

BUNGA RANPAI

BIOFARMASETIKA



apt. Sulasmi, S.Farm., M.K.M., M.Farm
apt. Bunga Rimta Barus, S.Farm., M.Si
apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si
Yogie Irawan, S.Farm., M.Farm
Febriandi Ramadhan Dwiannur, M.Farm
apt. Pintata Sembiring, S.Farm., M.K.M
Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt

apt. Mawaqit Makani, M.Clin.Pharm
apt. Rizal Fauzi, M.Clin.Pharm
apt. Angga Nugraha Sanjaya, S.Farm., M.Farm
Yuliana Arsil, M.Farm, Apt
Joseph Billi, M. Farm
Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm

BUNGA RAMPAI
BIOFARMASETIKA

apt. Sulasmi, S.Farm., M.K.M., M.Farm
apt. Bunga Rimta Barus, S.Farm., M.Si
apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si
Yogie Irawan, S.Farm., M.Farm
Febriandi Ramadhan Dwiannur, M.Farm
apt. Pintata Sembiring, S.Farm., M.K.M
Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt
apt. Mawaqit Makani, M.Clin.Pharm
apt. Rizal Fauzi, M.Clin.Pharm
apt. Angga Nugraha Sanjaya, S.Farm., M.Farm
Yuliana Arsil, M.Farm, Apt
Joseph Billi, M. Farm
Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm

**BUNGA RAMPAI
BIOFARMASETIKA**

Penulis:

apt. Sulasmi, S.Farm., M.K.M., M.Farm
apt. Bunga Rimta Barus, S.Farm., M.Si
apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si
Yogie Irawan, S.Farm., M.Farm
Febriandi Ramadhan Dwiannur, M.Farm
apt. Pintata Sembiring, S.Farm., M.K.M
Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt
apt. Mawaqit Makani, M.Clin.Pharm
apt. Rizal Fauzi, M.Clin.Pharm
apt. Angga Nugraha Sanjaya, S.Farm., M.Farm
Yuliana Arsil, M.Farm, Apt
Joseph Billi, M. Farm
Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm

ISBN :

978-623-8422-91-3

Editor Buku

La Ode Alifariki, S.Kep., Ns., M.Kes

Cetakan Pertama : 2024

Diterbitkan Oleh :

PT MEDIA PUSTAKA INDO

Jl. Merdeka RT4/RW2 Binangun, Kab. Cilacap, Jawa Tengah

Website: www.mediapustakaindo.com

E-mail: mediapustakaindo@gmail.com

Anggota IKAPI: 263/JTE/2023

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian karya tulis ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada saya sehingga buku Bunga Rampai ini dapat tersusun. Buku ini diperuntukkan bagi Dosen, Praktisi, dan Mahasiswa Kesehatan sebagai bahan bacaan dan tambahan referensi.

Buku Bunga Rampai ini berjudul Biofarmasetika mencoba menyuguhkan dan mengemas beberapa hal penting konsep Biofarmasetika. Buku ini berisi tentang segala hal yang berkaitan dengan konsep Biofarmasetika serta konsep lainnya yang disusun oleh beberapa Dosen dari berbagai Perguruan Tinggi.

Buku ini dikemas secara praktis, tidak berbelit-belit dan langsung tepat pada sasaran. Selamat membaca.

Kendari, 25 Januari 2024

Penulis

DAFTAR ISI

BAB 1_Pengantar Farmakokinetika dan Biofarmasetika	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Aspek Farmakokinetika Obat.....	1
C. Proses Farmakokinetika Obat	2
D. Aspek Fisiko-Kimia Obat.....	5
BAB 2_Laju Dan Orde Reaksi	11
A. Pendahuluan.....	11
B. Pengertian Laju Reaksi.....	12
C. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Laju Reaksi	13
D. Orde Reaksi.....	14
E. Penentuan waktu paruh.....	15
BAB 3_Pengantar Farmakokinetika	19
A. Pendahuluan.....	19
B. Kompartemen Penting dalam Tubuh.....	19
C. Rangkaian Reaksi Kerja Obat	20
BAB 4 Model Kompartemen Satu Terbuka	30
A. Kompartemen satu terbuka	30
B. Model satu kompartemen terbuka intravena.....	30
C. Pemberian Intravaskular Data Darah Kompartemen satu...31	
D. Kompartemen Terbuka Ekstravaskular	32
BAB 5 Model Kompartemen Ganda	39
A. Pendahuluan.....	39
B. Model Kompartemen Ganda.....	39
C. Model Dua Kompartemen Terbuka	45
D. Metode Residu.....	51

BAB 6	Farmakokinetika Absorpsi Obat	58
A.	Pendahuluan.....	58
B.	Absorpsi Obat	58
BAB 7	Bioavailabilitas dan Bioekivalensi.....	68
A.	Pendahuluan.....	68
B.	Bioavailabilitas (Ketersediaan Hayati).....	69
C.	Bioekivalensi.....	70
D.	Ekivalensi Terapeutik.....	70
E.	Produk Obat Pembanding (Reference Product)	71
F.	Produk Obat Copy	71
G.	Studi Bioekivalensi.....	71
H.	Aspek etik dan standar dalam pelaksanaan uji BA/BE	75
I.	Uji klinis vs Uji BA/BE.....	75
BAB 8	Ikatan Obat-Protein.....	79
A.	Pendahuluan.....	79
B.	Mekanisme Ikatan Obat-Protein	79
C.	Faktor yang Berpengaruh dalam Ikatan Obat-Protein	80
BAB 9	Infusi Intravena	86
A.	Pendahuluan.....	86
B.	Macam-Macam Rute Pemberian Obat	86
C.	Model Kompartemen Satu Terbuka	88
D.	Konsentrasi Obat Keadaan Tunak (C_{ss}) dan Waktu yang diperlukan untuk mencapai C_{ss}	90
BAB 10	Penggunaan Farmakokinetika dalam Keadaan Klinik	95
A.	Pendahuluan.....	95
B.	Konsep Farmasi Klinis.....	96
BAB 11	Penyesuaian Dosis Pada Penyakit Ginjal.....	105
A.	Pendahuluan.....	105
B.	Gangguan Fungsi Ginjal	106

C. Penyakit Ginjal dengan efek obat	107
D. Estimasi GFR berdasarkan Kreatinin	107
E. Perhitungan Penyesuaian Dosis	109
F. Penyesuaian Dosis	110
BAB 12 Produk-Produk Obat Pelepasan Terkendali.....	116
A. Pendahuluan.....	116
B. Pelepasan Terkendali Obat.....	116
C. Kekurangan Pelepasan Terkendali Obat	119
D. Kinetika Sediaan Pelepasan Terkendali.....	120
E. Jenis-jenis obat pelepasan terkendali	121
BAB 13 Hubungan Antara Parameter Farmakokinetika dan Respons Farmakokinetika	125
A. Pendahuluan.....	125
B. Kecepatan Absorpsi (K_a).....	126
C. Volume Distribusi (V_d)	129
D. Bioavailabilitas (F).....	130
E. Area di bawah kurva (Area under the curve/ AUC).....	130
F. Waktu Paruh Eliminasi ($T_{1/2}$).....	131
G. Klirens/ Bersihan (Cl)	131

BAB 1

Pengantar Farmakokinetika dan Biofarmasetika

apt. Sulasmi, S.Farm., M.K.M., M.Farm

A. Pendahuluan

Penafsiran Farmakokinetika merupakan kodrat obat dalam badan ataupun dampak badan kepada obat. Farmakokinetika menekuni perubahan-perubahan Fokus dari obat serta metabolitnya di dalam darah serta jaringan selaku guna dari waktu. Farmakokinetik terdiri dari 4 cara, ialah cara penyerapan, penyaluran, metabolisme serta ekskresi.

Biofarmasetika merupakan patuh ilmu yang menekuni ikatan antara watak fisikokimia-formulasi obat pada bioavailabilitas obat (*in vitro in vivo*) serta proses pemberian penawar dalam badan orang bagus saat suasana alami atau saat suasana patologis (Curry, S.H. 1982).

