

## ANALISIS SENYAWA DOLUTEGRAVIR DALAM BERBAGAI SAMPEL BIOLOGIS

Alya Nafis, Bismar Al Bara, Deviana Farhani, Dhavina Maharani, Fajar Prasetyo, Galih Ibnu Mukti, Nur Sa'diyah

Universitas Singaperbangsa Karawang Jawa Barat, Indonesia

Email: 1910631210025@student.unsika.ac.id, 1910631210026@student.unsika.ac.id, 1910631210027@student.unsika.ac.id, 1910631210028@student.unsika.ac.id, 1910631210006@student.unsika.ac.id, 1910631210037@student.unsika.ac.id, 1910631210013@student.unsika.ac.id

### Abstrak

Bioanalisis merupakan analisis kimia yang digunakan untuk menetapkan kadar zat-zat xenobiotic serta zat biotik dalam sistem biologi. Dalam dunia farmasi bioanalisis berperan dalam pengembangan obat baru, terapi drug monitoring, dan juga bioekivalensi. Penelitian bioanalisis yang akan dibahas pada jurnal ini adalah mengenai analisis dolutegravir dalam sampel urin, air liur (saliva), dan plasma darah. Teknik yang digunakan dapat mendeteksi kandungan dolutegravir dalam urin, liur, dan juga plasma darah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengamati keberadaan dolutegravir menggunakan berbagai macam metode dalam berbagai sampel biologis, yakni plasma darah, saliva, dan juga urin. Metode yang digunakan dalam pembuatan review artikel ini adalah pengumpulan literature dari sumber jurnal yang ada yang berkaitan dengan analisis dolutegravir pada sampel biologis yang bersumber dari google, google scholar, dan e-book dengan menggunakan kata kunci “dolutegravir”, “bioanalisis”, “darah”, “urin”, dan “saliva” dalam pencarian literatur. Penelusuran lebih lanjut dapat dilihat secara manual pada penulisan daftar pustaka. Hasil yang didapatkan bahwa metode yang digunakan dalam analisis sampel plasma darah dan saliva sudah bisa memberikan hasil yang akurat. Namun metode yang digunakan pada sampel urin belum akurat sehingga perlu adanya metode lain yang dilakukan untuk mendapatkan hasil yang akurat.

**Kata kunci:** *bioanalisis; dolutegravir; plasma darah; urin; saliva*

### Abstract

*Bioanalysis is a chemical analysis used to determine the levels of xenobiotic substances and biotic substances in biological systems. In the pharmaceutical world, bioanalysis plays a role in the development of new drugs, monitoring drug therapy, and also bioequivalence. The bioanalytic research that will be discussed in this journal is about the analysis of dolutegravir in urine, saliva (saliva), and blood plasma samples. The technique used can detect the content of dolutegravir in urine, saliva, and blood plasma. The purpose of this study was to observe the presence of dolutegravir using various methods in various biological samples, namely blood*

*plasma, saliva, and urine. The method used in making this article review is the collection of literature from existing journal sources relating to the analysis of dolutegravir on biological samples sourced from google, google scholar, and e-books using the keywords "dolutegravir", "bioanalysis", "blood", "urine", and "saliva" in a literature search. Further search can be seen manually in writing a bibliography. The results showed that the method used in the analysis of blood plasma and saliva samples was able to provide accurate results. However, the method used in urine samples is not yet accurate, so other methods are needed to get accurate results.*

**Keywords:** *bioanalysis; dolutegravir; blood plasma; urine; saliva*

## **Pendahuluan**

Bioanalisis merupakan analisis kimia yang digunakan untuk menetapkan kadar zat-zat xenobiotic serta zat biotik dalam sistem biologi. Teknik-teknik yang biasa dilakukan dalam bioanalisis adalah LC UV/FL, LC – MS, GC – MS, serta LC MS/MS (Grégoire et al., 2014). Sebelum melakukan penelitian biasanya dilakukan preparasi pada sampel. Teknik yang biasa digunakan dalam preparasi sampel adalah teknik pengenceran matriks, pengendapan protein (Bennetto-Hood, Tabolt, Savina, & Acosta, 2014), ultrafiltrasi, ekstraksi cair-cair, dan ekstraksi fase padat.

