidak untuk asam nalidiksat, grepafloksasin, trovafloksasin, dan pefloksasin⁽¹⁰⁾.

C. Levofloksasin

a. Definisi

Levofloksasin adalah antibiotik sintetik dari kelas obat fluorokuinolon, dan digunakan untuk mengobati infeksi bakteri yang parah atau mengancam jiwa atau infeksi bakteri yang gagal untuk merespon kelas antibiotik lainnya⁽¹⁵⁾. Levofloksasin adalah bentuk (S)-enansiomer yang murni dari campuran resemat ofloksasin. Levofloksasin memiliki spektrum antibakteri yang luas. Levofloksasin aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif, termasuk bakteri anaerob. Selain itu, levofloksasin juga memperlihatkan aktivitas antibakteri terhadap *Chlamydia*, pneumonia dan *mycoplasma pneumonia*. Levofloksasin seringkali bersifat bakterisidal pada kadar yang sama atau sedikit lebih tinggi dari kadar hambat minimal⁽⁸⁾.

b. Mekanisme

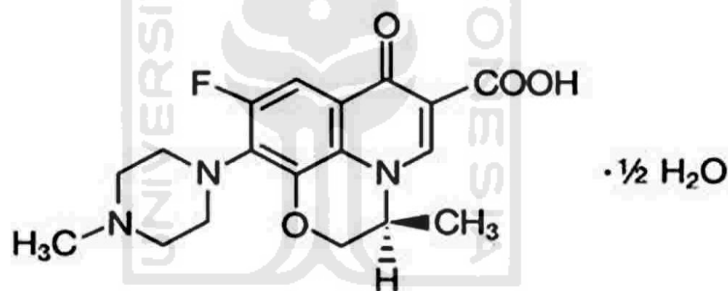
Mekanisme kerja levofloksasin yang utama adalah melalui penghambatan DNA *gyrase* bakteri (DNA topoisomerasi II dan IV), sehingga terjadi penghambatan replikasi dan transkripsi DNA, hal ini juga dapat mempengaruhi replikasi DNA manusia. Khususnya beberapa turunan dari fluoroquinolon tidak hanya menunjukkan aktivitas yang tinggi terhadap topoisomerase bakteri, tetapi juga terhadap topoisomerase eukariotik, dan merupakan racun bagi sel-sel mamalia, mekanisme kerja sitotoksik dari levofloksasin belum diketahui hingga saat ini⁽¹⁵⁾.

Levofloksasin merupakan antibiotik spektrum luas⁽¹⁵⁾. yang aktif terhadap mikroorganisme gram positif aerob seperti *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*. Dan aktif terhadap mikroorganisme gram negatif aerob, seperti *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumonia*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*⁽¹⁶⁾.

c. Sifat Fisikokimia

Secara kimia, levofloksasin merupakan kiral carboxyquinolone terfluorinasi, murni (-)-(S)-enantiomer dari ofloksasin zat obat rasemat. Nama kimia dari levofloksasin yaitu (-)-(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de]-1,4-bezoxaxine-6-carboxylic acid hemihydrates⁽¹⁵⁾.

Dalam bentuk padat, levofloksasin tidak berbau, berwarna putih kekuningan, serbuk kristal dengan titik leleh 228.6°C, bobot molekul 361. levofloksasin praktis tidak larut dalam air, tetapi larut dalam etanol dan kloroform, dan campuran etanol-air, dengan koefisien partisi (log P) octanol:air 0.6. Levofloksasin memiliki dua gugus fungsional terionisasi yaitu gugus karboksilat ($pK_{a1} = 6.05$ dan 5.70) dan kelompok piperanyzyl ($pK_{a2} = 8.22$ dan 7.90). pH levofloksasin tergantung kelarutan dengan volume 30-300 mg/mL memiliki rentang pH 1-8⁽¹⁵⁾.



Gambar 1. Struktur Levofloksasin⁽¹⁵⁾.

Seperti fluorokuinolon lainnya yang tersedia, levofloksasin berisi fluor pada posisi rantai C ke enam dari nukleus. Seperti sebagian fluorokuinolon lainnya (siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin), levofloksasin berisis grup *piperazinyl* pada posisi rantai C ke tujuh. Gugus *piperaznyl* dapat meningkatkan aktivitas levofloksasin terhadap bakteri gram negatif. Levofloksasin merupakan bentuk isomer levorotatory dari ofloksasin dan 8-128 kali aktivitasnya terhadap bakteri gram positif, sedangkan dextrorotatory sebagai isomer yang memiliki aktivitas terhadap bakteri gram negatif dan kira-kira dua kali lebih aktif daripada rasemat ofloksasin⁽¹⁵⁾.

Dalam cairan fisiologis, levofloksasin dapat ditentukan dengan High-performance Liquid Chromatography (HPLC), chemiluminescence, dan spectrofluorometric dan miscelle-enhanced spectrofluorometri⁽¹⁵⁾.

Safak⁽¹⁵⁾, mengembangkan dan melakukan validasi metode HPLC untuk penentuan kuantitatif levofloksasin dalam formulasi tablet dan injeksi. Panjang gelombang maksimal (λ_{maks}) untuk deteksi adalah 295 nm. Batas deteksi (LOD) adalah 0.14 $\mu\text{g/mL}$. Dilaporkan panjang gelombang maksimal (λ_{maks}) untuk mendeteksi levofloksasin baik di plasma dan urin dengan metode HPLC yaitu 330 nm. Metode ini linier dari 0.08 sampai 5.18 $\mu\text{g/mL}$ dalam plasma dan 23 sampai 1464 $\mu\text{g/mL}$ dalam urin.

d. Farmakokinetik dan ketersediaan hayati

Farmakokinetik dari levofloksasin bersifat linier, absorpsi levofloksasin cepat dan sempurna. Puncak konsentrasi plasma biasanya dicapai satu sampai dua jam setelah pemberian oral. Dengan dosis yang sama (mg/mg) profil konsentrasi plasma levofloksasin setelah pemberian IV serupa dan sebanding dalam level AUC dengan tablet Levaquine. Levofloksasin sebagian besar diekskresikan melalui urin dalam bentuk tidak berubah. Rata-rata $t_{1/2}$ levofloksasin sekitar enam sampai delapan jam setelah dosis tunggal secara oral atau intravena. Salah satu jalur metabolisme utama dari levofloksasin adalah glukuronidasi dan hidroksilasi. Profil konsentrasi plasma dan AUC levofloksasin setelah pemberian IV dan oral adalah serupa, sehingga pemberian parenteral dapat dipertimbangkan untuk menggantikan pemberian secara oral begitu pula sebaliknya. *Setelah pemberian dosis 500 mg sekali sehari secara multipel, konsentrasi plasma maksimum dan minimum levofloksasin berturut-turut 6,4 $\mu\text{g/mL}$ dan 0,6 $\mu\text{g/mL}$. Levofloksasin terikat pada protein serum kira-kira 24-38%. Levofloksasin didistribusikan secara cepat dan luas dalam blister fluid. Levofloksasin juga mempunyai penetrasi yang baik ke dalam jaringan paru. Kadar levofloksasin di dalam jaringan paru pada umumnya 2 sampai 5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kadar dalam plasma. Levofloksasin dimetabolisme dalam jumlah kecil dan sebagian besar diekskresi melalui urin dalam bentuk utuh dan*

sisanya melalui feses. Rata-rata waktu paruh eliminasi plasma setelah pemberian levofloksasin dosis ganda adalah 6-8 jam⁽¹⁵⁾.

Menurut Jeffrey J⁽¹⁸⁾, parameter farmakokinetik antibiotik levofloksasin dapat dihitung menggunakan rumus model kompartemen satu terbuka. Model kompartemen satu terbuka menganggap bahwa berbagai perubahan kadar obat dalam plasma menggambarkan perubahan yang sebanding dengan kadar obat dalam jaringan tetapi konsentrasi obat dalam jaringan tidak sama pada berbagai waktu⁽¹⁸⁾.

Prinsip penggunaan model kompartemen satu terbuka adalah tubuh merupakan kompartemen satu dengan volume = V_d , dengan kadar obat setiap waktu yang dinyatakan dengan C_p , fase distribusi cepat dan tak teramati. Eliminasi obat berlangsung menurut reaksi orde pertama dengan tetapan laju eliminasi (K_{el}) yang meliputi tetapan kecepatan metabolisme (k_m) dan tetapan laju ekskresi (K_e)⁽⁵⁾.

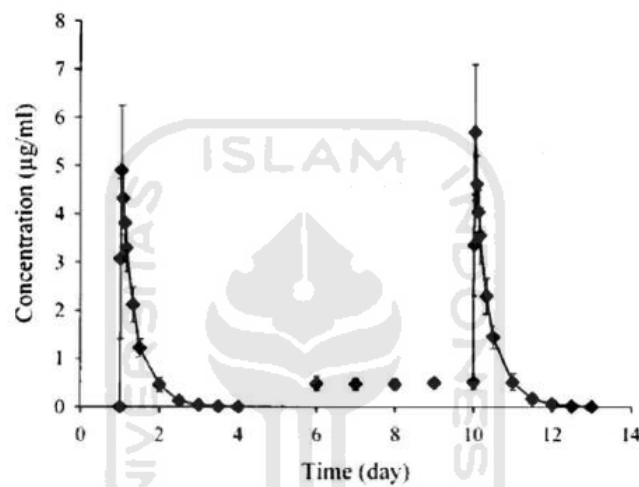
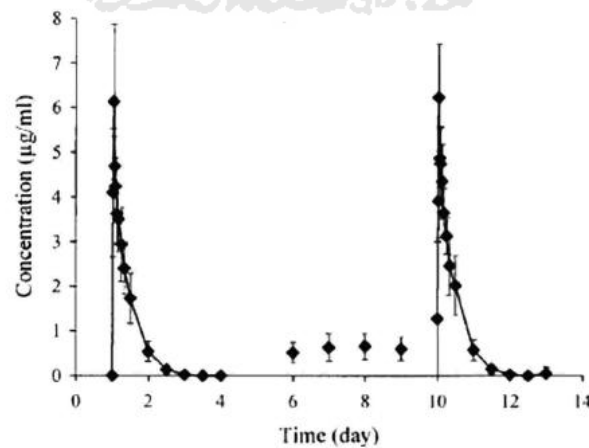
Levofloksasin secara *stereochemically* stabil dalam plasma dan urin. Levofloksasin terutama diekskresikan melalui ginjal, dengan 64-102% obat tidak berubah dalam urin dalam 48 jam pertama (500 mg per oral). Levofloksasin pada geriatri mengalami metabolisme terbatas pada hati menjadi demethyl-levofloksasin dan levofloksasin-N-oksida, dengan kurang dari 5% dari dosis yang diberikan diekskresikan dalam urin. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, penyesuaian dosis levofloksasin perlu dilakukan, waktu paruh menjadi 6 sampai 9 jam setelah dosis tunggal baik levofloksasin 500mg dan 750mg. Pada pasien tanpa gangguan fungsi ginjal, klirens tubuh dan klirens ginjal masing-masing sekitar 8-12L dan 6-8L⁽¹⁵⁾.

Tabel II. Data Parameter Farmakokinetik Levofloksasin Menurut Ritschel, W.A⁽¹⁹⁾, Safak⁽¹⁵⁾

	Vd (L)	t _{1/2} (h)	Ka (h ⁻¹)	Ke (h ⁻¹)	f	D (mg)	T (h)	MTC (mg/L)
Dewasa	96,7	6	2,14	0,315	0,99	500	24	16
Geriatri	96,7	7,6	2,14	0,315	0,99	500	24	16

Tabel III. Minimal Inhibitory Concentrations (MIC) dari Levofloksasin⁽¹⁵⁾

Mikroorganisme	MIC (mg/L)
<i>Streptococcus pneumonia</i>	1,0-2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25-0,5
<i>Haemophilus influenza</i>	0,008-0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,03-0,06
<i>Enterobacteriaceae</i>	2,0
<i>Chlamydia pneumonia</i>	0,5
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	1,0
<i>Leginella spp.</i>	0,03

**Gambar 2.** Profil farmakokinetik Levofloksasin dosis tunggal 500 mg oral⁽¹⁵⁾**Gambar 3.** Profil farmakokinetik levofloksasin dosis tunggal 500 mg IV bolus⁽¹⁵⁾

Pada tahun 2004, FDA memperbarui efek samping dari fluorokuinolon termasuk levofloksasin, yaitu *peripheral neuropathy* (kerusakan saraf ireversibel), kerusakan tendon, gangguan jantung (perpanjangan interval QT/*torsades de pointes*), *pseudomonas colitis*, *rhabdomyolysis*, *stevens-jhonson syndrome*, *erythema multiforme*, gangguan sistem saraf pusat termasuk *seizure* dan penyakit yang berhubungan dengan *clostridium difficile*, reaksi fotosensitivitas/fototoksitas, hipoglikemia berat, kerusakan ginjal, *myasthenia crisi*, pankreatitis akut, penglihatan berkurang, penglihatan ganda, *exanthema*, nyeri perut, malaise, autoimun anemia hemolitik⁽⁹⁾.

Pada pasien geriatri yang memiliki resiko *tendinopathy* terutama pasien yang menggunakan kortikosteroid, dan beberapa pasien yang diduga mengalami perpanjangan interval QT. Pasien yang diketahui mengalami perpanjangan interval, mengalami hipokalemia, atau sedang menjalani terapi lain terkait perpanjangan interval QT sebaiknya hindari penggunaan Levaquin. Reaksi hematologi (termasuk agranulositosis, trombositopenia), toksisitas pada renal mungkin dapat terjadi karena pemberian berulang/*multiple dose*⁽⁹⁾.

D. Farmakokinetik dan Farmakodinamik Antibiotik

Farmakologi antibiotik dapat dibagi menjadi farmakokinetik dan farmakodinamik. Farmakokinetik menggambarkan perjalanan obat di dalam tubuh. Sedangkan farmakodinamik menggambarkan hubungan antara konsentrasi dengan aktivitas antibiotik pada sel bakteri⁽²²⁾. Pembuangan obat baik melalui proses metabolisme maupun ekskresi sangat penting karena menentukan frekuensi pemberian antibiotik agar diperoleh efek terapi yang diinginkan. Di sisi lain, farmakodinamik menjelaskan secara rinci hubungan antara konsentrasi dengan efek pada populasi bakteri agar dihasilkan efek terapi yang maksimal⁽²⁰⁾.

a. Farmakokinetik antibiotik

Konsentrasi serum atau plasma biasanya digunakan dalam praktek klinis untuk mengevaluasi kemungkinan timbulnya toksisitas akibat dari suatu regimen dosis tertentu. Farmakokinetik melibatkan studi tentang disposisi obat dalam tubuh

dan penentuan parameter untuk distribusi, absorpsi, dan eliminasi di dalam tubuh. Perhitungan farmakokinetik yang berasal dari profil obat-waktu pada serum atau plasma, sering digunakan untuk memodifikasi sebuah regimen dosis yang akan diberikan pada pasien. Selain itu, farmakokinetik dapat diintegrasikan dengan data mikrobiologis untuk memberikan regimen antimikroba yang optimal sehingga dapat diperoleh keuntungan farmakodinamik⁽²⁰⁾.

Secara umum, menurut David (1996) parameter farmakokinetik dapat dibagi menjadi lima, yaitu⁽²⁰⁾:

1. Ikatan dengan protein plasma

Konsentrasi obat merupakan konsentrasi total antimikroba yang terikat dengan protein plasma (misalnya, albumin, glikoprotein, dan lipoprotein) dan antimikroba yang bebas. Telah kita ketahui bahwa obat bebas bertanggung jawab untuk menimbulkan efek farmakologi. Sebagian besar antimikroba tidak memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein plasma. Seftriakson, sefaporazone, dan oksasilin mudah berikatan dengan albumin, sedangkan klindamisin mudah berikatan dengan *alpha-1-glycoprotein acid*. Untuk beta-laktam seperti seftriakson, yang terutama dieliminasi oleh filtrasi glomerulus, ikatan protein yang tinggi akan memperpanjang waktu konsentrasi antimikroba di plasma sehingga konsentrasi antimikroba masih tetap di atas MIC. Oksasilin yang dieliminasi oleh tubulus, tidak dipengaruhi oleh tingginya ikatan protein plasma karena tidak mempengaruhi eliminasi obat dari tubuh⁽²⁰⁾.

2. Klirens

1) Eliminasi obat

Eliminasi obat adalah pembuangan obat yang tak dapat balik (*irreversible*) dari tubuh oleh semua rute eliminasi. Eliminasi dapat dibagi atas dua komponen utama: ekskresi dan biotransformasi⁽⁷⁾.

Ekskresi obat adalah pembuangan obat yang masih utuh. Obat-obat tidak menguap diekskresi terutama oleh ekskresi ginjal, suatu proses ketika obat melalui ginjal ke kandung kemih dan akhirnya ke dalam urin. Saluran kecil lain untuk ekskresi obat dapat mencakup ekskresi

obat ke dalam empedu, keringat, air liur, air susu (melalui menyusui) dan cairan tubuh lainnya. Obat-obat menguap seperti gas anestetik atau obat dengan penguapan yang tinggi, diekskresikan melalui paru-paru ke dalam udara yang dihembuskan.⁽²⁰⁾

Biotransformasi atau metabolisme obat adalah proses yang dengannya obat diubah secara kimiawi dalam tubuh menjadi suatu metabolit. Bitransformasi biasanya enzimatik, tetapi beberapa obat dapat secara kimiawi diubah oleh suatu proses nonenzimatik, seperti halnya hidrolisis ester⁽²⁰⁾.

2) Klirens obat

Klirens merupakan salah satu parameter farmakokinetik yang paling penting yang dapat diukur. Klirens didefinisikan sebagai volume cairan yang dibersihkan dari obat per satuan waktu. Organ utama eliminasi adalah ginjal dan hati, dan sedikit dieliminasi melalui paru dan kulit⁽²⁰⁾.

Klirens total biasa ditentukan dengan menggunakan rasio dosis dan kurva konsentrasi terhadap waktu (AUC) dari nol sampai tak terhingga:

$$CL = \text{Dose} / \text{AUC}_{0-(t)}$$

AUC dari waktu ke nol sampai terakhir dihitung dengan rumus trapesium menggunakan persamaan berikut:

$$\text{AUC} = [(C_1 + C_2) / 2] (t_2 - t_1) \quad (11).$$

3) Volume distribusi

Volume distribusi (V_d) 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⁽²⁰⁾. 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⁽⁷⁾. Volume distribusi tergantung dari sifat fisikokimia obat tersebut, terutama afinitas obat dengan protein plasma⁽¹¹⁾.

Ikatan obat dalam plasma dan jaringan sering mencegah membuat kesimpulan tentang volume sebenarnya yang ke dalamnya obat terdistribusi. Suatu pengecualian adalah apabila obat terbatas pada plasma, volume distribusi, nyata dan sebenarnya adalah sama kira-kira tiga liter pada seorang dewasa. Situasi ini hanya terjadi jika obat terikat kuat pada protein plasma dan tidak terikat dalam jaringan⁽¹²⁾.

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⁽¹²⁾.

4) Tetapan laju eliminasi

Tetapan laju eliminasi (K) adalah fraksi volume distribusi yang dibersihkan per satuan waktu⁽²¹⁾. Berbeda dengan parameter farmakokinetik yang dijelaskan sebelumnya, tetapan laju eliminasi tergantung pada volume dan nilai klirens. Dalam model satu kompartemen, hubungan ini dapat digambarkan dengan persamaan berikut:

$$K = Cl/Vd$$

Dengan asumsi model satu kompartemen, konsentrasi (C) pada tiap waktu (t) dapat dihitung dengan persamaan berikut:

$$C = C_0 (e^{-Kt}) \quad (21)$$

Di mana C_0 sama dengan konsentrasi awal pada waktu nol. Sebuah plot logaritma dari profil konsentrasi-waktu akan membentuk garis lurus dengan kemiringan yang sama dengan K dan intersept yang sama dengan C_0 ⁽²¹⁾.

5) Waktu paruh

Untuk obat yang mengikuti eliminasi orde pertama, waktu paruh ($t_{1/2}$) merupakan waktu yang dibutuhkan untuk 50% dosis dieliminasi dari tubuh. Hampir

sama dengan laju eliminasi, waktu paruh tergantung dengan parameter seperti yang dinyatakan dalam persamaan berikut:

$$T_{1/2} = 0,693/K = 0,693 (CL/Vd)$$

Seperti ditampilkan dalam persamaan di atas, perubahan waktu paruh dapat menyebabkan perubahan volume distribusi atau klirens. Parameter farmakokinetik waktu paruh berguna ketika terdapat masalah yang melibatkan periode waktu yang dibutuhkan oleh tubuh untuk mengeliminasi obat dari tubuh. Dibutuhkan satu kali waktu paruh untuk mencapai 50% *steady state*, dua kali waktu paruh untuk mencapai 75%, 3 kali waktu paruh untuk mencapai 87,5%, dan empat kali waktu paruh untuk mencapai 93,75% *steady state*. Di dalam praktek klinis, *steady state* biasanya diasumsikan terjadi setelah empat sampai lima kali waktu paruh. Obat dikatakan dieliminasi sempurna dari tubuh setelah tujuh kali waktu paruh ⁽²¹⁾.

6) Keadaan tunak (*steady state*)

Jika dosis obat berturut-turut diberikan, obat mulai terakumulasi dalam tubuh. Jumlah obat yang dieliminasi per unit waktu adalah berbanding lurus dengan jumlah obat dalam tubuh. Akumulasi berlanjut sampai kecepatan eliminasi mendekati kecepatan pemberian (kecepatan obat masuk = kecepatan obat keluar). Setelah kecepatan eliminasi obat mendekati pemberian obat, konsentrasi maksimum (puncak) dan minimum (palung = *trough*), meningkat sampai suatu keseimbangan tercapai. Setelah titik itu, tidak akan ada lagi akumulasi tambahan; konsentrasi maksimum dan minimum akan tetap konstan dengan tiap dosis berikutnya. Ketika terjadi keseimbangan ini, konsentrasi obat maksimum dan minimum adalah sama untuk tiap penambahan dosis yang diberikan, (anggap digunakan jarak waktu dosis yang sama). Apabila konsentrasi obat maksimum dan minimum untuk beberapa dosis berturut-turut adalah sama, jumlah obat yang dieliminasi adalah sama dengan regimen dosis yang diberikan. Apabila konsentrasi obat maksimum dan minimum adalah sama dengan dua atau lebih dosis berturut, keadaan mantap (*steady state*) tercapai. Dengan obat multi dosis, keadaan mantap dicapai ketika obat dari dosis pertama hampir seluruhnya dieliminasi dari

tubuh. Pada titik ini jumlah obat yang tertinggal dari dosis pertama tidak memberi kontribusi signifikan pada jumlah total obat dalam tubuh. Setelah suatu dosis tunggal, kira-kira lima waktu paruh diperlukan bagi tubuh untuk mengeliminasi jumlah obat yang setara dengan satu dosis ⁽⁷⁾.

Banyak obat diberikan dalam suatu aturan dosis ganda untuk memperpanjang aktivitas terpetik. Kadar plasma obat ini harus dipertahankan di dalam batas yang sempit untuk mencapai efektivitas klinik yang maksimal. Diantara obat-obat itu adalah antibakteri, kardiotonika, antikonvulsan dan hormon. Secara ideal suatu aturan dosis untuk tiap obat ditetapkan untuk memberi kadar plasma yang benar tanpa fluktuasi dan akumulasi obat yang berlebihan. Dalam memperhitungkan suatu aturan dosis ganda, kadar plasma yang diinginkan harus dikaitkan dengan suatu respons terpetik. Dua parameter utama yang dapat diatur dalam mengembangkan suatu aturan dosis adalah ukuran dosis obat dan frekuensi pemberian obat yakni jarak waktu antar dosis ⁽⁵⁾.

Jika suatu obat diberikan dengan dosis dan jarak pemberian dosis yang tetap, jumlah obat dalam tubuh akan naik dan kemudian *plateau* pada suatu kadar plasma rata-rata yang lebih tinggi daripada puncak C_p yang diperoleh dari dosis awal. Bila dosis kedua diberikan dalam suatu jarak waktu yang lebih pendek daripada waktu yang diperlukan untuk mengeliminasi dosis sebelumnya, maka obat terakumulasi dalam tubuh. Jika dosis kedua diberikan dalam suatu jarak waktu yang lebih panjang daripada waktu yang diperlukan untuk mengeliminasi dosis sebelumnya, obat tidak akan terakumulasi ⁽⁵⁾.

