



Analysis of Vancomycin Drug Compounds in Blood Plasma by Various Methods

Analisis Senyawa Obat Vankomisin dalam Plasma Darah dengan Berbagai Metode

Elvira Julia Ariyanto^{1*}, Arline Rahmadiani Kusumawardhani¹, Shafira Intan Anggraini¹, Nolla Olipia Elva Megrian¹, Marsah Rahmawati Utami¹, Lina Nurfadhila¹

¹Universitas Singaperbangsa Karawang, Jawa Barat, Indonesia.

*e-mail author: 2010631210041@student.unsika.ac.id

ABSTRACT

Vancomycin is one of antibiotic that used to treat infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The recommended concentration for vancomycin is 15-20 mg/L every 8-12 hours in the blood. Vancomycin has a narrow therapeutic index so that small changes in dose can lead to significant changes in drug response. Therefore, monitoring of drug therapy is recommended to optimize vancomycin concentrations. Vancomycin levels in blood plasma have been measured using a variety of analytical techniques, the two that are most frequently employed are high performance liquid chromatography (HPLC) and immunoassay methods. This review intends to give information on the two analytical methods and what is appropriate to learn about the comparison of the two analytical methods on vancomycin levels in blood plasma. The results of the review that has been carried out are that the main difference between the HPLC method and the immunoassay is in the basic principles of the analytical technique. The immunoassay method (FPIA and RIA methods) is more appropriate to use than the HPLC method because it conforms the results of the analysis, especially in the range of concentrations and sensitivities obtained.

Keywords: *Vancomycin, Blood Plasma, Chromatography, Immunoassay.*

ABSTRAK

Vankomisin merupakan salah satu antibiotik yang digunakan untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *methicillin resistance Staphylococcus aureus* (MRSA). Konsentrasi yang direkomendasikan untuk vankomisin adalah 15-20 mg/L tiap 8-12 jam dalam darah. Vankomisin memiliki indeks terapi sempit sehingga adanya perubahan kecil dalam dosis dapat menyebabkan perubahan signifikan dalam respon obat. Oleh karena itu, pemantauan terapi obat dianjurkan untuk mengoptimalkan konsentrasi vankomisin. Kadar vankomisin dalam plasma darah telah diukur menggunakan berbagai metode analisis, dua metode analisis yang paling sering digunakan yaitu dengan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dan metode *immunoassay*. Review ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait kedua metode analisis tersebut dan yang tepat untuk mengetahui perbandingan dari kedua metode analisis terhadap kadar vankomisin dalam plasma darah. Hasil dari review yang telah dilakukan yaitu perbedaan utama antara metode KCKT dan immunoassay adalah pada prinsip dasar teknik analisisnya. Metode *immunoassay* (metode FPIA dan RIA) lebih tepat digunakan dibandingkan dengan metode KCKT karena memiliki keselarasan hasil analisis terutama pada rentang konsentrasi dan sensitivitas yang diperoleh.

Kata kunci: *Vankomisin, Plasma Darah, Kromatografi, Immunoassay*

PENDAHULUAN

Vankomisin merupakan golongan glikopeptida atau antibiotik yang sering berperan sebagai agen lini pertama dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *methicillin resistance Staphylococcus aureus* (MRSA) (Chong, et al., 2017). Vankomisin juga dapat digunakan untuk pengobatan infeksi komplikasi seperti pneumonia, meningitis, osteomyelitis, dan endocarditis (Suardi, et al., 2016). Pemberian vankomisin dalam jangka panjang harus dihindari untuk mencegah perkembangan resistensi dalam tubuh manusia sehingga konsentrasi vankomisin harus dipertahankan di atas 10 mg/L (Chong et al., 2017). Untuk infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*, konsentrasi vankomisin yang direkomendasikan yaitu 15-20 mg/L setiap 8 hingga 12 jam agar dapat meningkatkan hasil klinis (Yoon, et al., 2018; Alvarez, et.al, 2016)).

