

Profil farmakokinetika sulfasetamid pada tikus gagal ginjal karena diinduksi uranil nitrat

Profile of sulphacetamide pharmacokinetics on uranyl nitrate-induced renal failure rats

Djoko Wahyono^{*}), Arief Rahman Hakim dan Agung Endro Nugroho

Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Abstrak

Ginjal merupakan salah satu organ vital tubuh yang berperan dalam proses eliminasi (metabolisme dan ekskresi) suatu obat. Jika terjadi gangguan fungsi ginjal maka akan mengakibatkan perubahan pada farmakokinetika obat tersebut sehingga mengubah potensinya atau bahkan dapat menimbulkan efek toksik. Penelitian ini dilakukan untuk melihat profil farmakokinetika sulfasetamid pada tikus gagal ginjal yang diinduksi dengan uranil nitrat.

Pada penelitian ini digunakan rancangan acak lengkap pola searah dengan tikus putih galur Wistar umur 2-2,5 bulan berat 150-250 g sebagai binatang percobaan, yang dibagi dalam dua kelompok. Kelompok pertama (sebagai kelompok kontrol) yaitu pemberian dosis tunggal sodium sulfasetamid 100,0 mg/kg BB peroral dan kelompok kedua yaitu praperlakuan uranil nitrat dosis tunggal 5,0 mg/kg BB secara injeksi intravena 3 hari sebelum pemberian sulfasetamid (sebagai kelompok perlakuan). Kadar sulfasetamid utuh dalam darah setelah dicuplik pada waktu tertentu ditetapkan dengan spektrofotometer UV-Vis.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kondisi gagal ginjal akut akibat perlakuan uranil nitrat mampu menurunkan parameter primer sulfasetamid yaitu klirens total (Cl_T) dan volume distribusi (V_d/F) secara bermakna ($P < 0,05$). Konsekuensinya, penurunan harga tersebut mengubah parameter farmakokinetika sulfasetamid sekunder dan turunannya yaitu menaikkan C_{maks} , t_{maks} , AUC_{0-240} , AUC_{0-inf} , MRT, dan $t_{1/2}$ eliminasi dan menurunkan harga K secara bermakna ($P < 0,05$). Dari hasil tersebut disimpulkan bahwa kondisi patologi gagal ginjal akibat praperlakuan uranil nitrat dapat mempengaruhi profil farmakokinetika sulfasetamid, yang akibatnya menaikkan kadar sulfasetamid dalam darah.

Kata kunci : sulfasetamid, farmakokinetika, gagal ginjal, uranil nitrat

Abstract

Kidney is a vital organ which has main function to maintain the body homeostasis. The role of kidney is the excretion (elimination) of waste product, and if there is pathologically a renal failure so will change the drug pharmacokinetics and in turn change it's potency. The present study evaluated the effect of uranyl nitrate-induced renal failure on the pharmacokinetics profiles of sulphacetamide in rats.

The study was conducted by employing a completely randomized design in male Wistar in bred rat (aged 2-2.5 months, 150-250 g). The animals in group I were given sulphacetamide sodium with an oral single dose 100.0 mg/kg BW (control group) and in group II were given pretreatment with uranyl nitrate at 3 days before sulphacetamide administration.

After collected at some certain times, the drug concentrations on bloods were analyzed by an ultraviolet spectrophotometer. The results have shown that uranyl nitrate-induced renal failure decreased the primer pharmacokinetics parameter i.e. total clearance (Cl_T) and volume of distribution in steady state (V_{dss}), significantly ($P < 0.05$). The decreasing of these parameter could cause alteration of the secondary pharmacokinetics parameters of sulphacetamide and these derivatives i.e. C_{max} , t_{max} , AUC_{0-240} , AUC_{0-inf} , MRT, K and $t_{1/2}$ elimination significantly ($P < 0.05$). According from the results, it is concluded that uranyl nitrate-induced renal failure affected the pharmacokinetics of sulphacetamide or could increase the sulphacetamide concentration in blood.