Bila dosis yang sama diberikan berulang pada frekuensi yang konstan, diperoleh kurva kadar plasma-waktu *plateau* dan suatu keadaan tunak. Pada keadaan tunak kadar obat dalam plasma berfluktuasi antara C_{maks}^{∞} dan C_{min}^{∞} . Ketika keadaan tunak tercapai, C_{maks}^{∞} dan C_{min}^{∞} adalah konstan dan tetap tidak berubah dari dosis ke dosis. C_{maks}^{∞} penting dalam menentukan keamanan obat. C_{maks} harus selalu berada di bawah konsentrasi toksik minimum C_{maks}^{∞} juga merupakan suatu petunjuk yang baik dari akumulasi obat ⁽⁷⁾.

Untuk suatu obat yang diberikan dalam dosis oral berulang, waktu yang diperlukan untuk mencapai kadar tunak bergantung pada waktu-paruh eliminasi obat, dan tidak tergantung ukuran dosis, panjangnya jarak pemberian dan jumlah dosis⁽⁷⁾.

b. Farmakodinamik antibiotik

Meskipun banyak informasi yang telah dipelajari tentang interaksi kompleks organisme dengan antimikroba pada host, tetapi teknik administrasi antimikroba yang optimal untuk memaksimalkan aktivitas dan meminimalkan toksisitas sulit dipahami. Hanya pada beberapa dekade belakangan ini, muncul data-data ilmiah yang memadai dari hewan yang terinfeksi, toksisitas, studi farmakodinamik pada manusia, dan uji klinis yang telah memungkinkan dokter untuk menetapkan teknik administrasi antimikroba yang terbaik untuk mencapai tujuan terapi yang terbaik. Telah kita ketahui bahwa, suatu antimikroba untuk menghasilkan aktivitas tertentu terhadap patogen tertentu, terlebih dulu harus menembus ke dalam sel bakteri, memenuhi konsentrasi yang dibutuhkan, dan tetap berada di dalam sel bakteri dalam jangka waktu yang cukup lama sehingga bakteri dapat dihambat. Sifat farmakodinamik atau hubungan konsentrasi dengan efek klinik (misalnya membunuh bakteri) dari suatu antimikroba, terintegrasi dengan dua bidang yang berkaitan yaitu aktivitas mikrobiologi dan farmakokinetik. Karena konsentrasi antimikroba belum dapat diukur dari tempat infeksi, parameter mikrobiologis, seperti MIC dan MBC dari antimikroba umumnya digunakan untuk menafsirkan hubungan farmakodinamik ini⁽²⁶⁾.

Farmakodinamik berhubungan dengan fluktuasi konsentrasi obat di darah dan di tempat infeksi setelah sejumlah antimikroba diberikan sampai menimbulkan efek antimikroba pada tempat infeksi dan menimbulkan efek toksik. Pengetahuan tentang karakteristik antimikroba (menghambat pertumbuhan bakteri, membunuh bakteri, dan *post antibiotic effect* (PAE)) dapat dijadikan sebagai dasar yang lebih rasional untuk menentukan regimen antibiotik yang optimal dalam hal dosis dan interval pemberian⁽²²⁾.

Menurut Levison, et all (2004), obat antimikroba dapat dibagi menjadi tiga kelompok utama berdasarkan karakteristik farmakodinamik yang mempengaruhi klirens bakteri, yaitu⁽²²⁾:

1) Antimikroba *time dependent*

Kelompok obat yang menunjukkan efek bakterisidal tergantung waktu (*time dependent*) yang sedikit berhubungan dengan konsentrasi obat di atas MIC (beta-laktam dan vankomisin). Kelompok ini memiliki aktivitas bakterisidal yang relatif lambat dan tidak memiliki PAE; durasi waktu yang melebihi MIC tergantung interval dosis dan akibatnya frekuensi pemberian obat menjadi penentu penting untuk menghasilkan efek terapi yang diinginkan⁽²²⁾.

Meningkatnya konsentrasi obat melebihi MBC tidak merubah daya bunuh antibiotik yang bersifat *time dependent*. Akibatnya, terdapat residu populasi bakteri yang relatif besar tertinggal saat konsentrasi antibiotik tersebut di bawah MBC. Setelah konsentrasi obat dibawah MIC, maka residu tersebut dapat melanjutkan pertumbuhan dengan cepat, karena antibiotik ini tidak memiliki sifat PAE. Beta-laktam memiliki pengaruh inokulum, yaitu semakin rendah kepadatan bakteri maka konsentrasi beta-laktam yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri juga semakin berkurang. Konsentrasi minimum untuk menghambat pertumbuhan bakteri dari antibiotik ini dapat menurun secara drastis di bawah standar MIC, karena jumlah bakteri semakin berkurang selama terapi antibiotik⁽²²⁾.

Efektivitas antibiotik yang bersifat *time dependent* dapat dioptimalkan dengan strategi pemberian dosis yang memaksimalkan durasi paparan obat (aktivitas bakterisidal tergantung waktu), misalnya dengan membagi dosis harian ke fraksi dosis yang lebih kecil dan diberikan dengan frekuensi yang sering atau dengan menggunakan antibiotik beta-laktam seperti seftriakson dengan waktu paruh yang panjang yaitu enam sampai delapan jam atau penggunaan infus intravena jangka panjang, atau infus intravena berulang. Regimen dosis yang efektif untuk antibiotik tergantung waktu terlihat pada konsentrasi obat pada serum yang melebihi MIC selama minimal 40% sampai 50% dari interval pemberian dosis. Untuk beta-laktam

yang memiliki ikatan dengan protein plasma yang tinggi, menggunakan presentase waktu di atas MIC untuk memprediksi efektivitas beta-laktam⁽²²⁾.

2) Antimikroba *concentration dependent*

Kelompok obat yang menunjukkan efek bakterisidal tergantung konsentrasi (*Concentration dependent*) dan dapat memperpanjang durasi PAE (aminoglikosida, fluoroquinolone, daptomycin, metronidazole, azithromycin dan ketolida). Aktivitas bakterisidal dan durasi PAE kelompok ini tergantung konsentrasi relatif antimikroba (AUC) terhadap MIC. Untuk antibiotik yang bersifat *concentration dependent*, seperti aminoglikosida dan fluoroquinolon, aktivitas bakterisidal terletak pada C_{max} . jika konsentrasi obat berkurang maka aktivitas bakterisidal juga berkurang. Dosis tinggi tidak hanya meningkatkan kecepatan reduksi bakteri, tetapi juga memperlama aktivitas bakterisidal. Durasi dari paparan konsentrasi antibiotik, menggambarkan bahwa antibiotik 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 24 jam, hal ini dilakukan untuk memaksimalkan C_{max} dan meningkatkan kenyamanan pasien serta mengurangi biaya pengobatan⁽²²⁾.

3) Antimikroba *bacteriostatic activity*

Kelompok obat-obatan yang didominasi dengan sifat bakteriostatik dan dapat memperpanjang durasi PAE (makrolida, klindamisin, streptomisin, tetrasiklin dan linezolid). Karena kelompok obat ini dapat memperpanjang PAE, maka efikasi dari obat ini sedikit tergantung terhadap waktu tetapi lebih tergantung pada konsentrasi obat yang melebihi MIC⁽²²⁾.

Makrolida (eritromisin dan klaritromisin), klindamisin, dan tetrasiklin memiliki sedikit aktivitas antibiotik yang tergantung konsentrasi, tetapi antibiotik ini dapat memperpanjang sifat PAE, sehingga memungkinkan antibiotik ini memiliki efektivitas yang lebih lama ketika konsentrasi melebihi MIC kurang dari 50% dari

interval pemberian dosis. Efek antimikroba azalide, azithromisin dan ketolida bersifat *time dependent*, yang mungkin dapat menyebabkan resistensi dari *S. pneumonia*, namun dapat terbantu dengan adanya perpanjangan konsentrasi MIC dari azithromisin pada cairan lapisan epitel⁽²²⁾.

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 konvensional dan dapat mengurangi biaya untuk obat-obatan, perlengkapan dan pemantauan⁽²⁰⁾.

E. Pengaturan Dosis Ganda

Banyak obat diberikan dalam suatu aturan dosis ganda untuk memperpanjang aktivitas terapeutik. Kadar plasma obat ini harus dipertahankan di dalam batas yang sempit untuk mencapai efektivitas klinik yang maksimal. Diantara obat-obat ini adalah antibakteri, kardiotonika, antikonvulsan dan hormon. Secara ideal suatu aturan dosis untuk tiap obat ditetapkan untuk memberikan kadar plasma yang benar tanpa fluktuasi dan akumulasi obat yang berlebihan. Dalam memperhitungkan suatu aturan dosis ganda, kadar plasma yang diinginkan harus dikaitkan dengan suatu respons terapeutik. Dua parameter utama yang dapat diatur dalam mengembangkan suatu aturan dosis adalah ukuran dosis obat dan frekuensi pemberian obat yakni jarak waktu antar dosis⁽⁵⁾.

Jika suatu obat diberikan dengan dosis dan jarak waktu pemberian dosis yang tetap, jumlah obat dalam tubuh akan naik dan kemudian plateau pada suatu kadar plasma rata-rata yang lebih tinggi daripada puncak C_p yang diperoleh dari dosis awal. Bila dosis kedua diberikan dalam suatu jarak waktu yang lebih pendek daripada waktu yang diperlukan untuk mengeliminasi dosis sebelumnya, maka obat terkumulasi dalam tubuh. Jika dosis kedua diberikan dalam suatu jarak waktu yang lebih panjang daripada waktu yang diperlukan untuk mengeliminasi dosis

sebelumnya, obat tidak akan terakumulasi. Bila dosis yang sama diberikan berulang pada frekuensi yang konstan, diperoleh kurva kadar plasma-waktu plateau dan suatu keadaan tunak. Pada keadaan tunak kadar obat dalam plasma berfluktuasi antara C_{maks} 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_{maks} dan C_{min} adalah konstan dan tetap tidak berubah dari dosis ke dosis. C_{maks} penting dalam menentukan keamanan obat. C_{maks} harus tetap berada di bawah konsentrasi toksik minimum, C_{maks} juga merupakan suatu petunjuk yang baik dari akumulasi obat. Jika pada keadaan tunak suatu obat menghasilkan C_{maks} yang sama dengan $(C_{n=1})_{maks}$ setelah pemberian dosis yang pertama, maka berarti tidak ada akumulasi obat. Jika C_{maks} lebih besar daripada $(C_{n=1})_{maks}$ maka berarti ada akumulasi obat yang bermakna⁽⁵⁾.

a. Infus intravena bolus berulang

Ada beberapa keuntungan dalam pemberian suatu obat dengan infus intravena pada laju orde nol. Pertama, dalam keadaan sakit yang kritis antibiotik dan obat-obat dapat diberikan dengan mudah melalui infuse dalam suatu botol IV bersama-sama dengan cairan IV, elektrolit-elektrolit atau bahan makanan. Kedua, laju infus dapat dengan mudah diatur sesuai kebutuhan penderita. Dan ketiga, infuse konstan mencegah fluktuasi puncak (maksimum) dan palung (minimum) kadar obat dalam darah. Parameter farmakokinetika yang biasa digunakan adalah waktu paruh ($t_{1/2}$), tetapan laju eliminasi (k), volume distribusi (Vd) dan faktor ketersediaan hayati (f). Untuk mendapatkan efek terapi yang optimal, konsentrasi obat dalam darah harus berada dalam rentang terapeutik obat. Oleh karena itu harus dilakukan perhitungan C_{AV}^{∞} , C_{min}^{∞} , C_{maks}^{∞} dan C_p dengan rumus sebagai berikut⁽⁵⁾:

$$C_{AV}^{\infty} = \frac{f \cdot Do}{k \cdot vd \cdot \tau}$$

$$C_{maks}^{\infty} = \frac{f \cdot Do}{vd(1 - e^{-k \cdot \tau})}$$

$$C_{min}^{\infty} = C_{pmax} \times e^{-k\tau}$$

$$C_p = \frac{D_o}{V_d} \left(\frac{1 - e^{-n.K.\tau}}{1 - e^{-K.\tau}} \right) e^{-K.t}$$

Nilai $C_{p_{\min}}$ dan $C_{p_{\max}}$ harus berada dalam rentang terapi obat. Jika $C_{p_{\max}}$ melebihi rentang terapi, maka dapat menyebabkan terjadinya toksisitas obat. Namun, jika $C_{p_{\min}}$ berada di bawah rentang terapi, maka obat tidak dapat menimbulkan efek (5).

b. Dosis oral ganda

Kadar tunak plasma rata-rata C_{AV} , ditentukan dengan metode yang sama dengan yang disunukan untuk injeksi IV berulang⁽¹⁹⁾.

$$C_{AV}^{\infty} = \frac{f.D_o}{k.v.d.\tau}$$

$$C_{\max}^{\infty} = \frac{F D_o}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-Kt_p}} \right) e^{-Kt_p}$$

$$C_{\min}^{\infty} = \frac{K_a F D_o}{V_d (K_a - K)} \left(\frac{1}{1 - e^{-Kt}} \right) e^{-K\tau}$$

$$C_p = \frac{F.K_a.D_o}{V_d(K - K_a)} \left\{ \frac{1 - e^{-n.k_a.\tau}}{1 - e^{-K_a.\tau}} \left| e^{-K_a.t} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-n.K.\tau}}{1 - e^{-K.\tau}} \left| e^{-K.t} \right. \right\}$$

Fluktuasi antara C_{\max} dan C_{\min} yang besar dapat berbahaya terutama pada obat-obat yang mempunyai indeks terapeutik sempit. Makin besar jumlah dosis terbagi makin kecil fluktuasi konsentrasi plasma. Sebagai contoh suatu obat dosis 500 mg diberikan setiap 6 jam akan menghasilkan harga C_{AV} yang sama bila dosis 250 mg dari obat yang sama diberikan setiap 3 jam, sedangkan fluktuasi C_{\max} dan C_{\min} untuk dosis 250 mg akan turun separuh. Pada obat-obat yang mempunyai indeks terapeutik yang sempit, jarak pemberian dosis hendaknya tidak lebih panjang daripada waktu-paruh eliminasi (5).

F. Rekam Medik

Rekam medik adalah sejarah ringkas, jelas dan akurat dari kehidupan dan kesakitan penderita, ditulis dari sudut pandang ,medic. Definisi rekam medik menurut surat Keputusan Direktur Jendral Pelayanan Medik adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas, anamnesis, pemeriksaan, diagnosis, pengibatan, tindakan dan pelayanan lain yang diberikan kepada seseorang penderita selama dirawat di rumah sakit, baik rawat jalan maupun rawat inap⁽⁷⁾.

Kegunaan rekam medik antara lain :

- 1) Digunakan sebagai dasar perencanaan dan keberlanjutan perawatan penderita
- 2) Merupakan suatu saran komunikasi antar dokter dan setiap profesi yang berkontribusi pada perawatan penderita
- 3) Melengkapi bukti dokumen terjadinya/penyebab kesakitan penderita dan penanganan/pengobatan selama tiap tinggal di rumah sakit.
- 4) Digunakan sebagai dasar untuk kaji ulang studi dan evaluasi perawatan yang diberikan kepada penderita.
- 5) Membantu perlindungan kepentingan hukum penderita, rumah sakit dan praktisi yang bertanggung jawab.
- 6) Menyediakan data untuk digunakan dalam penelitian dan pendidikan.
- 7) Sebagai dasar perhitungan biaya, dengan menggunakan data dalam rekaman medis, bagian keuangan dapat menetapkan besarnya biaya pengobatan seorang penderita⁽⁷⁾.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian observasional deskriptif ini menggunakan desain penelitian *cross sectional* dengan mengumpulkan data pasien rawat inap yang menggunakan antibiotik levofloksasin baik secara peroral maupun IV bolus dengan dosis berulang di RS X Yogyakarta pada periode Januari-Juni 2010. Data yang diambil yaitu data pasien berupa nomor rekam medik, umur, jenis kelamin, lama rawat inap, diagnosa, , dosis, frekuensi, waktu pemberian, *outcome* klinis pasien, kondisi pulang, data klinik, dan catatan efek samping dan/atau toksisitas karena levofloksasin bila ada.

B. Populasi dan Sampel

Dalam penelitian ini yang menjadi populasi target adalah pasien rawat inap dengan usia ≥ 20 tahun yang mendapat terapi antibiotik levofloksasin dosis berulang (*multiple dose*) baik peroral maupun IV bolus dengan dosis 1x1 dan 2x1 atau lebih di RS X Yogyakarta. Sedangkan populasi terjangkau dari penelitian ini adalah pasien yang dirawat inap di RS X Yogyakarta pada periode bulan Januari-Juni 2010. Dalam penelitian ini teknik sampling yang digunakan yaitu teknik kuota sampling.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu pasien rawat inap yang hanya menderita infeksi tunggal dan pasien infeksi dengan penyakit penyerta berupa penyakit metabolisme, berusia lebih dari 20 tahun yang mendapat antibiotik levofloksasin dengan dosis berulang (*multiple dose*) baik secara peroral dan IV bolus. Sedangkan kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu pasien yang mengalami perubahan rute pemberian levofloksasin dari IV bolus menjadi peroral, pasien yang tidak terdapat catatan *outcome* nya di dalam catatan perawat, tidak terdapat dosis antibiotik, tidak terdapat frekuensi pemberian antibiotik.

C. Waktu dan Tempat penelitian

Penelitian dimulai pada bulan 30 Juni- 20 Agustus 2011 di RS X Yogyakarta.

D. Bahan dan Alat yang Digunakan

Bahan yang digunakan adalah seluruh kartu rekam medik pasien dewasa yang mendapat antibiotik levofloksasin baik secara per oral dan IV bolus di instalasi Rawat inap RS X Yogyakarta antara bulan Januari-Juni 2010.

E. Batasan Operasional Variabel

Untuk memperoleh keseragaman pengertian, berdasarkan teori-teori yang telah dipaparkan sebelumnya maka disusunlah batasan-batasan variabel operasional yang digunakan dalam penelitian ini. Adapun batasan operasional dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Subyek penelitian adalah semua pasien dengan usia lebih dari 20 tahun yang menjalani rawat inap yang mendapat dosis berulang antibiotik levofloksasin.
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 untuk pasien.
4. Durasi adalah lamanya (hari) pasien menerima obat antibiotik mulai awal pemberian obat sampai obat dihentikan atau diganti selama pasien menjalani rawat inap.
5. Cp^{∞}_{maks} adalah konsentrasi maksimum obat dalam darah pada keadaan tunak.
6. Cp^{∞}_{min} adalah konsentrasi minimum obat dalam darah pada keadaan tunak.
7. Rentang terapi adalah (*therapeutic range*) adalah rentang konsentrasi obat dalam darah yang dapat memberikan terapi yang optimal.
8. Penyakit metabolisme adalah suatu gangguan atau penyakit yang mengganggu proses metabolisme normal, yaitu terjadi abnormalitas pada proses perubahan makanan menjadi energi pada tingkat sel.

9. Efek terapeutik adalah hasil penanganan medis yang sesuai dengan apa yang diinginkan, setakar dengan tujuan pengobatan, baik yang telah diperkirakan maupun tidak diperkirakan.
10. Efek samping merupakan setiap efek yang tidak dikehendaki yang merugikan atau membahayakan pasien dari suatu pengobatan.
11. Efek toksik merupakan efek yang timbul karena penggunaan dosis yang berlebih atau penggunaan pada jangka waktu yang lama sehingga terjadi akumulasi dalam darah.
12. Menurut WHO rentang usia orang muda dan dewasa adalah 20-59 tahun.
13. Menurut WHO kategori orang tua adalah ≥ 60 tahun.

F. Pengumpulan Data

Penelitian dimulai dari tahap perijinan pengambilan data. Pertama kali yang dilakukan adalah mengajukan permohonan surat pengantar melakukan penelitian skripsi dari fakultas, kemudian disertai dengan proposal yang telah dibuat dan disetujui oleh dosen pembimbing, surat pengantar diserahkan kepada pihak RS X Yogyakarta untuk mendapatkan ijin pengambilan data rekam medik. Setelah mendapatkan ijin dari pihak RS X Yogyakarta untuk pengambilan data, maka peneliti melakukan penelitian Juli-Agustus 2011.

Pada saat pengambilan data, pertama kali mencatat nomer rekam medik pasien yang diambil dari daftar registrasi rawat inap RS X Yogyakarta, nomer rekam medik yang dicatat adalah nomer rekam medik pasien yang mendapat terapi antibiotik levofloksasin, data pasien, tanggal masuk dan keluar rumah sakit, diagnosa, gejala, dosis, frekuensi pemberian, *outcome* klinis pasien, obat lain yang diberikan, dan catatan efek samping dan/atau toksisitas karena levofloksasin bila ada.

Sampel yang dipilih merupakan pasien dewasa yang menjalani rawat inap yang mendapat antibiotik levofloksasin dengan dosis berulang (*multiple dose*). Dari hasil pengamatan rekam medis didapatkan 33 pasien yang mendapat antibiotik levofloksasin, tetapi hanya 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini,

karena usia 2 pasien lainnya masih di bawah 20 tahun dan 1 pasien mengalami perubahan rute pemberian levofloksasin dari IV bolus menjadi per oral.

G. Pengolahan dan Analisis Data

Pada penelitian ini analisa data yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Analisis profil karakteristik pasien. Hasil ditampilkan dalam bentuk prosentase, dan grafik dari data yang didapat. Data berupa distribusi pasien berdasar jenis kelamin, umur, dan diagnosa penyakit.
2. Analisis nilai parameter farmakokinetik C_{maks}^{∞} , C_{min}^{∞} , dan C_{AV}^{∞} antara levofloksasin yang diberikan melalui IV bolus dan per oral.

Analisis nilai parameter farmakokinetik C_{maks}^{∞} , C_{min}^{∞} , dan C_{AV}^{∞} antara levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur.

Analisis nilai parameter farmakokinetik C_{maks}^{∞} , C_{min}^{∞} , dan C_{AV}^{∞} antara levofloksasin yang diberikan pada pasien dewasa dan geriatri.

Analisis gambaran farmakokinetik antibiotik levofloksasin dengan menghitung parameter farmakokinetik C_{maks}^{∞} , C_{min}^{∞} obat untuk dihubungkan dengan MIC dan MTC dari masing-masing bakteri penyebab infeksi, dengan rumus berikut ini:

- Pemberian IV

$$C_{AV}^{\infty} = \frac{D_{av}}{V_d} \quad (5)$$

$$C_{maks}^{\infty} = \frac{D_{maks}}{V_d} \quad (5)$$

$$C_{min}^{\infty} = \frac{D_{min}}{V_d} \quad (5)$$

$$C_p = \frac{D_0}{V_d} \left(\frac{1 - e^{-n \cdot K \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \right) e^{-K \cdot t} \quad (5)$$

- Pemberian oral

$$C_{AV}^{\infty} = \frac{f \cdot D_o}{K \cdot v_d \cdot \tau} \quad (5)$$

$$C_{\text{maks}}^{\infty} = \frac{F D_o}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-Kt_p}} \right) e^{-Kt_p} \quad (5)$$

$$C_{\text{min}}^{\infty} = \frac{K a F D_o}{V_d (K a - K)} \left(\frac{1}{1 - e^{-Kt}} \right) e^{-Kt} \quad (5)$$

$$t_p = \frac{1}{K a - K} \ln \frac{K a (1 - e^{-Kt})}{K (1 - e^{-K a t})} \quad (5)$$

3. Analisis pengaruh aturan dosis levofloksasin terhadap *outcome* terapi dengan mengamati parameter *outcome* terapi yang didapatkan dari data rekam medik yaitu lama perawatan dan kondisi pulang yang dihubungkan dengan hasil perhitungan nilai parameter farmakokinetik levofloksasin yang diberikan secara teratur maupun tidak teratur.

Analisis pengaruh aturan dosis levofloksasin terhadap kejadian efek samping atau efek toksik yang muncul yang dihubungkan dengan hasil perhitungan nilai parameter farmakokinetik levofloksasin yang diberikan secara teratur maupun tidak teratur.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran perbedaan nilai parameter farmakokinetik C_{maks}^{∞} , C_{min}^{∞} , dan C_{AV}^{∞} antara levofloksasin yang diberikan secara IV bolus dan per oral; pada pasien dewasa dan geriatri; dan antara levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur. Serta, untuk mengetahui pengaruh terhadap *outcome* terapi dan efek samping atau efek toksik yang muncul pada pemberian levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur pada pasien rawat inap dewasa di RS X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010.

Dari hasil penelusuran rekam medis didapatkan 33 pasien yang mendapat antibiotik levofloksasin, dari ke 33 data rekam medis tersebut terdapat 30 data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini.