Vankomisin merupakan antibiotik dengan indeks terapi sempit sehingga adanya perubahan kecil dalam dosis dapat menyebabkan perubahan signifikan dalam respon obat sehingga menyebabkan obat mudah mencapai konsentrasi obat subterapeutik atau toksik (Anonim, 2012; Suardi, et al. 2016; Yoon, et al. 2018). Peningkatan kadar vankomisin dapat menyebabkan nefrotoksitas dan ototoksitas dan sedangkan penurunan kadar vankomisin berpotensi menyebabkan resistensi antibiotik (Nurkhasanah, 2020). Oleh karena itu, pemantauan konsentrasi obat (PTM) telah direkomendasikan untuk mengoptimalkan konsentrasi obat untuk obat indeks terapeutik sempit (Moorthy, et al., 2020). Pemantauan terapeutik pada vankomisin diusulkan untuk mencegah efek toksik yang terkait dengan terapi, seperti ototoksitas pada pasien lanjut usia dan nefrotoksitas pada terapi dosis tinggi. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, pemantauan kadar vankomisin sebagian besar digunakan untuk mencapai konsentrasi plasma spesifik untuk keberhasilan terapi (Lima, et.al, 2018).

Analisis vankomisin dalam plasma darah telah banyak dilakukan dengan menggunakan berbagai metode seperti bioassay, *radioimmunoassay* (RIA), *fluorescence polarization immunoassay* (FPIA), metode *enzyme-multiplied immunoassay* (EMIT), kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT), kromatografi cair-spektrometri massa (LC-MS/MS), dan metode lainnya (Cheng, et al, 2022). Karena selektivitas, sensitivitas, dan

kemudahan penggunaan, kromatografi cair-spektrometri massa (LC-MS/MS) adalah pilihan analisis yang sesuai (Zhang et al, 2019).

Namun, metode uji yang digunakan untuk pemantauan konsentrasi obat (PTM) haruslah cepat, sederhana, dan menggunakan instrumentasi yang murah dan mudah digunakan (Milla et.al, 2020). Oleh karena itu, metode yang umum dilakukan adalah metode *immunoassay* dan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) (Parker, et al., 2017). Metode KCKT digunakan dalam kombinasi dengan detektor yang lebih sederhana seperti UV untuk mengurangi kerugian LC-MS/MS. Metode *immunoassay* digunakan secara luas untuk pemantauan obat karena afinitasnya yang tinggi, persyaratan volume sampel yang rendah, kesederhanaan, dan biaya yang rendah (Ates et.al 2020). Review jurnal ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan dari kedua metode analisis terhadap kadar vankomisin dalam plasma darah.

METODE PENELITIAN

Langkah awal dalam melakukan studi literatur jurnal ini dimulai dengan mengumpulkan sejumlah jurnal yang akan ditinjau. Jurnal-jurnal tersebut disaring berdasarkan judul dan abstrak sehingga didapatkan hasil jurnal sebanyak 44 jurnal. Proses pencarian sumber untuk melakukan review jurnal ini melibatkan penggunaan referensi primer, yang melibatkan pencarian beberapa jurnal yang terakreditasi dengan tahun terbit yang relevan dimulai dari tahun 2013 hingga 2022 dari situs web resmi seperti Google Scholar, PubMed, *Research Gate*, *Science Direct* dan sebagainya dengan fokus pencarian pada *keyword*, vankomisin, plasma darah, analisis senyawa vankomisin, analisis obat dengan KCKT-UV dan *Immunoassay*. Selanjutnya, jurnal-jurnal tersebut akan diskriminasi berdasarkan judul dan abstraknya untuk memastikan kesesuaian dengan pembahasan yang akan digunakan.

HASIL DAN DISKUSI

Vankomisin merupakan salah satu antibiotik yang memiliki indeks terapi sempit dalam penggunaannya dengan tingkat variabilitas farmakokinetika tinggi. Selain itu, vankomisin sendiri dalam interaksinya dengan obat lain dapat menyebabkan peningkatan bahkan penurunan kadar vankomisin dalam plasma darah yang pada

akhirnya akan mempengaruhi efektivitas Vankomisin didalam tubuh ketika dikonsumsi. Oleh karena itu pemastian kecukupan kadar terapeutik Vankomisin dalam plasma darah perlu diperhatikan.