Dalam dunia farmasi bioanalisis berperan dalam pengembangan obat baru, terapi drug monitoring, dan juga bioekivalensi. Sampel yang digunakan dalam bioanalisis berasal dari matriks biologi, seperti darah, air liur, rambut, kulit, urin, tinja, dan lain sebagainya.

Penelitian bioanalisis yang akan dibahas pada jurnal ini adalah mengenai analisis dolutegravir dalam sampel urin, air liur (saliva), dan plasma darah.

Dolutegravir merupakan obat golongan antiretrovirus (ART) yang biasa digunakan dalam terapi obat untuk penyakit HIV. Pada saat HIV menular, DNA HIV akan dipadukan dengan DNA sel induk. Pemaduan antara DNA HIV dan DNA sel induk dibantu oleh enzim integrase. Obat dolutegravir bekerja sebagai integrase inhibitor yang mana akan menghambat proses pemaduan antara DNA HIV dan sel induk. Obat ini tidak memberikan efek samping, namun jika muncul biasanya efek samping yang terjadi adalah mual, sakit kepala, dan diare. Dolutegravir digunakan untuk penderita HIV yang sudah mengalami resisten oleh obat golongan ARV. Dolutegravir merupakan obat baru sehingga potensi resisten yang terjadi sangat minim.

## **Metode Penelitian**

Metode yang digunakan dalam pembuatan review artikel ini adalah pengumpulan literature dari sumber jurnal yang ada yang berkaitan dengan analisis dolutegravir pada sampel biologis yang bersumber dari google, google scholar, dan e-book dengan menggunakan kata kunci "dolutegravir", "bioanalisis", "darah", "urin", dan "saliva" dalam pencarian literatur. Penelusuran lebih lanjut dapat dilihat secara manual pada penulisan daftar pustaka.

## Hasil dan Pembahasan

### 1. Bioanalisis Dolutegravir pada Sampel Plasma Darah

Dalam menganalisis kadar dolutegravir juga dapat dilakukan dengan menggunakan sampel plasma darah, seperti yang dilakukan oleh (Bennetto-Hood et al., 2014), (Grégoire et al., 2014) dan (Yagura, Watanabe, Nakauchi, & Watanabe, 2017).

Menurut (Bennetto-Hood et al., 2014) melakukan analisis dolutegravir dengan menggunakan sampel plasma darah pada pasien sebanyak 20 $\mu$ L yang dipreparasi dengan pengendapan protein sederhana menggunakan asetonitril. Pengendapan dilakukan dengan menggunakan pelarut organik yaitu asetonitril sebanyak 120 $\mu$ L kemudian dilakukan pengocokan dengan rotary shaker selama 2 menit pada 1500rpm dan endapan diendapkan dengan mensentrifugasi selama 5 menit pada 5000rpm. Pengenceran sampel dilakukan dengan menambahkan supernatant ke 120 $\mu$ L 1mg/ml EDTA dalam asam format 0.1% sebelum diinjeksikan ke HPLC-MS/MS untuk analisis. Kromatografi dilakukan menggunakan kolom dengan ukuran 2.1 mm  $\times$  50 mm pada fase terbalik menggunakan pelarut 60:40 asetonitril/air yang mengandung 0.1% asam format. Deteksi analit dan internal standar dilakukan dengan HPLC-MS/MS.