Secara umum hasil penelitian ini akan disajikan dalam beberapa kategori, antara lain yaitu gambaran karakteristik pasien berupa jenis kelamin dan umur, gambaran diagnosis penyakit, gambaran diagnosis penyakit penyerta dan gambaran penggunaan obat lain dan karakteristik penggunaan levofloksasin. Evaluasi distribusi parameter farmakokinetik levofloksasin dan kajian pengaruh terhadap *outcome* terapi dan efek samping atau efek toksik yang muncul pada pemberian levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur.

A. Karakteristik Pasien

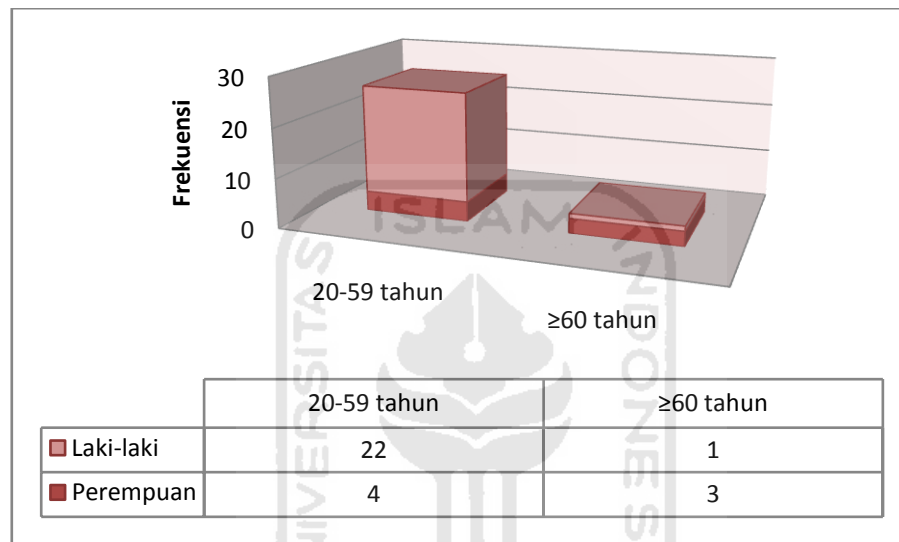
Dari 30 pasien dewasa yang di rawat di Instalasi Rawat Inap RS X Yogyakarta yang mendapat antibiotik levofloksasin selama periode bulan Januari-Juni 2010 didapatkan hasil sebagai berikut:

1. Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Umur

World Health Organisation (WHO) menganjurkan pembagian umur berdasarkan tingkat kedewasaannya sebagai berikut:

- a. Bayi dan anak-anak, umur 0 sampai 19 tahun.
- b. Orang muda dan dewasa, umur 20-59 tahun.
- c. Orang tua, umur 60 tahun ke atas.

Berdasarkan rentang umur di atas, dari 30 pasien yang dirawat di instalasi rawat inap dapat diklasifikasikan lagi menjadi dua golongan umur, yaitu orang muda dan dewasa (umur 20-59 tahun), dan orang tua (umur ≥ 60 tahun). Bayi dan anak-anak tidak dimasukkan karena pada penelitian ini pasien bayi dan anak-anak tidak diikutsertakan dalam kriteria inklusi pengambilan data. Pengelompokan usia ini dilakukan untuk mengetahui rentang umur pasien yang mendapat antibiotik levofloksasin. Dan berikut hasil pengelompokan umur dan jenis kelaminnya:

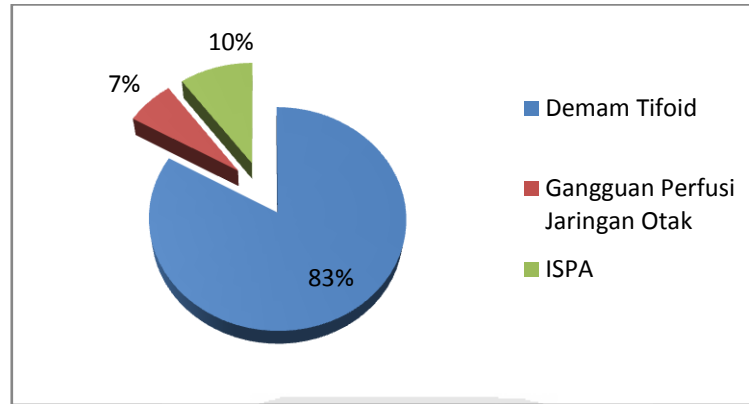


Gambar 4. Distribusi pasien dewasa dan geriatri yang menerima antibiotik levofloksasin di Instalasi Rawat Inap RS X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010 berdasarkan rentang umur dan jenis kelamin

Frekuensi umur terbesar dari pasien rawat inap di RS X Yogyakarta yang menerima antibiotik Levofloksasin pada kisaran umur 20 – 59 tahun yaitu 26 pasien (86,7%). Sedangkan pada rentang umur ≥ 60 tahun memiliki presentase 13,3% (4 pasien). Dari gambar di atas presentase pasien laki-laki dan perempuan yaitu 76,7% laki-laki atau sebanyak 22 pasien dan 23,3% perempuan atau sebanyak 9 pasien. Menurut Chien⁽⁸⁾, peresepan levofloksasin untuk laki-laki dan perempuan tidak perlu dibedakan karena berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Chien,⁽⁸⁾ profil farmakokinetik levofloksasin pada laki-laki dan perempuan tidak berbeda signifikan.

2. Distribusi pasien berdasarkan diagnosis penyakit

Dari 30 data yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, berikut distribusi diagnosis pasien yang mendapat antibiotik levofloksasin :



Gambar 5. Distribusi pasien dewasa yang menerima antibiotik levofloksasin di Instalasi Rawat Inap RS X Yogyakarta berdasarkan diagnosis penyakit

Dari gambar 5, dapat dilihat bahwa antibiotik levofloksasin banyak diresepkan untuk pasien yang menderita demam tifoid yaitu sebesar 83% (25 pasien), kemudian pasien yang menderita ISPA sebesar 7% (3 pasien) dan pasien yang menderita gangguan perfusi jaringan otak sebesar 10% (2 pasien).

Menurut Nelwan, et al⁽²³⁾, bakteri penyebab demam tifoid adalah *Salmonella enteric* serotype Typhi atau Paratyphi yang termasuk bakteri gram negatif. Sedangkan menurut *Acute Respiratory Tract Infection Guideline Summary*⁽²⁴⁾, lebih dari 15% kasus ISPA disebabkan oleh bakteri *streptococcus* yang merupakan bakteri gram positif, selain itu ISPA juga banyak disebabkan karena bakteri *Haemophilus Influenzae* yang merupakan bakteri gram negatif⁽²⁴⁾, sedangkan pada gangguan perfusi jaringan otak, kemungkinan pemberian levofloksasin diberikan sebagai upaya pencegahan timbulnya meningitis, menurut Scotton,⁽²⁵⁾ bakteri penyebab meningitis yaitu *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, dan *Escherichia coli* yang termasuk bakteri gram negatif, sehingga penggunaan levofloksasin di RS X Yogyakarta berdasarkan jenis bakterinya telah tepat.

Berdasarkan *Guideline* pengobatan demam tifoid yang dikeluarkan WHO, antibiotik golongan fluorokuinolon termasuk levofloksasin merupakan pengobatan

lini pertama untuk demam tifoid⁽²⁶⁾. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Nelwan⁽²³⁾, efikasi dan keamanan antibiotik levofloksasin untuk demam tifoid cukup baik dibandingkan antibiotik golongan kuinolon lainnya seperti siprofloksasin, ofloksasin dan pefloksasin. Dalam penelitian ini, didapatkan hasil antibiotik levofloksasin menghasilkan penurunan suhu ke suhu normal dalam waktu 2,5 hari, sedangkan antibiotik golongan kuinolon lainnya membutuhkan waktu sampai 3 hari untuk menurunkan suhu ke suhu normal. Oleh karena itu, mungkin ini menjadi penyebab tingginya presentase penggunaan levofloksasin di RS X Yogyakarta untuk mengatasi demam tifoid yaitu 83%.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Drosos,⁽¹⁷⁾ kemampuan mengeradikasi patogen dan keamanan antara antibiotik golongan quinolon dan beta-laktam tidak berbeda secara signifikan untuk terapi sinusitis akut. Pada penelitian lainnya, dinyatakan bahwa levofloksasin sama efektifnya dengan cefotaksim yang dikombinasikan dengan ofloksasin untuk terapi *community acquired pneumonia* (CAP) yang dirawat di ICU tanpa bantuan *vasopressor*⁽²⁷⁾. Selain itu, terdapat penelitian yang menemukan resistensi bakteri *Streptococcus pneumonia* terhadap antibiotik levofloksasin pada pasien *community acquired pneumonia* (CAP)⁽²⁸⁾. Oleh karena itu, mungkin ini merupakan salah satu penyebab kecilnya persentase penggunaan antibiotik levofloksasin untuk ISPA di RS X yaitu sebesar 10%.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Scotton,⁽²⁵⁾ kemampuan levofloksasin untuk menembus sawar darah otak cukup baik sehingga levofloksasin dapat digunakan untuk mengobati meningitis yang disebabkan oleh *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *E. coli* dan *Enterobacteriaceae* lainnya.

3. Karakteristik Berdasarkan Diagnosa Penyakit Penyerta

Data hasil penelitian menunjukkan pasien yang menerima antibiotik levofloksasin di instalasi rawat inap RS X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010 juga mengalami penyakit penyerta. Penyakit penyerta yang dimaksudkan dalam penelitian ini adalah penyakit metabolik. Penyakit penyerta merupakan salah satu faktor yang dipertimbangkan dalam memberikan pengobatan antibiotik levofloksasin, karena

penyakit metabolik dapat mempengaruhi konsentrasi antibiotik levofloksasin dalam darah.

Berdasarkan hasil analisis data, hanya terdapat satu penyakit penyerta yang menyertai diagnosis primer, yaitu diabetes mellitus (DM). Dignosis primer dari data yang didapat adalah demam tifoid. Diabetes mellitus dapat mempengaruhi kadar obat dalam darah yang mencapai reseptor, terutama bagi pasien DM yang telah mengalami komplikasi kronis berupa nefropati diabetik. Pada pasien nefropati diabetik terdapat kebocoran selaput penyaring darah. Sebagaimana diketahui, ginjal terdiri dari jutaan unit penyaring (glomerulus), kadar gula darah yang tinggi secara perlahan akan merusak selaput penyaring ini. Gula yang tinggi dalam darah akan bereaksi dengan protein sehingga mengubah struktur dan fungsi sel, termasuk membran basal glomerulus. Akibatnya, penghalang protein rusak dan terjadi kebocoran protein ke urine (albuminuria), sehingga kadar protein plasma rendah. Oleh karena itu kadar obat yang berikatan dengan protein plasma akan menurun sehingga akan meningkatkan konsentrasi obat bebas dalam darah dan mengakibatkan meningkatnya konsentrasi obat yang berikatan dengan reseptornya dan dapat menyebabkan toksisitas.

4. Gambaran Penggunaan Obat Lain

Berikut adalah gambaran obat lain yang diberikan bersama antibiotik levofloksasin :

Tabel IV. Obat lain yang digunakan bersama dengan antibiotik levofloksasin pada pasien dewasa di Instalasi Rawat Inap RS X Yogyakarta Periode Januari-Juni 2010

Obat	Jumlah	Persentase (%)
ACEi	1	1,78
Analgetik-antipiretik	5	8,93
Antasid	7	12,5
Anti diabetes	1	1,78
Antiemetik	3	5,36
Antikoagulan	1	1,78
Anti konvulsan	2	3,57
Antimalaria	2	3,57
Digesif	1	1,78
Diuretik	1	1,78
Kloramfenikol	1	1,78
Kortikosteroid	4	7,16
Kuinolon	1	1,78
Laksatif	1	1,78
Multivitamin dan suplemen	6	10,72
NSAID	6	10,71
Obat batuk & influenza	6	10,72
Obat migrain	1	1,78
Nootropik & neurotonik	1	1,78
Peripheral vasodilator	1	1,78
Sefalosporin	4	7,16
Total	56	100

Berdasarkan hasil analisis data, tidak terdapat interaksi obat yang mempengaruhi konsentrasi levofloksasin dalam darah seperti interaksi yang menyebabkan peningkatan atau penurunan absorpsi levofloksasin ke sirkulasi sistemik.

5. Karakteristik Penggunaan Levofloksasin

Berikut adalah karakteristik penggunaan antibiotik levofloksasin berdasarkan variabel yang mempengaruhi perhitungan farmakokinetik levofloksasin :

Tabel V. Karakteristik penggunaan antibiotik levofloksasin berdasarkan variabel yang mempengaruhi perhitungan farmakokinetik levofloksasin

Dosis (mg)	Frekuensi	Rute Pemberian	Waktu Pemberian	Umur (tahun)	Jumlah Pasien	No. Kasus	Presentase (%)
500	1x1 (tiap24 jam)	PO	Teratur*	20-59	14	1,2,4,8,9,11,18,19,20,21,22,23,28,29	45,8
500	1x1 (tiap24 jam)	PO	Teratur*	≥60	2	3,6	6,7
500	2x1 (tiap12 jam)	PO	Teratur	≥60	1	25	3
500	1x1 (tiap24 jam)	IV bolus	Teratur	20-59	8	5,7,13,14,15,17,24,30	26,7
500	1x1 (tiap24 jam)	IV bolus	Tidak teratur	20-59	2	10,12	6,8
500	1x1 (tiap24 jam)	IV bolus	Teratur	≥60	1	16	3,5
750	1x1 (tiap24 jam)	IV bolus	Teratur	20-59	1	27	3,5
750	1x1 (tiap24 jam)	IV bolus	Tidak teratur	20-59	1	26	3,5

*ket : teratur = jadwal pemberian levofloksasin 1x1 tiap 24 jam; 2x1 tiap 12 jam
tidak teratur = jadwal pemberian levofloksasin baik 1x1 dan 2x1 waktunya tidak teratur

B. Variasi Distribusi Parameter Farmakokinetik Levofloksasin

Perhitungan parameter farmakokinetik levofloksasin menggunakan nilai parameter dibawah ini:

Tabel VI. Data Parameter Farmakokinetik Levofloksasin Menurut Ritschel, W.A⁽¹⁹⁾, Safak⁽¹⁵⁾

	Vd (L)	t _{1/2} (h)	Ka (h ⁻¹)	f	D (mg)	T (h)
Dewasa	72	6	2,14	0,99	500	24
Geriatric	72	7,6	2,14	0,99	500	24

Nilai Vd pada perhitungan parameter farmakokinetik C_{maks}^{∞} , C_{min}^{∞} , C_{AV}^{∞} , dan Cp didapatkan dari perhitungan berat badan rata-rata orang Indonesia yaitu 63 kg dengan volume distribusi levofloksasin 1,13 L/kg⁽¹⁵⁾. Dalam perhitungan volume distribusi digunakan berat badan rata-rata karena dalam data rekam medik tidak ditemukan data berat badan pasien.

1. Distribusi Parameter C^{∞}_{maks} , C^{∞}_{min} , C^{∞}_{AV}

a. Berdasarkan Rute Pemberian dan Usia Pasien

Berdasarkan hasil penelusuran rekam medis, terdapat dua rute pemberian antibiotik levofloksasin, yaitu secara per oral dan IV bolus, terdapat 15 pasien dewasa (58%) yang mendapat levofloksasin secara per oral dan 11 pasien dewasa (42%) yang mendapat levofloksasin secara IV bolus. Sedangkan pada pasien geriatri terdapat 3 pasien (75%) yang mendapat levofloksasin secara per oral dan 1 pasien (25%) yang mendapat levofloksasin secara IV bolus.

Tabel VII. Parameter farmakokinetik levofloksasin C^{∞}_{maks} , C^{∞}_{min} , C^{∞}_{AV}

	Frekuensi	C^{∞}_{maks} (mg/L)	C^{∞}_{min} (mg/L)	C^{∞}_{AV} (mg/L)
PO 500 mg dewasa	1x1	6,17	0,5	2,5
PO 500 mg geriatri	1x1	6,81	0,9	3,15
PO 500 mg geriatri	2x1	9,17	3,62	6,3
IV 500 mg dewasa	1x1	7,38	0,44	2,5
IV 500 mg geriatri	1x1	7,82	0,87	3,15
IV 750 mg dewasa	1x1	11,08	0,66	3,74

Berdasarkan tabel VII, dapat dilihat bahwa konsentrasi maksimum (C^{∞}_{maks}) dari levofloksasin yang diberikan secara IV bolus lebih tinggi daripada levofloksasin yang diberikan secara per oral, karena pada levofloksasin yang diberikan secara IV bolus tidak mengalami proses absorpsi dan tidak mengalami *first pass effect* seperti pada levofloksasin tablet yang harus mengalami proses absorpsi dan mengalami metabolisme di hati sehingga konsentrasi obat di dalam darah lebih rendah daripada levofloksasin yang diberikan secara IV bolus. C^{∞}_{maks} merupakan kadar tertinggi yang terukur dalam plasma. Nilai ini merupakan hasil dari proses absorpsi, distribusi dan eliminasi, dengan pengertian bahwa pada saat mencapai puncak, proses-proses absorpsi, distribusi dan eliminasi berada dalam keadaan seimbang. Selain itu, nilai C^{∞}_{maks} ini umumnya juga digunakan sebagai tolak ukur, apakah dosis yang diberikan cenderung memberikan efek toksik atau tidak.

Selain itu, berdasarkan perhitungan parameter farmakokinetik baik levofloksasin per oral dan IV bolus dengan dosis 500 mg pada pasien dewasa dan geriatri memiliki kadar tunak yang sama yaitu masing-masing 2,5 mg/L dan 3,15mg/L, hal ini disebabkan karena baik levofloksasin yang diberikan secara per oral dan IV bolus memiliki waktu paruh yang sama yaitu 6 jam pada pasien dewasa dan 7,6 jam pada pasien geriatri, sedangkan pada levofloksasin yang diberikan secara IV bolus dengan dosis 750 mg memiliki kadar tunak yang lebih tinggi karena diberikan dalam dosis yang lebih tinggi, tetapi waktu yang diperlukan untuk mencapai kadar tunak sama dengan levofloksasin 500 mg.

Berdasarkan perhitungan parameter farmakokinetik C^{∞}_{maks} , C^{∞}_{min} , dan C^{∞}_{AV} berdasarkan usia pasien, dapat dilihat pada pasien geriatri baik yang mendapat levofloksasin secara per oral dan IV bolus memiliki nilai farmakokinetik yang lebih tinggi daripada pasien dewasa, karena pada pasien geriatri memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibanding waktu paruh bagi pasien dewasa yaitu 7,6 jam. Dalam pemberian obat pada pasien geriatri perlu memperhatikan beberapa hal antara lain pengaturan dosis, kemungkinan timbulnya interaksi obat karena biasanya pasien geriatri mengidap berbagai penyakit sehingga pemberian obat sering polifarmasi. Menurut Safak⁽¹⁵⁾, levofloksasin terikat dengan protein plasma sebanyak 24-38% terutama dengan albumin. Pada proses distribusi obat, ikatan protein plasma dan aliran darah organ akan mengalami perubahan seiring dengan bertambahnya usia, selain itu jumlah albumin plasma pada geriatri berkurang sehingga jumlah obat bebas dalam plasma meningkat dan dapat meningkatkan resiko toksisitas. Tetapi perubahan yang paling berarti saat memasuki usia lanjut adalah berkurangnya fungsi ginjal dan menurunnya klirens kreatinin, walaupun tidak terdapat penyakit ginjal atau kadar kreatinin-nya normal, hal ini menyebabkan ekskresi obat berkurang, sehingga memperpanjang intensitas kerja obat tersebut. Oleh karena itu sebaiknya perlu dilakukan perhitungan dosis yang berbeda bagi pasien geriatri karena faktor-faktor di atas.

b. Berdasarkan Frekuensi Pemberian

Optimalisasi peresepan antibiotik levofloksasin dibutuhkan untuk meningkatkan hasil klinis levofloksasin dalam mengeradikasi bakteri dan dalam mengurangi perkembangan resistensi bakteri terhadap levofloksasin. Peresepan antibiotik levofloksasin yang bersifat *concentration dependent* paling baik diberikan dalam bentuk 1x1, karena aktivitas bakterisidal antibiotik ini terletak pada C_{maks} . Selain itu, levofloksasin diresepkan dalam dosis 1x1 (tiap 24 jam) karena levofloksasin memiliki sifat *Post Antibiotic Effect* (PAE), yaitu ketika konsentrasi levofloksasin telah dibawah MIC, levofloksasin tetap memiliki efek menekan pertumbuhan bakteri. Sehingga dikhawatirkan ketika levofloksasin diberikan dalam dosis berulang akan terjadi akumulasi dalam darah dan dapat menimbulkan efek toksik. Pada penelitian ini dilakukan perhitungan parameter farmakokinetik C_{maks}^{∞} , C_{min}^{∞} , C_{AV}^{∞} antara levofloksasin yang diberikan 1x1 dan 2x1, hal ini dilakukan untuk mengetahui apakah levofloksasin yang diberikan 2x1 masih berada di dalam rentang terapi atau tidak.

Berdasarkan hasil analisis rekam medik didapatkan peresepan levofloksasin dalam bentuk dosis berulang. Untuk mengetahui pengaruh peresepan dalam bentuk dosis tunggal maupun dosis berulang terhadap konsentrasi levofloksasin di dalam darah, maka dilakukan perhitungan secara farmakokinetik. Parameter farmakokinetik yang dapat menggambarkan konsentrasi obat dalam darah adalah C_{maks}^{∞} , C_{min}^{∞} , C_{AV}^{∞} dan C_p , parameter C_p disini merupakan konsentrasi obat dalam plasma yang dihitung tiap satuan waktu yang ditentukan setelah pemberian dosis levofloksasin. Menurut Jeffrey, J⁽¹⁸⁾, perhitungan parameter farmakokinetika levofloksasin mengikuti model kompartemen satu terbuka. Oleh karena itu, perhitungan parameter farmakokinetika levofloksasin menggunakan rumus model kompartemen satu terbuka.

Berdasarkan hasil analisis data rekam medik, terdapat dua aturan pemberian antibiotik levofloksasin yaitu 1x1 dan 2x1. Dari 30 pasien hanya terdapat 1 pasien geriatri (3,3%) yang mendapat antibiotik levofloksasin dua kali sehari secara peroral dengan dosis 500 mg. Dalam peresepan, antibiotik diberikan dalam bentuk dosis berulang (*multiple dose*) untuk memperpanjang aktivitas terapeutik, karena kadar obat

dalam plasma harus dipertahankan untuk mencapai efektifitas klinis yang optimal, dan untuk mencegah timbulnya resistensi bakteri yang belum tereradikasi pada pemberian dosis sebelumnya.

Pada pemberian levofloksasin 1x1 dan 2x1 pada frekuensi yang konstan, diperoleh kurva kadar plasma-waktu dalam keadaan tunak . Pada saat keadaan tunak, C^{∞}_{maks} dan C^{∞}_{min} konstan dan tetap tidak berubah dari dosis ke dosis.

Dalam penelitian ini, tujuan dilakukan perhitungan parameter levofloksasin pada pemberian 1x1 dan 2x1 yaitu untuk mengetahui apakah nilai Cp^{∞}_{max} dan Cp^{∞}_{min} levofloksasin yang diberikan dengan aturan 2x1 masih berada pada rentang terapeutik levofloksasin atau tidak.

Nilai C^{∞}_{maks} dari levofloksasin yang diberikan dua kali sehari lebih tinggi daripada levofloksasin yang diberikan satu kali sehari, karena pada pemberian dosis ke dua, dosis yang diberikan sebelumnya belum semua dieliminasi sehingga terjadi peningkatan konsentrasi obat dalam darah atau akumulasi obat. Akumulasi obat dalam darah dapat menyebabkan meningkatnya konsentrasi puncak dalam darah melebihi MTC antibiotik tersebut sehingga menimbulkan efek toksik. Tetapi perlu diperhatikan, pada kasus ini pemberian levofloksasin dosis berulang diberikan pada geriatri yang memiliki resiko disfungsi organ metabolisme seperti disfungsi hati, pada pasien dengan disfungsi hati proses metabolisme menjadi berkurang sehingga ekskresi obat terhambat dan dapat menyebabkan obat lama tinggal di dalam tubuh. Pada kondisi normal, pada saat akumulasi obat terjadi laju ekskresi obat yang diberikan pada dosis sebelumnya juga akan meningkat untuk menyesuaikan dengan laju pemberian obat berikutnya.