Pemastian kecukupan kadar terapeutik Vankomisin dalam plasma darah, dalam analisisnya dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode penetapan kadar vankomisin dalam plasma darah seperti *Immunoassay*, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT),

Fluoresensi dan Spektrometri massa. Namun metode *Immunoassay* dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) merupakan metode yang paling sering digunakan karena hanya membutuhkan sampel plasma yang sedikit selama proses analisisnya jika dibandingkan dengan Fluoresensi dan Spektrometri massa. Sehingga hal tersebut dinilai efisien karena bahan yang relatif terjangkau dan peralatan yang canggih untuk dapat dikembangkan secara klinis (Wibowo Ari, 2019).

Tabel 1. Hasil Uji dengan Metode *Immunoassay*

Matriks	Metode	Sensitivitas (µg/mL)	% Recovery (%)	Rentang Konsentrasi (µg/mL)	CV (%)
Plasma Darah	PETINIA	2	-	2 - 50	-
	FPIA	3	-	3 - 100	3,1 - 6,2
	RIA	1,7 (BAL)	-	0 - 80	2,4 - 4,4

Beberapa hasil pengujian senyawa vankomisin pada plasma darah dengan menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT-UV) dapat dilihat pada tabel 2 dibawah ini :

Tabel 2. Hasil Uji dengan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT-UV)

Matriks	Senyawa	Metode	Hasil	Penelitian
Plasma darah	Vankomisin	KCKT-UV	<ul style="list-style-type: none"> ● Linearitas kurva baku: y=2882,3x-83,805 R=0,9998 ● Selektivitas: <ul style="list-style-type: none"> - % CV sebesar 9,06 % - % diff pada rentang -12,26-8,75 % ● Uji carry-over Tidak menunjukkan adanya puncak vankomisin. ● Akurasi dan presisi: < 15% ● Uji stabilitas % diff konsentrasi QLC tidak lebih dari ±15% pada siklus ke-0 dan ke-3. 	(Wibowo, A., Maulidina, DI., Et al. 2019)

			<ul style="list-style-type: none"> ● Linearitas kurva baku $y = 0,0957x + 0,0057$ $R = 0,9999$ ● Selektivitas <ul style="list-style-type: none"> - Nilai kadar terbaca pada rentang 1,22-1,76 µg/mL. - % diff konsentrasi QLC pada rentang -17,51% - 18,46. ● Akurasi dan presisi <ul style="list-style-type: none"> - % diff Kadar LLOQ pada rentang -16,77% - 10,45% ; % CV sebesar 10,94%. - % diff kadar QCL pada rentang -3,24% - 4,13% ; % CV sebesar 2,92%. - % diff Kadar QCM pada rentang -14,34% - 14,34% ; % CV sebesar 3,86%. - % diff Kadar QCH pada rentang -13,01% - 5,32% ; % CV sebesar 7,31%. ● Pengujian perolehan kembali 40,35% 	(Nurkhasanah L. 2020)
--	--	--	--	-----------------------

Analisis obat Vankomisin dapat dilakukan dengan menggunakan metode *Immunoassay* dikarenakan metode tersebut termasuk dalam kategori analisis kualitatif dan kuantitatif. Metode tersebut seringkali digunakan untuk mendiagnosis penyakit, PKOD, penelitian farmakokinetik, mengontrol kualitas hingga bioekivalensi obat bidang industri farmasi hingga analisis obat dalam sampel biologis. Selain itu, analisis pada metode ini melibatkan peran analit sebagai antigen dengan antibodi spesifik yang erat kaitannya dengan sampel biologis pada manusia baik secara kompetitif maupun non - kompetitif (Senya, 2020).

Pada pengujian menggunakan metode *Immunoassay* (tabel 1) digunakan beberapa metode diantaranya yaitu PETINIA (*particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay*), FPIA (*fluorescence immunoassay*) dan RIA (*radioimmunoassay*). Penggunaan metode - metode tersebut telah banyak dikembangkan dan diteliti oleh para peneliti sehingga dapat diperoleh hasil yang beragam. Metode PETINIA, FPIA dan RIA yang digunakan pada *immunoassay* bertujuan untuk membandingkan hasil pengujian senyawa obat Vankomisin di dalam plasma darah dengan menentukan konsentrasi Vankomisin dalam plasma

darah (Alawiyah, 2017). Berdasarkan hasil yang terdapat pada tabel 1, metode FPIA dan RIA memiliki keselarasan hasil analisis karena keduanya memiliki korelasi yang dekat terutama pada rentang konsentrasi dan sensitivitas yang diperoleh (Finch, 2017; Angel et al, 2022).