Hal serupa juga dilakukan oleh (Grégoire et al., 2014) yang melakukan analisis kadar dolutegravir pada sampel plasma darah pasien HIV menggunakan kromatografi cair tandem-spektrometri massa atau liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Preparasi sampel dilakukan dengan cara pengendapan protein darah pasien HIV yang telah dicampur dengan antikoagulan berupa K3EDTA menggunakan sentrifugasi dengan kecepatan 1800 g selama 10 menit pada suhu 4°C. Kemudian, plasma darah diambil sebanyak 100  $\mu$ L dan dicampur dengan 200  $\mu$ L reagent perpitasi yang terdiri dari campuran metanol dan seng sulfat 0,2 M dengan perbandingan 80/20 (v/v) termasuk standar internalnya yaitu dolutegravir-<sup>13</sup>Cd5 sebanyak 0,4 mg/L. Selanjutnya, campuran divortex dan disentrifugasi kembali selama 15 menit dengan kecepatan 13.000 g dan suhu 4°C. Lalu, supernatan sampel diambil sebanyak 25  $\mu$ L untuk disuntikkan ke dalam sistem kromatografi. Kromatografi dilakukan menggunakan campuran 90% eluen A yang terdiri dari (100% air, 10 mM amonium asetat, 0,1% asam asetat) serta 10% eluen B yang terdiri dari (100% asetonitril) untuk pengikatan dolutegravir. Selanjutnya, supernatan sampel bersama eluen C yang terdiri dari (66% asetonitril:34% air, 10 mM amonium asetat, 0,1% asam asetat) disuntikkan ke dalam kolom HPLC fenilheksil - deteksi spektrometri massa tandem dengan pompa isokratik untuk mempermudah pemisahan dalam proses analisis.

Sedangkan Hiroki Yagura, dkk menganalisis kadar dolutegravir di dalam plasma darah pada 162 pasien yang terinfeksi HIV dan di bawah pengobatan anti-retroviral (ARV) termasuk DTG (dolutegravir). Analisis dilakukan dengan mengisolasi analit dengan cara mensentrifugasi sampel plasma sebanyak 2mL pada 3000rpm selama 2menit, dan dilakukan pengujian konsentrasi menggunakan LC-MS.

Berdasarkan pemaparan yang telah dijabarkan dapat diketahui bahwa analisis dolutegravir dalam sampel plasma darah dapat dilakukan dengan preparasi sampel berupa pengendapan protein sederhana dan dianalisis menggunakan beberapa metode seperti kromatografi cair tandem-spektrometri massa (HPLC-MS/MS) serta kromatografi cair - spektrometri massa (LC-MS).

## 2. Bioanalisis Dolutegravir pada Sampel Urin

Analisis Dolutegravir juga dapat dilakukan menggunakan sampel urin, penelitian ini telah dilakukan oleh Shabnam Allahverdiyeva, dkk pada tahun 2021 menggunakan metode analisis Voltametri dengan Voltametri siklik (CV) untuk menyelidiki perilaku redoks Dolutegravir dalam buffer BR pada pH 10,0 dan Voltametri Stripping Adsorptif Gelombang Persegi (SW-AdSV) dalam buffer BR kisaran pH 2,0-12,0 untuk mengevaluasi kinerja analitis dan kepraktisan metode tersebut.

Analisis Dolutegravir yang dilakukan oleh Shabnam Allahverdiyeva, dkk menggunakan sampel urin manusia yang terbebas dari obat-obatan dengan kondisi perut yang kosong dan diambil satu hari sebelum percobaan. Sampel urin yang digunakan sebanyak 5,0 mL dan disentrifugasi dengan 5 mL larutan Dolutegravir (1 mg/mL), hasil sentrifugasi selanjutnya divortex selama 1 menit. Volume campuran sebanyak 100 mL dipindahkan kedalam sel voltametri yang mengandung 10 mL buffer BR pada pH 10,0. Penambahan berturut-turut larutan Dolutegravir dilakukan dengan mikropipet ke sel voltametri, dan voltamogram stripping dicatat setelah setiap penambahan. Prosedur ini juga diterapkan pada sampel urin yang bebas Dolutegravir untuk mendapatkan blanko.