Berdasarkan hasil analisis data rekam medik, terdapat tiga diagnosis yang pengobatannya menggunakan levofloksasin yaitu demam tifoid, ISPA dan gangguan perfusi jaringan otak. Demam tifoid merupakan infeksi akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang termasuk Enterobacter, sedangkan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) sebagian besar disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*. Terapi menggunakan levofloksasin untuk gangguan perfusi jaringan otak diberikan sebagai upaya pencegahan timbulnya infeksi karena bakteri *Haemophilus influenzae*,

Neisseria meningitides dan *Streptococcus pneumonia* yang dapat menyebabkan infeksi meningitis, menurut Scotton.⁽²⁵⁾, levofloksasin memiliki kemampuan menembus sawar darah otak yang cukup baik sehingga levofloksasin dapat diberikan untuk pengobatan meningitis.

Berdasarkan perhitungan parameter farmakokinetika levofloksasin baik yang diberikan secara per oral dan IV bolus dengan pemberian satu kali sehari, nilai C_{\min}^{∞} masih dibawah kadar minimum inhibitor bakteri *Enterobacter* dan *Streptococcus pneumoniae* yang masing-masing nilai MIC-nya 2,0 mg/L dan 1,0-2,0 mg/L⁽¹⁵⁾, konsentrasi levofloksasin yang masih dibawah MIC dikhawatirkan dapat menyebabkan menurunnya kemampuan levofloksasin untuk mengeradikasi bakteri dan dapat menimbulkan resistensi bakteri terhadap levofloksasin. Tetapi, nilai C_{\min}^{∞} pada pasien gangguan perfusi jaringan otak telah melebihi kadar minimum inhibitor bakteri *Haemophilus influenza* sehingga levofloksasin dapat mengeradikasi bakteri yang dapat menyebabkan timbulnya infeksi meningitis pada pasien.

Pada pemberian levofloksasin per oral dengan aturan dosis dua kali sehari ditujukan untuk terapi gangguan perfusi jaringan otak pada pasien geriatri (kasus no. 25), kemungkinan pemberian levofloksasin pada kasus no. 25 ini *digunakan sebagai upaya pencegahan infeksi pasca operasi, karena pasien ini menjalani operasi tumor cerebri*. Berdasarkan hasil perhitungan nilai C_{\min}^{∞} levofloksasin telah melebihi kadar minimum inhibitor sehingga levofloksasin dapat mengeradikasi *Haemophilus influenza* dan *Streptococcus pneumonia*.

Tabel VIII. Nilai MIC dan MTC Levofloksasin⁽¹⁵⁾

Mikroorganisme	MIC (mg/L)	MTC (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	2,0	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0-2,0	16
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,008-0,5	16

Keterangan : Nilai MIC dan MTC didapatkan dari kultur bakteri secara in vitro.

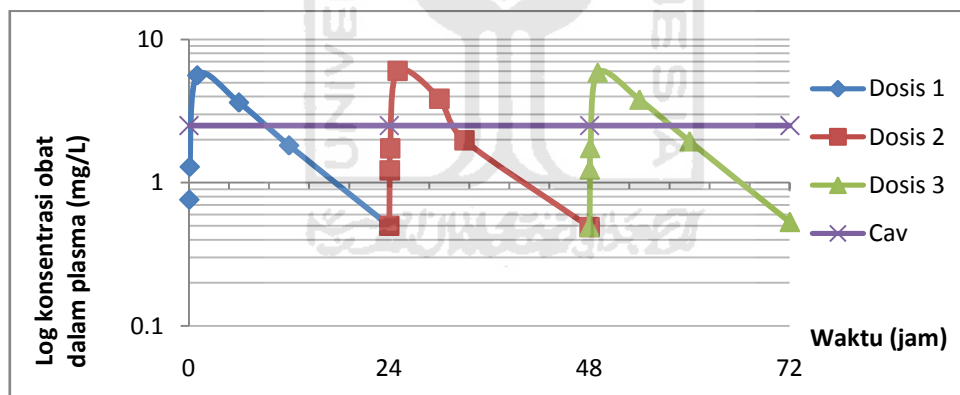
Berdasarkan perhitungan parameter farmakokinetik levofloksasin, dapat dilihat Cp^{∞}_{maks} dari levofloksasin yang diberikan secara per oral dan IV bolus baik yang diberikan 1x1 dan 2x1 pada pasien dewasa dan geriatri masih dibawah *minimum toxicity concentration* (MTC) levofloksasin yaitu $16 \text{ mg/L}^{(18)}$, hal ini berarti pemberian levofloksasin 1x1 dan 2x1 baik secara per oral dan IV bolus tidak akan menimbulkan efek toksik pada pasien.

2. Gambaran Profil Farmakokinetik Levofloksasin

Kurva konsentrasi obat dalam plasma-waktu dihasilkan dengan mengukur konsentrasi obat dalam plasma yang dihitung pada berbagai jarak waktu setelah pemberian obat tersebut. Selama obat mencapai sirkulasi sistemik, konsentrasi obat dalam plasma akan naik sampai maksimum.

a. Berdasarkan rute pemberian dan usia pasien

Berikut adalah gambar kurva konsentrasi levofloksasin PO 500 mg 1x1 pada pasien dewasa:



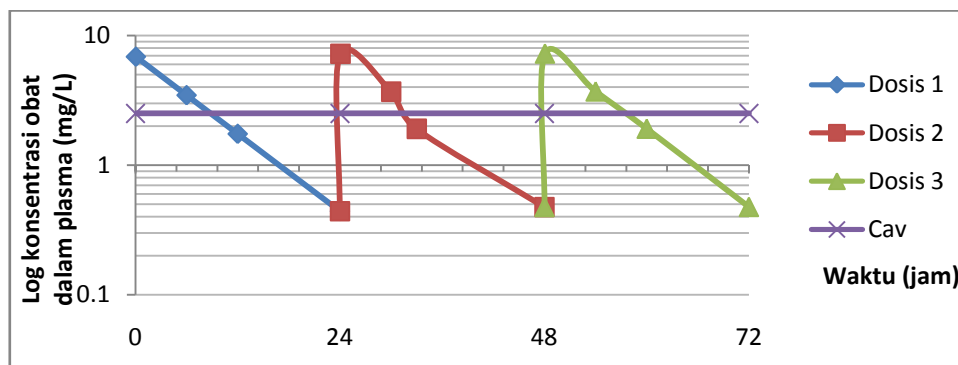
Gambar 6 . Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin per oral 500 mg 1x1 dosis berulang pada pasien dewasa.

Berikut adalah tabel konsentrasi levofloksasin PO 500 mg 1x1 pada pasien dewasa:

Tabel IX. Konsentrasi Obat Dalam Plasma Levofloksasin 500 mg PO 1x1 Pada pasien Dewasa

Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)					
Nomor dosis	Waktu (Jam)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Total
1	0	0			0
	0,05	0,76			0,76
	0,1	1,29			1,29
	0,5	4,38			4,38
	1	5,62			5,62
	6	3,63			3,63
	12	1,82			1,82
2	24	0,5	0		0,5
	24,05	0,46	0,76		1,22
	24,1	0,45	1,29		1,74
	24,5	0,43	4,38		4,81
	25	0,41	5,62		6,03
	30	0,23	3,63		3,86
	33	0,16	2,58		2,74
	36	0,12	1,82		1,94
3	48	0,031	0,5	0	0,531
	48,05	0,03	0,46	0,76	1,25
	48,1	0,028	0,45	1,29	1,768
	48,5	0,027	0,43	4,38	4,837
	49	0,026	0,41	5,62	6,2
	54	0,014	0,23	3,63	3,874
	60	0,0073	0,12	1,82	1,9473
	72	0,0018	0,031	0,5	0,5328

Berikut adalah gambar kurva konsentrasi levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 pada pasien dewasa:



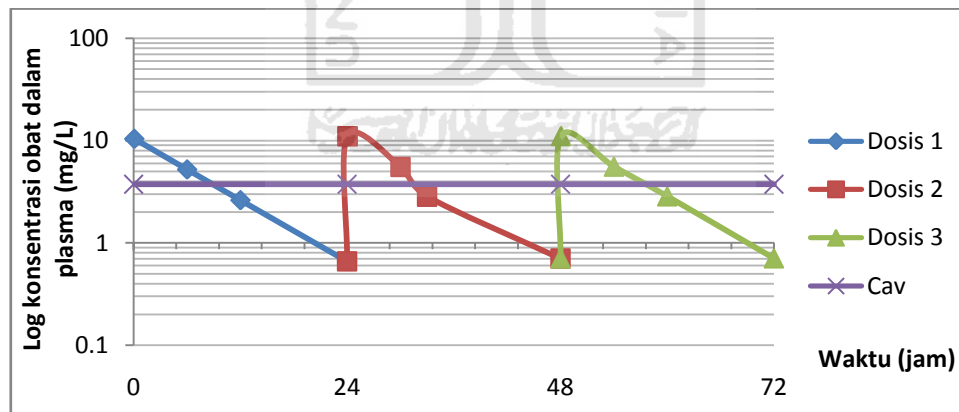
Gambar 7. Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 dosis berulang pada pasien dewasa.

Berikut adalah tabel konsentrasi levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 pada pasien dewasa:

Tabel X. Konsentrasi Obat Dalam Plasma Levofloksasin 500 mg IV bolus 1x1 Pada pasien Dewasa

Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)					
Nomor dosis	Waktu (Jam)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Total
1	0	0			0
	0,05	6,86			6,86
	6	3,46			3,46
	12	1,74			1,74
2	24	0,44	0		0,44
	24,05	0,437	6,86		7,207
	30	0,22	3,46		3,68
	33	0,16	1,74		1,9
3	48	0,034	0,44	0	0,474
	48,05	0,03	0,347	6,86	7,237
	54	0,013	0,22	3,46	3,693
	60	0,006	0,16	1,74	1,096
	72	0,001	0,034	0,44	0,475

Berikut adalah gambar kurva konsentrasi levofloksasin IV bolus 750 mg 1x1 pada pasien dewasa:



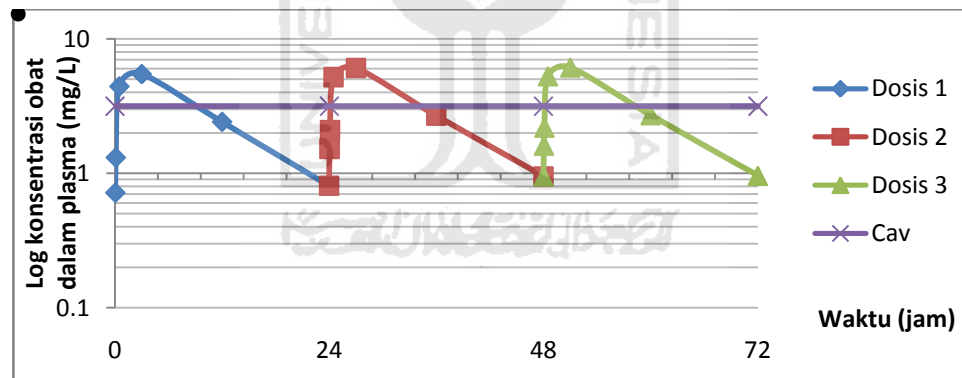
Gambar 8 . Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin IV bolus 750 mg 1x1 dosis berulang pada pasien dewasa.

Berikut adalah tabel konsentrasi levofloksasin IV bolus 750 mg 1x1 pada pasien dewasa:

Tabel XI. Konsentrasi Obat Dalam Plasma Levofloksasin 750 mg IV bolus 1x1 Pada pasien Dewasa

Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)					
Nomor dosis	Waktu (Jam)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Total
1	0	0			0
	0,05	10,39			10,39
	6	5,21			5,21
	12	2,61			2,61
2	24	0,66	0		0,66
	24,05	0,65	10,39		11,04
	30	0,33	5,21		5,54
	33	0,23	3,65		3,88
3	48	0,043	0,66	0	0,703
	48,05	0,041	0,65	10,39	11,081
	54	0,021	0,33	5,21	5,561
	60	0,01	0,16	2,61	2,78
	72	0,002	0,043	0,66	0,705

Berikut adalah gambar kurva konsentrasi levofloksasin PO 500 mg 1x1 pada pasien geriatri:



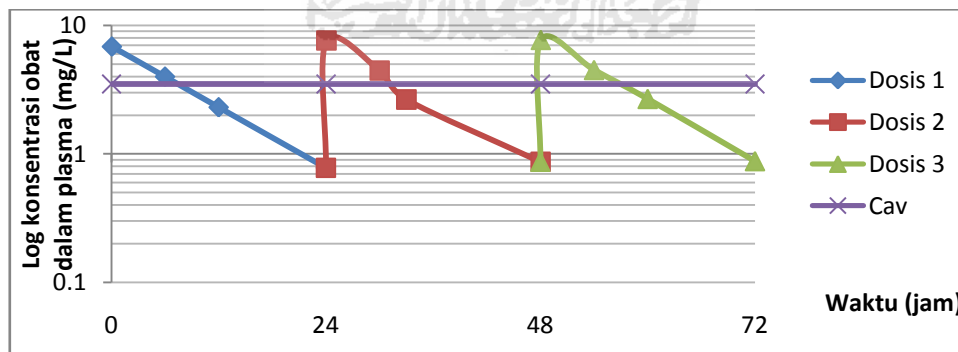
Gambar 9 . Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin per oral 500 mg 1x1 dosis berulang pada pasien geriatri.

Berikut adalah tabel konsentrasi levofloksasin PO 500 mg 1x1 pada pasien geriatri:

Tabel XII. Konsentrasi Obat Dalam Plasma Levofloksasin PO 500 mg 1x1 Pada Pasien Geriatri

Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)					
Nomor dosis	Waktu (Jam)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Total
1	0	0			0
	0,05	0,718			0,718
	0,1	1,31			1,31
	0,5	4,42			4,42
	3	5,45			5,45
	12	2,41			2,41
2	24	0,81	0		0,81
	24,05	0,8	0,718		1,518
	24,1	0,79	1,31		2,1
	24,5	0,77	4,42		5,19
	27	0,61	5,45		6,06
	36	0,27	2,41		2,68
3	48	0,14	0,81	0	0,95
	48,05	0,092	0,8	0,718	1,61
	48,1	0,091	0,79	1,31	2,191
	48,5	0,086	0,77	4,42	5,276
	51	0,069	0,61	5,45	6,129
	60	0,03	0,27	2,41	2,71
	72	0,01	0,14	0,81	0,96

Berikut adalah gambar kurva konsentrasi levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 pada pasien geriatri:



Gambar 10. Kurva konsentrasi dalam plasma levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 dosis berulang pada pasien geriatri.

Berikut adalah tabel konsentrasi levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 pada pasien geriatri:

Tabel XIII. Konsentrasi Obat Dalam Plasma Levofloksasin IV bolus 500 mg 1x1 Pada Pasien Geriatri

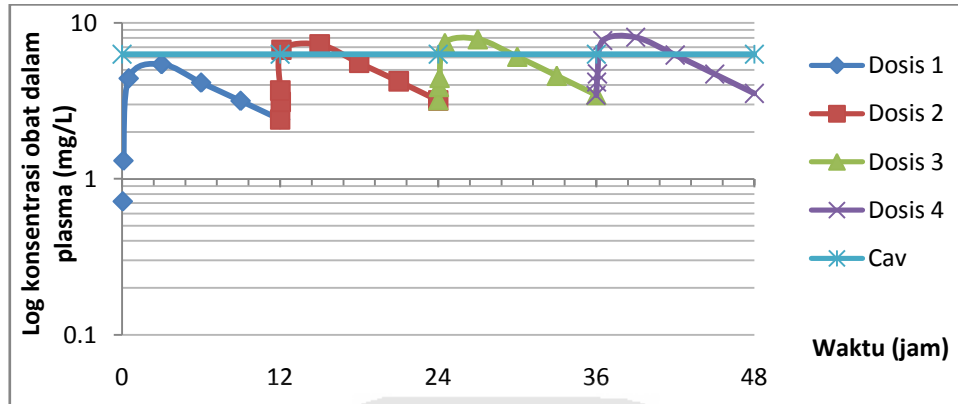
Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)					
Nomor dosis	Waktu (Jam)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Total
1	0	0			0
	0,05	6,86			6,86
	6	4			4
	12	2,31			2,31
2	24	0,78	0		0,78
	24,05	0,77	6,86		7,63
	30	0,45	4		4,45
	33	0,34	2,31		2,65
3	48	0,09	0,78	0	0,87
	48,05	0,086	0,77	6,86	7,716
	54	0,051	0,45	4	4,501
	60	0,03	0,26	2,31	2,6
	72	0,009	0,09	0,78	0,879

Berdasarkan kurva konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada pasien dewasa dan geriatri di atas, kadar levofloksasin yang diberikan secara IV bolus pada jam pertama lebih tinggi dibandingkan levofloksasin yang diberikan secara PO. Pada levofloksasin yang diberikan secara IV bolus, kadar pada jam pertama lebih tinggi daripada levofloksasin per oral karena tidak terjadi proses absorpsi tetapi obat langsung menuju ke sirkulasi sistemik. Tetapi pada jam-jam berikutnya levofloksasin yang diberikan secara IV bolus dan per oral memiliki kadar levofloksasin dalam plasma hampir sama sehingga pemberian parenteral dapat dipertimbangkan untuk menggantikan pemberian secara oral, begitu pula sebaliknya.

Berdasarkan kurva konsentrasi levofloksasin dalam plasma di atas, dari semua dosis dan rute pemberian pada pasien dewasa nilai Cp^{∞}_{maks} dicapai pada jam pertama setelah pemberian levofloksasin, sedangkan nilai Cp^{∞}_{min} dicapai pada jam ke 24 setelah pemberian levofloksasin. Hal ini menunjukkan levofloksasin memiliki aktivitas yang cukup lama yaitu kurang lebih 24 jam untuk mengeradikasi bakteri. Kurva konsentrasi obat dalam plasma-waktu pada pasien dewasa dan geriatri tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan sehingga peresepan levofloksasin untuk pasien dewasa dan geriatri tidak perlu dibedakan.

b. Berdasarkan frekuensi pemberian

Berikut adalah gambar kurva konsentrasi levofloksasin PO 500 mg 2x1 pada pasien geriatri:



Gambar 11. Kurva konsentrasi levofloksasin per oral 500 mg 2x1 dalam plasma pada pasien geriatri.

Berdasarkan data rekam medik, hanya didapatkan satu pasien geriatri yang mendapat levofloksasin 500 mg per oral 2x1. Pada Gambar 11, pada pemberian levofloksasin per oral 2x1 dapat dilihat pada pemberian dosis ke dua dan ketiga terjadi akumulasi obat di dalam plasma yang menyebabkan konsentrasi obat dalam plasma juga meningkat. Selain itu, pada pemberian dosis pertama keadaan tunak (C_{AV}^{∞}) belum tercapai, hal ini menyebabkan laju obat yang meninggalkan tubuh dengan laju obat yang masuk ke tubuh tidak sama, sehingga juga dapat menimbulkan akumulasi obat dalam darah pada pemberian obat selanjutnya. Akumulasi obat dalam darah dapat menyebabkan meningkatnya konsentrasi puncak dalam darah melebihi MTC antibiotik tersebut sehingga menimbulkan efek toksik. Levofloksasin dalam plasma mengalami akumulasi karena pada pemberian dosis ke dua, dosis yang diberikan sebelumnya belum semua dieliminasi. Akumulasi obat terlihat dengan meningkatnya nilai konsentrasi puncak levofloksasin pada dosis ke dua, ke tiga dan ke empat, masing-masing 5,81 mg/L, 6,42 mg/L, 6,5 mg/L dan masih dibawah nilai MTC levofloksasin sehingga tidak menimbulkan efek toksik. Tetapi perlu diperhatikan, karena pada kasus ini pemberian levofloksasin dosis berulang diberikan pada geriatri yang memiliki resiko disfungsi organ metabolisme seperti disfungsi hati,

pada pasien dengan disfungsi hati proses metabolisme menjadi berkurang sehingga ekskresi obat terhambat dan dapat menyebabkan obat lama tinggal di dalam tubuh. Pada kondisi normal, pada saat akumulasi obat terjadi laju ekskresi obat yang diberikan pada dosis sebelumnya juga akan meningkat untuk menyesuaikan dengan laju pemberian obat berikutnya.

Berikut adalah tabel konsentrasi levofloksasin PO 500 mg 2x1 pada pasien geriatri:

Tabel XIV. Konsentrasi Obat Dalam Plasma Levofloksasin PO 500 mg 2x1 Pada Pasien Geriatri

Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)						
Nomor dosis	Waktu (Jam)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	Total
1	0	0				0
	0,05	0,718				0,718
	0,1	1,31				1,31
	0,5	4,42				4,42
	3	5,45				5,45
	6	4,15				4,15
	9	3,17				3,17
2	12	2,41	0			2,41
	12,05	2,4	0,718			3,118
	12,01	2,38	1,31			3,69
	12,1	2,3	4,42			6,72
	15	1,83	5,45			7,28
	18	1,4	4,15			5,55
	21	1,06	3,17			4,23
3	24	0,78	2,41	0		3,19
	24,05	0,77	2,4	0,718		3,88
	24,1	0,76	2,38	1,31		4,45
	24,5	0,74	2,3	4,42		7,46
	27	0,6	1,83	5,45		7,88
	30	0,53	1,4	4,15		6,08
	33	0,356	1,06	3,17		4,586
4	36	0,26	0,78	2,41	0	3,45
	36,1	0,27	0,76	2,38	1,31	4,72
	36,5	0,26	0,74	2,33	4,42	7,72
	39	0,21	0,6	1,83	5,45	8,9
	42	0,15	0,53	1,4	4,15	6,23
	45	0,119	0,356	1,06	3,17	4,705
	48	0,09	0,26	0,78	2,41	3,54

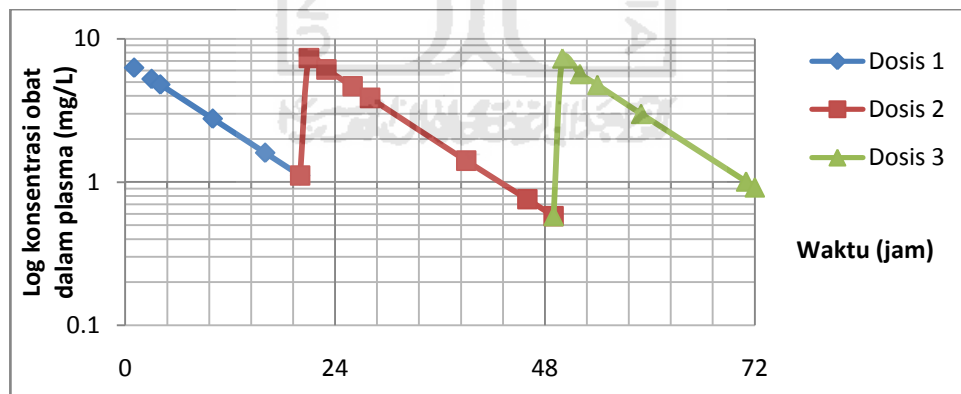
Dari gambar 12 juga dapat dilihat bahwa kadar levofloksasin berada dalam plasma dalam waktu yang cukup lama, sampai pada 36 jam setelah pemberian dosis pertama, masih terdapat 1,0-2,0 mg/L levofloksasin dalam plasma, hal ini menunjukkan proses eliminasi levofloksasin dari plasma memerlukan waktu yang cukup lama sehingga pemberian aturan dosis untuk antibiotik ini perlu diperhatikan untuk mencegah akumulasi obat.

c. Berdasarkan waktu pemberian levofloksasin

Dari hasil analisis rekam medik terdapat 3 pasien yang mendapatkan levofloksasin dengan aturan 1x1, tetapi pada waktu pemberiannya tidak tepat 24 jam, berikut kasus pasien yang waktu pemberian antibiotiknya tidak teratur :

1) Kasus no 10

Pada kasus 10, pasien didiagnosa demam tifoid dan mendapat antibiotik levofloksasin secara IV bolus dengan frekuensi pemberian 1x500mg, tetapi pada data rekam medik terlihat jadwal pemberian yang tidak teratur. Dosis ke dua diberikan 20 jam setelah dosis pertama, sedangkan dosis ke 3 diberikan 28 jam setelah dosis kedua.



Gambar 12. Kurva konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada jadwal pemberian yang tidak teratur yaitu dosis kedua diberikan 20 jam setelah dosis pertama, dosis ke 3 diberikan 28 jam setelah dosis kedua pada kasus no 10.