Korelasi yang dimaksud pada metode FPIA dan RIA dapat dilihat saat kedua metode tersebut mengalami reaktivitas silang yang pada akhirnya dapat memberikan nilai pada analisis obat yang dilakukan. Sehingga kedua metode tersebut merupakan teknik *immunoassay* yang efisien dan tercepat yang dapat digunakan untuk analisis Vankomisin dalam plasma darah (Senya, 2020). Selain itu pada studi terdahulu, metode *immunoassay* juga dilakukan menggunakan parameter koefisien korelasi (r). Dimana parameter tersebut memiliki rentang nilai $r > 0,8$. Rentang nilai ini di dalam pedoman termasuk ke dalam kategori korelasi kuat hingga sangat kuat (May, 2018; Li 1995; Nyoman, 2015). Sehingga pada metode FPIA dan RIA memiliki korelasi yang dekat karena sama-sama memiliki nilai korelasi $> 0,8$ (Khudaibergenova, 2015)

Pada metode PETINIA, menunjukkan nilai selektivitas 2µg/mL yang menunjukkan bahwa nilai

yang dihasilkan rendah. Berdasarkan literatur, penggunaan metode PETINIA dapat menyebabkan peningkatan laju agregasi partikel yang tidak normal hingga ketidakmampuannya mengukur konsentrasi vankomisin dengan tepat (Usman, 2016; Zhang, 2014), sehingga memberikan hasil rendah yang palsu (Oyaert, 2015). Hal ini menyebabkan kadar vankomisin tidak sesuai pengukuran dalam plasma darah (Senya, 2020). Sehingga dapat disimpulkan bahwa metode FPIA dan RIA lah yang paling tepat untuk pengujian dalam analisis senyawa vankomisin dalam plasma darah dengan teknik *immunoassay* (Rohayati, 2015; Rizalina, 2018; Tuon, 2018).

Tidak hanya menggunakan metode *immunoassay* seperti yang telah dilakukan dalam beberapa penelitian yang terdapat dalam tabel 1, penetapan suatu kadar senyawa vankomisin dalam plasma manusia juga dapat dilakukan dengan menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) menggunakan detektor UV (Hagihara., et al. 2013; Usman dan Hempel, 2016). Pada pengujian menggunakan metode KCKT-UV (tabel 2) dilakukan beberapa uji dari setiap penelitian yang telah dilakukan. Pengujian tersebut diantaranya uji linearitas kurva baku, uji selektivitas, uji *carry-over*, uji akurasi dan presisi, serta uji stabilitas pada penelitian pertama oleh Wibowo A, et al. Pengujian yang dilakukan pada penelitian kedua oleh Nurkhasanah L diantaranya uji linearitas kurva baku, uji selektivitas, uji akurasi dan presisi, serta uji perolehan kembali.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Wibowo didapatkan hasil akhir bahwa diperoleh parameter hasil uji validasi metode bioanalisis vankomisin dalam *spiked*-plasma sudah sesuai kriteria yang telah ditetapkan oleh *European Medicine Agency* (EMA). Hal ini dapat dibuktikan dengan hasil uji linearitas kurva baku yang dinyatakan telah memenuhi parameter persyaratan uji berupa adanya korelasi antara area puncak dan konsentrasi vankomisin yang terukur ditandai dengan rekomendasi keberterimaan sebesar $R > 0,999$ (Fatimah FS., et al. 2018). Pada uji selektivitas nilai CV dan % *diff* konsentrasi didapatkan hasil memenuhi persyaratan sehingga metode ini dikatakan memiliki nilai selektivitas yang baik, dapat memisahkan dan mengkuantifikasi kadar senyawa vankomisin dari berbagai macam senyawa yang bisa mengganggu proses analisis serta tidak dipengaruhi oleh perbedaan sumber plasma. Hasil uji *carry-over* setelah pembacaan

analit pada konsentrasi tinggi (ULOQ) dikatakan telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh *European Medicines Agency* yaitu $< 20\%$ LLoQ atau tidak lebih dari 5% standar internal (Anonim, 2011). Kadar tunak minimal vankomisin mencapai $> 30 \mu\text{g/mL}$ pada kasus ketoksikan vankomisin (Tuon., et al. 2018).