Key words : sulphacetamide, pharmacokinetics, renal failure, uranyl nitrate

Pendahuluan

Ginjal merupakan organ vital yang mempunyai peran penting dalam mempertahankan kestabilan lingkungan dalam tubuh. Ginjal mempunyai beberapa fungsi : (1) mengatur keseimbangan cairan tubuh dan elektrolit, dan asam basa dengan cara menyaring darah yang melalui ginjal, (2) reabsorpsi selektif air, elektrolit dan non elektrolit, serta (3) ekskresi kelebihan sebagai kemih. Disamping itu, ginjal juga mengeluarkan produk sampah metabolisme misalnya urea, kreatinin dan asam urat. Selain mempunyai fungsi pengaturan (regulasi) dan ekskresi, ginjal juga mensekresi renin (penting dalam pengaturan tekanan darah), bentuk aktif vitamin D (penting dalam pengaturan kalsium) serta eritropoietin (penting dalam sintesis eritrosit). Kegagalan ginjal dalam melaksanakan fungsi-fungsi vitalnya akan mengakibatkan keadaan yang disebut uremia atau penyakit ginjal stadium akhir (Wilson, 1992; Brody *et al.*, 1994).

Gagal ginjal diklasifikasi menjadi dua yaitu kronik dan akut. Gagal ginjal kronik merupakan perkembangan gagal ginjal progresif dan lambat, berlangsung beberapa tahun. Mekanisme gagal ginjal kronik dapat dibagi menjadi tiga stadium yaitu: (1) penurunan fungsi ginjal, pada stadium ini kreatinin serum dan kadar nitrogen urea darah normal, dan penderita asimtomatik; (2) insufisiensi ginjal, yaitu pada saat sekitar 75 % nefron telah rusak; dan (3) gagal ginjal stadium akhir atau uremia, pada stadium ini lebih dari 90 % dari massa nefron telah hancur. Gagal ginjal akut berkembang dalam beberapa hari atau beberapa minggu. Gagal ginjal akut merupakan sindrom klinik akibat kerusakan metabolik atau

patologik pada ginjal yang ditandai dengan penurunan fungsi yang nyata dan cepat serta terjadinya azotemia. Pada kedua kasus gagal ginjal tersebut, ginjal kehilangan kemampuannya untuk mempertahankan volume dan komposisi cairan tubuh dalam keadaan asupan diet normal. Meskipun demikian, ketidakmampuan fungsional ginjal pada kedua kasus tersebut adalah sama (Wilson, 1992; Brody *et al.*, 1994). Gagal ginjal akut juga dapat dipengaruhi oleh obat-obat tertentu seperti siklosporin, NSAID, aminoglikosida, dan inhibitor ACE (Mueller, 2005).

Oleh karena ginjal berperan dalam proses ekskresi (eliminasi) suatu obat, maka apabila terjadi gangguan fungsi ginjal, akan mengakibatkan perubahan pada farmakologi obat yang disebabkan karena perubahan kadar obat di dalam darah, terutama obat yang sebagian besar diekskresi (eliminasi) melalui ginjal. Beberapa penelitian telah mempelajari profil farmakokinetika suatu obat pada hewan percobaan yang mengalami gagal ginjal akut yang dipacu oleh uranyl nitrat (Yoshitani, *et al.*, 2002; Yu *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004).

Sulfasetamid dalam terapi masih digunakan sebagai antiinfeksi dan antiseptik untuk mata dan vaginal (Evaria & Solomon, 2004). Sulfasetamid bila diberikan secara oral, diabsorpsi cepat, dapat mencapai kadar maksimum pada waktu 4-5 jam. Sulfasetamid memiliki ikatan protein plasma sebesar 80-85%. Sulfasetamid mengalami metabolisme oleh asetilasi di hati. Waktu paro eliminasinya 7-13 jam. Obat tersebut diekskresi lewat ginjal dalam bentuk utuh sebesar 70% (Dollery, 1999). Penelitian ini dilakukan untuk mempelajari profil farmakokinetika sulfasetamid

mid dengan menggunakan hewan percobaan tikus yang mengalami gagal ginjal akut yang dipacu oleh uranil nitrat.