Berikut adalah tabel konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada kasus no 10:

Tabel XV. Konsentrasi obat plasma pada jadwal pemberian levofloksasin yang tidak teratur pada kasus no. 10

Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)					
Nomor dosis	Waktu (Jam)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Total
1	0	0			0
	1	6.29			6.29
	3	5.25			5.25
	4	4.8			4.8
	10	2.77			2.77
	16	1.6			1.6
2	20	1.11	0		1.11
	21	1.02	6.29		7.31
	23	0.85	5.25		6.1
	26	0.65	4		4.65
	28	0.53	3.33		3.86
	39	0.19	1.22		1.41
	46	0.11	0.65		0.76
	3	49	0.079	0.5	0
	50	0.074	0.93	6.29	7.294
	52	0.06	0.37	5.25	5.68
	54	0.054	0.31	4.4	4.764
	59	0.033	0.19	2.77	2.993
	71	0.01	0.07	0.93	1.01
	72	0.009	0.06	0.85	0.919

*Catt: Nilai C_p didapatkan dari hasil perhitungan

Jika suatu obat diberikan dengan dosis dan interval waktu pemberian yang tidak sama, jumlah obat dalam tubuh akan meningkat, kemudian konsentrasi puncak menjadi lebih tinggi daripada konsentrasi puncak yang diperoleh dari dosis pertama. Jika dosis berikutnya diberikan dalam suatu interval waktu yang lebih pendek daripada waktu yang diperlukan untuk mengeliminasi dosis sebelumnya, maka akan terjadi akumulasi obat. Sedangkan jika dosis berikutnya diberikan dalam suatu interval waktu yang lebih panjang daripada waktu yang diperlukan untuk mengeliminasi dosis sebelumnya, maka tidak timbul akumulasi obat tetapi bisa menyebabkan konsentrasi obat dalam darah di bawah nilai MIC.

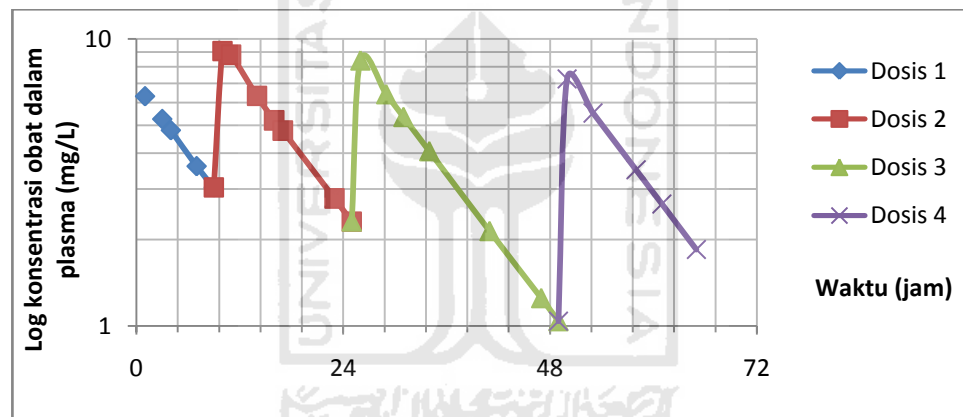
Pada kasus No. 10, dosis kedua antibiotik levofloksasin diberikan 4 jam lebih awal dari jadwal yang seharusnya, hal ini meningkatkan konsentrasi puncak levofloksasin dalam plasma karena terjadi akumulasi dengan konsentrasi obat yang tersisa dari dosis sebelumnya, berdasarkan kurva konsentrasi obat-plasma konsentrasi

puncak setelah pemberian dosis kedua adalah 5,06 mg/L yang masih jauh dibawah nilai MTC levofloksasin yaitu 16 mg/L⁽¹⁹⁾, sehingga tidak timbul efek toksik.

Pada pemberian dosis ke tiga levofloksasin diberikan 28 jam setelah dosis kedua. Konsentrasi puncak setelah pemberian dosis ke tiga adalah 4,8 mg/L mendekati konsentrasi puncak pada dosis pertama.

2) Kasus no 12

Pada kasus 12, pasien didiagnosa demam tifoid dan mendapat antibiotik levofloksasin secara IV bolus dengan frekuensi pemberian 1x500mg, tetapi pada data rekam medik terlihat waktu pemberian levofloksasin yang tidak teratur. Dosis ke dua diberikan 8 jam setelah dosis pertama, dosis ke 3 diberikan 16 jam setelah dosis kedua. Sedangkan dosis ke empat dan ke lima diberikan teratur yaitu tiap 24 jam.



Gambar 13. Kurva konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada jadwal pemberian yang tidak teratur yaitu dosis ke dua diberikan 8 jam setelah dosis pertama, dosis ke tiga diberikan 16 jam setelah dosis kedua. Sedangkan dosis ke empat dan ke lima diberikan teratur yaitu tiap 24 jam pada kasus no. 12

Berikut adalah tabel konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada kasus no 12:

Tabel XVI. Konsentrasi obat plasma pada jadwal pemberian levofloksasin yang tidak teratur pada kasus no. 12

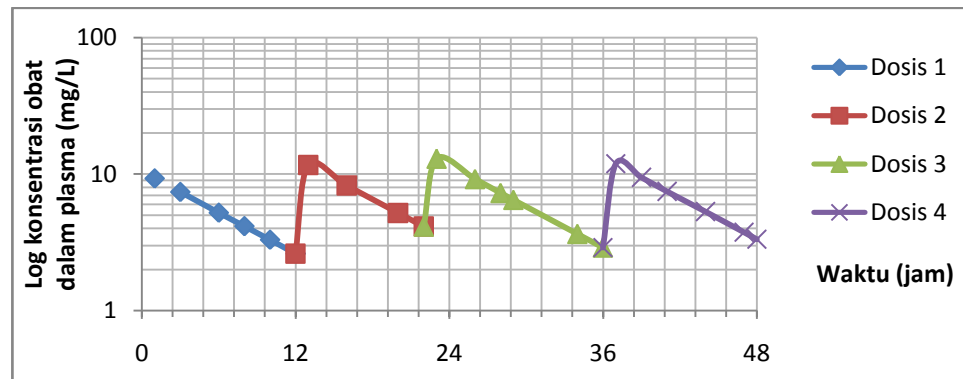
Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)						
Nomor dosis	Waktu (Jam)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	Total
1	0	0				0
	1	6.29				6.3
	3	5.25				5.25
	4	4.8				4.8
	7	3.6				3.6
2	9	3.04	0			3.04
	10	2.77	6.29			9.06
	11	2.53	6.27			8.8
	14	1.93	4.4			6.33
	16	1.6	3.6			5.2
	17	1.46	3.33			4.79
	23	0.85	1.93			2.78
3	25	0.71	1.6	0		2.31
	26	0.65	1.46	6.29		8.4
	29	0.5	1.11	4.8		6.41
	31	0.41	0.93	4		5.34
	34	0.31	0.71	3.04		4.06
	41	0.17	0.37	1.6		2.14
	47	0.1	0.22	0.93		1.25
4	49	0.079	0.18	0.78	0	1.039
	50	0.074	0.17	0.71	6.29	7.244
	53	0.056	0.13	0.53	4.8	5.516
	58	0.035	0.079	0.34	3.04	3.494
	61	0.028	0.06	0.26	2.31	2.658
	65	0.021	0.043	0.18	1.6	1.844

*Catt: Nilai C_p didapatkan dari hasil perhitungan

Pada kasus no 12, dosis kedua dan ketiga antibiotik levofloksasin diberikan jauh lebih awal dari jadwal yang sebenarnya, sehingga terjadi peningkatan konsentrasi levofloksasin dalam plasma walaupun peningkatan yang timbul tidak begitu signifikan dan tidak melebihi nilai MTC dari levofloksasin yaitu 16mg/L⁽¹⁹⁾.

3) Kasus no 26

Pada kasus 26, pasien didiagnosa demam tifoid dan mendapat antibiotik levofloksasin secara IV bolus dengan frekuensi pemberian 1x750mg, tetapi pada data rekam medik terlihat waktu pemberian levofloksasin yang tidak teratur. Dosis ke dua diberikan 12 jam setelah dosis pertama, sedangkan dosis ke 3 diberikan 10 jam setelah dosis kedua, dosis ke empat diberikan 14 jam setelah dosis ke tiga.



Gambar 14. Kurva konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada jadwal pemberian yang tidak teratur yaitu Dosis ke dua diberikan 12 jam setelah dosis pertama, sedangkan dosis ke 3 diberikan 10 jam setelah dosis kedua, dosis ke empat diberikan 14 jam setelah dosis ke tiga pada kasus no. 26.

Berikut adalah tabel konsentrasi levofloksasin dalam plasma pada kasus no 26:

Tabel XVII. Konsentrasi obat plasma pada jadwal pemberian levofloksasin yang tidak teratur pada kasus no. 26

Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)						
Nomor dosis	Waktu (Jam)	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	Total
1	0	0				0
	1	9.3				9.3
	3	7.4				7.4
	6	5.21				5.21
	8	4.15				4.15
	10	3.3				3.3
2	12	2.61	0			2.61
	13	2.34	9.3			11.64
	16	1.65	6.6			8.25
	20	1.04	4.15			5.19
3	22	0.83	3.3	0		4.13
	23	0.74	2.94	9.3		12.98
	26	0.52	2.08	6.6		9.2
	28	0.42	1.65	5.21		7.28
	29	0.36	1.47	4.65		6.48
	34	0.21	0.83	2.61		3.65
4	36	0.16	0.66	2.08	0	2.9
	37	0.14	0.58	1.86	9.3	11.88
	39	0.11	0.47	1.47	7.4	9.45
	41	0.09	0.36	1.17	5.84	7.46
	44	0.067	0.26	0.83	4.15	5.307
	47	0.049	0.18	0.58	2.94	3.749
	48	0.043	0.16	0.52	2.61	3.333

*Catt: Nilai C_p didapatkan dari hasil perhitungan

Pada kasus no 26, berdasarkan data rekam medis dosis ke dua sampai dosis ke empat diberikan lebih awal, sehingga terjadi akumulasi obat dan meningkatkan konsentrasi puncak dari levofloksasin, walaupun konsentrasi levofloksasin masih berada dalam rentang terapeutik.

Jika pemberian levofloksasin terlalu jauh melenceng dari jadwal yang telah diberikan maka dapat mempengaruhi efektivitas dari obat tersebut, jika pemberian terlalu awal dapat meningkatkan konsentrasi puncak yang mungkin dapat melampaui nilai MTC sehingga dapat timbul efek toksik. Sebaliknya jika levofloksasin sangat terlambat diberikan, sifat PAE dari levofloksasin dapat hilang sehingga tidak terjadi levofloksain tidak mengeradikasi bakteri yang dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap levofloksasin.

C. Kajian Aturan Pemberian Levofloksasin Terhadap *Outcome* Terapi & Efek Samping atau Efek Toksik yang Muncul

1. *Outcome* Terapi

Outcome terapi yang diamati dalam penelitian ini dilihat dari lama pasien dirawat di rumah sakit, suhu, angka leukosit, dan kondisi pulang.

a. Demam Tifoid

Berikut adalah parameter *outcome* terapi yang diambil berdasarkan data rekam medik pasien demam tifoid :

Tabel XVIII. Parameter *outcome* terapi pada pasien demam tifoid (n=25 pasien)

Parameter <i>outcome</i> terapi setelah pemberian levofloksasin	Jumlah Pasien	Presentase
Lama rawat inap		
• 3-7 hari	22	88%
• \geq 8 hari	3	12%
Kondisi pulang		
• Sembuh	25	100%

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nelwan⁽²³⁾, rata-rata lama perawatan untuk demam tifoid umumnya 5-7 hari. Berdasarkan analisis data rekam medik terdapat 2 pasien dengan diagnosa demam tifoid yang lama rawat inapnya leboh dari 7 hari untuk demam tifoid yaitu masing-masing 8 hari dan 10 hari. Pada pasien yang lama rawat inapnya 8 hari, terdapat ketidaktepatan jadwal pemberian levofloksasin, hal ini kemungkinan menjadi salah satu penyebab lama rawat pasien tidak sesuai dengan rata-rata lama perawatan untuk demam tifoid. Sedangkan pada pasien yang lama rawat inapnya mencapai 10 hari, tidak terdapat kesalahan pemberian aturan dosis levofloksasin atau ketidaktepatan jadwal pemberian levofloksasin.

Berdasarkan data rekam medik untuk pasien demam tifoid, semua pasien pulang dalam keadaan sembuh baik pasien yang menerima levofloksasin dengan aturan pemberian yang teratur maupun yang tidak teratur. Walaupun berdasarkan perhitungan terdapat perbedaan nilai parameter farmakokinetik antara pemberian levofloksasin yang teratur dan tidak teratur, tetapi semua pasien pulang dalam keadaan sembuh atau tujuan dari pengobatan telah tercapai.

b. ISPA

Berikut adalah parameter *outcome* terapi yang diambil berdasarkan data rekam medik pasien ISPA :

Tabel XIX. Parameter *outcome* terapi pada pasien ISPA (n= 3)

Parameter <i>outcome</i> terapi setelah pemberian levofloksasin	Jumlah	Presentase
Lama rawat inap		
• 3-7 hari	3	100%
Kondisi pulang		
• Sembuh	3	100%

Berdasarkan data rekam medik semua pasien yang didiagnosa ISPA pulang dalam keadaan sembuh dan semua pasien mendapatkan levofloksasin dengan aturan pemberian yang sesuai. Sedangkan untuk lama perawatan tidak dapat dilihat apakah

sudah sesuai dengan SPM atau belum karena pada rekam medik keterangan diagnosa pasien hanya ISPA saja tanpa dilengkapi ISPA jenis apa yang diderita pasien.

c. Gangguan perfusi jaringan otak

Pada pasien dengan diagnosa gangguan perfusi jaringan otak, lama perawatan mencapai 10 dan 19 hari. Pada pasien dengan lama rawat inap 19 hari, pasien menjalani operasi tumor cerebri, sehingga diperlukan waktu yang cukup lama untuk pemulihan pasca operasi.

2. Efek Samping atau Efek Toksik yang Muncul

Efek samping obat adalah suatu reaksi yang tidak diharapkan dan berbahaya yang diakibatkan oleh suatu pengobatan. Efek samping obat, seperti halnya efek obat yang diharapkan, merupakan suatu kinerja dari dosis atau kadar obat pada organ sasaran.

Tabel XX. Efek samping yang timbul pada penggunaan levoflksasin

Dosis	Rute Pemberian	Efek Samping	Jumlah	Diagnosa
500 mg	PO	-	-	-
500 mg	IV bolus	Mual, muntah	1 (kasus no 10)	Demam tifoid
750 mg	PO	-	-	-

Berdasarkan analisis data rekam medik, pada kasus no. 10 pasien dengan diagnosis demam tifoid mengalami efek samping mual muntah. Pada catatan kondisi awal pasien tidak terdapat gejala mual-muntah, tetapi mual-muntah timbul setelah pemberian levofloksasin. Dari hasil data rekam medik terlihat waktu pemberian levofloksasin untuk pasien ini tidak teratur, hal ini mungkin penyebab dari timbulnya efek samping. Tetapi efek samping ini juga bisa timbul karena gejala demam tifoid itu sendiri atau karena efek samping yang ditimbulkan oleh obat lain yang diberikan pada pasien. Sehingga penyebab dari timbulnya efek samping ini tidak terlihat jelas karena keterbatasan data. Salah satu metode untuk memastikan apakah efek samping

yang muncul benar karena penggunaan levofloksasin adalah dengan menggunakan algoritma naranjo.

Berdasarkan hasil analisis, pasien yang waktu pemberian levofloksasin tidak teratur didapatkan data *outcome* terapi sesuai dengan tujuan terapi dan pulang dalam keadaan sembuh. Hal ini tidak bisa menjamin pasien bebas dari resistensi karena levofloksasin memiliki sifat farmakodinamik *concentration dependent*, di mana aktivitas dari antibiotik ini paling baik dicapai dengan dosis awal yang tinggi dan diberikan dalam dosis 1x1 (tiap 24 jam) karena levofloksasin memiliki sifat *Post Antibiotic Effect* (PAE), yaitu ketika konsentrasi levofloksasin telah dibawah MIC, levofloksasin tetap memiliki efek menekan pertumbuhan bakteri⁽³⁾. Tetapi dalam penelitian ini resistensi bakteri tidak dapat diamati karena tidak dilakukan kultur bakteri secara intensif.

D. Keterbatasan Penelitian

Dalam melakukan penelitian ini, penulis memiliki beberapa keterbatasan yaitu:

1. Dalam melakukan pengambilan data, peneliti tidak mendapatkan data berat badan pasien sehingga perhitungan parameter farmakokinetik tidak bisa dilakukan per individu.
2. Dalam melakukan pengambilan data, peneliti tidak dapat mengamati efek samping yang dialami pasien secara langsung, sehingga dalam penelitian ini efek samping yang timbul belum bisa dipastikan karena penggunaan levofloksasin atau alasan lainnya.
3. Dalam penelitian ini, analisis mengenai hubungan parameter *outcome* terapi dengan parameter farmakokinetik tidak mendalam karena banyaknya variasi dalam penelitian ini seperti tingkat keparahan pasien dan penggunaan obat lain.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan hasil penelitian pada pasien dewasa yang mendapat antibiotik levofloksasin dengan dosis berulang di Instalasi Rawat Inap RS X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat perbedaan nilai parameter farmakokinetik Cp^{∞}_{maks} , Cp^{∞}_{min} , dan C^{∞}_{AV} antara levofloksasin yang diberikan melalui IV bolus dan per oral; pada pasien dewasa dan geriatri; dan antara levofloksasin yang diberikan secara teratur dan tidak teratur. Nilai C^{∞}_{min} levofloksasin yang diberikan 1x1 masih dibawah MIC, sedangkan nilai C^{∞}_{min} levofloksasin yang diberikan 2x1 telah di atas MIC. Nilai C^{∞}_{maks} levofloksasin yang diberikan 1x1 dan 2x1 masih berada di bawah nilai MTC.
2. Tidak terdapat perbedaan terhadap *outcome* terapi dilihat dari lama perawatan; dan kondisi pulang baik pada pasien yang menerima levofloksasin yang waktu pemberiannya teratur dan tidak teratur. Terdapat efek samping yang kemungkinan timbul karena waktu pemberian levofloksasin yang tidak teratur.

B. Saran

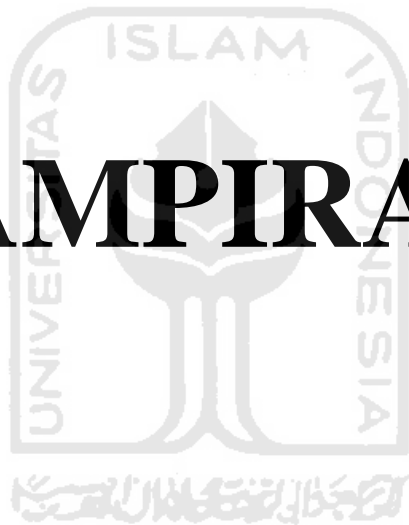
1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang analisis pengaruh aturan pemberian dosis antibiotik levofloksasin terhadap profil farmakokinetik levofloksasin secara prospektif.
2. Perlu dilakukan penelitian tambahan tentang kultur bakteri agar pengamatan efek terapi lebih jelas.

DAFTAR PUSTAKA

- (1) Denyer, P.S., 2004, *Pharmaceutical Microbiology*, Blackwell Publishing Ltd, United Kingdom, 152.
- (2) Katzung, B.G., 1998, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Ed ke -6, Salemba Medika, Jakarta, 784.
- (3) Gunten, V., Troillet, N., Beney, J., Boubaker, K., Luthi, J.C., Taffe, P., Reymond, J.P., 2005, Impact of an Interdisciplinary Strategy on Antibiotic Use: A Prospective Controlled Study in Three Hospitals. *JAC*, 55: 362-366
- (4) Antina, A., Fuhst, C., Wiedmann, B., 2003, Pharmacological Indices in Antibiotic Therapy. *JAC*, 52: 893-898
- (5) Shargel, L., Yu, A.B.C., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, diterjemahkan oleh Fasich dan Siti Sjamsiah, Airlangga University Press Surabaya, 293, 295, 297, 301-305, 356.
- (6) Chien, S.G., Chow A.T., Natarajan, J., Williams, R.R., Wong, F.A., Rogge, M.C., Nayak, R.K., 1997, Absence of Age and Gender Effects on The Pharmacokinetics of a Single 500-Miligram Oral Dose of Levofloxacin in Healty subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 41(7): 1562-1565
- (7) Charles, J.P, 1996 *Farmasi Klinis Teori dan Terapan*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 8, 503-504, 515-517.
- (8) Chien, S.G., Rogge, M.C., Gisclon, L.G., Curtin, C., Wong, F., Natarajan, J., Williams. R.R., Fowler, C.L., Cheung, W.K., Chow, A.T., 1997, Pharmacokinetic Profile of Levofloxacin Following Once-Daily 500-miligram Oral or Intravenous Doses. *Antimicrob Agents Chemother* 41(10): 2256-2260
- (9) <http://www.wikipedia.com/levofloxacin>, diakses tanggal 29 Desember 2010.
- (10) Chambers, H.F., 2003, *The Farmacological Basis of Therapeutics*, Ed ke -10, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 1117, 1154, 1157.
- (11) Soekardjo, M.D., Roekistiningsih., Santoso, S., Winarsih, J., 2003, *Bakteriologi Medik*, Banyumedia Publishing, Malang, 106-107.
- (12) Grahame, S., Aronson, J.K., 1995, *Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, Oxford University Press, New York, 229.
- (13) Nelwan, R.H.H., 2007, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, ed III, Balai Penerbit FK UI, Jakarta.
- (14) Morse, A.S., Brooks, G.F., Butel, J.S., 2001, *Mikrobiologi Kedokteran*, Mc Graww Hill, US, 267, 268, 269.
- (15) Safak, S., Sarisaltik, D., 2007, Bioavailability File : Levofloxacin. *Pharm. Sci.*, 32:197-208
- (16) Dunbar, L.M., Wunderink, R.G., Habib, M.P., Smith, L.G., Tennenberg, A.M., Kashab, M.M., Wiesinger, B.A., Xiang, J.X., Zadeikis, N., Kahn, J.B., 2003, High-Dose Short Course Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia, *CID.*, 37: 752-763
- (17) Drosos, E.K., Konstantina, P., Giannopoulou., Alexandros, P., Grammatikos., Dimopoulos, G., Falagas, M.E., 2008, Fluoroquinolones

- Compared With β -lactam Antibiotics For The Treatment of Acute Bacterial Sinusitis. *CMAJ.*, 178(7): 845-854
- (18) Jeffrey, J.C., Chung, P., McNamara, J.P., Titlow, W.B., Evans, M.E., 2005, Pharmacodynamic Modeling of the Evolution of Levofloxacin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents and Chemother.*,49(6): 2189-2199
- (19) Ritschel, W.A, 2004, *Handbook of Basic Pharmacokinetics, Including Clinical Applications*, 6th Edition, American Pharmacist Association, Whashington DC.
- (20) Nicolau, P.D., Quintiliani, R., Nightingale, C.H., 1996, Antibiotic Kinetics and Dynamic for The Clinician. *Micribiol Infect Dis.*, 25(1): 525-534
- (21) Gibaldi M, Perrier D, 1982, *Pharmacokinetic*, Edisi 2, Marcel Dekker , New York.
- (22) Levison , M.E., 2004, Pharmacodynamic of Antimicrobial Drugs. *Infect Dis Clin N Am.*, 18: 451-465
- (23) Nelwan, R.H.H., Chen, K., Nafrialdi and Paramita, D., 2006, Open Study on Efficacy and Safety of Levofloxacin in Treatment of Uncomplicated Typhoid Fever. *Med Public Health* 37(1): 126-130
- (24) Anonim, 2006, *Acute Respiratory Tract Infection Guideline Summary*, American Medical Assotiation, Chicago
- (25) Scotton, P.G., Pea, F., Giobbia, M., Baraldo, M., Vaglia, A., Furlanut, M., 2001, Cerebrospinal Fluid Penetration of Levofloxacin in Patients with Spontaneous Acute Bacterial Meningitis. *CID.*, 33 (9): 109-111
- (26) Acosta C, Albert J, Bhan MK, 2003, *Background Document: The Diagnosis, Treatment, and Prevention of Typhoid Fever*, World Health Organisation, Switzerland
- (27) Leroy, O., Saux, P., Bédos, J.P., Caulin, E., 2005, Comparison of Levofloxacin and Cefotaxime Combined with Ofloxacin for ICU Patients with Community-Acquired Pneumonia Who Do Not Require Vasopressors. *Chest.*,128(1):172-83
- (28) Endimiani, A., Brigante, G., Alessia, A.B., Luzzaro, F., Grossi, P., Toniolo, A.Q., 2005, Failure of Levofloxacin Treatment in Community-Acquired Pneumococcal Pneumonia. *Biomed Central.*, 106(5)

LAMPIRAN





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



Nomor : 5375/KC. 104/2011
Tanggal : 14 Juni 2011

Yang terhormat
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang Km. 14,5
Yogyakarta 55584

Hai : *Izin penelitian*

Dengan hormat,

Memperhatikan surat Saudara No. 43/Dek/70-S.TA/Bag,TA/1/2011, tanggal 26 Januari 2011, tentang pengantar izin penelitian dalam rangka penyelesaian Tugas Akhir/Skripsi bagi mahasiswa Program S-1 Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta :

Nama : Yulianti Wahyuningtyas
No. Mahasiswa : 07613124
Judul Skripsi : Pengaruh Sifat *Concentration Dependent* terhadap Farmakokinetik Pemberian Berulang *Levofloksasin* pada Pasien Rawat Inap di RS X Yogyakarta pada Periode Januari – Maret 2010

dengan ini diberitahukan bahwa pada prinsipnya kami dapat memberikan izin untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta, dengan ketentuan mahasiswa yang bersangkutan menyelesaikan biaya administrasi yang telah ditetapkan sebesar Rp. 100.000,- (seratus ribu rupiah), dan setelah selesai agar menyerahkan salinan hasil penelitian/skripsi ke Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Mengenai teknis pelaksanaan selanjutnya, agar sebelumnya mahasiswa yang bersangkutan dapat berkoordinasi dengan Ketua Pusmarsa, Kepala Instalasi Farmasi, Kepala Instalasi Rawat Inap serta Kepala Bidang Rekam Medik dan Informasi Kesehatan Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada hari dan jam kerja (Senin s.d. Sabtu, pukul 07.00 s.d. 14.00 WIB).