Pada uji stabilitas didapatkan hasil analit vankomisin pada matriks plasma tidak mengalami degradasi melebihi batas yang ditetapkan oleh *European Medicine Agency* dengan perolehan nilai % *diff* konsentrasi *spiked*-plasma jangka pendek dan jangka panjang $\leq 15\%$ (Wibowo, A., Maulidina, DI., Et al. 2019). Validasi metode bioanalisis vankomisin pada plasma darah manusia dapat dilakukan dengan menggunakan teknik kuantifikasi standar eksternal kalibrasi ganda karena rentang kadar yang cukup lebar dengan integrasi area puncak maka dapat digunakan model *exponentially modified gaussian* (EMG) dengan pendekatan *valley-to-valley event* (Fatan, FA., Qothrunnada, GR., et al. 2022). Model *exponentially modified Gaussian* (EMG) dengan pendekatan *valley-to-valley event* merupakan suatu pengukuran area puncak yang dimulai dari titik awal hingga titik akhir puncak (Dyson, 1998).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nurkhasanah didapatkan hasil berupa metode tersebut dinyatakan valid dalam penerapannya pada analisis senyawa vankomisin menggunakan sampel plasma pada manusia dibuktikan dengan kriteria parameter validasi yang terpenuhi mencakup akurasi, linearitas, presisi, selektivitas, perolehan kembali berdasarkan pedoman *European Medicines Agency* tahun 2011. Pada penelitian tersebut metode uji dilakukan secara akurasi dan presisi dengan menggunakan empat konsentrasi berbeda, yaitu LLOQ, QCL, QCM, dan QCH, dengan nilai masing-masing sebesar 1,5 $\mu\text{g/mL}$, 4,5 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$, dan 40 $\mu\text{g/mL}$. Dalam uji linearitas dengan menggunakan kurva baku, diperoleh nilai koefisien relasi sebesar 0,9999. (Harmita, 2015). Pada uji selektivitas, dilakukan kuantifikasi terhadap kadar LLOQ dan blanko pada enam sampel plasma yang berasal dari individu yang berbeda. Hasilnya menunjukkan nilai kadar terdeteksi antara 1,22 hingga 1,76 $\mu\text{g/mL}$, dengan variasi persentase konsentrasi dalam rentang - 17,51% hingga 18,46%. Dengan demikian, hasil tersebut memenuhi persyaratan keterulangan pembacaan antar sampel di mana nilai persentase CV (koefisien variasi) dan persentase *diff*

(perbedaan) konsentrasi tidak melebihi $\pm 20\%$ (Anonim, 2011). Pengujian akurasi dan presisi, ditemukan hasil pencapaian kadar LLOQ dengan persentase perbedaan konsentrasi antara $-16,77\%$ hingga $10,45\%$ dan nilai koefisien variasi (CV) sebesar $10,94\%$. Kadar QCL terdeteksi pada persentase *diff* konsentrasi rentang $-3,24\%$ hingga $4,13\%$ dan nilai persentase CV didapat $2,92\%$. Kadar QCM terdeteksi persentase *diff* konsentrasi kisaran $-14,34\%$ hingga $14,34\%$ dan nilai persentase CV didapatkan $3,86\%$. Selain itu, diperoleh kadar QCH dengan nilai persentase *diff* konsentrasi pada kisaran $-13,01\%$ hingga $5,32\%$ dan persentase CV $7,31\%$. Hasil di atas merepresentasikan bahwa metode analisis yang dilakukan telah sesuai dengan persyaratan ketepatan pengukuran pada nilai sebenarnya dan keterulangan pembacaan yang baik berdasarkan acuan *European Medicines Agency* yang mengharuskan persentase perbedaan (% *diff*) dan koefisien variasi (% CV) kurang dari $\pm 20\%$ pada kadar LLOQ, dan tidak melebihi $\pm 15\%$ untuk kadar QCL, QCM, QCH. Metode ini dianggap efisien untuk analisis vankomisin dengan menggunakan standar internal parasetamol karena memiliki tingkat keberulangan data yang lebih baik dan efisien, dengan nilai rata-rata sebesar $40,35\%$. (Nurkhasanah L, 2020).