Metodologi

Subyek uji

Subyek uji pada penelitian ini adalah tikus jantan *Wistar* dewasa (umur 2-2,5 bulan) dengan berat badan sekitar 150-250 gram, yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi UGM.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sodium sulfasetamid (Sigma-Aldrich, Singapore Science Park II, Singapore) sebagai bahan utama, uranil nitrat (Sigma-Aldrich, Singapore Science Park II, Singapore) sebagai pemacu kerusakan ginjal secara akut, Heparin Sodium Injection 5000 IU/mL (B. Braun, Melsungen, Germany) sebagai antikoagulan, dan untuk analisis sulfasetamid dalam darah digunakan asam trikloroasetat pa, natrium nitrit pa, amonium sulfamat pa, dan N(1-naftil) etilendiamin pa (Merck, Darmstadt, Germany).

Alat

Alat-alat utama yang digunakan dalam penelitian adalah alat pemusing (Kokusen H-100 BC, Tokyo, Japan), neraca analitik elektrik (Chyo Jupiter C3-100 MD, USA), dan Spektrofotometer uv/vis (Hitachi, Tokyo, Japan).

Prosedur penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap pola searah dengan tikus sebagai hewan percobaan dibagi dalam 2 kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor. Sebelum perlakuan, hewan uji dipuaskan (12-18 jam) terlebih dahulu. Pada kelompok pertama (kelompok kontrol), hewan uji diberi sodium sulfasetamid secara oral dengan dosis 100,0 mg/kg BB. Kelompok kedua (kelompok perlakuan), kepada hewan uji diberikan sodium sulfasetamid secara oral dengan dosis yang sama seperti kelompok kontrol, tetapi 3 hari sebelumnya diberi praperlakuan uranil nitrat dengan dosis tunggal 5,0 mg/kg BB secara injeksi intravena (Sun *et al.*, 2000).

Setelah perlakuan, darah disampling melalui vena lateralis ekor pada waktu-waktu tertentu (menit ke 05, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, dan 240), kemudian kadar sulfasetamid utuh dalam darah ditetapkan dengan metoda Bratton-Marshall (Annino, 1964) : dalam 250 μ L cuplikan darah yang mengandung antikoagulan heparin

ditambahkan TCA 5 % sebanyak 2,0 mL; setelah itu, campuran tersebut disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 5 menit; ambil supernatan sebanyak 1,5 mL dan encerkan dengan akuades sampai dengan 2,0 mL, kemudian tambahkan natrium nitrit 0,1 mL 0,1 % dan diamkan selama 3 menit. Selanjutnya tambahkan amonium sulfamat 0,5 % sebanyak 0,2 mL dan diamkan selama 2 menit, kemudian tambahkan N(1-naftil) etilendiamin 0,1 % 0,2 mL dan diamkan 5 menit ditempat gelap; intensitas warna yang terjadi dibaca pada spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum (545 nm) terhadap blanko darah sebagai kontrol yang diproses dengan cara yang sama. Kadar sulfasetamid diukur menggunakan kurva baku yang telah diuji linieritas dengan menggunakan kadar 1-50 μ g/mL darah.

Analisis hasil

Data yang diperoleh dari kedua kelompok yaitu kadar sulfasetamid utuh dalam darah (μ g/mL) terhadap waktu, dianalisis menggunakan piranti lunak STRIPE (Johnston dan Woollard, 1983) yang dimodifikasi oleh Jung (1984) untuk menghitung parameter farmakokinetika sulfasetamid. Hasil perhitungan harga-harga parameter farmakokinetika sulfasetamid dari kedua kelompok dibandingkan secara statistika dengan menggunakan uji t dengan taraf kepercayaan 95 %. Perhitungan tersebut menggunakan piranti lunak SPSS versi 13.00.