Demikian, atas perhatian yang diberikan, kami ucapkan terima kasih.

Direktur,

Dr. Purwoadi Sujatno, Sp.PD.

Tembusan Yth.:



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 : 8549/KO. 148/2011

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 : Yulianti Wahyuningtyas
No. Mahasiswa : 07613124

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 Levofloksasin pada Pasien Rawat Inap Dewasa di RS X Yogyakarta Periode Januari – Juni 2010.*

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

Yogyakarta, 4 Oktober 2011
Direktur,



[Handwritten signature]

Dr. Purwoadi Sujatno, Sp.PD.

Lembar data pasien rawat inap demam tifoid, ISPA dan gangguan perfusi jaringan otak yang mendapat levofloksasin yang diambil dari data rekam medik RS X Yogyakarta Periode Januari-Juni 2010

No. Kasus	Jenis Kelamin/ umur	Lama Perawatan	Diagnosa primer/sekunder	Dosis	Rute	Frekuensi	Waktu Pemberian	Data Klinis
1	L/21 tahun	3 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
2	L/29 tahun	4 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	Tiap jam 16.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
3	P/63 tahun	6 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	Tiap jam 18.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
4	P/55 tahun	3 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
5	P/20 tahun	4 hari	Demam tifoid	500 mg	IV bolus	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
6	L/63 tahun	8 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
7	L/49 tahun	6 hari	Demam tifoid/ Diabetes mellitus	500 mg	IV	1x1	Tiap jam 10.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
8	L/37 tahun	3 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
9	L/21 tahun	10 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	Tiap jam 08.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri

No. Kasus	Jenis Kelamin/ umur	Lama Perawatan	Diagnosa primer/sekunder	Dosis	Rute	Frekuensi	Waktu Pemberian	Data Klinis
10	L/23 tahun	4 hari	Demam tifoid	500 mg	IV bolus	1x1	Hari 1 : 12.00 Hari 2 : 08.00 Hari 3 : 12.00 Hari 4 : 08.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri • ESO: mual muntah di hari ke 2
11	L/47 tahun	5 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	Tiap jam 12.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
12	L/49 tahun	5 hari	Demam tifoid	500 mg	IV bolus	1x1	Hari 1 : 12.00 Hari 2 : 20.00 Hari 3 : 12.00 Hari 4 : 12.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Hari 1 : leukosit 15,500 Suhu 37,5°C • Hari 2 : Suhu 36°C • Tidak dilakukan kultur bakteri
13	L/41 tahun	5 hari	Demam tifoid	500 mg	IV bolus	1x1	Tiap jam 20.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
14	L/25 tahun	7 hari	Demam tifoid	500 mg	IV bolus	1x1	Tiap jam 20.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
15	L/21 tahun	5 hari	ISPA	500 mg	IV bolus	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
16	P/66 tahun	6 hari	ISPA	500 mg	IV bolus	1x1	Tiap jam 12.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
17	L/39 tahun	3 hari	Demam tifoid	500 mg	IV bolus	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri

No. Kasus	Jenis Kelamin/ umur	Lama Perawatan	Diagnosa primer/sekunder	Dosis	Rute	Frekuensi	Waktu Pemberian	Data Klinis
18	L/25 tahun	5 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	Tiap jam 08.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
19	L/28 tahun	3 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	Tiap jam 08.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
20	P/21 tahun	6 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
21	L/54 tahun	7 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	Tiap jam 12.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
22	L/23 tahun	3 hari	ISPA	500 mg	PO	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
23	L/57 tahun	3 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
24	L/25 tahun	4 hari	Demam tifoid	500 mg	IV bolus	1x1	Tiap jam 20.00	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
25	P/65 tahun	19 hari	Gangguan perfusi jaringan otak b.d cerebri (tumor cerepri post cardiotomy)	500 mg	PO	2x1	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
26	P/21 tahun	8 hari	Demam tifoid	750 mg	IV bolus	1x1		<ul style="list-style-type: none"> • Kondisi pulang: sembuh • Hari 1 : 20.00 • Hari 2 : 08.00 • Hari 3 : 18.00

No. Kasus	Jenis Kelamin/ umur	Lama Perawatan	Diagnosa primer/sekunder	Dosis	Rute	Frekuensi	Waktu Pemberian	Data Klinis
								Hari 4 : 08.00 • Tidak dilakukan kultur bakteri
27	L/45 tahun	7 hari	Demam tifoid	750 mg	IV bolus	1x1	Tiap jam 08.00	• Kondisi pulang: sembuh • Hari 1 : leukosit 14,540 Suhu 38°C Hari 4 : leukosit 7800 Suhu 36°C • Tidak dilakukan kultur bakteri
28	L/28 tahun	6 hari	Demam tifoid	500 mg	PO	1x1	Tiap jam 08.00	• Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
29	L/41 tahun	9 hari	Gangguan perfusi jaringan otak	500 mg	PO	1x1	Tiap jam 08.00	• Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri
30	L/33 tahun	4 hari	Demam tifoid	500 mg	IV bolus	1x1	Tiap jam 08.00	• Kondisi pulang: sembuh • Tidak dilakukan kultur bakteri

Perhitungan parameter farmakokinetik C_{maks}^{∞} , C_{min}^{∞} , C_{AV}^{∞} dan C_p levofloksasin

A. Perhitungan parameter levofloksasin 500 mg per oral 500 mg 1x1 pada pasien dewasa

Diketahui parameter farmakokinetik levofloksasin bagi pasien dewasa adalah sebagai berikut :

D_0 : 500 mg; $t_{1/2}$: 6 jam; τ : 24 jam; V_d : (63 kg x 1.130)=72 L; K_a : 2,14 h^{-1} ; f : 0,99

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

$$= \frac{0,693}{6}$$

$$= 0,115 \text{ jam}^{-1}$$

- $$t_p = \frac{1}{K_a - K} \ln \frac{K_a (1 - e^{-K\tau})}{K (1 - e^{-K_a\tau})}$$

$$= \frac{1}{2,14 - 0,115} \ln \frac{2,14(1 - e^{-0,115 \cdot 24})}{0,115(1 - e^{-2,14 \cdot 24})}$$

$$= 1,41 \text{ jam}$$

- $$t_{\text{maks}} = \frac{2,3}{K_a - K} \log \frac{K_a}{K}$$

$$= \frac{2,3}{2,14 - 0,115} \log \frac{2,14}{0,115}$$

$$= 1,44 \text{ jam}$$

- $$C_{\text{AV}}^{\infty} = \frac{f \cdot D_0}{V_d \cdot K \cdot \tau}$$

$$= \frac{0,99 \cdot 500}{72 \cdot 0,115 \cdot 24}$$

$$= 2,5 \text{ mg/L}$$

- $$C_{\text{maks}}^{\infty} = \frac{f \cdot D_0}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right) e^{-K \cdot t_p}$$

$$= \frac{0,99 \cdot 500}{72} \left(\frac{1}{1 - e^{-0,115 \cdot 24}} \right) e^{-0,115 \cdot 1,41}$$

$$= 6,17 \text{ mg/L}$$

- $$C_{\min}^{\infty} = \frac{Ka \cdot f \cdot Do}{Vd(Ka - K)} \left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right) e^{-K\tau}$$

$$= \frac{2,14 \cdot 0,99 \cdot 500}{72(2,14 - 0,115)} \left(\frac{1}{1 - e^{-0,115 \cdot 24}} \right) e^{-0,115 \cdot 24}$$

$$= 0,5 \text{ mg/L}$$

B. Perhitungan parameter levofloksasin bolus IV 500 mg 1x1 pada pasien dewasa

Diketahui parameter farmakokinetik levofloksasin bagi pasien dewasa adalah sebagai berikut :

Do : 500 mg; Vd: 96,7 L; $t_{1/2}$: 6 jam

- $$K = \frac{0,693}{t^{1/2}}$$

$$= \frac{0,693}{6}$$

$$= 0,115 \text{ jam}^{-1}$$

- $$f = e^{-K \cdot \tau}$$

$$= e^{-0,115 \cdot 24}$$

$$= 0,06$$

- $$D_{\text{maks}} = \frac{Do}{1 - f}$$

$$= \frac{500}{1 - 0,06}$$

$$= 531,91 \text{ mg}$$

- $$D_{\text{min}} = D_{\text{maks}} - \text{dosis}$$

$$= 531,91 - 500 \text{ mg}$$

$$= 31,91 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \bullet \quad C_{\text{maks}}^{\infty} &= \frac{D_{\text{maks}}}{Vd} \\ &= \frac{531,91}{72} \\ &= 7,38 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bullet \quad C_{\text{min}}^{\infty} &= \frac{D_{\text{min}}}{Vd} \\ &= \frac{31,91}{72} \\ &= 0,44 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bullet \quad D_{\text{AV}}^{\infty} &= \frac{F \cdot D_0}{K \cdot \tau} \\ &= \frac{0,99 \cdot 500}{0,115 \cdot 24} \\ &= 179 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bullet \quad C_{\text{AV}}^{\infty} &= \frac{D_{\text{AV}}}{Vd} \\ &= \frac{179}{72} \\ &= 2,5 \text{ mg/L} \end{aligned}$$



C. Perhitungan nilai C_p levofloksasin 500 mg secara per oral 1x1 Pada Pasien Dewasa (dosis berulang)

Diketahui parameter farmakokinetik levofloksasin bagi pasien dewasa adalah sebagai berikut :

D_0 : 500 mg; K_a : 2.14 jam⁻¹; K : 0,115 jam⁻¹

$$C_p = \frac{F \cdot K_a \cdot D_0}{Vd(K - K_a)} \left\{ \frac{1 - e^{-n \cdot k_a \cdot \tau}}{1 - e^{-K_a \cdot \tau}} \left| e^{-K_a \cdot t} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-n \cdot K \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \left| e^{-K \cdot t} \right. \right\}$$

- $C_{P0,05}$

$$Cp_{0,05} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.0,05} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.0,05} \right. \right\}$$

$$C_{P0,05} = 0,76 \text{ mg/L}$$

- $C_{P0,1}$

$$Cp_{0,1} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.0,1} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.0,1} \right. \right\}$$

$$C_{P0,1} = 1,29 \text{ mg/L}$$

- $C_{P0,5}$

$$Cp_{0,5} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.0,5} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.0,5} \right. \right\}$$

$$C_{P0,5} = 4,38 \text{ mg/L}$$

- C_{P1}

$$Cp_1 = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.1} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.1} \right. \right\}$$

$$C_{P1} = 4,38 \text{ mg/L}$$

- C_{P6}

$$Cp_{0,6} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.6} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.6} \right. \right\}$$

$$C_{P6} = 3,63 \text{ mg/L}$$

- C_{P12}

$$Cp_{12} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.12} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.12} \right. \right\}$$

$$C_{P12} = 1,82 \text{ mg/L}$$

- C_{P24}

$$C_{p24} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.24} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.24} \right. \right\}$$

$$C_{p24} = 0,49 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,05}$

$$C_{p24,05} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.24,05} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.24,05} \right. \right\}$$

$$C_{p24,05} = 0,46 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,1}$

$$C_{p24,1} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.24,1} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.24,1} \right. \right\}$$

$$C_{p24,1} = 0,45 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,5}$

$$C_{p24,5} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.24,5} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.24,5} \right. \right\}$$

$$C_{p24,5} = 0,43 \text{ mg/L}$$

- C_{P25}

$$C_{p25} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.25} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.25} \right. \right\}$$

$$C_{p25} = 0,409 \text{ mg/L}$$

- C_{P30}

$$C_{p30} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.30} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.30} \right. \right\}$$

$$C_{p30} = 0,23 \text{ mg/L}$$

- C_{P33}

$$Cp33 = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.33} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.33} \right. \right\}$$

$$C_{P33} = 0,163 \text{ mg/L}$$

- C_{P36}

$$Cp36 = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.36} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.36} \right. \right\}$$

$$C_{P36} = 0,115 \text{ mg/L}$$

- C_{P48}

$$Cp48 = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.48} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.48} \right. \right\}$$

$$C_{P48} = 0,031 \text{ mg/L}$$

- $C_{P48,05}$

$$Cp48,05 = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.48,05} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.48,05} \right. \right\}$$

$$C_{P48,05} = 0,0289 \text{ mg/L}$$

- $C_{P48,1}$

$$Cp48,1 = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.48,1} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.48,1} \right. \right\}$$

$$C_{P48,1} = 0,0287 \text{ mg/L}$$

- $C_{P48,5}$

$$Cp48,5 = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.48,5} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.48,5} \right. \right\}$$

$$C_{P48,5} = 0,027 \text{ mg/L}$$

- C_{P49}

$$C_{p49} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.49} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.49} \right. \right\}$$

$$C_{P49} = 0,026 \text{ mg/L}$$

- C_{P54}

$$C_{p54} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.54} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.54} \right. \right\}$$

$$C_{P54} = 0,014 \text{ mg/L}$$

- C_{P60}

$$C_{p60} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.60} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.60} \right. \right\}$$

$$C_{P60} = 0,0073 \text{ mg/L}$$

- C_{P72}

$$C_{p72} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,115 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.72} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,115.24}}{1 - e^{-0,115.24}} \left| e^{-0,115.72} \right. \right\}$$

$$C_{P72} = 0,0018 \text{ mg/L}$$

D. Perhitungan Konsentrasi Levofloksasin Dalam Plasma (C_P) Secara Per Oral

500 mg 1x1 Pada Pasien Geriatri (dosis berulang)

Do: 500 mg; K_a : 2.14 jam⁻¹; K : 0,091 jam⁻¹

- $C_{P0,05}$

$$C_{p0,05} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.0,05} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.0,05} \right. \right\}$$

$$C_{P0,05} = 0,718 \text{ mg/L}$$

- $C_{P0.1}$

$$C_{p0,2} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.0,1} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.0,1} \right. \right\}$$

$$C_{P0,1} = 0,31 \text{ mg/L}$$

- $C_{P0.5}$

$$C_{p0,5} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.0,5} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.0,5} \right. \right\}$$

$$C_{P0,5} = 4,49 \text{ mg/L}$$

- C_{P1}

$$C_{p1} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.1} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.1} \right. \right\}$$

$$C_{P1} = 4,41 \text{ mg/L}$$

- C_{P6}

$$C_{p6} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.6} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.6} \right. \right\}$$

$$C_{P6} = 4,15 \text{ mg/L}$$

- C_{P12}

$$C_{p12} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.12} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.12} \right. \right\}$$

$$C_{P12} = 2,41 \text{ mg/L}$$

- C_{P24}

$$C_{p24} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.24} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.24} \right. \right\}$$

$$C_{P24} = 0,81 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,05}$

$$C_{p24,05} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.24,05} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.24,05} \right. \right\}$$

$$C_{P24,05} = 0,80 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,1}$

$$C_{p24,1} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.24,1} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.24,1} \right. \right\}$$

$$C_{P24,1} = 0,78 \text{ mg/L}$$

- C_{P25}

$$C_{p25} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.2} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.25} \right. \right\}$$

$$C_{P25} = 0,73 \text{ mg/L}$$

- C_{P30}

$$C_{p30} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.30} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.30} \right. \right\}$$

$$C_{P30} = 0,49 \text{ mg/L}$$

- C_{P33}

$$C_{p33} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.33} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.33} \right. \right\}$$

$$C_{P33} = 0,35 \text{ mg/L}$$

- C_{P36}

$$C_{p36} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.36} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.36} \right. \right\}$$

$$C_{P36} = 0,27 \text{ mg/L}$$

- C_{P48}

$$C_{p48} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.48} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.48} \right. \right\}$$

$$C_{P48} = 0,14 \text{ mg/L}$$

- $C_{P48,05}$

$$C_{p48,05} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.48,05} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.48,05} \right. \right\}$$

$$C_{P48,05} = 0,092 \text{ mg/L}$$

- $C_{P48,1}$

$$C_{p48,1} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.48,1} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.48,1} \right. \right\}$$

$$C_{P48,1} = 0,091 \text{ mg/L}$$

- C_{P49}

$$C_{p49} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.49} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.49} \right. \right\}$$

$$C_{P49} = 0,083 \text{ mg/L}$$

- C_{P54}

$$C_{p54} = \frac{0,99.2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1.2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.54} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1.0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.054} \right. \right\}$$

$$C_{P54} = 0,0,052 \text{ mg/L}$$

- C_{P60}

$$C_{P60} = \frac{0,99,2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1,2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.60} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1,0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.60} \right. \right\}$$

$$C_{P60} = 0,03 \text{ mg/L}$$

- C_{P72}

$$C_{P72} = \frac{0,99,2,14.500}{72(0,091 - 2,14)} \left\{ \frac{1 - e^{-1,2,14.24}}{1 - e^{-2,14.24}} \left| e^{-2,14.72} \right. \right\} - \left\{ \frac{1 - e^{-1,0,091.24}}{1 - e^{-0,091.24}} \left| e^{-0,091.72} \right. \right\}$$

$$C_{P72} = 0,01 \text{ mg/L}$$

E. Perhitungan Konsentrasi Levofloksasin Dalam Plasma (C_p) Melalui infus IV 500 mg 1x1 Pada Pasien Dewasa (dosis berulang)

Diketahui parameter farmakokinetik levofloksasin bagi pasien dewasa adalah sebagai berikut :

Do : 500 mg; K: 0,115 jam⁻¹; t: 24 jam

- $$C_p = \frac{D_o}{V_d} \left(\frac{1 - e^{-n \cdot K \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \right) e^{-K \cdot t}$$

- $C_{P0,05}$

$$\begin{aligned} C_{P0,05} &= \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1,0,115 \cdot 24}}{1 - e^{-0,115 \cdot 24}} \right) e^{-0,115 \cdot 0,05} \\ &= 6,86 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

- $C_{P0,1}$

$$\begin{aligned} C_{P0,1} &= \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1,0,115 \cdot 24}}{1 - e^{-0,115 \cdot 24}} \right) e^{-0,115 \cdot 0,1} \\ &= 6,81 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

- $C_{P0,5}$

$$C_{p0,5} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.0,5}$$

$$= 6,5 \text{ mg/L}$$

- C_{P1}

$$C_{p1} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.1}$$

$$= 6,141 \text{ mg/L}$$

- C_{P6}

$$C_{p6} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.6}$$

$$= 3,46 \text{ mg/L}$$

- C_{P12}

$$C_{p12} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.12}$$

$$= 1,74 \text{ mg/L}$$

- C_{P24}

$$C_{p12} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.24}$$

$$= 1,74 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,05}$

$$C_{p24,05} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.24,05}$$

$$= 0,437 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,1}$

$$C_{p24,1} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.24,1}$$

$$= 0,43 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,5}$

$$C_{p24,5} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.24,5}$$

$$= 0,412 \text{ mg/L}$$

- C_{P25}

$$C_{p25} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.25}$$

$$= 0,39 \text{ mg/L}$$

- C_{P30}

$$C_{p30} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.30}$$

$$= 0,22 \text{ mg/L}$$

- C_{P33}

$$C_{p33} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.33}$$

$$= 0,16 \text{ mg/L}$$

- C_{P36}

$$C_{p36} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.36}$$

$$= 0,11 \text{ mg/L}$$

- C_{P48}

$$C_{p48} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.24}}{1 - e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.48}$$

$$= 0,034 \text{ mg/L}$$

- C_{P60}

$$C_{p60} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.24}}{1 - e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.60}$$

$$= 0,006 \text{ mg/L}$$

- C_{P72}

$$C_{p72} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.24}}{1 - e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.72}$$

$$= 0,001 \text{ mg/L}$$

F. Perhitungan Konsentrasi Levofloksasin Dalam Plasma (C_p) Melalui infus IV 750 mg 1x1 Pada Pasien Dewasa (dosis berulang)

Diketahui parameter farmakokinetik levofloksasin bagi pasien dewasa adalah sebagai berikut :

Do : 750 mg; K: 0,115 jam⁻¹; t: 24 jam

- $C_p = \frac{D_o}{V_d} \left(\frac{1 - e^{-n.K.\tau}}{1 - e^{-K.\tau}} \right) e^{-K.t}$

- $C_{P0,05}$

$$C_{p0,05} = \frac{750}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.24}}{1 - e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.0,05}$$

$$= 10,39 \text{ mg/L}$$

- $C_{P0,1}$

$$C_{p0,1} = \frac{750}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.24}}{1 - e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.0,1}$$

$$= 10,32 \text{ mg/L}$$

- $C_{P0,5}$

$$C_{p0,5} = \frac{750}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.0,5}$$

$$= 9,84 \text{ mg/L}$$

- C_{P1}

$$C_{p1} = \frac{750}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.1}$$

$$= 9,3 \text{ mg/L}$$

- C_{P6}

$$C_{p6} = \frac{750}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.6}$$

$$= 5,21 \text{ mg/L}$$

- C_{P12}

$$C_{p12} = \frac{750}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.12}$$

$$= 2,61 \text{ mg/L}$$

- C_{P24}

$$C_{p24} = \frac{750}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.24}$$

$$= 0,66 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,05}$

$$C_{p24,05} = \frac{750}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.24,05}$$

$$= 0,65 \text{ mg/L}$$

- C_{P25}

$$C_{p25} = \frac{750}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.24}}{1-e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.25}$$

$$= 0,58 \text{ mg/L}$$

- C_{P30}

$$C_{p30} = \frac{750}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.24}}{1 - e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.30}$$

$$= 0,33 \text{ mg/L}$$

- C_{P33}

$$C_{p33} = \frac{750}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.24}}{1 - e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.33}$$

$$= 0,23 \text{ mg/L}$$

- C_{P48}

$$C_{p48} = \frac{750}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.24}}{1 - e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.48}$$

$$= 0,043 \text{ mg/L}$$

- C_{P72}

$$C_{p72} = \frac{750}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.24}}{1 - e^{-0.115.24}} \right) e^{-0,115.72}$$

$$= 0,002 \text{ mg/L}$$

G. Perhitungan Konsentrasi Levofloksasin Dalam Plasma (C_p) Melalui infus IV

500 mg 2x1 Pada Pasien geriatri (dosis berulang)

Do: 500 mg; K_a : 2.14 jam⁻¹; K : 0,091 jam⁻¹; τ : 12 jam

- $C_{P0,05}$

$$C_{p0,05} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.0,05}$$

$$= 0,718 \text{ mg/L}$$

- $C_{P0,1}$

$$C_{p0,1} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.0,1}$$

$$= 1,31 \text{ mg/L}$$

- C_{P1}

$$C_{P1} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.1}$$

$$= 4,415 \text{ mg/L}$$

- C_{P6}

$$C_{P6} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.6}$$

$$= 4,15 \text{ mg/L}$$

- C_{P12}

$$C_{P12} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.12}$$

$$= 2,41 \text{ mg/L}$$

- $C_{P12,05}$

$$C_{P12,05} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.12,05}$$

$$= 3,118 \text{ mg/L}$$

- $C_{P12,1}$

$$C_{P12,1} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.12,1}$$

$$= 3,69 \text{ mg/L}$$

- C_{P13}

$$C_{P13} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.13}$$

$$= 7,07 \text{ mg/L}$$

- C_{P16}

$$C_{P16} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.16}$$

$$= 6,68 \text{ mg/L}$$

- C_{P24}

$$C_{p24} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.12}}{1-e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.24}$$

$$= 3,19 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,05}$

$$C_{p24,05} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.12}}{1-e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.24,05}$$

$$= 3,88 \text{ mg/L}$$

- $C_{P24,1}$

$$C_{p24,1} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.12}}{1-e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.24,1}$$

$$= 4,45 \text{ mg/L}$$

- C_{P28}

$$C_{p28} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.12}}{1-e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.28}$$

$$= 7,21 \text{ mg/L}$$

- C_{P36}

$$C_{p36} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.12}}{1-e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.36}$$

$$= 3,45 \text{ mg/L}$$

- $C_{P36,05}$

$$C_{p36,05} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.12}}{1-e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.36,05}$$

$$= 4,18 \text{ mg/L}$$

- $C_{P36,1}$

$$C_{p36,1} = \frac{500}{72} \left(\frac{1-e^{-1.0.115.12}}{1-e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.36,1}$$

$$= 4,72 \text{ mg/L}$$

- C_{P37}

$$C_{p37} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.37}$$
$$= 8,03 \text{ mg/L}$$

- C_{P40}

$$C_{p40} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.40}$$
$$= 7,39 \text{ mg/L}$$

- C_{P48}

$$C_{p48} = \frac{500}{72} \left(\frac{1 - e^{-1.0.115.12}}{1 - e^{-0.115.12}} \right) e^{-0,091.48}$$
$$= 3,54 \text{ mg/L}$$



Bioavailability File: Levofloxacin

Diren SARISALTIK*, Zeynep Şafak TEKSİN**^o

Bioavailability File: Levofloxacin

Summary

Levofloxacin (LVFX) is a fluoroquinolone antibacterial agent with a broad spectrum of activity against Gram-positive and Gram-negative aerobic bacteria and atypical bacteria, and limited activity against most anaerobic bacteria. It exerts its antibacterial effects by inhibiting bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV. LVFX is well absorbed with bioavailability of approximately 99%. Its volume of distribution is about 1.1 L/kg and protein binding 24-38%. It is excreted through the kidneys with 64-102% of the dose as unchanged drug. The half-life of LVFX is between 6-9 hours. According to Biopharmaceutics Classification System (BCS), LVFX is in Class 1 (high solubility/high permeability). The physicochemical properties, analytical methods, pharmacokinetics, bioavailability, and pharmacology of LVFX are discussed in this review.