Sensitivitas pengujian tersebut masih belum cukup untuk mendeteksi konsentrasi Dolutegravir dalam sampel urin dari pasien yang terinfeksi HIV. Penelitian lanjut harus dilakukan dengan menggunakan teknik yang berbeda, seperti kromatografi dan spektrometri massa.

Analisis Dolutegravir menggunakan sampel urin juga dilakukan oleh Stephen Castellino, dkk pada tahun 2013 menggunakan metode HPLC untuk menentukan farmakokinetik, metabolisme, dan ekskresi dolutegravir setelah pemberian oral tunggal [<sup>14</sup>C]dolutegravir sebagai formulasi suspensi untuk subjek manusia yang sehat.

Subjek pria dewasa sehat dan tidak merokok berusia 30 hingga 55 tahun dan berat badan lebih dari 50 kg dengan indeks massa tubuh 18,5 hingga 31 kg/m<sup>2</sup> memenuhi syarat untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Setelah puasa semalam setidaknya 10 jam, subjek menerima dosis oral tunggal [<sup>14</sup>C]dolutegravir pada 20,9 - 0,1 mg mengandung 80 - 0,4 -Ci (0,96 mSv) radioaktivitas sebagai suspensi dalam hypromellose, sodium laural sulfat, dan air steril untuk injeksi, segera diikuti dengan pembilasan air, dengan total volume pemberian 240 ml. Setiap radioaktivitas yang diperoleh dari botol dosis dikurangi dari dosis yang dihitung.

Urine dikumpulkan predosis dan pada 0 sampai 6, 6 sampai 12, dan 12 sampai 24 jam dan pada interval 24 jam sampai kriteria debit terpenuhi. Urine disimpan pada suhu 2 hingga 8°C selama pengumpulan dan dikumpulkan selama interval pengumpulan, dan kemudian sebagian dibekukan pada suhu 20°C atau lebih dingin. Urin (dalam rangkap tiga) radioaktivitas sampel ditentukan dengan penghitungan kilau cair (LSC). Bagian dari setiap sampel dicampur dengan koktail kilau Ultima Gold XR dan dianalisis radioaktivitasnya menggunakan penghitung kilau cair Model 2900TR (Packard Instrument Co., Meriden, CT) selama setidaknya 5 menit atau 100.000 hitungan. Sampel urin yang dikumpulkan dari setiap subjek adalah disentrifugasi, dan sebagian dianalisis dengan menggunakan HPLC dengan deteksi radiokimia. Profil radiokimia urin dihasilkan dengan menggunakan Agilent (PaloAlto, CA) 1200 sistem HPLC. Puncak radiokromatografi dipisahkan setelah injeksi ke Simetri C18kolom (100 kali 4,6 mm; 3,5 -m; Waters Associates) pada 40°C dan dielusi dalam kondisi gradien dengan fase gerak yang terdiri dari 2 pelarut: pelarut A, 0,1% amonium asetat dalam air; dan pelarut B, 0,1% amonium asetat dalam asetonitril. Metode HPLC yang dijelaskan di atas untuk profil radiokimia juga diterapkan pada analisis metabolit.

### 3. Bioanalisis Dolutegravir pada Sampel Saliva

Untuk menganalisis konsentrasi obat Dolutegravir melalui metode LC/MS pada sampel air liur. Dikumpulkan saliva dari pasien yang terinfeksi HIV. Diberikan regimen yang mengandung 50 mg DTG setiap hari selama lebih dari satu bulan. Sampel dikumpulkan dalam waktu 1 jam dan disimpan pada suhu -20°C sebelum penggunaan.

Sampel saliva dicampur dengan DTG-d5 (23,8 ng/mL) sebagai internal standar, kemudian dicampur dengan asetonitril 1:1 untuk mengendapkan protein yang terkandung pada sampel. Selanjutnya sampel disentrifugasi dengan kecepatan 12.000 rpm selama 3 menit pada suhu 25°C untuk menghilangkan bahan yang terendap.