Hasil Dan Pembahasan

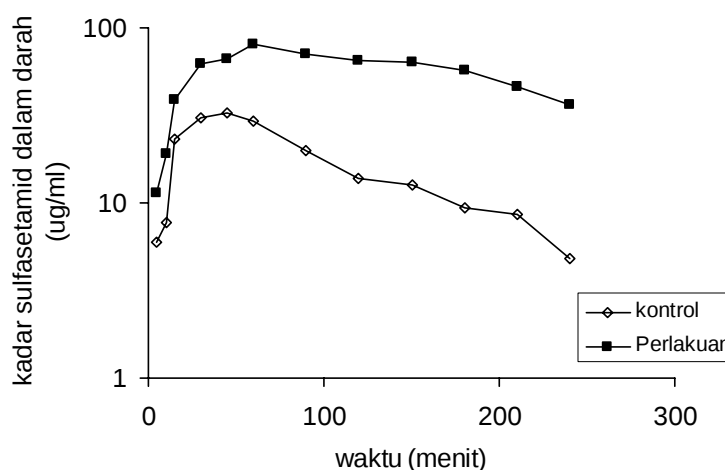
Penelitian bertujuan untuk mempelajari pengaruh kondisi patologi dalam hal ini adalah gagal ginjal akut terhadap profil kadar obat dalam darah. Dalam percobaan ini digunakan sulfasetamid sebagai obat model, karena termasuk obat yang diekskresi lewat ginjal dalam jumlah besar masih dalam bentuk utuh (Dollery, 1991), dan uranil nitrat sebagai nefrotoksin yang dapat menghasilkan gagal ginjal akut pada hewan percobaan (Sun *et al.*, 2000).

Penetapan kadar sulfasetamid utuh dalam darah mengacu pada metoda Bratton-Marshall (Annino, 1964). Metode ini merupakan metode yang sederhana yang sudah dianggap sebagai standar dalam penetapan golongan sulfonamid dalam darah (Benedetti, 1987) dan telah diuji selektivitas metodenya (Klimowicz, 1988).

Data kadar sulfasetamid utuh dalam darah untuk kelompok kontrol dan perlakuan disajikan pada Tabel I, sedangkan pola kurva

Tabel I. Kadar purata sulfasetamid utuh dalam darah setelah pemberian obat tersebut dosis 100,0 mg/kg bb secara oral pada tikus tanpa (kelompok kontrol) dan dengan perlakuan uranil nitrat dosis tunggal 5,0 mg/kg bb secara injeksi intravena tiga hari sebelumnya (kelompok perlakuan).

Waktu (menit)	Kadar sulfasetamid dalam darah ($\mu\text{g/mL}$) (purata $\pm$ SEM)	
	Kelompok kontrol	Kelompok perlakuan
5	5,96 $\pm$ 2,04	11,41 $\pm$ 1,70
10	7,72 $\pm$ 2,17	18,89 $\pm$ 2,37
15	23,02 $\pm$ 2,91	38,90 $\pm$ 2,30
30	30,88 $\pm$ 2,99	61,85 $\pm$ 7,41
45	32,50 $\pm$ 3,67	66,60 $\pm$ 6,91
60	29,37 $\pm$ 3,51	80,66 $\pm$ 7,15
90	19,87 $\pm$ 1,94	71,58 $\pm$ 5,94
120	13,95 $\pm$ 1,37	65,55 $\pm$ 5,02
150	12,66 $\pm$ 2,22	63,96 $\pm$ 5,66
180	9,46 $\pm$ 1,42	56,59 $\pm$ 7,09
210	8,68 $\pm$ 3,02	45,90 $\pm$ 3,12
240	4,78 $\pm$ 1,28	36,72 $\pm$ 3,22



Gambar 1. Kurva logaritma kadar purata sulfasetamid utuh ($\mu\text{g/mL}$) terhadap waktu setelah pemberian obat tersebut dosis 100,0 mg/kg BB secara oral pada tikus tanpa (Kelompok Kontrol) dan dengan perlakuan uranil nitrat dosis tunggal 5,0 mg/kg BB secara injeksi intravena tiga hari sebelumnya (Kelompok Perlakuan).

farmakokinetika sulfasetamid utuh dalam darah terhadap waktu (Gambar 1).

Pada Tabel I terlihat bahwa kadar sulfasetamid dari waktu ke waktu, setelah perlakuan uranil nitrat dosis tunggal 5,0 mg/kg bb secara oral tiga hari sebelumnya, lebih besar dibandingkan kontrolnya. Demikian juga profil kurva kadar sulfasetamid dalam darah terhadap waktu setelah praperlakuan uranil nitrat berada di atas kurva kontrolnya (Gambar 1). Kenaikan

yang nyata akibat praperlakuan uranil nitrat mulai terlihat jelas setelah menit ke 15 (Gambar 1 dan Tabel I).