Key Words: Levofloxacin, pharmacokinetic, bioavailability, pharmacology, Biopharmaceutics Classification System (BCS).

Received: 19.08.2009

Revised: 06.09.2009

Accepted: 10.09.2009

Biyoyarlanım Dosyası: Levofloksasin

Özet

Levofloksasin (LVFX) Gram-pozitif ve Gram-negatif aerobik bakterilere, atipik bakterilere, geniş spektrumlu aktivite ve çoğu anaerobik bakterilere karşı sınırlı aktivite gösteren bir florokinolon antibakteriyel ajandır. Antibakteriyel etkisini DNA giraz ve topoizomerez IV'ü inhibe ederek gösterir. LVFX yaklaşık % 99 biyoyarlanım ile iyi emilir. Dağılım hacmi yaklaşık 1.1 L/kg ve proteinlere % 24-38'dir. Değişmemiş ilaç olarak dozunun % 64-102'zi böbrekler yoluyla atılır. LVFX'in yarılanma ömrü 6-9 saat arasındadır. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS)'e göre Sınıf 1'de (yüksek çözünürlük/yüksek permeabilite) yer alır. Bu derlemede, LVFX'in fizikokimyasal özellikleri, analitik yöntemleri, farmakokinetiği, biyoyarlanımı ve farmakolojisi tartışılmıştır.

Anahar kelimeler: Levofloksasin, farmakokinetik, biyoyarlanım, farmakoloji, Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS)

INTRODUCTION

The fluoroquinolones are widely used synthetic antibacterial agents to rival the beta-lactam and the macrolide antibacterials for impact in clinical usage in the antibacterial therapeutic field. They have a broad antibacterial spectrum of activity against Gram-positive, Gram-negative and mycobacterial pathogens as well as against anaerobes. Furthermore, they show good-to-moderate oral absorption and tissue penetration with favorable pharmacokinetics in humans, resulting in high clinical efficacy in the treatment of many kinds of infections. They also exhibit excellent safety profiles comparable to those of oral beta-lactam antibiotics (1).

Levofloxacin (LVFX) inhibits bacterial DNA gyrase and

topoisomerase IV; the primary enzymatic target varies for different species of bacteria (2,3). It has a broad spectrum of activity against Gram-positive and Gram-negative aerobic bacteria and atypical bacteria, but limited activity against most anaerobic bacteria (4-6).

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

Levofloxacin (LVFX) (CAS100986-85-4) is a fluoroquinolone antibacterial agent with a broad spectrum of activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria and atypical respiratory pathogens. It is active against both penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (4,7). Chemically, LVFX, a

*Drogzan Pharmaceuticals, Department of Regulatory Affairs, 06520, Balgat-Ankara, Turkey

**Gazi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, 06330, Etiler-Ankara, Turkey

^oCorresponding author E-mail: zstekin@gazi.edu.tr

chiral fluorinated carboxyquinolone, is the pure (-)-(S)-enantiomer of the racemic drug substance ofloxacin. The chemical name is (-)-(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate (8).

The chemical structure is shown in Figure 1. The molecule exists as a zwitterion at the pH conditions in the small intestine (8).

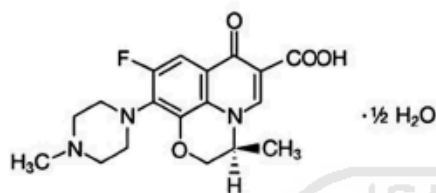


Figure 1. The chemical structure of levofloxacin (7).

In solid form, LVFX is an odorless, white to yellow, crystallized powder with a melting point of 228.6°C. Its molecular weight is 361. LVFX is practically insoluble in water, but is soluble in ethanol and chloroform, and also in ethanol-water mixture, with an octanol:water partition coefficient ($\log P$) of 0.6. LVFX possesses two ionizable functional groups: a carboxylic group (pK_{a1} –6.05 and 5.70) and a basic piperanzyl group (pK_{a2} –8.22 and 7.90) (9). LVFX has pH-dependent solubility in a range of about 30–300 mg/mL within the range of pH 1–pH 8(8).

ANALYTICAL METHODS

In biological fluids, LVFX can be determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) (10), chemiluminescence (11), and spectrofluorometric and micelle-enhanced spectrofluorometric (9) methods.

Santoro et al. (12) developed and validated an HPLC method for quantitative determination of LVFX in tablets and injection formulations. The wavelength (λ_{max}) was 295 nm for detection. The limit of detection (LOD) was 0.15 μ g/mL.

Wong et al.(13) reported a simple reversed phase HPLC method for rapid stereospecific determination of LVFX in

both human plasma and urine. μ_{max} was 330 nm for detection. The method was linear from 0.08 to 5.18 μ g/mL in plasma and from 23 to 1464 μ g/mL in urine. This HPLC method was used by Chien et al. (10) for quantitative determination of LVFX in human plasma and urine. The limit of quantification (LOQ) for the assay was determined to be 82 ng/mL.

The chemiluminescence method shows the advantages of simplicity, rapidity and high sensitivity, and has been studied extensively for the analysis of pharmaceutical compounds. LOD was 0.007 mg/mL (11).

Gonzales et al. (9) used a spectrofluorometric method to determine LVFX in tablets and spiked human urine and serum. Two methods have been applied for LVFX determination: aqueous solution fluorescence and micelle-enhanced fluorescence. The fluorimetric method allows the determination of 20–3000 ng/mL of LVFX in aqueous solution for λ_{exc} = 292 and λ_{em} = 494 nm, respectively. Micelle-enhanced fluorescence improves the sensibility and allows LVFX direct measurement in spiked human serum (5 mg/mL) and urine (420 mg/mL) in 8 mM sodium dodecyl sulphate solutions at pH 5. Aqueous solution fluorescence method is recommended for LVFX determination in urine. Micelle-enhanced fluorescence method is recommended for determination in serum. Both methods were applied successfully for the determination of the active constituent in a commercial pharmaceutical (9).

Table 1. Minimal inhibitory concentrations (MIC) of LVFX for related microorganisms (5)

Microorganism	MIC (mg/L)
Streptococcus pneumoniae	1.0–2.0
Staphylococcus aureus	0.25–0.5
Haemophilus influenzae	0.008–0.12
Moraxella catarrhalis	0.03–0.06
Enterobacteriaceae	2.0
Chlamydia pneumoniae	0.5
Mycoplasma pneumoniae	1.0
Legionella spp.	0.03

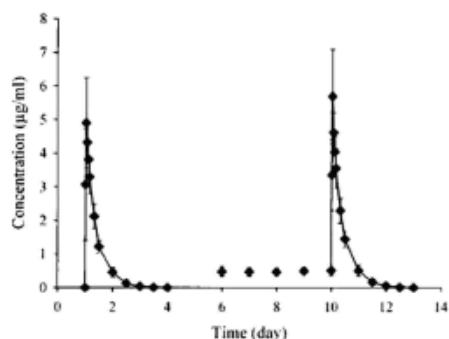


Figure 2 : Mean \pm SD plasma LVFX concentration - time profiles: \square following the administration of LVFX hemihydrate (study A) as a single 500 mg oral dose on day 1 and 500 mg oral doses once daily on days: 4 to 10 (22).

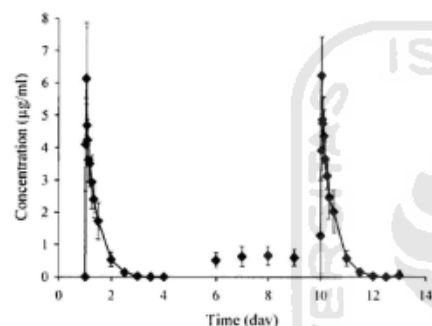


Figure 3 : Mean \pm SD plasma LVFX concentration - time profiles: \square following the administration of single (day 1) and multiple \square once daily (days: 4 to 10) 500 mg intravenous doses given as 1 h infusions (study B) (22).

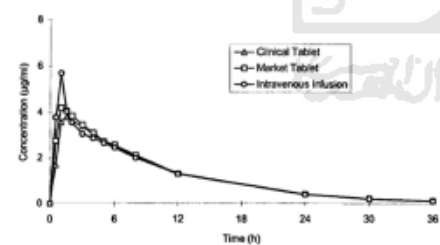


Figure 4 : Mean plasma LVFX concentration - time profiles for 23 \square healthy male subjects following the administration of single \square 500 mg doses of the clinical tablet and the intravenous infusion \square (study C) (22).

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Levofloxacin is the L-isomer of the racemic drug ofloxacin. Like other fluoroquinolones, it inhibits both bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV; the primary enzymatic target varies for different species of bacteria (2). LVFX has a broad spectrum activity against Gram-positive and Gram-negative aerobes and atypical bacteria. It has limited activity against anaerobes. LVFX appears to have improved activity against *Streptococcus pneumoniae* compared with ciprofloxacin or ofloxacin (4,8). LVFX activity against the microorganisms is given in Table 1.

Levofloxacin differs in chemical structure and mode of action from aminoglycosides, macrolides and β -lactam antibiotics, including penicillins. It is widely used in the treatment of respiratory tract and urinary tract infections. LVFX penetrates well into polymorphonuclear leukocytes, which can act as vehicles for transport and delivery of the active drug to sites of infections (8).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The usual dosage of LVFX is 250, 500 or 750 mg once daily. It is available formulated for slow intravenous infusion over 60 minutes (min) for 250 or 500 mg dosages and over 90 min for 750 mg or as tablets. Sequential transfer from intravenous to oral therapy may take place without altering the dose.

Oral LVFX can be taken without regard to the timing of meals but should be administered at least 2 hours (h) before or after taking preparations such as antacids, metal cations (e.g. iron), multivitamins, and sucralfate (4).

ADVERSE EFFECTS

Levofloxacin is generally well tolerated in comparison with some other quinolones, with the most frequently reported adverse events being nausea and diarrhea. It has a low photosensitizing potential, and clinically significant cardiac and hepatic adverse events are rare (4,14-16). In dosage regimens ranging from 250 mg once daily 7 - 10 days to 500 mg once daily for 14 days, the drug was generally well tolerated and safe (17-20).

Table 2. Pharmacokinetic parameters of LVFX

Regimen	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (mg L/h)	CL/F (mL/min)	V _d /F (L)	t _{1/2} (h)	CL _R
500 mg oral tablet(11)	5.08	1.7	48.0	-	-	6.9	-
750 mg oral tablet(11)	7.13	1.7	82.0	-	-	6.9	-
500 mg oral tablet(13) (Study A)	5.19 ± 1.21	1.3 ± 0.5	47.7 ± 7.6	175 ± 29.2	96.7 ± 11.9	7.4 ± 0.9	126 ± 30.0
500 mg IV (13) (Study B)	6.34 ± 1.42	-	55.3 ± 11.9	157 ± 32.2	88.8 ± 18.5	7.1 ± 1.0	95.5 ± 23.0
500 mg oral tablet(13) (Study C)	4.51 ± 0.9	1.57 ± 0.8	43.2 ± 7.1	199 ± 37	-	6.8 ± 0.6	-
500 mg oral tablet(13) (Study C)	4.80 ± 1.0	1.37 ± 0.8	44.7 ± 6.7	191 ± 28	-	6.9 ± 0.6	-
500 mg IV infusion(13) (Study C)	5.70 ± 0.8	1.00 ± 0.0	44.0 ± 7.3	195 ± 35	105 ± 16	6.7 ± 0.7	-
250 mg oral tablet(15)	2.8 ± 0.4	1.6 ± 1.0	27.2 ± 3.9	156 ± 20	-	7.3 ± 0.9	142 ± 21
500 mg oral solution(15)	5.8 ± 1.8	0.8 ± 0.7	47.8 ± 10.8	183 ± 40	112 ± 37.2	7.0 ± 1.4	-
500 mg IV(15)	6.2 ± 1.0	1.0 ± 0.1	48.3 ± 5.1	175 ± 20	90 ± 11	6.4 ± 0.7	112 ± 25
750 mg oral tablet(15)	9.3 ± 1.6	1.6 ± 0.8	101 ± 20	129 ± 24	83 ± 17	7.5 ± 0.9	-
750 mg IV(15)	11.5 ± 4.0	-	110 ± 40	126 ± 39	75 ± 13	7.5 ± 1.6	-
500 mg oral tablet(26)	6.92 ± 2.30	1.75 ± 0.64	47.6 ± 11.46	181 ± 42.8	114 ± 37.7	8.1 ± 1.90	-
200 mg IV infusion(27)	2.4 ± 0.4	-	16.1 ± 1.4	-	-	6.3 ± 0.3	-
500 mg oral tablet(30)	8.69	-	63.5	-	-	-	-
500 mg oral tablet(30)	8.45	-	60.7	-	-	-	-
500 mg IV(37)	7.6 ± 2.7	-	-	-	-	6.4 ± 0.9	-
750 mg IV(36)	11.3	-	90.9	-	-	7.5	-
750 mg oral tablet(38)	7.13 ± 1.44	1.9 ± 0.7	82 ± 14	157 ± 28	90 ± 14	7.7 ± 1.3	118 ± 28
1000 mg oral tablet(38)	8.85 ± 1.86	1.7 ± 0.4	111 ± 21	156 ± 34	96 ± 22	7.9 ± 1.5	113 ± 2.6
500 mg every 24 h oral tablet(13)	5.72 ± 1.40	1.1 ± 0.4	47.5 ± 6.7	175 ± 24.5	102 ± 21.8	7.6 ± 1.6	116.2 ± 30.8
500 mg every 24 h IV(13)	6.40 ± 0.82	-	54.6 ± 11.1	158 ± 28.8	90.6 ± 11.9	7.0 ± 0.8	99.0 ± 27.7
500 mg or 250 mg every 24 h IV(15)	8.7 ± 4.0	-	72.5 ± 51.2	154 ± 72	111 ± 58	-	-
750 mg every 24 h oral tablet(15)	8.6 ± 1.9	1.4 ± 0.5	90.7 ± 17.6	143 ± 29	100 ± 16	8.8 ± 1.5	116 ± 28
750 mg every 24 h IV(15)	12.1 ± 4.1	-	108 ± 34	126 ± 37	80 ± 27	7.9 ± 1.9	-
200 mg IV infusion every 12 h(27)	2.9 ± 0.4	-	23 ± 6	-	-	6.2 ± 0.8	-
500 mg IV every 24 h(37)	8.2 ± 2.2	-	-	-	-	6.9 ± 1.2	-
750 mg IV every 24 h(36)	12.4	-	103	-	-	-	-
750 mg every 24 h oral tablet(38)	8.60 ± 1.86	1.4 ± 0.5	91 ± 18	143 ± 29	100 ± 16	8.8 ± 1.5	116 ± 28
1000 mg every 24 h oral tablet(38)	11.8 ± 2.52	1.7 ± 0.6	118 ± 19	146 ± 29	105 ± 27	8.9 ± 2.5	106 ± 23

PHARMACOKINETICS AND BIOAVAILABILITY

Absorption

Levofloxacin is well absorbed following oral administration and the absolute bioavailability is approximately 99%. Following 500 and 750 mg oral LVFX dose, it is absorbed quickly, attaining maximum plasma concentration (C_{max}) within approximately 1-2 h of oral administration daily for multiple-dose administration (21). Table 2 summarizes the pharmacokinetic parameters of LVFX according to the

available literature.

Chien et al. (22) evaluated the pharmacokinetics of oral and intravenous LVFX following the administration of single and multiple 500 mg doses once daily to healthy male volunteers. The pharmacokinetics of once-daily oral LVFX (study A) or intravenous LVFX (study B) in 40 healthy male volunteers were investigated in two separate randomized, double-blind, parallel-designed, placebo-controlled studies. LVFX at 500 mg or placebo was

administered orally or intravenously as a single dose on day 1; daily oral or intravenous dosing resumed on days 4 to 10. In a third study (study C), the bioavailabilities of two oral and one intravenous LVFX formulations were investigated and compared in a study with 24 healthy male subjects in an open-label, randomized, three-way crossover study. LVFX at 500 mg as a single tablet or an intravenous infusion was administered on day 1; following a 1-week washout period, subjects received the second regimen (i.e., the other oral formulation or the intravenous infusion); the third and final regimen was administered following a 1-week washout period. Pharmacokinetic parameters were estimated by noncompartmental methods. In both study A (oral) and study B (intravenous), steady state was attained within 48 h after the start of the multiple dosing on day 4. LVFX pharmacokinetics were linear and predictable for the single and multiple 500 mg, once-daily oral and intravenous dosing regimens, and the values of the pharmacokinetic parameters for the oral and intravenous administrations were similar. Study C indicated that LVFX was rapidly and completely absorbed from the oral tablets,

with mean times to the maximum concentration of drug in serum of approximately 1.5 h and mean absolute bioavailability of >99%. These results support the interchangeability of the oral and intravenous routes of LVFX administration. The plasma concentration-time profiles(22) are given in Figures 2-4, and the related pharmacokinetic parameters are given in Table 2.

Different dose and administration routes were evaluated for LVFX pharmacokinetics. Trampuz et al.(23) determined the pharmacokinetics of 500 mg single dose of LVFX oral tablets in 20 volunteers. Obtained pharmacokinetic parameters are given in Table 2.

Amsden et al.(24) characterized the single dose (500 mg, IV) and steady state (500 mg once daily for 7 days, IV) plasma pharmacokinetics of LVFX in 12 healthy volunteers. The plasma concentrations of LVFX were less than 1 mg/L for at least 6 h when given both as a single dose or at steady state. The pharmacokinetic parameters are summarized in Table 2.

Table 3. Distribution of LVFX to respiratory fluids and tissues (Sampling was performed following administration of single oral doses of LVFX, except for alveolar macrophages and epithelial lining fluid, for which samples were obtained after administration of multiple doses of intravenous or oral LVFX [once daily for 5 days] (4)

Tissue / fluid	Dose (mg) (hours post-dose)	Plasma concentration (mg/L)	Tissue/fluid concentration (mg/L)	Tissue/fluid plasma concentration ratio
Alveolar macrophages (29-31)	500(4)	4.1-5.3	27.7-97.9	2.3-18.5
	500(12)	1.6-3.1	18.3-36.7	11.2-12.0
	500(24)	0.4-0.6	5.6-13.8	11.7-23.0
	750(4)	6.6-12.0	81.7-105.1	8.8-12.5
	750(12)	3.5-4.1	36.2-78.2	8.9-22.2
	750(24)	0.8-1.7	13.5-15.1	8.9-15.8
Bronchial lavage fluid (33)	200(1-3)	2.5	0.12	0.06
Bronchoalveolar lavage fluid (33)	200(1-3)	2.5	0.21	0.1
Epithelial lining fluid (29-31)	500(4)	4.1-5.3	9.9-11.0	1.9-3.0
	500(6-8)	4.0	10.1	2.7
	500(12)	1.6-3.1	2.5-6.5	1.5-2.1
	500(24)	0.4-0.6	0.7-1.7	1.2-2.6
	750(4)	6.6-12.0	12.9-22.1	1.9-2.0
	750(12)	3.5-4.1	6.0-9.2	1.7-2.3
	750(24)	0.8-1.7	1.5-1.7	0.9-2.1
Lung (27)	500(4-6)	2.9	11.3	5.0
	500(21-25)	0.7	2.4	4.1
Sputum (32)	100(4)	1.1	1.3	1.2

Chien et al. (25) evaluated 750 and 1000 mg oral doses of LVFX in healthy volunteers. The study was conducted both in single dose and steady state (once daily for 10 days). The pharmacokinetics of oral LVFX at both dose levels were found to be similar based on comparable values of apparent clearance and volume of distribution, estimates of elimination half-life. The mean plasma LVFX concentrations versus time profiles are given in Figure 5 and the pharmacokinetic parameters are shown in Table 2. The pharmacokinetics of LVFX following the 750 and 1000 mg doses were similar to those obtained in a previous study (22) with 500 mg LVFX doses, showing that LVFX exhibits linear pharmacokinetics over the dose range 500–1000 mg. This study also demonstrated that high doses of LVFX are safe.

Almeida et al. (26) compared the relative bioavailability of two different LVFX 500 mg tablets in 21 healthy subjects. Two drugs were considered bioequivalent with C_{max} values of 11293.37 ± 2604.5 ng/mL and 12183.48 ± 2871.17 ng/mL and AUC values of 120465.59 ± 23750.03 ng.h/mL and 122234.40 ± 21229.89 ng.h/mL for reference and test drugs, respectively (26).

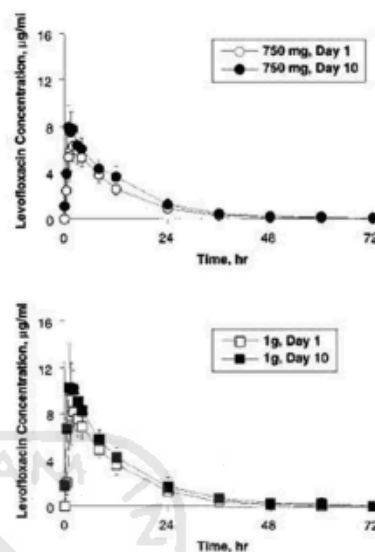


Figure 5: Mean plasma concentration-time profiles following single and multiple once-daily 750 mg and 1000 mg oral doses of LVFX for 10 healthy volunteers (26).