Metode yang digunakan pada jurnal yang ditinjau mengenai analisis senyawa obat vankomisin dalam plasma darah, yaitu metode *immunoassay* dan KCKT-UV. Metode *immunoassay*, diantaranya metode PETINIA (*particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay*), FPIA (*fluorescence immunoassay*) dan RIA (*radioimmunoassay*). Beberapa metode yang digunakan tersebut untuk membandingkan hasil pengujian senyawa obat Vankomisin di dalam plasma darah dengan menentukan konsentrasi Vankomisin dalam plasma darah. Metode *immunoassay* yang lebih tepat, yaitu metode FPIA dan RIA, karena memiliki keselarasan hasil analisis karena keduanya memiliki korelasi yang dekat terutama pada rentang konsentrasi dan sensitivitas yang diperoleh. Sedangkan, metode KCKT-UV, diantaranya uji linearitas kurva baku, uji selektivitas, uji *carry-over*, uji akurasi dan presisi, serta uji stabilitas.

Perbedaan utama antara metode KCKT-UV dan *immunoassay* adalah pada prinsip dasar teknik analisisnya. KCKT-UV memisahkan molekul berdasarkan interaksi dengan fase diam dan fase

gerak, sedangkan *immunoassay* menggunakan interaksi antara antigen dan antibodi untuk mendeteksi atau mengukur keberadaan zat. KCKT-UV cocok untuk menganalisis senyawa kimia dalam sampel, sedangkan *immunoassay* lebih cocok untuk mendeteksi keberadaan atau konsentrasi suatu zat tertentu dalam sampel biologis.

KESIMPULAN

Beberapa metode penentuan dalam *review* artikel yang digunakan yakni KCKT-UV dan *Immunoassay*. Metode KCKT-UV cocok untuk menganalisis senyawa kimia dalam sampel, sedangkan *immunoassay* lebih cocok untuk mendeteksi keberadaan atau konsentrasi suatu zat tertentu dalam sampel biologis. Metode *immunoassay* yang lebih tepat, yaitu metode FPIA dan RIA, karena memiliki keselarasan hasil analisis karena keduanya memiliki korelasi yang dekat terutama pada rentang konsentrasi dan sensitivitas yang diperoleh.

REFERENSI

- Alawiyah, A., Mutakin. (2017). Analisis Amlodipin dalam Plasma Darah dan Sediaan Farmasi. *Jurnal Farmaka*, 15(3), 123-132.
- Alvarez, R., Lopez Cortes, L. E., Molina, J., Cisneros, J. M., & Pachon, J. (2016). Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(5), 2601-2609.
- Amalia, S. P. (2020). Kajian Perbandingan antara Metode *Immunoassay* dan KCKT dalam Bioanalisis Vankomisin untuk PKOD (Skripsi, Universitas Islam Indonesia, 2020). Diakses dari: <https://dspace.uii.ac.id/handle/123456789/23777>
- Angel Novia et al. (2022). Analisis Senyawa Obat dalam Sampel Biologis Plasma Darah. *Jurnal Syntax Idea*, 4(5), 905 – 912.
- Anonim. 1994. *Guideline Validation of Chromatographic Methods*. Center for Drug Evaluation and Research, London.
- Anonim. 2011. *Guideline on Bioanalytical Method Validation*. European Medicine Agency, London.
- Anonim. 2012. *Drug Information Handbook*. American Pharmacist Association 20th ed. Lexi-Com, Ohio, USA.