Telah disebutkan bahwa uranil nitrat merupakan senyawa nefrotoksik yang dapat merusak sel-sel nefron secara akut. Harga parameter farmakokinetika primer (V_d/F dan Cl_r) sulfasetamid dengan dan tanpa praperlakuan uranil nitrat (Tabel II).

Tabel II. Harga parameter farmakokinetika disposisi primer (distribusi dan eliminasi) sulfasetamid (purata $\pm$ SE) setelah pemberian obat tersebut dosis 100,0 mg/kg BB secara oral pada tikus tanpa (Kelompok Kontrol) dan dengan perlakuan uranil nitrat dosis tunggal 5,0 mg/kg BB secara injeksi intravena tiga hari sebelumnya (Kelompok Perlakuan).

Parameter farmakokinetika primer sulfasetamid	Kelompok kontrol	Kelompok perlakuan	% Beda
Vd/F (mL/kg)	2944,27 $\pm$ 326,58	1278,06 $\pm$ 202,49	-56,59*
Cl _T (mL/ menit/kg)	23,23 $\pm$ 2,91	4,08 $\pm$ 0,37	-82,44*

* berbeda bermakna dengan kontrol ($p < 0,05$)

Pada Tabel II terlihat bahwa pra-perlakuan uranil nitrat dosis tunggal 5,0 mg/kg BB secara oral tiga hari sebelumnya dapat mempengaruhi harga parameter farmakokinetika primer sulfasetamid baik Vd/F dan Cl_T.

Harga volume distribusi (Vd/F) sulfasetamid setelah adanya praperlakuan uranil nitrat mengalami penurunan sebesar 56,59% ($p < 0,05$). Harga Vd/F menunjukkan efektivitas dan pola distribusi sulfasetamid. Perlakuan tersebut dapat mempengaruhi variabel fisiologis yang pada gilirannya mempengaruhi parameter primer Vd/F. Variabel fisiologis yang dapat berpengaruh terhadap distribusi obat antara lain aliran darah setempat, permeabilitas membran sel dan kapiler, perbedaan pH antara plasma dengan jaringan serta ikatan obat dengan protein (Shargel dan Yu, 1993; Rowland dan Tozer, 1989; Brunton, 2006).

Berdasarkan harga klirens total (Cl_T) pada Tabel II, harga kelompok kontrol adalah 23,23 $\pm$ 2,91 mL. menit⁻¹ kg⁻¹ dan kelompok perlakuan uranil nitrat adalah 4,08 $\pm$ 0,37 mL. menit⁻¹ kg⁻¹ yaitu terjadi penurunan yang bermakna sebesar 82,44% ($p < 0,05$). Klirens total tersebut bermanfaat dalam menilai efektivitas eliminasi suatu obat. Dengan adanya perubahan fisiologi ginjal (gagal ginjal akut) akibat pemberian uranil nitrat dosis tunggal 5,0 mg/kg BB secara oral tiga hari sebelumnya dapat menurunkan efektivitas eliminasi sulfasetamid dalam tubuh. Ini berarti bahwa dengan adanya gagal ginjal akut, volume cairan yang mengandung sulfasetamid kurang efektif untuk dibersihkan per satuan waktu dibandingkan kontrolnya.

Perubahan fisiologi ginjal akibat perlakuan senyawa nefrotoksin yaitu uranil nitrat dapat mempengaruhi variabel fisiologi eliminasi terutama pada organ ginjal. Perubahan fisiologi ginjal pada gagal ginjal meliputi:

penurunan fungsi, peradangan glomerulus, asidemia dari uremia atau asidosis tubuler ginjal. Pada kondisi penurunan fungsi glomerulus, terjadi perubahan yaitu (1) kecepatan filtrasi glomerulus mengalami penurunan hingga 25 % normal; (2) kreatinin serumnya meningkat karena kecepatan ekskresinya mengalami penurunan; (3) nitrogen urea darah meningkat, karena nitrogen juga tidak bisa atau sulit diekskresikan; dan (4) penurunan klirens kreatinin. Keadaan ini menyebabkan penurunan fungsi ekskresi obat. Nefron yang berfungsi kurang dari 25 % maka efek obat bisa naik atau dapat menyebabkan toksisitas sehingga diperlukan penyesuaian dosis pada kondisi gagal ginjal. Pada kondisi peradangan glomerulus, protein banyak digunakan untuk mengobati peradangan sehingga mengakibatkan kadar protein menurun dan ini setidaknya juga berpengaruh terhadap pola ekskresi obat. Pada kondisi asidemia atau asidosis tubular ginjal, kondisi asidemia menyebabkan penurunan pH urin (menjadi asam). Bagi obat-obat asam lemah atau dalam penelitian ini sulfasetamid, akan mudah direabsorpsi secara tubuler dan menyebabkan konsentrasi obat tersebut di dalam darah meningkat (Atkinson *et al.*, 2001; Williams *et al.*, 1990).

Pada Tabel III disajikan harga-harga parameter farmakokinetika sekunder sulfasetamid dan turunannya setelah pemberian obat tersebut dosis 100,0 mg/kg BB secara oral pada tikus tanpa dan dengan perlakuan uranil nitrat dosis 5,0 mg/kg BB secara oral tiga hari sebelumnya. Parameter farmakokinetika sekunder maupun turunan adalah kadar puncak obat dalam serum (C maks), waktu untuk mencapai kadar puncak (t_{maks}), tetapan kecepatan eliminasi (K), waktu paruh eliminasi (t_{1/2}), dan lama tinggal rata-rata atau “mean residence time” (MRT). Selain itu juga terdapat

Tabel III. Harga parameter farmakokinetika sekunder sulfasetamid (purata $\pm$ SE) setelah pemberian obat tersebut dosis 100,0 mg/kg BB secara oral pada tikus tanpa (Kelompok Kontrol) dan dengan perlakuan uranil nitrat dosis tunggal 5,0 mg/kg BB secara injeksi intravena tiga hari sebelumnya (Kelompok Perlakuan).

Parameter farmakokinetika primer sulfasetamid	Kelompok kontrol	Kelompok perlakuan
C_{maks} (μ g/mL)	32,35 $\pm$ 3,05	74,02 $\pm$ 4,56 *
t_{maks} (menit)	35,07 $\pm$ 2,09	67,38 $\pm$ 3,46 *
$t_{1/2}$ eliminasi (menit)	81,93 $\pm$ 2,46	222,62 $\pm$ 50,48 *
K (menit ⁻¹)	0,008 $\pm$ 0,001	0,004 $\pm$ 0,001 *
MRT (menit)	134,74 $\pm$ 20,38	333,14 $\pm$ 66,62 *
AUC ₀₋₂₄₀ (μ g.menit/mL)	3904,82 $\pm$ 338,06	13920,39 $\pm$ 1096,11 *
AUC _{0-inf} (μ g.menit/mL)	4660,20 $\pm$ 610,07	25788,77 $\pm$ 2827,28 *

* Berbeda bermakna dengan kontrol (p<0,05)

parameter turunan yang lain, yaitu luas dibawah kurva kadar obat utuh terhadap waktu pengambilan darah (AUC). Harga C_{maks} , t_{maks} , AUC₀₋₂₄₀, AUC_{0-inf}, MRT, K, dan $t_{1/2}$ eliminasi kedua kelompok menunjukkan hasil yang secara statistik berbeda bermakna (P<0,05). Perubahan pada kedua parameter farmakokinetika primer sulfasetamid yaitu volume distribusi (Vd/F) dan klirens total (Cl_r) sulfasetamid mampu mengubah semua parameter farmakokinetika sulfasetamid sekunder maupun parameter turunannya.

Kesimpulan

Praperlakuan uranil nitrat dosis 5,0 mg/kg BB secara injeksi intravena tiga hari sebelum sulfasetamid oral dapat menurunkan harga parameter farmakokinetika disposisi primer sulfasetamid secara signifikan yaitu volume distribusi (Vd/F) dan klirens total (Cl_r) (P<0,05), dan mengakibatkan kenaikan secara signifikan harga C_{maks} , t_{maks} , $t_{1/2}$ eliminasi, MRT, AUC₀₋₂₄₀, dan AUC_{0-inf}.