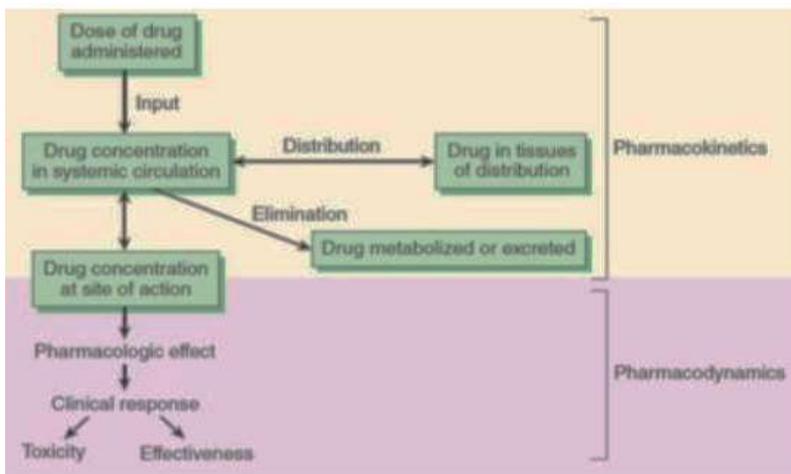
Bermacam riset biofarmasetika dibesarkan buat bisa menekuni cara biofarmasetika dengan cara asi serta berdaya guna. Cara biofarmasetika ialah metode pemberian penawar yang pengaruhi ketersediaan hayatinya di dalam rotasi sistemik (Siddiqui MR,2017).

Salah satu metode biofarmasetika berarti yang jadi fokus riset ialah absorpsi penawar dengan metode per oral lewat jaringan gastro-intestinal sebab wujud pemberian ini yang amat besar dipakai dalam penyembuhan mengenakan barang farmasetik (Homayun B, 2019).

B. Aspek Farmakokinetika Obat

Sesuatu obat ataupun senyawa aktif yang mempunyai kegiatan ilmu obat mempunyai keahlian buat bisa mengganti

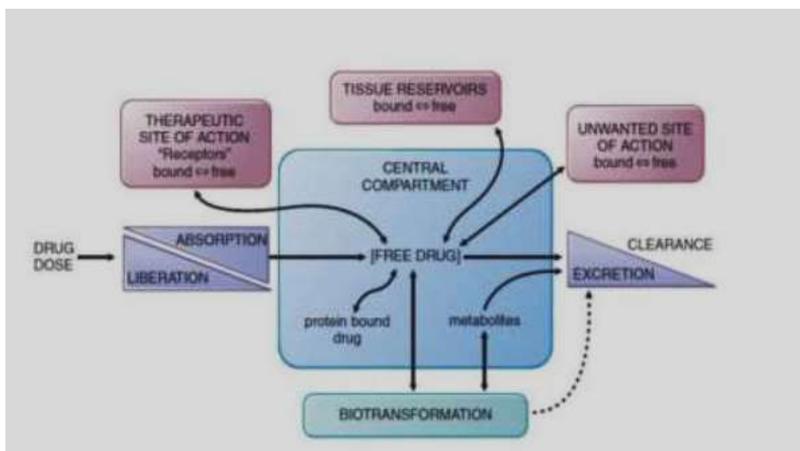
guna fisiologis badan sampai tingkatan sel. Tetapi buat pengaruhi fisiologis badan senyawa aktif itu membutuhkan interaksi dengan yang lain, bagus interaksi dampingi obat dengan obat, interaksi obat dengan herbal ataupun terdapatnya akibat aspek santapan yang bisa membagikan dampak berbedabeda di dalam badan. Cara penyerapan, penyaluran, metabolisme (biotransformasi) serta penyisihan obat (ADME) ialah bentuk dari cara farmakokinetika. Uraian hal inti-inti farmakokinetika bisa tingkatkan mungkin dari kesuksesan terapetik serta kurangi dampak obat yang tidak di idamkan di dalam badan. Ikatan ini ditafsirkan pada gambar1 di dasar ini:



Gambar 1. Ikatan antara takaran serta dampak bisa dipisahkan jadi farmakokinetika (dosis-konsentrasi) serta Farmakodinamika (konsentrasi-efek). 3 cara penting dari Farmakokinetika mencakup cara input, penyaluran serta penyisihan. (Katzung dan Trevor, 2014).

C. Proses Farmakokinetika Obat

Cara farmakokinetika ialah sesuatu susunan cara yang mencakup penyerapan, penyaluran, metabolisme dan ekskresi obat, pula mencakup semua susunan cara awal penawar ikut dalam badan pada membran, sampai penawar itu di dibuang.



Gambar 2. Ikatan antar penyerapan, penyaluran, jalinan, metabolisme serta pembuangan dari sesuatu penawar pada lokasi kegiatannya. (Dandan & Brunton, 2014).

1. Absorpsi

Absorpsi merupakan perpindahan obat dari tempat pemberian membidik bagian elementer, sejenis ditujukan pada lukisan 2. di atas. Guna wujud sediaan solid, absorpsi ini kali yang terangkai diawali oleh metode disolusi dari kapsul, walhasil terangkai pembebasan zat aktif. Tahap bioavailabilitas menarangkan hal bagian takaran obat yang menggapai tempat kelakuan ataupun larutan hayati dari lokasi obat itu diserahkan, tahap ini yang memastikan besaran angka dari penyerapan penawarnya.

2. Distribusi

Menjajaki pembagian absorpsi atau sistemik ke aksi darah, sesuatu penawar dialirkan ke air interstisial serta intraselular terpaut saat karakter fisikokimia bagian penawar itu. Cardiac output, aksi darah dekat, permeabilitas kapiler serta energi memuat membran akan membenarkan jalan pemberian serta total penawar yang dialirkan ke membran. Pada awal mulanya hepar, ginjal, otak serta perlengkapan yang lain memiliki perfusi yang baik dalam menyongsong kebanyakan penawar. Peredaran

lamban ke otot, perlengkapan dalam, kulit dan lemak yang mana langkah ini memerlukan durasi beberapa waktu dikala saat sebelum Fokus penawar di membran serta gerakan darah balance. Pelarutan obat ke dalam larutan interstisial terjalin dengan kilat sebab watak jaringan endotel kapiler yang amat permeable (Dandan & Brunton, 2014).

3. Metabolisme

Komposit penawar kebanyakan yakni komposit lipofilik yang disarinnng lewat glomerulus serta direabsorbsi ke rotasi sistemik melampaui tubulus ginjal. Metabolisme komposit penawar serta xenobiotic yang lain jadi metabolit yang lebih hidrofilik berarti buat penyisihan dari badan, dan buat mengakhiri kegiatan biologic serta farmakologinya. Dengan cara biasa respon biotransformasi dalam metode polar, yang akan menciptakan metabolit inaktif walhasil gampang dibuangkan dari badan. Banyak proses enzim yang mengganti penawar jadi metabolit inaktif pula menciptakan metabolit biologik aktif dari komposit endogen sejenis biosintesis steroid (Lemke, et al. 2013).

4. Ekskresi

Obat dieliminasi dari badan dalam wujud yang tidak berganti ataupun selaku metabolit. Alat ekskretori lain alat pernapasan Penyisihan komposit polar lebih berakal untuk dari komposit yang cairannya besar dalam vet. Penawar yang cair dalam vet itu tidak akan disisihkan hingga dimetabolisme jadi komposit yang polar dahulu. Ginjal yakni perlengkapan berarti dalam pembuangan penawar serta metabolitnya, dimana dekat 25-30% penawar tidak bertukar biasanya disisihkan oleh ginjal ini. Komposit yang dibuang lewat buang air besar ialah untuk penawar yang tak diserap maupun guna metabolit penawar yang dibuang langsung oleh empedu ke dalam jaringan sirna dan tidak direabsorbsi lagi. Pembuangan penawar pada air susu pula berarti, tidak pada total yang disisihkan tetapi

sebab penawar yang dibuang itu pengaruhi pada anak yang lagi menyusui. Pembuangan pada paru pula kuncinya berarti buat penyisihan gas anastesi (Dandan & Brunton, 2014).