Untuk menentukan konsentrasi DTG dapat menggunakan metode LC-MS dengan DTG-d5 sebagai standar internalnya. Analit yang didapat nantinya dipisahkan secara isokratis pada fase terbalik di kolom berukuran 1,5 x 50 mm. Analit dideteksi menggunakan mode ionisasi elektropray positif dengan pemantauan reaksi ganda (MRM). Kemudian kurva kalibrasi dipersiapkan dengan saliva yang mengandung DTG dalam kisaran 0,5-100 ng/mL.

Validasi metode kuantifikasi DTG dalam sampel saliva memberikan nilai LLOQ 0,5 ng/mL yang sesuai dengan kriteria. Pada kurva kalibrasi linear dalam kisaran 0,5-100 ng/mL didapatkan presisi <14,4% dan akurasi + 14,7%. Kriteria penerimaan akurasi yakni + 15%, kecuali pada LLOQ yakni dalam + 20% dapat diterima, sementara kriteria penerimaan presisi adalah CV <15%, kecuali pada LLOQ yakni CV <20%. Standar yang tidak memenuhi kriteria ini dikeluarkan dari perhitungan kurva.

Pada penelitian lain analisis Dolutegravir dalam air liur dilakukan dengan cara pengambilan sampel air liur dari subjek yang dirawat di UNC CTTC setidaknya 2 jam sebelum pemberian dosis DTG 50 mg pada hari ke 1 dan pada hari ke 7. Cairan mukosa rektal dikumpulkan sendiri sebelum pemberian dosis dan pada dua poin waktu per subjek di hari ke 1 dan tiga poin waktu per subjek di hari ke 7 dan 8 (baik 1, 3, 6, 12, 18, atau 24 jam pasca dosis). RF dikumpulkan sendiri oleh subjek yang mengikuti instruksi melalui penyisipan swab Dacron sekitar 1-2 inci ke dalam rektum selama 1-2 menit.

Kuantifikasi konsentrasi obat di semua matriks diselesaikan dengan menggunakan metode LC-MS / MS yang divalidasi oleh UNC Center for AIDS Research Clinical Pharmacology and Analytical Chemistry Core. Air liur manusia digunakan sebagai matriks pengganti untuk analisis RF. Standar kalibrasi dan sampel QC disiapkan dengan menambahkan human air liur, diperkaya pada berbagai konsentrasi dengan DTG, ke penyeka bersih untuk meniru komposisi sampel penelitian. DTG awalnya diekstraksi dari penyeka dengan 2 mL asetonitril. Sebagian dari ekstrak tersebut kemudian dicampur dengan DTG-IS. Mengikuti pusingan dan langkah sentrifugasi, sampel dipindahkan ke pelat 96-sumur untuk analisis LC-MS / MS. Tiga puluh mikroliter Air liur dicampur dengan 600 L asetonitril yang mengandung standar internal. Mengikuti vortex dan langkah sentrifugasi, supernatan diencerkan dengan metanol 50:50:air sebelum untuk analisis LC-MS/MS. DTG dielus dari Varian (Agilent) Pursuit Diphenyl (2,1 × 50 mm, ukuran partikel 3 m) kolom analitik. Data dikumpulkan menggunakan Sciex Analyst Perangkat Lunak Kromatografi pada spektrometer massa triple quadrupole AB Sciex API-5000 (AB Sciex, Kota Asuh, CA). Kurva kalibrasi diperoleh dengan menggunakan  $1/\text{konsentrasi}^2$  regresi linier tertimbang analit: rasio area puncak standar internal. Sampel di atas rentang kalibrasi 0,075 hingga 75 ng DTG per swab diencerkan 20 kali lipat dan dianalisis ulang. Semua kalibrator dan kontrol kualitas sampel berada dalam 15% dari nilai nominal untuk kedua dalam-hari dan antara-hari berjalan. Ketepatan dalam-hari dan antara-hari adalah <15%. Pemulihan DTG dan internalnya standar yang terlihat dengan metodologi ini adalah >90%.