- Ates, H. C., Roberts, J. A., Lipman, J., Cass, A. E. G., Urban, G. A., & Dincer, C. (2020). On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends in biotechnology*, 38(11), 1262–1277.
- Bai, L., Fei, Q., Lei, F., Luo, R., Ma, Q., Dai, M., ... & He, N. (2020). Comparative analysis of pharmacokinetics of vancomycin hydrochloride in rabbits after ocular, intragastric, and intravenous administration by LC-MS/MS. *Xenobiotica*, 50(12), 1461-1468.
- Chen, X., Du, L., & Liu, M. (2022). Development, validation, and application of an UPLC-MS/MS method for vancomycin, norvancomycin, methotrexate, paclitaxel, and imatinib analysis in human plasma. *Annals of Clinical Biochemistry*, 59(4), 253-263.
- Cheng, X., Ma, J., & Su, J. (2022). An Overview of Analytical Methodologies for Determination of Vancomycin in Human Plasma. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(21), 7319.
- Chong, K. C., Thang, L. Y., Quirino, J. P., See, H. H. (2017). Monitoring of vancomycin in human plasma via portable microchip electrophoresis with contactless conductivity detector and multi-stacking strategy. *Journal of Chromatography A*, 1485, 142-146.
- Dyson, N., 1998. *Chromatographic Integration Methods, 2nd ed.* The Royal Society of Chemistry, Thomas Graham House, MPG Books Ltd, Cornwall UK.
- Fatan, FA., Qathrunnada, GR., Elsiana, I., et al. (2022). Metode validasi analisis senyawa kimia obat dalam sampel biologis (plasma darah). *Jurnal Health Sains*, 3(5), 680-689.
- Fatimah, SF., Aisyah, V., Nurani, LH., Edityaningrum, CA. (2018). Validasi metode analisis β -Karoten dalam ekstrak etanol 96% *Spirulina maxima* dengan spektrofotometri visibel. *Media Farmasi*, 15(1), 1-13.
- Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, et al. (2017). Eksperimen semu untuk mempelajari dampak area vankomisin di bawah dosis yang dipandu kurva waktu konsentrasi pada nefrotoksitas terkait vankomisin. *Kemoterapi Agen Antimikroba*, 61(12), 1–10.
- Fransiska, A. N., Masyrofah, D., Putri, G. K., Malik, L. H., Wulanbirru, P., & Putri, T. R. (2022). Analisis Senyawa Obat dalam Sampel Biologis Plasma Darah. *Syntax Idea*, 4(5), 905-912.
- Hagihara, M., Sutherland, C., et al. (2013). Development of HPLC Methods for the Determination of Vancomycin in Human Plasma, Mouse Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Journal of Chromatographic Science*, 51, 201-207.
- Harmita (2015) Analisis Fisikokimia Kromatografi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kamal, Z., Su, J., Yuan, W., Raza, F., Jiang, L., Li, Y., & Qiu, M. (2022). Red blood cell membrane-camouflaged vancomycin and chlorogenic acid-loaded gelatin nanoparticles against multi-drug resistance infection mice model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 76, 103706.
- Khudaibergenova, M. S. (2015). Antimicrobial use at a multi-disciplinary hospital. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 27: S13–S14.
- Lima, T. M., Seba, K. S., Gonçalves, J. C. S., Cardoso, F. L. L., & Estrela, R. C. E. (2018). A Rapid and Simple HPLC Method for Therapeutic Monitoring of Vancomycin. *Journal of chromatographic science*, 56(2), 115–121.
- May, C. C., Erwin, B. L., Childress, M., Cortopassi, J., Curtis, G., Kilpatrick, T. et al. (2018). Penilaian cedera ginjal akut pada pasien perawatan intensif yang cedera neurologis dan traumatis yang menerima dosis besar vankomisin. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 8 (4), 194–200.
- Mei, S., Wang, J., Cheng, Q., Zhu, L., Yang, L., Chen, R., & Zhao, Z. (2018). Development, validation, and application of an UPLC-MS/MS method for norvancomycin analysis in human blood plasma. *Journal of Chromatography B*, 1072, 199-204.
- Milla, P., Ferrari, F., Muntoni, E., Sartori, M., Ronco, C., & Arpicco, S. (2020). Validation of a simple and economic HPLC-UV method for the simultaneous determination of vancomycin, meropenem, piperacillin and tazobactam in plasma samples. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies*