D. Aspek Fisiko-Kimia Obat

Pandangan fisiko kimia penawar merupakan watak fisika kimia penawar yang melukiskan karakter penawar selaku determinan keahlian obat berpenetrasi mendobrak dinding serta menggapai reseptor di semua badan. Beberapa besar penawar ialah komposit kimia organik yang memiliki wujud anasir. Anasir obat bisa berhubungan dengan bentuk biologis, biomolekul serta anasir kecil yang lain. Sebagian watak kimia fisika yang berkaitan dengan kegiatan hayati serta berarti dalam konsep penawar antara lain merupakan ionisasi, cairan, pembuatan kelat, tertanam redoks, tekanan dataran, pandangan stereokimia, bentuk elektronik serta jalinan kimia.

1. Ionisasi

Pada biasanya penawar dalam wujud tak terionisasi supaya bisa membagikan kegiatan biologisnya, namun terdapat jua yang aktif dalam wujud ionnya. Ionisasi amat berarti dalam kaitannya dengan cara jalan penawar serta kaitan penawar biokimia (Siswandono ; Soekardjo, 1998).

2. Kelarutan

Kelarutan obat ialah guna dari sebagian patokan molekuler antara lain: ionisasi, bentuk serta dimensi anasir, stereokimia serta bentuk elektronik lain yang turut dan dalam kaitan antar solut serta solven. Pencairan yakni karakter berarti dari anasir penawar sebab penawar Cuma bisa berkaitan dengan biokimia bila dalam wujud air. Respon kimia terangkai pada anasir kecil yang cair dalam langkah air maupun makromolekul terdispersi dalam langkah air. Jaringan plasma, organela membran yakni lipid alami yang bertabiat mencairkan anasir hidrofobik non polar. Komposit penawar mencair dalam air serta vat dengan metode yang berlainan:

- a. Air membuat jalinan hidrogen dengan ion ataupun komposit polar non ionik lewat gugus -OH,-NS, SH ataupun C+O ataupun dengan pendamping elektron leluasa pada molekul N ataupun O.
 - b. Pencair non polar (lemak) membuat jalinan dengan komposit nonpolar alhasil terjalin kaitan hidrofobik serta jalinan van der Waals.
3. Pembentukan Kelat

Kelat ialah komposit hasil campuran gabungan pemberi elektron dengan ion metal, membuat sesuatu bentuk cincin. Gabungan-gabungan kimia yang bisa membuat kelat antara lain gabungan amin pokok, gabungan amin inferior serta gabungan amin tersier, oksim, imin, imin tersubstitusi, tioeter, keto, tioketo, hidroksil, tioalkohol, karboksilat, fosfonat serta sulfonat. Ligan ialah komposit yang memiliki molekul yang bertabiat pemberi elektron, semacam S, N serta O. Ligan bisa berjalinan dengan metal berwujud cincin (kelat). Ligan-ligan yang dipakai buat antidotum intoksikasi metal berat ataupun buat penyembuhan yang lain, bisa memunculkan toksisitas lumayan besar, sebab menarik metal lain yang malah dibutuhkan buat guna fisiologis normal. Oleh sebab itu pemakaian ligan amat berhati-hati.

4. Potensial Redoks

Respon redoks merupakan pergantian elektron dari satu zat ke zat anasir yang lain. Masing-masing respon pada makhluk bernyawa hidup terjalin pada penanaman redoks puncak alhasil diangankan kalau penanaman redoks komposit khusus berkaitan dengan kegiatan hayatinya.

5. Tegangan Permukaan

Keahlian obat menembus jaringan amat berarti, kegiatan biologi pula dapat dipengaruhi oleh aktiivitas permukaan. Respon farmakologi dapat terjalin di daratan hayati ataupun antarmuka. Tenaga pada daratan amat berlainan dengan carian sebab terdapatnya style intermolekular spesial. Jaringan ialah permukaan terluas,

membalut seluruh sel serta organella sel (inti atom, mitokondria, dan lain-lain). Makro molekul terlarut semacam protein pula memiliki besar dataran yang besar (dalam 1 ml serum darah orang, besar dataran protein merupakan $\pm 100m^2$).

Surfaktan ialah sesuatu komposit yang bisa mengurangkan titik berat lapangan. Wujud surfaktan terdapat 2 bentuk yang berbeda, yakni bentuk yang bertabiat hidrofilik maupun polar serta bentuk lipofilik atau non polar, walhasil dikatakan surfaktan beradat ampifilik. Bila surfaktan diikutkan ke air sampai pada lapangan hendak terangkai bentuk non polar mengarah ke fasa uap, lagi bentuk polar mengarah ke fasa air. Jika surfaktan diikutkan kedalam racikan pencair polar serta non polar, sampai pada batas air polar dan non polar, bentuk non polar mengarah ke pencair non polar, lagi kombinasi polar mengarah ke pencair polar. Bersumber pada perihal itu, dikenal kalau watak fisika kimia obat serta bentuk permukaan pengaruhi kegiatan biologi.

6. Aspek Stereokimia Kerja Obat

Biokimia penawar dapat berwujud makromolekul hayati yang asimetrik serta aktif optik (sejenis protein, polinukleotida maupun glikolipid). Penawar yang berhubungan dengan biokimia di atas biasanya memiliki stereokimia spesial. Salah satu stereoisomer komposit yang seragam bisa aktif farmakologis, lagi stereoisomer lain inaktif. Temuan dini oleh L. Pasteur (1860), (+) serta (-) sam tartrat meyakinkan kegiatan antifungi yang berlainan. Komplementaritas antar penawar asimetrik dengan biokimia asimetriknya berfungsi berarti dalam kegiatan penawar. Metabolisme penawar pula dapat terangkai dengan metode stereoselektif. Coretan: hidrosilasi mikrosomal diazepam menghasilkan (S)-N-metiloksazepam (aktif).

7. Ikatan Kimia

Kegiatan penawar di dahului dengan timbulnya hubungan penawar dengan biokimia di tingkat molekul. Jalinan antar penawar serta biokimia terjalin sebab kaitan intermolekuler serta jalinan kimia.

DAFTAR PUSTAKA

- Curry, Stephen H. (1982). "Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics, Leon Shargel and Andrew B. C. Yu, Appleton-Century-Crofts, New York, 1980". *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 3 (3): 287-289. doi:10.1002/bdd.2510030313. ISSN 0142-2782.
- Dandan, RH. dan Brunton, LL., (2014). Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. US: Mc Graw-Hill Education. 2nd edition.
- Doerge, R. (1982). Wilson and Gisvol's Textbook of Organic and Pharmaceutical Chemistr. 8th edn. Philadelphia: Lippincot Company.
- Foye, W. (1989). Principles of Medicinal Chemistry. 3rd edn. Philadelphia.
- Homayun B, Lin X, dan Choi HJ, (2019). Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceutics, *Pharmaceutics*, 11(3): 129.
- Katzung, B, dan Trevor, A. (2014). Basic and clinical Pharmacology. US: Mc-Graw Hills, 13th edition.
- Siddiqui MR, Al Othman ZA, dan Rahman R, (2017). Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review, *Arabian Journal of Chemistry*, 10(10): S1409-21
- Siswandono ; Soekardjo, B. (1998). Rancangan Obat. 1st edn. Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono ; Soekardjo, B. (2008). KIMIA MEDISINAL. 2nd edn. Airlangga University Press

BIODATA PENULIS



Apt. Sulasmi, S.Farm., M.K.M., M.Farm, lahir di Binjai Serbangan , pada 04 Juli 1996. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi dan Profesi di Institut Kesehatan Deli Husada Deli Tua dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada Deli Tua.