Analisis nonkompartemen dilakukan dengan menggunakan Phoenix WinNonlin v6.3 (Certara LP; St. Louis, MO). Waktu aktual digunakan dalam semua analisis PK. Area di bawah kurva konsentrasi-waktu dari 0 hingga 24 jam (AUC<sub>0-24</sub> jam) dihitung menggunakan aturan trapesium dengan interpolasi linear up/log down. Karena konsentrasi DTG dalam beberapa sampel RF berada di bawah batas deteksi (BLD), AUC komposit untuk RF pada PK1 dihitung menggunakan konsentrasi median pada setiap titik waktu. Karena RT dari dua subjek dikumpulkan pada setiap titik waktu setelah pemberian dosis tunggal dan ganda, profil komposit digunakan untuk analisis PK. Korelasi Peringkat Spearman antara RF dan RT dihitung menggunakan SAS 9.3 (SAS Institute Inc; Cary, NC). Parameter PK dipisahkan berdasarkan hari dan matriks.

Dalam RF, konsentrasi puncak 17,0 ng / usap terjadi sekitar 24 jam setelah dosis tunggal. AUC 0-24jadalah 91,9 ng \* jam / usap. Tidak ada fase eliminasi terminal yang diamati. Dalam profil komposit dosis ganda, konsentrasi puncak median (IQR) 26,5 (8,0 - 289) ng / mL terjadi pada RF pada jam 12,1 (6,1-12,1). Median (IQR) RF AUC0-24jadalah 300,0 (73,6 - 3160) ng \* jam / usap dan fase eliminasi terminal hanya dapat diukur untuk 3 subjek. Tidak ada korelasi yang dapat dideteksi (Spearman rho = 0,43, p = 0,17) antara konsentrasi RF dan konsentrasi RT yang dikumpulkan dalam jendela 1 jam di Hari 7 dan 8. Paparan RF relatif rendah dibandingkan RT dengan RF: RT AUC0-24jrasio 0,018 dan 0,047 setelah dosis tunggal dan berulang.

### Kesimpulan

Analisis senyawa dolutegravir pada beberapa sampel biologis dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode yang berbeda dengan tingkat keberhasilan yang berbeda. Pada sampel plasma darah dapat dilakukan analisis dengan menggunakan HPLC-MS/MS dan LC/MS dengan hasil yang cukup akurat, sensitif dan presisi. Pada sampel urin analisis dilakukan dengan menggunakan Voltametri Siklik dengan hasil yang belum cukup sensitifitasnya sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan metode yang lain, metode yang lain juga dapat dilakukan dengan menggunakan metode HPLC dengan hasil yang jauh lebih akurat. Pada sampel saliva analisis dilakukan menggunakan metode LC-MS/MS dengan pendeteksian analit menggunakan mode ionisasi electrospray positif melalui pemantauan reaksi ganda dengan hasil yang cukup akurat.

### BIBLIOGRAFI

- Brown KC, Patterson KB, Malone SA, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of maraviroc in saliva, semen, and rectal tissue of healthy HIV-negative men. *J Infect Dis.* 2011; 203(10):1484–90. [PubMed: 21502084]. [Google Scholar](#)
- Bruzzese Eugenia, et al. Dolutegravir-based anti-retroviral therapy is effective and safe in HIV–infected paediatric patients. *Italian Journal of Pediatrics.* 2018; 44(37):1-5. [Google Scholar](#)
- Bennetto-Hood, Chantelle, Tabolt, Glenn, Savina, Paul, & Acosta, Edward P. (2014). A sensitive HPLC–MS/MS method for the determination of dolutegravir in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 945, 225–232. [Google Scholar](#)
- Benjamin N G., Kristine B Patterson, Heather MA Prince, Craig Sykes, Jessica L., dll. Dolutegravir Pharmacokinetics in the Genital Tract and Colorectum of HIV Negative Men After Single and Multiple Dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 September 1; 64(1): 39–44. [Google Scholar](#)