- in the biomedical and life sciences*, 1148, 122151. Advance online publication.
- Moorthy, G. S., Downes, K. J., Vedar, C., & Zuppa, A. F. (2020). A whole blood microsampling assay for vancomycin: development, validation and application for pediatric clinical study. *Bioanalysis*, 12(18), 1295–1310.
- Morein, N. *Sterilisasi dan Diagnosis Laboratorium* (Vol. 1). Cambridge Stanford Books.
- Mu, F., Zhou, X., Fan, F., Chen, Z., & Shi, G. (2021). A fluorescence biosensor for therapeutic drug monitoring of vancomycin using in vivo microdialysis. *Analytica Chimica Acta*, 1151, 338250.
- Nazzal, L., Soiefer, L., Chang, M., Tamizuddin, F., Schatoff, D., Cofer, L., ... & Lowenstein, J. (2021). Effect of vancomycin on the gut microbiome and plasma concentrations of gut-derived uremic solutes. *Kidney International Reports*, 6(8), 2122-2133.
- Nurkhasanah, Lia. (2020). Validasi Metode Bioanalisis Vankomisin Dalam Sampel Plasma Manusia Dengan Standar Internal Parasetamol Menggunakan KCKT-UV. (Skripsi, Universitas Islam Indonesia, 2020). Diakses dari: <https://dspace.uii.ac.id/handle/123456789/28085>
- Nyoman, N. et al. (2015). Validasi Metode Analisis kromatografi cair kinerja tinggi untuk penetapan kadar amoxicillin dalam plasma secara in vitro. *Jurnal Pharmacon*, 4(3), 96-103.
- Oyaert, M., Peersman, N., Kieffer, D., Deiteren, K., Smits, A., Allegaert, K., et al. (2015). Novel LC-MS/MS method for plasma vancomycin: Comparison with immunoassays and clinical impact. *Clinica Chimica Acta*, 441, 63–70.
- Parker, S. L., Guerra Valero, Y. C., Ordóñez Mejía, J. L., Roger, C., Lipman, J., Roberts, J. A., & Wallis, S. C. (2017). An LC-MS/MS method to determine vancomycin in plasma (total and unbound), urine and renal replacement therapy effluent. *Bioanalysis*, 9(12), 911–924.
- Putri, R. K. (2022). Analisis Farmakokinetika tentang Estimasi Kadar Vankomisin dalam Darah pada Pasien Sepsis di RSUD Margono Soekarjo secara Case Series (Skripsi, Universitas Jenderal Soedirman, 2022). Diakses dari: <http://repository.unsoed.ac.id/20544/>
- Rizalina, H., Cahyono, E., Mursiti, S., & Nurcahyo, B. (2018). Optimasi Penentuan Kadar Metanol dalam Darah Menggunakan Gas Chromatography. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 7(3), 254–261.
- Rohayati, A., Hasanah, A. N., Saptarini, N. M., & Aryanti, A. D. (2015). Optimasi Kondisi Pemisahan Glibenklamid Kombinasi Metformin dalam Plasma Darah Menggunakan KCKT Optimization of Separation Condition of Glibenclamide and Metformin in Blood Plasma Using HPLC. *Ijpsst*, 2(3), 96–104.
- Scribel, L., Zavascki, A. P., Matos, D., Silveira, F., Peralta, T., Landgraf, N. G. & Linden, R. (2020). Vancomycin and creatinine determination in dried blood spots: analytical validation and clinical assessment. *Journal of Chromatography B*, 1137, 121897.
- Suardi, M., Sofjan, M., & Raveinal, R. (2016). Kesesuaian Dosis Vankomisin pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 3 dan 4 di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(1), 64-71.
- Tuon, F. F., Romero, R., Gasparetto, J., Cieslinski, J. (2018). Vancomycin trough level and loading dose. *Infect Drug Resist*, 11, 2393-2396
- Usman, M., Hempel, G. (2016). Development and validation of an HPLC method for the determination of vancomycin in human plasma and its comparison with an immunoassay (PETINIA). *SpringerPlus*, 5, 124.
- Wibowo, A., Maulidina, D. I., Fitri, W. S., et al. (2019). Validasi Metode Bioanalisis Vankomisin HCl dalam Spiked-Plasma Manusia Menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi-detektor UV untuk Aplikasi Pemantauan Kadar Obat Dalam Darah. *Eksakta: Jurnal ilmu-ilmu MIPA*, 19(1), 57-70.
- Yoon, S., Park, K. R., Lee, S., Song, S. H., Park, W. B., Jang, I. J., & Yu, K. S. (2018). Assessment of Appropriateness of an Initial Dosing Regimen of Vancomycin and Development of a New Dosing Nomogram.

Basic & clinical pharmacology & toxicology,
122(2), 233–238.

Zhang, D. et al. (2019). Drug Concentration Asymmetry in Tissues and Plasma for Small Molecule-Related Therapeutic Modalities. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 47(10), 1122–1135.

Zhang, M., Moore, G. A, Young, S. W. (2014). Determination of Vancomycin in Human Plasma, Bone and Fat by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Bioanal Tech*, 5 (3), 1-9.