BAB 2

Laju Dan Orde Reaksi

apt.Bunga Rimta Barus,S.Farm.,M.Si

A. Pendahuluan

Kimia adalah salah satu pelajaran ilmu alam yang pada dasarnya pengetahuan berdasarkan fakta, ide dan produk penelitian oleh para ahli, sehingga pengembangan kimia diarahkan pada produk ilmiah, metode ilmiah dan sikap ilmiah yang dimiliki mahasiswa dan pada akhirnya mengarah pada hasil yang meningkat mahasiswa berprestasi.

Kimia adalah umum dalam kehidupan sehari-hari, tetapi tidak sedikit mahasiswa menganggap kimia sebagai ilmu yang kurang menarik. Ini karena kimia terkait erat dengan ide-ide abstrak atau konsep yang memerlukan penalaran ilmiah, sehingga belajar kimia adalah aktivitas mental yang membutuhkan tingkat pembelajaran yang tinggi (Qurniawati & Saputro, 2013; Sariwati et al.2015; Sari et al. 2017).

Laju reaksi dapat didefinisikan sebagai perubahan konsentrasi per satuan waktu. Berkurangnya konsentrasi CO₂ yang merupakan reaktan dari reaksi fotosintesis menjadi fokus tinjauan dalam penelitian ini. Dalam hal ini diambil CO₂ sebagai basis penentuan laju reaksi pada reaksi (1) di atas. Untuk menentukan konstanta laju reaksi, dibutuhkan data-data penelitian yaitu waktu reaksi dan konsentrasi CO₂ dalam reaktor. Konstanta laju reaksi sangat bergantung pada suhu reaksi (Fogler, 1999). Menurut Arrhenius suhu mempengaruhi konstanta laju reaksi (k), dengan persamaan sebagai berikut:

$$k_A(T) = A \cdot e^{-E/RT} \quad (2)$$

dimana,

A = faktor tumbukan

E = energi aktivasi (J/mol)

R = konstanta gas (8,314 J/mol.K)

T = suhu reaksi (K)

B. Pengertian Laju Reaksi

Secara umum, laju didefinisikan sebagai perubahan yang terjadi tiap satu satuan waktu. Satuan waktu dapat berupa detik, menit, jam, hari atau tahun. Dimana, suatu reaksi kimia melibatkan perubahan dari reaktan (zat pereaksi) menjadi produk (zat hasil reaksi).

Laju reaksi dinyatakan dengan satuan molaritas per detik (M/detik atau mol/L.detik), dimana molaritas adalah jumlah mol zat terlarut dari tiap liter larutan atau gas. Jika diketahui persamaan reaksi : $P \rightarrow Q$ Zat P sebagai reaktan dengan konsentrasi $[P]$ dan zat Q sebagai hasil reaksi dengan konsentrasi $[Q]$, pada awal reaksi, zat Q belum terbentuk. Setelah reaksi berjalan, zat Q mulai terbentuk. Semakin lama konsentrasi $[Q]$ semakin bertambah, sedangkan zat P semakin berkurang (Abadi, elok,, 2017). Dalam reaksi kimia yang biasa digunakan sebagai ukuran jumlah zat adalah konsentrasi molar atau molaritas (M). Molaritas menyatakan jumlah mol zat terlarut tiap liter larutan.

Berdasarkan ukuran konsentrasi zat, laju reaksi (v) dapat dinyatakan sebagai perubahan konsentrasi pereaksi atau hasil reaksi tiap satuan waktu. Selama reaksi berlangsung, laju reaksi dinyatakan sebagai laju berkurangnya konsentrasi reaktan atau bertambahnya konsentrasi produk tiap satuan waktu. Waktu berlangsung reaksi diukur dalam detik sehingga laju reaksi dinyatakan dalam molaritas per sekon ().

$$v = - \Delta[A] / \Delta t \text{ atau } v = +\Delta[B] / \Delta t$$

Keterangan:

v = Laju reaksi (m/s)

$\Delta[A]$ = Perubahan konsentrasi reaktan (m)

$\Delta[B]$ = Perubahan konsentrasi produk (m)

Δt = Perubahan tiap satuan waktu (sekon)

C. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Laju Reaksi

1. Konsentrasi

Larutan dengan konsentrasi yang besar (pekat) mengandung partikel yang lebih rapat jika dibandingkan dengan larutan encer. Semakin tinggi konsentrasi berarti semakin banyak molekul-molekul dalam setiap satuan luas ruangan. Akibatnya tumbukan antar molekul makin sering terjadi dan reaksi berlangsung semakin cepat.

Semakin tinggi konsentrasi suatu larutan, makin besar laju reaksinya Contohnya pada saat pakaian kotor tentunya akan mencucinya menggunakan air yang ditambahkan dengan detergen dengan jumlah yang cukup untuk membersihkan pakaian yang kotor agar cepat bersih. Mengapa pakaian dapat cepat bersih dengan penambahan detergen yang cukup? Dengan menambahkan detergen berarti kita meningkatkan konsentrasi detergen tersebut dalam air. Bagaimana pengaruh konsentrasi terhadap laju reaksi? Berikut reaksi kimia yang berlangsung:



Kalsium karbonat (CaCO_3) dalam fasa padat direaksikan dengan asam klorida (HCl).

2. Temperatur

Faktor kedua adalah temperatur yang juga mampu mempengaruhi keberadaan laju reaksi. Ketika temperature dalam kondisi lebih tinggi akan menyebabkan adanya molekul yang lebih cepat dalam bergerak. Hal ini memungkinkan terjadinya tumbukan yang lebih sering pada beberapa molekul. Adanya energi yang lebih tinggi menjadikan reaksi kimia lebih mudah terjadi. Sehingga

temperatur yang lebih tinggi dapat kita asumsikan akan menyebabkan kondisi laju reaksi yang semakin besar.

3. Luas Permukaan Kontak

Luas permukaan kontak juga akan mempengaruhi laju reaksi. Jika suatu zat dengan fase pada beraksi, maka hanya molekul yang ada pada permukaan zat tersebutlah yang mampu bereaksi. Sedangkan untuk partikel yang ada pada bagian dalam serta tertutup oleh partikel permukaan tidak akan melakukan suatu reaksi. Luas permukaan zat padat yang melakukan kontak bisa kita sebut sebagai laju reaksi. Ketika luas permukaan kontak semakin tinggi, maka peluang suatu zat untuk melakukan proses reaksi juga akan semakin tinggi sehingga laju reaksi yang ia miliki juga akan berubah menjadi lebih cepat.

4. Katalis

Katalis merupakan suatu zat yang dapat membantu suatu reaksi dapat berlangsung secara lebih cepat. Dengan kondisi penurunan energi aktivasi reaksi atau bahkan dengan mencari jalan lain reaktan akan bereaksi pada energi aktivasi sebagai energi yang menghalangi terjadinya proses reaksi. Ketika adanya proses penambahan katalis ke dalam suatu reaksi, maka energi penghalang akan berubah menjadi semakin kecil hingga membutuhkan energi yang lebih sedikit dengan suhu reaksi yang lebih rendah pula. Proses ini juga akan menjadikan terjadinya reaksi yang semakin cepat.

Perlu diketahui jika penambahan katalis pada reaksi tidak akan memberikan pengaruh terhadap hasil reaksi. Hal tersebut bisa terjadi karena akan membentuk katalis kembali pada produk reaksi yang ditambahkan katalis sebelumnya. Dari hal tersebut pengertian laju reaksi bisa terlihat pada kecepatan ketika terjadinya proses reaksi. Laju reaksi bisa berjalan lebih lambat maupun menjadi sangat cepat.

D. Orde Reaksi

Dalam persamaan laju reaksi terdapat variabel orde reaksi. Apakah yang dimaksud dengan orde reaksi? Orde reaksi merupakan bilangan pangkat konsentrasi pada persamaan laju

reaksi. Orde reaksi dapat berupa bilangan bulat positif, nol, atau bilangan pecahan. Pada umumnya, reaksi kimia memiliki orde reaksi berupa bilangan bulat positif.