- Castellino, S., Moss, L., Wagner, D., Borland, J., Song, I., Chen, S., ... & Savina, P. M. (2013). Metabolism, excretion, and mass balance of the HIV-1 integrase inhibitor dolutegravir in humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(8), 3536-3546. [Google Scholar](#)
- Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, PoizotMartin I, Richmond G, Soriano V, Ait-Khaled M, Fugiwara T, Huang J, Min S, Vavro C, Yeo J. 2013. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING study. *J. Infect. Dis.* [Google Scholar](#)
- Grégoire, M., Deslandes, G., Renaud, C., Bouquié, R., Allavena, C., Raffi, F., Jolliet, P., & Dailly, E. (2014). A liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for quantification of rilpivirine and dolutegravir in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 971, 1–9. [Google Scholar](#)
- K. Tsuchiya, M. Ohuchi, N. Yamane, H. Aikawa, H. Gatanaga, S. Oka, A. Hamada, High-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry for simultaneous determination of raltegravir, dolutegravir and elvitegravir concentrations in huma plasma and cerebrospinal fluid samples, *Biomed. Chromatogr.* 32 (2018), e4058. [Google Scholar](#)
- M Aouri, A Calmy, B Hirschel, A Telenti, T Buclin, M Cavassini, A Rauch, LA Decosterd. A validated assay by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the simultaneous quantification of elvitegravir and rilpivirine in HIV positive patients. *J Mass Spectrom.* 48(2013)616-625. [Google Scholar](#)
- M. Cabrol, F. Dubois-Galopin, E. Chatelut, P. Delobel, P. Gandia, Determination of dolutegravir's unbound fraction in human plasma using validated equilibrium dialysis and LC-MS/MS methods, *Clin. Chim. Acta* 479 (2018) 56–65. [Google Scholar](#)
- M Shibata, M Takahashi, M Yoshino, T Kuwahara, T Nomura, Y Yokomaku, W Sugiura. Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine (TMC-278) concentrations. *J Med Invest.* 60(2013)35-40. [Google Scholar](#)
- L Burugula, NR Pilli, A Makula, DS Lodagala, R Kandhagatla. Liquid chromatographytandem mass spectrometric assay for the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine in human plasma. *Biomed Chromatogr.* 27(2013)172-178. [Google Scholar](#)
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013; 381(9868):735–43. [PubMed: 23306000]. [Google Scholar](#)



Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, Tracey H, Humphreys JE, Kanaoka E, Webster LO, Harmon KA, Clarke JD Polli JW. 2013. In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. *Drug Metab. Dispos.* 41:353–361. [Google Scholar](#)

Shabnam, A., dkk. 2021. First report for the electrochemical investigation of a new HIV integrase inhibitor dolutegravir: Its voltammetric determination in tablet dosage forms and human urine using a boron-doped diamond electrode. Elsevier: 1-7 [Google Scholar](#)

Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(3):1627–9. [PubMed: 22183173]. [Google Scholar](#)

Yagura, Hiroki, Watanabe, Dai, Nakauchi, Takao, & Watanabe, D. (2017). Effect of dolutegravir plasma concentration on central nervous system side effects. *Abstract CROI, 3, 7.* [Google Scholar](#)

---

**Copyright holder:**

Alya Nafis, Bismar Al Bara, Deviana Farhani, Dhavina Maharani, Fajar Prasetyo, Galih Ibnu Mukti, Nur Sa'diyah (2022)

**First publication right:**

[Syntax Idea](#)

**This article is licensed under:**