Daftar Pustaka

- Annino, J. S., 1964, An Observation Concerning the Bratton-Marshall Diazo Reaction in Sulfonamide-free Urine, *Clinical Chemistry*, 10, 370-371.
- Atkinson, J. A, Daniels, E. C., Dedrick L. R., Grudzinskas, V. C., and Markey, P. S., 2001, *Principles of Clinical Pharmacology*, San Diego, California.
- Brody, T. M., Larner, J. L., Minneman, K. P., and Neu, H. C. (Ed.), 1994, *Human Pharmacology*, 2nd Ed., Mosby, Sydney.
- Benedetti P. G., 1987, Structure-activity relationships and mechanism of action of antibacterial sulphanilamides and solphones, dalam : Testa B. (ed), *Advances in drug research*, vol. 16, Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich Publisher, London.
- Brunton L. L., 2006, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Ed., McGraw-Hill, New York.
- Dollery C., 1999, *Therapeutic Drugs*, 2st ed., vol. II, s124-s126, Churchill Livingstone, Edinburg.
- Evania, and Salomon E., 2004, *MIMS Indonesia petunjuk konsultasi*, PT. InfoMaster, Jakarta.
- Johnston, A., and Woollard, R. C., 1983, STRIPE: A Computer Program for Pharmacokinetics, *J. Pharmacol. Meth.*, 9: 193-200
- Jung, D. T., 1984, *Stripe*, College of Pharmacy University of Illinois, Chicago.
- Klimowicz A., 1988, Comparison of four methods for the determination of sulphonamide concentration in human plasma, *Meth. Find. Clin. Pharmacol.* 10(5) : 331-336
- Lee A. K., Kim E. J., and Lee M. G., 2003, Effects of acute renal failure induced by uranyl nitrate on the pharmacokinetics of intravenous torasemide in rats, *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 113-114 : 193-200.

- Lee A. K., Lee J. H., Kwon J. W., Kim W. B., Kim S. G., Kim S. H., and Lee M. G., 2004, Pharmacokinetics of clarithromycin in rats with acute renal failure induced by uranyl nitrate, *Biopharm. Drug Dispos.*, 25(6) : 273-282
- Mueller B. A., 2005, *Acute Renal Failure*, dalam Dipiro J. T., Talbert R. L., Yee G. C., Matzke G. R., Wells B. G., Posey L. M., Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 6th ed., McGraw-Hill, New York.
- Rowland, M. and Tozer, T. M., 1989, Clinical Pharmacokinetics : *Concept and Application*, 2nd Ed., 9-65, 246-266, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Shargel, L. and Yu, A. B. C., 1993, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 3rd Ed, Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut, New York.
- Sun, D. F., Fujigaki, Y., Fujimoto, T., Yonemura, K., and Hishida, A., 2000, Possible involvement of myofibroblasts in cellular recovery of uranyl acetate-induced acute renal failure in rats, *Am. J., Pathol.*, 157(4) : 1321-1335
- Wilson, L. M., 1992, Gagal Ginjal Kronik, dalam Price, S. A. dan Wilson, L. M., *Patofisiologi*, diterjemahkan oleh Peter A., Buku II, ed. IV, 812-845, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Williams R. L., Brater D. C., and Mordenti J., 1990, *Rational therapy*, Marcell Dekker Inc., New York.
- Yoshitani T., Yagi H., Inotsume N., and Yasuhara M., 2002, Effect of experimental renal failure on the pharmacokinetics of losartan in rats, *Biol. Pharm. Bull.*, 25(8) : 1077-1083.
- Yu S. Y., Chung H. C., Kim E. J., Lee I., Kim S. G., and Lee M. G., 2002, Effects of acute renal failure induced by uranyl nitrate on the pharmacokinetics of intravenous theophylline in rats : the role of CYP2E1 induction in 1,3-dimethyluric acid formation, *J. Pharm. Pharmacol.*, 54(12) : 1687-1692.

* Korespondensi : Dr. Djoko Wahyono, SU., Apt.
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
Sekip Utara Yogyakarta, 55281, Telp. 0274-6492660
E-mail : wahyono_dj@ugm.ac.id / wahyono_djoko@yahoo.com