Nilai orde reaksi tidak selalu sama dengan koefisien reaksi zat yang bersangkutan. Orde suatu reaksi merupakan penjumlahan dari orde reaksi setiap zat yang bereaksi. Jenis-jenis Orde reaksi dikatakan sebagai reaksi berorde 0 adalah ketika tidak terjadi perubahan pada laju reaksi berapapun perubahan konsentrasi pereaksi. Pada orde reaksi nol ini nantinya laju reaksi tidak akan mendapatkan pengaruh oleh konsentrasi zat atau konstan.

Lalu laju reaksi akan sama dengan tetapan laju reaksi atau k . Dikatakan sebagai reaksi orde 1 adalah ketika adanya perubahan konsentrasi pada pereaksi dua kali yang dapat menjadikan kondisi laju reaksi lebih cepat dua kali. Pada orde reaksi 1 ini nantinya pertambahan laju reaksi akan sama dengan perubahan konsentrasi zat. Ketika konsentrasi reaktan reaksi orde 1 akan dikalikan dengan faktor n , maka nilai laju reaksi akan menjadi n lebih besar. Dapat dikatakan reaksi orde 2 adalah ketika laju perubahan pada konsentrasi pereaksi dua kali yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya laju reaksi lebih cepat empat kali dan seterusnya. Dimana ketika konsentrasi reaktan reaksi orde 1 dikalikan dengan faktor n , maka nilai yang dimiliki oleh laju reaksi adalah n^2 yang lebih besar.

E. Penentuan waktu paruh

$(t_{1/2})$ Persamaan (1), (2), dan (3) secara berturut-turut menyatakan model kinetika reaksi untuk orde reaksi nol, satu, dan dua.

$$C = C_0 - k_0.t \quad (1)$$

$$C = C_0.exp(-k_1.t) \quad (2)$$

$$C = (k_2.t + 1/C_0)^{-1} \quad (3)$$

Waktu paruh $(t_{1/2})$ waktu yang dibutuhkan oleh reaksi oksidasi agar kadar asam askorbat berkurang sebanyak 50% dari kadar awalnya ($C = 0,5C_0$) (Sinhaipanit et al., 2015). Penentuan waktu paruh reaksi oksidasi vitamin C buah yang

disimpan pada suhu 270C dilakukan dengan pemilihan salah satu dari persamaan berikut:

$$t_{1/2} = (C_0/2k_0) \quad (4)$$

$$t_{1/2} = (0,693/k_1) \quad (5)$$

$$t_{1/2} = (1/C.k_2) \quad (6)$$

Persamaan (4), (5) dan (6) secara berturut-turut adalah persamaan untuk menentukan waktu paruh dari reaksi orde nol, satu, dan dua.

Persamaan yang dipakai ditentukan berdasarkan jenis orde reaksi dalam penelitian ini yang diperoleh dari kurva orde reaksi yang memiliki harga r^2 paling besar (Sapei & Hwa, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

- Abadi, Elok Fatwa Prameswari (2017). *Analisis Kestabilan Reaksi Osilasi Briggs Rausche*. MATHunesa
- Alligood, MR (2015). *Nursing theorists and their work*. St. Louis : Elsevier
- Amigo (2012). *Hubungan Karakteristik dan Pelaksanaan Tugas Perawatan Kesehatan Keluarga Dengan Status Kesehatan Pada Aggregator Lansia Dengan Hipertensi di Kecamatan Jetis Yogyakarta* : Tesis, UI
- Anderson, E,T., & McFarlane, J,M. (2011). *Community as Partner : Theory and Practice in Nursing*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Blakeley, S (2021). *Family Structure. Study the definition of a family structure and explore examples of the different types of family structures in the United States*.
<https://study.com/learn/lesson/family-structure-different-types-of-family-us.html>
- Sariwati, L. N. A., Utami, B., & Masykuri, M. (2015). *Upaya meningkatkan kemampuan berpikir kritis dan prestasi belajar siswa dengan model problem solving dilengkapi media kartu pintar pada materi hukum dasar kimia kelas x mia 3 semester ii sma al islam 1 surakarta tahun pelajaran 2014/2015*. *Jurnal Pendidikan Kimia*, 4(4), 123-131.
- Sari, Y. A., Bahar, A., & Rohiat, S. (2017). *Studi perbandingan pembelajaran kooperatif menggunakan media kartu pintar dan kartu kemudi pintar*. *Alotrop*, 1(1), 44-48
- Sapei, L.; Hwa, L. *Study on the Kinetics of Vitamin C Degradation in Fresh Strawberry Juices*. *Procedia Chem*.2014,9,62-68.
<https://doi.org/10.1016/j.proche.2014.05.008>.

BIODATA PENULIS



Apt. Bunga Rimta Barus, S.Farm., M.Si. lahir di Galang, pada 04 Januari 1984. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi tahun 2010 Universitas Sumatera Utara, menyelesaikan Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Sumatera Utara 2011 dan S2 di Fakultas Farmasi Program Magister 2017. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Fakultas Farmasi pada Institut Kesehatan Deli Husada Deli Tua.

BAB 3

Pengantar Farmakokinetika

apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si.

A. Pendahuluan

Farmakokinetika merupakan suatu proses yang dilakukan tubuh terhadap masuknya zat (kimia sintetis, bahan alam) berupa absorpsi, distribusi, biotransformasi (metabolisme), distribusi dan ekskresi (ADME). Farmakokinetika sering dikenal dengan istilah nasib obat dalam tubuh. Dalam arti sempit, farmakokinetika sendiri sering dikenal dengan istilah perubahan konsentrasi obat dari obat dan metabolitnya di dalam jaringan berdasarkan perubahan waktu.

Pada prinsipnya, penerapan farmakokinetika bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapi atau menurunkan efek samping dan toksisitas obat pada pasien. Efek obat selalu dihubungkan dengan konsentrasi obat pada tempat aksinya atau reseptornya. Sedangkan tempat aksi obat dapat berada secara luas di dalam tubuh misalnya jaringan. Oleh sebab itu penting mengukur secara langsung konsentrasi obat dalam jaringan.

B. Kompartemen Penting dalam Tubuh

1. Saluran lambung-usus
2. Sistem peredaran darah
3. Ruang ekstra sel (di luar sel, antar jaringan)
4. Ruang intra sel (di dalam sel)
5. Ruang cerebospinal (sekitar otak dan sumsum tulang)

C. Rangkaian Reaksi Kerja Obat

1. Fase farmasetika

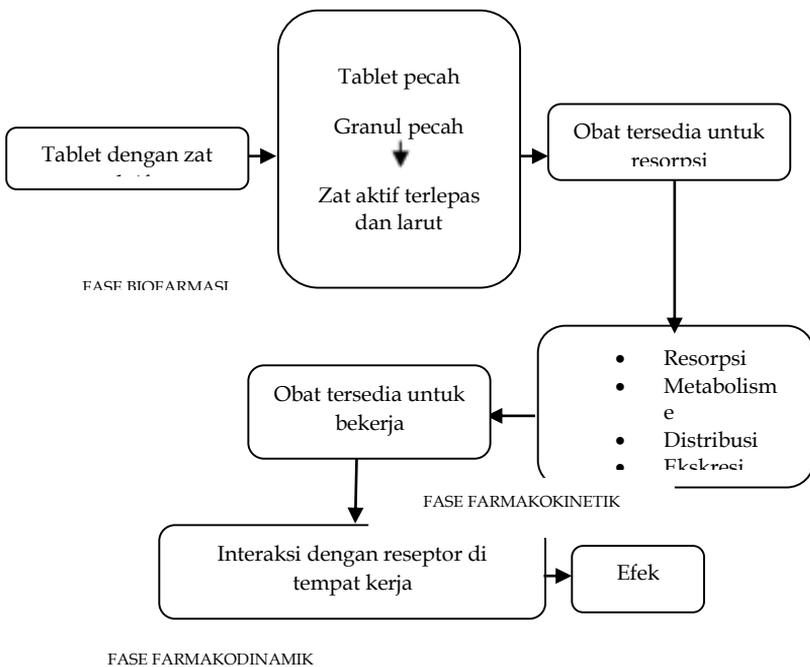
Fase ini merupakan fase yang terdiri dari waktu hancur obat, bentuk sediaan, melarutnya bahan obat sampai pelepasan zat aktifnya ke dalam cairan tubuh. Fase ini berhubungan dengan ketersediaan farmasi dari zat aktifnya dimana obat siap diabsorpsi.