Table 4: Summary of LVFX pharmacokinetic estimates in children (10)

Age Group	N	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	V_d/F (L/kg)	CL/F (L/h/kg)
Children; single 7 mg/kg oral dose (to max 500 mg)							
6 months to 2 years							
IV	6	5.19 ± 1.26	21.5 ± 6.1	4.1 ± 1.3	1	1.56 ± 0.30	0.35 ± 0.13
Oral	8	4.21 ± 1.49	25.8 ± 9.2	5.0 ± 1.3	1.4 ± 0.4	2.32 ± 1.41	0.31 ± 0.13
2 to 5 years							
IV	7	6.02 ± 1.07	22.7 ± 4.7	4.0 ± 0.8	1	1.50 ± 0.21	0.32 ± 0.08
Oral	8	4.56 ± 0.83	25.9 ± 4.8	4.6 ± 1.3	1.6 ± 0.5	1.81 ± 0.62	0.28 ± 0.05
5 to 10 years							
IV	10	7.30 ± 3.85	29.2 ± 6.4	4.8 ± 0.8	1	1.57 ± 0.44	0.25 ± 0.05
Oral	8	4.64 ± 0.39	29.0 ± 10.0	5.3 ± 1.6	1.3 ± 0.4	1.88 ± 0.44	0.26 ± 0.06
10 to 12 years							
IV	7	6.12 ± 1.19	39.8 ± 11.3	5.4 ± 0.8	1	1.44 ± 0.35	0.19 ± 0.05
Oral	8	3.99 ± 0.87	37.3 ± 9.8	5.5 ± 0.7	1.9 ± 0.9	1.57 ± 0.43	0.20 ± 0.06
12 to 16 years							
IV	10	6.34 ± 1.58	40.5 ± 7.6	6.0 ± 2.1	1	1.56 ± 0.53	0.18 ± 0.03
Oral	8	4.76 ± 0.86	41.1 ± 6.8	5.8 ± 1.4	1.6 ± 1.0	1.40 ± 0.28	0.17 ± 0.04
Adults 500 mg							
IV	23	6.18 ± 1.04	48.3 ± 5.40	6.0 ± 1.0	1	1.27 ± 0.12	0.15 ± 0.02
Oral	36	5.41 ± 1.68	49.3 ± 12.5	6.9 ± 1.5	1.1 ± 0.9	1.44 ± 0.40	0.14 ± 0.03

Table 5. Summary of LVFX pharmacokinetic parameters in age and gender groups (38)

Parameter	Male (n=12)	Female (n=12)	Young (n=12)	Elderly (n=12)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	5.52 ± 1.07	6.96 ± 1.57	5.52 ± 1.02	6.96 ± 1.60
T_{max} (h)	1.2 ± 0.4	1.7 ± 0.5	1.5 ± 0.6	1.4 ± 0.5
V_d/F (L/kg)	1.11 ± 0.19	0.94 ± 0.14	1.13 ± 0.18	0.92 ± 0.12
AUC ($\mu\text{g h/mL}$)	54.4 ± 18.9	67.7 ± 24.2	47.5 ± 9.8	74.7 ± 23.3
$T_{1/2}$ (h)	7.5 ± 2.1	6.1 ± 0.8	6.0 ± 0.9	7.6 ± 2.0
CL/F (mL/min)	166 ± 44	136 ± 44	182 ± 35	121 ± 33
CL _R (mL/min)	126 ± 38	106 ± 40	140 ± 33	91 ± 29

Table 6. Summary of drug interaction studies for LVFX

Interacted Drug	Interaction Type
Calcium, aluminium and magnesium containing antacids	Through the formation of non-absorbable chelates, absorption of LVFX can reduce (4,12,43)
Sucralfate, and metal cations containing nutritional supplements	Through the formation of non-absorbable chelates, absorption of LVFX can reduce (4,12,43)
Theophylline	No significant interaction (44,45)
Warfarin	No significant interaction (46)
Cyclosporine	No significant interaction (14)
Digoxin	No significant interaction (14)
Cimetidine, probenecid	Little or no changes in the rate of absorption; CL _R of LVFX can reduce (14,47)
Ranitidine	No significant interaction (43)
Zidovudine	No significant interaction (48)
Nelfinavir	No significant interaction (49)

The pharmacokinetics of LVFX are linear over the range of single doses of 500-1000 mg and multiple doses of 500-1000 mg once daily (22,25,27). Steady state plasma concentrations are reached within 48 h at commencing 500 and 750 mg once-daily dosing regimens (4).

Food Effect

Although administration of LVFX with food resulted in delayed absorption (60% increase in T_{max}) and slight decrease in the C_{max} (14%) and AUC (10%) (28), it does not cause clinically significant alterations in bioavailability of LVFX (12). Therefore, LVFX can be given orally without regard to food intake.

Distribution

Levofloxacin is 24-38% bound to plasma proteins (27),

mainly albumin, and has a volume of distribution of 76-102 L following single and multiple 500 or 750 mg doses (20-22).

Levofloxacin displays good penetration into alveolar macrophages, bronchial mucosa, epithelial lining fluid, and saliva. Tissue and fluid concentrations often exceed serum concentrations (21). Tissue distribution is extensive with concentrations in most tissues (including the lung, prostate gland and skin) exceeding those in plasma. Their distribution into selected fluids and tissues (27,29-33) is summarized in Table 3.

Metabolism and Elimination

Levofloxacin is stereochemically stable in plasma and urine and does not invert metabolically to its enantiomer,

Sarısalıncı, Teksin

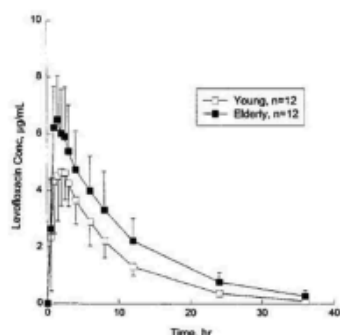


Figure 6 : Mean plasma concentration-time curves of LVFX in the age group after a single oral dose of LVFX (500 mg tablet) (38)

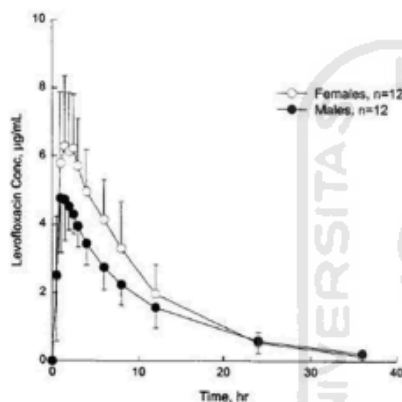


Figure 7 : Mean plasma concentration-time curves of LVFX in the gender group after a single oral dose of LVFX (500 mg tablet) (38)

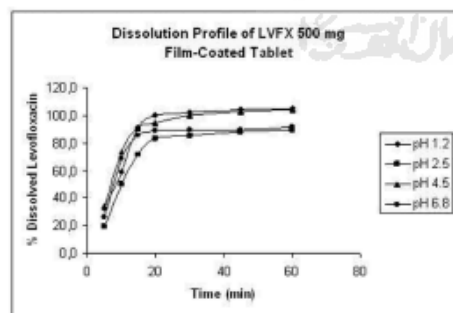


Figure 8 : Dissolution profile of LVFX 500 mg film-coated tablets at different pH values (10).

D-ofloxacin (34). LVFX is primarily excreted through the kidneys (35), with 64–102% of the dose being recovered as unchanged drug in the urine within the first 48 h following a single oral dose of 500 mg (22,36). Both glomerular filtration and tubular secretion of LVFX occur (4,27,37). The parent drug undergoes limited metabolism in the liver to demethyl-LVFX and LVFX-N-oxide, with less than 5% of an administered dose being excreted in the urine as these metabolites (4,27). These metabolites have little relevant pharmacological activity (34). In patients with renal impairment, dosage adjustment is required for LVFX21. The mean plasma elimination half-life is approximately 6–9 h (Table 2) after single and multiple doses of oral or intravenous LVFX 500 or 750 mg (22,27). In healthy volunteers, mean total body clearance and renal clearance are approximately 8–12 and 6–8 L/h, respectively (22,27,36).

Pediatrics

To characterize the pharmacokinetics of LVFX in children, three single-dose, multicenter pharmacokinetic studies were conducted in 85 children in five age groups: 6 months–2 years, 2–5 years, 5–10 years, 10–12 years and 12–16 years. Each child received a single 7 mg/kg dose LVFX intravenously or orally. LVFX absorption (as indicated by C_{max} and t_{max}) and distribution in children are not age-dependent and are comparable to those in adults (10).

For comparison, pharmacokinetic data from adult male volunteers (aged 18–53 years) (22) were included that were derived from previously published methods (10) (Table 4). Pediatric patients cleared LVFX faster than adult patients, resulting in lower plasma exposures than in adults. LVFX elimination (reflected $t_{1/2}$ and clearance), however, is age-dependent (38).

Geriatrics and Gender

Chien et al. (38) evaluated the influence of age and gender on the pharmacokinetics of LVFX in healthy subjects. Twenty-four healthy male and female volunteer subjects participated in the study. Subjects were administered a single oral tablet consisting of 500 mg of anhydrous LVFX. Subjects were divided into four groups (6 young males, 6 young females, 6 elderly males, 6 elderly females). The mean plasma concentration-time curves of LVFX in the age group and in the gender group are shown in Figures 6 and 7, respectively. The mean pharmacokinetic parameters

determined from this study are summarized in Table 5. It was concluded that there were no clinically meaningful changes from baseline in any laboratory parameter, vital sign or physical examination. LVFX 500 mg tablet was found to be safe in geriatrics and both males and females (38).

Race

Flores-Murrietta (39) investigated the bioavailability of LVFX 500 mg tablets in 27 healthy Mexican male volunteers. There were no observed significant differences in pharmacokinetic parameters between Mexicans and other races.

Zhang et al. (40) evaluated the pharmacokinetics of infusion of multi-dose of LVFX instillation (200 mg) twice daily in healthy Chinese volunteers. IV infusion of LVFX instillation 200 mg within 60 min was given to 10 healthy male volunteers for 7 days (on day 1 and 7, once-daily; from days 2–6, twice-daily dosing). There was no observed accumulation of the drug after the repeated IV infusion with 200 mg LVFX instillation for 7 days. The pharmacokinetic parameters were not affected by the race of the subjects (34,39,40).

Renal Impairment

In patients with renal impairment (creatinine clearance (CL_R) <50 mL/min), clearance of LVFX is reduced and half-life prolonged, necessitating dosage adjustments to avoid accumulation (41,42). Neither hemodialysis nor continuous ambulatory peritoneal dialysis removes LVFX effectively (41,42); however, LVFX is removed by continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients (43,44).

In one study, patients with reduced renal function (CL_R <80 mL/min) had higher C_{max} , AUC and $t_{1/2}$ values than subjects with CL_R >80 mL/min. No increase in drug retention was observed and pharmacokinetics remained linear (20).

Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of LVFX has not been established; however, it is not expected to be significant given the limited hepatic metabolism of the drug (4,8).

Drug Interactions

The absorption of LVFX is reduced by concurrent administration of some drugs (45-51). The drug interactions with LVFX are summarized in Table 6.

BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM EVALUATION

The Biopharmaceutics Classification System (BCS) is a scientific outline for classifying drug substances based on their aqueous solubility and intestinal permeability(52). The Food and Drug Administration applied the principles of BCS to a regulatory bioavailability and bioequivalence guidance that recommends methods for classifying drug substances and products(53). The Guidance explains that a waiver (biowaiver) for in vivo bioavailability and bioequivalence studies may be requested based on the approach of BCS.

In the current BCS Guidance, high solubility, high permeability, rapid and similar dissolution, wide therapeutic window, and previously used excipients are required for justifying a biowaiver request. The BCS Guidance provides methods and acceptance criteria for classifying a drug substance and product based on its solubility, permeability, and dissolution.

Amidon et al. (52) indicated that BCS Class 1 drugs have high solubility, high permeability and rapid dissolution characteristics. Evaluation of the BCS characterization (solubility, permeability and dissolution) for LVFX is as follows:

Solubility

Levofloxacin has a pH-dependent solubility (8). Solubility values of LVFX were between 32-91 mg/mL within the range of pH 1.2-6.8 at 37°C (54).

The parameter of dose number (D_0) is defined as the ratio of dose concentration to drug solubility (52). D_0 values were less than 1 for all pH values (54). Therefore, LVFX is a highly soluble drug.

Permeability

The permeability class boundary is based indirectly on the

Sarisaluk, Teksin

extent of absorption of a drug substance in humans and directly on measurements of the rate of mass transfer across the human intestinal membrane. A drug substance is considered to be highly permeable when the extent of absorption in humans is determined to be $\geq 90\%$ of an administered dose based on a mass balance determination or in comparison with an intravenous reference dose (53). Acceptable methods for permeability classification are categorized as human (mass balance or absolute bioavailability studies), animal (in vivo or in situ intestinal perfusion), and in vitro (excised human or animal tissue, or epithelial cell monolayers).

LVFX is rapidly and essentially completely absorbed after oral administration, with an absolute bioavailability of $\sim 99\%$ at 500 and 750 mg. LVFX demonstrated concentration-dependent permeability (55).

Caco-2 cell monolayers are routinely used to evaluate the permeability properties of drugs for BCS classification (56-61). Volpe (62) used an in vitro cell culture model to categorize the permeability class of fluoroquinolones including LVFX with demonstrated method suitability according to the BCS Guidance. A drug substance (labetalol) was determined as a highly permeable internal standard (HP-IS) ($P_{app} = 18.05 \pm 1.90 \times 10^6$ cm/s) and a test drug classified as highly permeable when its permeability was equal to or greater than the HP-IS. Calculated P_{app} value of LVFX ($P_{app} = 28.36 \pm 1.93 \times 10^6$ cm/s) was greater than HP-IS. These results show that LVFX is classified as a highly permeable drug (62). Also, based on the human absolute bioavailability of LVFX determined in the study of Pickerill et al.(55), it was expected that LVFX would be classified as a highly permeable drug.

Dissolution

An immediate release (IR) drug product is considered rapidly dissolving when no less than 85% of the label amount of the drug substance dissolves within 30 min using the USP apparatus I at 100 rpm or USP apparatus II at 50 rpm in a volume of 900 mL or less in pH 1-7.5 (53).

Dissolution studies were conducted for LVFX 500 mg film-coated tablet formulation in four different buffer media (pH 1.2, pH 2.5, pH 4.5, and pH 6.8) using the USP apparatus II (54). The dissolution profiles are given in

Figure 8. According to these dissolution results, more than 85% of LVFX was dissolved in 30 min, so LVFX is a rapidly dissolved drug.

In summary, it is concluded that LVFX is classified in BCS Class 1 because of its high solubility (54), high permeability (55,62) and rapid dissolution (54) characteristics.

Additionally, Wu et al. (63), designed a new system, Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS) as an alternative to BCS. The BDDCS replaces the permeability criteria with the major route of elimination because of the belief that it is easier and less ambiguous to determine the assignment of BDDCS for marketed drugs based on the extent of metabolism rather than by using permeability. When initially proposed, "extensive metabolism" was defined as $\geq 50\%$ metabolism of an oral dose in vivo in humans. LVFX is in Class 3 (high solubility/poor metabolism) according to BDDCS (63).

CONCLUSION

Levofloxacin is a broad-spectrum antibacterial agent with activity against a range of Gram-positive and Gram-negative bacteria and atypical organisms. It provides clinical and bacteriological efficacy in a range of infections, including those caused by both penicillin-susceptible and -resistant strains of *S. pneumoniae*. LVFX is a well-tolerated drug. It also has a pharmacokinetic profile that is compatible with once-daily administration and allows for sequential intravenous to oral therapy. The pharmacokinetics of LVFX are not significantly affected by age or sex in patients. It is rapidly and completely absorbed from the tablet formulations. LVFX shows high solubility, high permeability and rapid dissolution characteristics. Since absorption is almost complete and solubility is high, according to the BCS, LVFX is in Class 1. An IR solid oral dosage form, the active substance of which appears in BCS Class 1, is a potential bio waiver from in vivo bioequivalence studies. Consequently, in vivo bioequivalence studies are not required for IR oral dosage forms of LVFX.

REFERENCES

1. Takahashi H, Hayakawa I, Akimoto T. The history of the development and changes of quinolone antibacterial agents. *Yakushigaku Zasshi* 38(2): 161-179, 2003.
2. Zhanel GG, Enis K, Vercaigne L. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 62(1): 13-59, 2002.
3. Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs* 58(2): 6-10, 1999.
4. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 63(24): 2769-2802, 2003.
5. Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobes. *Drugs* 58: 60-64, 1999.
6. Credito KL, Jacobbs MR, Appelbaum PC. Time-kill studies of the antianaerobe activity of garenoxacin compared with those of nine other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 47(4): 1399-1402, 2003.
7. Hurst M, Lamb HM, Scott LJ. Levofloxacin: an update review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 62(14): 2127-2167, 2002.
8. Levaquin®: US Prescribing information. Raritan(NJ): Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. 2008.
9. Gonzales JAO, Manuel CM, De La Rosa FJB. Spectrofluorimetric determination of levofloxacin in tablets, human urine and serum. *Talanta* 52: 1149-1156, 2000.
10. Chien S, Wells TG, Blumer JL, Kearns GL, Bradley JS, Bocchini JA, Natarajan J, Maldonado S, Noel GJ. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharm* 45: 153-160, 2005.
11. Sun H, Li L, Chen X. Flow-injection chemiluminescence determination of ofloxacin and levofloxacin in pharmaceutical preparations and biological fluids. *Anal Sci* 22: 1145-1149, 2006.
12. Santoro MIRM, Kassab NM, Singh AK, Kedor-Hackmam ERM. Quantitative determination of gatifloxacin, levofloxacin, lomefloxacin and pefloxacin fluoroquinolonic antibiotics in pharmaceutical preparations by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 40: 179-184, 2006.
13. Wong FA, Juzwin SJ, Flor SC. Rapid stereospecific high-performance liquid chromatographic determination of levofloxacin in human plasma and urine. *J Pharm Biomed Anal* 15: 765-771, 1997.
14. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Safety* 21(5): 407-421, 1999.
15. Mandell L, Tillotson G. Safety of fluoroquinolones: an update. *Can J Infect Dis* 13(1): 54-61, 2002.
16. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Let* 127: 269-277, 2002.
17. File TM, Segreti J, Dunbar L. A multicenter randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1965-1972, 1997.
18. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology* 52(1): 51-60, 1998.
19. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 28: 352-364, 1999.
20. Chow AT, Fowler C, Williams RR, Morgan N, Kaminski S, Natarajan J. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 45(7): 2122-2125, 2001.
21. Zhanel GG, Noreddin AM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol* 1(5): 459-463, 2001.
22. Chien SG, Rogge MC, Gisclon LG. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-miligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2256-2260, 1997.
23. Trampuz A, Wenk M, Rajacic Z, Zimmerli W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus aureus* in human skin blister fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 44(5): 1352-1355, 2000.
24. Amsden GW, Graci DM, Cabelus LJ, Hejmanowski LG. A randomized crossover design study of the pharmacology of extended-spectrum fluoroquinolones for pneumococcal infections. *Chest* 116: 115-119, 1999.
25. Chien SC, Wong FA, Fowler CL. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once daily 750-miligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob*

- Agents Chemother* 42: 885-888, 1998.
26. Almeida S, Filipe A, Almeida A, Wong H, Caparros N, Tanguay M. Comparative bioavailability of two formulations of levofloxacin and effect of sex on bioequivalence analysis. *Arzneim Forsch Drug Res* 55(7): 414-419, 2005.
 27. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 32: 101-119, 1997.
 28. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Johnson RW. Levofloxacin Injection (Levaquin). *Application number* 020635. 1996.
 29. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin: its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 56(3): 487-515, 1998.
 30. Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest* 119: 1114-1122, 2001.
 31. Rodvold KA, Danziger LH, Gotfried MH. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 47(8): 2450-2457, 2003.
 32. Nakamori Y, Tsuboi E, Narui K. Sputum penetration of levofloxacin and its clinical efficacy in patients with chronic lower respiratory tract infections. *Jpn J Antibiot* 45: 539-547, 1992.
 33. Nagai H, Yamasaki T, Masuda M. Penetration of levofloxacin into bronchoalveolar lavage fluid. *Drugs* 45(3): 259, 1993.
 34. U.S. Food and Drug Administration. Levaquin Prescribing Information, 2008.
 35. Mollinaro M, Villani P, Regazzi MB, Rondanelli R, Doveri G. Pharmacokinetics of ofloxacin in elderly patients and in healthy young subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 43: 105-107, 1992.
 36. Lubasch A, Keller I, Borner K. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2600-2603, 2000.
 37. Okazaki O, Kojima C, Hakusui H. Enantioselective disposition of ofloxacin in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 35(10): 2106-2109, 1991.
 38. Chien SC, Chow AT, Natarajan J, Williams RR, Wong FA, Rogge MC, Nayak RK. Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500-mg oral dose of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 41(7): 1562-1565, 1997.
 39. Flores-Murrieta FJ. Comparative bioavailability of levofloxacin in healthy Mexican volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 47(4): 283-286, 2009.
 40. Zhang L, Li JT, Lu Y, Li MN, Zhang YL, Liu Y, Li TY, Zhang JW. Pharmacokinetics of multiple intravenous instillation of levofloxacin in Chinese healthy subjects. *Acta Pharmacol Sin* 23(4): 381-384, 2002.
 41. Gisclon LG, Curtin CR, Chien SC. The pharmacokinetics (PK) of levofloxacin (LVFX) in subjects with renal impairment and in subjects receiving hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. 36th Interscience Conference on *Antimicrob Agents Chemother*, 1996 Sept. 15-18.
 42. Sowinski KM, Luckniri A, Kays MB. Levofloxacin pharmacokinetics in ESRD and removal by the cellulose acetate high performance-210 hemodialyzer. *Am J Kidney Dis* 42(2): 342-349, 2003.
 43. Kees F, Hansen E, Bucher M. Pharmacokinetics of LVFX in patients during continuous venovenous hemofiltration. *Antiinfect Drugs Chemother* 17(1): 77, 2000.
 44. Malone RS, Fish DN, Abraham E. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in clinically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 45(10): 2949-2954, 2001.
 45. Shiba K, Sakai O, Shimada J. Effects of antacids, ferrous sulfate and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 36(10): 2270-2274, 1992.
 46. Okimoto N, Niki YSR. Effect of levofloxacin on serum concentration of theophylline. *Chemotherapy* 40(3): 68-74, 1992.
 47. Gisclon LG, Curtin CR, Fowler CL. Absence of a pharmacokinetic interaction between intravenous theophylline and orally administered levofloxacin [abstract no. A39]. 35th Interscience Conference on *Antimicrob Agents Chemother*, 1995 Sept. 17-20.
 48. Liao S, Palmer M, Fowler CA. Absence of an effect of levofloxacin on warfarin pharmacokinetics and

- anticoagulation in male volunteers. [abstract no. A42], 35th Interscience Conference on *Antimicrob Agents Chemother*, 1995 Sept. 17-20.
49. Gaitonde MD, Mendes P, House ESA. The effects of cimetidine and probenecide on the pharmacokinetics of levofloxacin (LVFX). [abstract no. A41], 35th Interscience Conference on *Antimicrob Agents Chemother*, 1995 Sept. 17-20.
50. Chien SC, Chow AT, Rogge MC. Pharmacokinetics and safety of oral levofloxacin in human immunodeficiency virus-infected individuals receiving concomitant zidovudine. *Antimicrob Agents Chemother* 41(8): 1765-1769, 1997.
51. Villani P, Viale P, Signorini L. Pharmacokinetic evaluation of oral levofloxacin in human immunodeficiency virus-infected subjects receiving concomitant antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 45(7): 2160-2162, 2001.
52. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 12: 413-420, 1995.
53. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.pdf>. Accessed August 2000.
54. Sansaltık D. Evaluation of biorelevant media simulating stomach and intestine in fed and fasted states for in vitro dissolution assessment [dissertation], Ankara (Turkey): *Gazi University Institute of Health Sciences* (2008-).
55. Pickerill KE, Paladino JA, Schentag JJ. Comparison of the fluoroquinolones based on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Pharmacotherapy* 20: 417-428, 2000.
56. Teksin ZS, Seo PR, Polli JE. Comparison of drug permeabilities and BCS classification: three lipid component PAMPA system method versus Caco-2 monolayers, *AAPS J*, DOI: 10.1208/s12248-010-9176-2, 2010.
57. Teksin ZS, Polli JE. Performance of A-PAMPA: a three lipid PAMPA system and comparing PAMPA and Caco-2 permeability, *Controlled Release Society-CRS 2007*, p#729, California, USA, July 7-11, 2007.
58. Artursson P. Epithelial transport of drug in cell cultures: Caco-2 and beyond. *Pharm Res* 14(12): 1655-1658, 1997.
59. Gan L-SL, Thakker DR. Applications of the Caco-2 model in the design and development of orally active drugs: elucidation of biochemical and physical barriers post by the intestinal epithelium. *Adv Drug Deliv Rev* 23: 77-98, 1997.
60. Artursson P, Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human epithelial (Caco-2) cells. *Biochem Biophys Res Commun* 175: 880-885, 1991.
61. Ingels F, Deferme S, Destexhe E, Oth M, Van den Mooter G, Augustijns P. Implementation of the caco-2 cell culture model as a predictive tool for the oral absorption of drugs. In-house evaluation procedures. *J Pharm Belg* 57(6): 153-158, 2002.
62. Volpe DA. Permeability classification of representative fluoroquinolones by a cell culture method. *AAPS Pharm Sci* 6(2): 1-6, 2004.
63. Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition in via application of BCS: Transport/ absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res* 22(1): 11-23, 2005.