2. Fase farmakokinetika

Fase ini merupakan fase yang meliputi semua proses yang dilakukan tubuh, setelah obat dilepas dari bentuk sediaan yang terdiri dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.

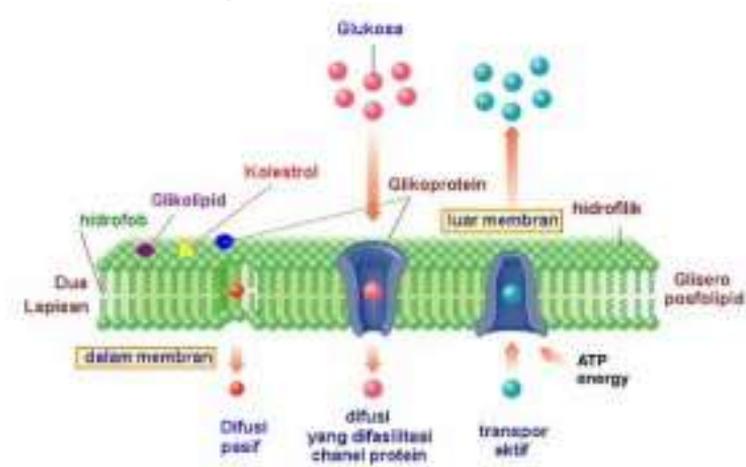
3. Fase farmakodinamika

Fase ini merupakan fase ketika obat telah berinteraksi dengan reseptor dan siap memberikan efek farmakologi sampai efek farmakologi diakhiri.



Gambar 1. Bagan Fase Farmasetika, Farmakokinetika dan Farmakodinamika

Absorpsi, distribusi dan ekskresi obat dalam tubuh pada hakikatnya berlangsung dengan mekanisme yang sama, karena semua proses ini bergantung pada lintasan obat melalui serangkaian membran sel. Membran sel terdiri dari suatu lapisan lipoprotein (lemak dan protein) yang mengandung banyak pori kecil dan berisi air. Membran ini dapat dilewati dengan mudah oleh zat-zat tertentu tetapi ada juga yang sukar dilewati oleh membran sel sehingga disebut dengan istilah semi permeabel.



Gambar 2. Struktur Membran dan Fungsinya

Nasib obat sesudah diminum didistribusikan ke seluruh tubuh oleh cairan tubuh (darah), tetapi tidak dapat diketahui dengan pasti kemana dan berapa jumlahnya pada jaringan penerima distribusi. Untuk memperkirakan hal tersebut, secara farmakokinetika dibuat model kompartemen yang melihat tubuh sebagai kompartemen. Model kompartemen dibagi menjadi beberapa kompartemen yaitu satu kompartemen dan multi kompartemen.

Pengukuran konsentrasi obat dalam plasma, urin, saliva dan cairan tubuh yang mudah pengambilannya diupayakan untuk menggambarkan hubungan antara

konsentrasi obat dalam plasma dengan konsentrasi obat pada tempat aksinya.

Sifat homogenitas kinetik penting diasumsikan dalam penerapan farmakokinetik sebagai dasar menegakkan konsentrasi obat dalam plasma pada rentang terapi. Sifat homogenitas kinetik digambarkan sebagai perubahan konsentrasi obat dalam plasma yang merefleksikan perubahan konsentrasi obat dalam jaringan. Secara umum apabila konsentrasi obat dalam plasma meningkat/menurun maka konsentrasi obat dalam jaringan juga meningkat/menurun.

Farmakokinetika membuat kemungkinan-kemungkinan model yang cocok untuk suatu obat setelah obat diberikan kepada pasien. Ada dua model farmakokinetika obat dalam tubuh yaitu model kompartemental dan model nonkompartemental/fisiologis/aliran dan pada umumnya obat-obat cocok dengan model kompartemental.

Pendekatan matematika digunakan dalam proses proses perjalanan obat dalam tubuh dengan suatu model kompartemental/non kompartemental obat yang dipakai untuk menghitung besarnya parameter farmakokinetika dan ketersediaan hayati obat sehingga dapat memprediksi konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu. Selanjutnya efektivitas terapi suatu obat dapat dicapai dengan mengetahui parameter kinetika obat dan karakter respon farmakologinya sebelum memprediksi respon dari aturan dosis obat pada pasien.

Beberapa obat diberikan dalam bentuk aturan dosis ganda untuk menjaga konsentrasi obat dalam plasma relatif konstan dalam waktu yang panjang sehingga efektivitas klinis dapat mencapai maksimal. Beberapa faktor dapat menyebabkan variabilitas tercapainya konsentrasi obat dalam plasma yang berakibat pada variabilitas respon farmakologinya.

1. Perbedaan dalam proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi/eliminasi (ADME)
2. Status penyakit/patofisiologis/fisiologis
3. Interaksi obat

Pada hasil pengukuran konsentrasi obat dalam plasma dari beberapa pasien didapatkan konsentrasi obat dalam plasma tinggi pada pemberian dosis yang sama. Variabilitas tersebut disebabkan oleh faktor ADME. Status penyakit (gagal ginjal, hati) menyebabkan klirens menjadi kecil akibat dosis atau interval waktu pemberian harus disesuaikan. Kondisi pasien (kegemukan, penuaan dan pembengkakan) juga dapat mempengaruhi aturan dosis secara individual.

Deskripsi distribusi dan eliminasi obat sering disebut dengan istilah disposisi obat. Karakterisasi disposisi obat merupakan suatu prasyarat penting untuk penentuan atau modifikasi aturan pendosisan untuk individual dan kelompok pasien.

Studi farmakokinetika mencakup pendekatan eksperimental dan teoretis. Aspek eksperimental farmakokinetika meliputi pengembangan teknik sampling biologis, metode analitik untuk pengukuran obat dan metabolit, serta prosedur yang memfasilitasi pengumpulan dan manipulasi data. Aspek teoretis farmakokinetika meliputi pengembangan model farmakokinetika yang memprediksi disposisi obat setelah pemakaian obat.

Penerapan statistik merupakan suatu bagian integral dari studi farmakokinetik. Metode statistik digunakan untuk mengestimasi parameter farmakokinetika dan akhirnya menginterpretasi data untuk maksud perancangan dan prediksi aturan dosis optimal untuk pasien individual atau kelompok pasien. Metode statistik diterapkan pada model farmakokinetika untuk menentukan kesalahan data dan penyimpanan model struktural. Matematika dan teknik komputer membentuk dasar teoretis dari beberapa metode farmakokinetika.

Selama proses pengembangan obat, sejumlah besar pasien diuji untuk menentukan aturan dosis optimum yang kemudian direkomendasikan oleh pabrik untuk menghasilkan respon farmakologis yang diinginkan pada sebagian besar populasi yang diharapkan. Akan tetapi variasi intra dan interindividual sering akan mengakibatkan respon subterapeutik (konsentrasi obat di bawah MEC) atau toksik (konsentrasi obat di atas konsentrasi toksik minimum-MTC) yang selanjutnya memerlukan penyesuaian aturan dosis.

Pada farmakokinetik tahap awal yaitu absorpsi. Absorpsi merupakan proses senyawa obat dipindahkan dari tempat absorpsinya ke dalam sirkulasi sistemik. Proses ini bergantung pada karakteristik tempat absorpsi, aliran darah di tempat absorpsi, sifat fisiko-kimia obat dan karakteristik produk (bentuk sediaan).. berbagai bentuk sediaan obat dengan cara pemberiannya, menentukan tempat absorpsi obat. Terdapat tujuh macam mekanisme absorpsi obat tetapi pada umumnya dikelompokkan menjadi dua yaitu mekanisme difusi pasif, pasif dan transport aktif/transport dengan fasilitas.

Mekanisme absorpsi obat melalui difusi pasif dipengaruhi oleh pKa obat, pH tempat absorpsi dan fraksi obat yang tidak terionkan. Hal yang dapat mempercepat atau memperlambat perpindahan obat dari tempat absorpsi ke dalam sirkulasi sistemik juga akan mempengaruhi laju absorpsi obat, misalnya kecepatan pengosongan lambung (apabila tempat absorpsinya pada saluran cerna), peningkatan aliran darah yang disebabkan oleh pemijatan atau panas (meningkatkan laju absorpsi).

Sebaliknya penurunan aliran darah misalnya disebabkan oleh obat-obat yang mempunyai efek vasokonstriksi, syok atau penyakit lain dapat memperlambat absorpsi. Pada awalnya proses yang terjadi adalah disintegrasi, disolusi sehingga obat berada dalam keadaan terlarut (pada bentuk sediaan padat). Dalam

lumen saluran cerna kemungkinan obat mengalami perubahan karena pH lambung, enzim, flora pada saluran cerna dan komponen lainnya. Selanjutnya penembusan obat ke dinding saluran cerna (absorpsi) menuju sirkulasi sistemik, pada tahap ini kemungkinan obat mengalami metabolisme. Metabolisme obat pada proses absorpsi dapat terjadi di hati melalui vena porta sebelum masuk ke sirkulasi sistemik, peristiwa ini dikenal dengan istilah first pass effect (metabolisme lintas pertama). Berkurangnya obat selama proses absorpsi menyebabkan jumlah obat yang sampai ke sirkulasi sistemik berkurang dari dosis yang diberikan, dikatakan obat tersebut mengalami eliminasi presistemik.

Bioavailabilitas (ketersediaan hayati) merupakan ukuran laju dan besarnya obat mencapai sirkulasi sistemik. Paramater farmakokinetika yang menggambarkan laju absorpsi yaitu k_a (tetapan laju absorpsi), t_{maks} (waktu obat mencapai konsentrasi puncak) dan C_{pmaks} (konsentrasi obat mencapai maksimum). Sedangkan parameter yang menggambarkan besarnya obat yang mencapai sirkulasi sistemik adalah AUC (luas area di bawah kurva) obat dalam plasma dan F (fraksi dosis reabsorpsi atau ketersediaan hayati) absolut atau relatif.

Berkurangnya jumlah obat dikarenakan non metabolisme lintas pertama dapat disebabkan oleh pengaruh:

1. Formulasi obat antara lain karakteristik pembawa, pH sediaan, ukuran partikel, perbedaan bentuk kristal.
2. Metode pabrikasi (granulasi basah dan kering, lama pengadukan, lama pemanasan, pembentukan dispersi).
3. Karakteristik tempat absorpsi (pH lingkungan, volume media, luas permukaan tempat absorpsi, aliran darah dan kecepatan pengosongan lambung).
4. Karakteristik obat (kelarutan, disolusi, pKa, koefisien partisi, habitat dan lain-lain)
5. Mekanisme absorpsi obat.

Pada farmakokinetika juga terdapat istilah distribusi. Obat didistribusikan ke berbagai bagian tubuh melalui aliran darah. Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap distribusi obat yaitu:

1. Karakteristik jaringan (aliran darah, koefisien partisi, kelarutan dalam lemak)
2. Status penyakit yang dapat mempengaruhi fisiologi
3. Ikatan obat-protein

Pada awal distribusi, obat mengikuti aliran darah menuju jaringan/organ yang mempunyai perfusi tinggi dengan darah seperti jantung, paru-paru, ginjal, hati sehingga cepat terjadi keseimbangan dengan sirkulasi sistemik sehingga merupakan kompartemen yang sama dengan sirkulasi sistemik dan selanjutnya disebut kompartemen sentral.

Pada tahap berikutnya, obat terdistribusi ke jaringan lemak, tulang, otot, kulit, jaringan ikat yang mempunyai perfusi lebih rendah. Obat-obat yang tidak larut dalam lemak atau tidak sesuai karakteristiknya dengan jaringan-jaringan di atas tidak mengalami distribusi pada tahap ini. Obat-obat yang termasuk dalam golongan ini adalah yang mempunyai sifat polar, banyak berada dalam sirkulasi sistemik, selanjutnya dikelompokkan dalam obat yang mengikuti model kompartemen satu. Tetapi pada obat-obat yang mempunyai kelarutan yang cukup dalam lemak, mempunyai kesesuaian karakteristik dengan jaringan/organ tertentu. Obat akan terdistribusi ke dalamnya selanjutnya akan terjadi keseimbangan dengan sirkulasi sistemik, obat-obat yang termasuk dalam kelompok ini dikatakan obat mengikuti model kompartemen dua atau tiga.

Obat dapat terakumulasi di dalam jaringan dengan konsentrasi yang lebih tinggi dari pada di dalam sirkulasi sistemik yaitu akibat perbedaan pH, ikatan dengan komponen intraseluler atau partisi ke dalam lemak. Obat-obat yang terakumulasi di dalam jaringan dapat digunakan

sebagai cadangan yang dapat memperpanjang lama kerja obat. Selain karakteristik obat dan karakteristik jaringan, aliran darah dan ikatan obat-protein adalah faktor yang mempengaruhi besarnya distribusi obat juga. Di dalam tubuh obat terdapat dalam dua bentuk yaitu obat dalam bentuk bebas dan obat da;am bentuk terikat dengan makromolekul/protein. Pada umumnya obat terikat dengan protein plasma atau jaringan, protein yang sebagian besar berikatan dengan obat adalah albumin, globulin, α -1-asam glikoprotein, lipoprotein. Obat yang sifatnya asam lemah banyak terikat dengan albumin akan tetapi obat yang sifatnya basa lemah dengan α -1-asam glikoprotein dan lipoprotein. Obat yang dlaam bentuk bebas merupakan obat yang aktif secara farmakologis dan dapat berdistribusi keluar dari sirkulasi sistemik sehingga distribusinya lebih luas, tetapi obat yang terikat dengan protein plasma tidak aktif secara farmakologis dan tidak dapat berdifusi sehingga banyak berada di sirkulasi sistemik dan distribusinya terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

- Gayatri, A. (2021). Population Pharmacokinetics: Pendekatan Alternatif Pada Studi Penggunaan Obat di Indonesia. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*. 1(1): 16-24.
- Natario, D. (2018). Pemodelan Farmakokinetika Berbasis Populasi dengan R: Model Dua Kompartemen Ekstravaskuler. *Jurnal Farmasi Galenika*. 4(1): 26-35.
- Parfati, N., Chandra, J., Sia, T.K., Queljoe, D.D., dan Kardjito, T. (2018). Studi Farmakokinetika Teofilin Setelah Pemberian Oral Dosis Tunggal Tablet Teofilin dan Aminofilin Lepas Kendali Pada Subyek Normal. *Media Pharmaceutica Indonesia*. 2(1): 1-8.
- Paramitasari, Y. (2012). Pengaruh Pemberian Madu Terhadap Profil Farmakokinetika Teofilin Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Dengan Metode HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Yogyakarta: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Islam Indonesia.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., and Yu, A.B.C. (2012). Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan. Edisi Kelima. Airlangga University Press.
- Sidiq, A.N. (2018). Uji Profil Farmakokinetika Sediaan Nanopartikel Ramuan Ekstrak Piang (*Areca catechu*), Purwoceng (*Pimpinella pruatjan*) dan Gingseng Jawa (*Talinum paniculatum*) Berefek Afrodisiaka. Palembang: Program Studi Magister Ilmu Biomedik. Universitas Sriwijaya.
- Sjuib, F. (2020). Farmakokinetika dan Biofarmasetika Sebagai Jembatan Antara Dokter dan Apoteker. *Makalah Kefarmasian*. 2(1): 40-47.
- Susanti, M. (2019). Pengujian Profil Farmakokinetika Rubrasanton yang Diisolasi dari Kulit Batang Asam kandis (*Garcinia cowa* Raxb) Setelah Pemberian Secara Oral Pada Mecit. *Disertasi*. Padang: Pasca Sarjana Fakultas MIPA Universitas Andalas.
- Yolandasari, S., Wahyudin, E., dan Rifai, Y. (2018). Penentuan Kurva Baku Uji Farmakokinetik Tetra Hidroxy Ethyl Disulphat (THES) Pada Kelinci (*Orytolagus cuniculus*), Marmut (*Cavia porrcellus*), dan Tikus (*Rattus norvegicus*). *Makalah Farmasi dan Farmakologi*. 3(1): 25-35.

BIODATA PENULIS



apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si., lahir di Medan, pada 10 Mei 1987. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Fakultas Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada Delitua.

BAB 4

Model Kompartemen Satu Terbuka

Yogie Irawan, S.Farm., M.Farm

A. Kompartemen satu terbuka

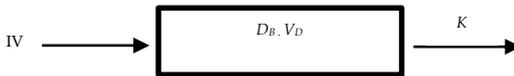
Tubuh juga dapat dikatakan lain jika sebagai suatu susunan atau satuan system dari berbagai kompartemen yang berhubungan secara timbal balik antara satu dan lainnya. Ketika kompartemen buka dikatakan suatu daerah fisiologik atau anatomik nyata, tetapi dianggap sebagai suatu kelompok jaringan yang memiliki aliran darah dan ketertarikan obat yang sama.

Kompartemen satu terbuka diasumsikan sebagai kompartemen tunggal, artinya obat menganggap tubuh seperti satu ruangan yang sama dimana obat secara cepat terdistribusi ke semua jaringan. Jadi obat masuk dan secara cepat terdistribusi kesemua bagian lalu obat juga dapat keluar dari tubuh karena merupakan kompartemen terbuka.

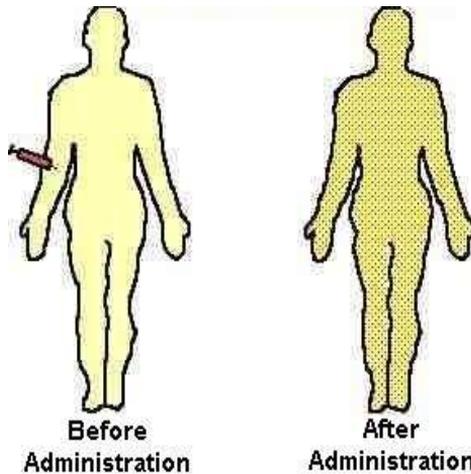
1. Kompartemen sentral ialah Organ dimana perfusi darahnya cepat. (misalnya: Hati dan Ginjal)
2. Kompartemen perifer ialah Organ dimana perfusi darahnya mengalir dengan lambat. (misalnya: Otot dan lemak)

B. Model satu kompartemen terbuka intravena

Pada pemberian intravena, semua obat langsung masuk ke pembuluh darah dan didistribusikan. Dalam hal ini volume dimana obat tersebut terlarut disebut dengan Volume distribusi (Vd).



Ket : D_B = obat dalam tubuh
 V_d = volume distribusi
 K = tetapan kecepatan eliminasi



Gambar 1. Model satu kompartemen

Model kompartemen satu terbuka tidak menghitung kadar obat yang sebenarnya dalam jaringan, tapi menganggap bahwa berbagai perubahan kadar obat dalam plasma mencerminkan perubahan yang sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Jadi saat waktu analisis kadar obat dalam darah, maka nilai yang kita dapat dianggap sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Tapi konsentrasi obat dalam berbagai jaringan tidak sama pada berbagai waktu.

C. Pemberian Intravaskular Data Darah Kompartemen satu

1. Obat diberikan secara iv -> terdistribusi sangat cepat dan dieliminasi dengan proses orde 1

$$dD_b/dt = -k.D_b$$

Dengan Keterangan :

Db = jumlah obat yang berada dalam tubuh pada waktu setelah penyuntikan iv.

K = tetapan kecepatan eliminasi orde 1.

Tanda (-) = menunjukkan berkurangnya obat dari tubuh.

2. Perubahan obat dalam tubuh tiap waktu, digambarkan dengan :

$$Db_t = D_{iv} \cdot e^{-kt}$$

3. Jika kedua sisi dikalikan Ln, maka :

$$\ln Db_t = \ln D_{iv} - kt$$

4. Jika ikatan relative obat oleh komponen jaringan tidak tergantung waktu, maka rasio kadar obat dalam darah (Ct) dan jumlah obat dalam waktu tetap (Dbt) :

$$Db_t = V_d \cdot C_t$$

5. Vd = gambaran volume obat terdistribusi

Keterangan :

Db = Obat didalam tubuh

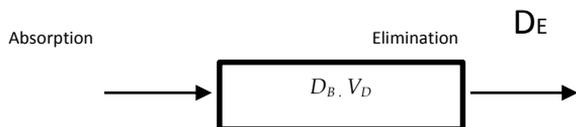
Vd = Volume distribusi

K = Tetapan kecepatan eliminasi

C = Kadar obat dalam darah

D. Kompartemen Terbuka Ekstravaskular

Dalam proses pemberian iv proses ini tidak ada atau dianggap obat terabsorpsi sangat cepat ke pembuluh darah. Pada pemberian per oral obat tidak langsung masuk ke pembuluh darah, tapi harus masuk ke lambung terlebih dahulu dan diabsorpsi (dilambung/usus) tergantung pH nya.



Keterangan :

D_{GI} = jumlah obat yg ada di sal GI

D_E = jumlah obat yg di eliminasi

D_B = jumlah obat yg diterima tubuh

Penjelasan :

1. Setelah obat dari saluran GI diabsorpsi, baru bias masuk ketubuh -> efek obat, karena di eliminasi.
2. Dosis yang diberikan tidak semua masuk ke pembuluh darah. Jika D_{Bo} = dosis yang kita berikan, maka di ev adalah jumlah obat yang diterima \neq dosis yang kita terima. Pada saat proses absorpsi dalam beberapa jumlah zat obat yang hilang (obat yang tidak terabsorpsi semua) -> setelah menembus lambung -> masuk ke vena hepatic dan dimetabolisme oleh hati di metabolisme lintas pertama (*first pass effect*).

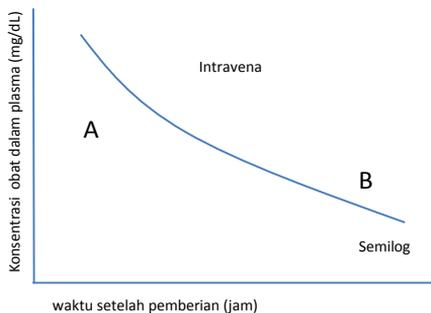
Absorpsi dari saluran cerna tergantung pada :

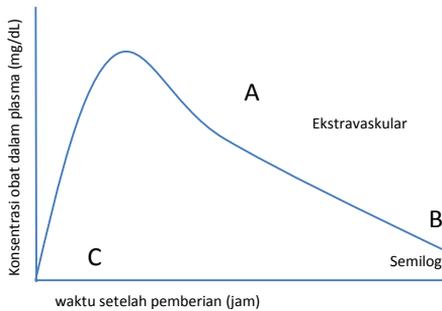
1. Sifat fisika kimia obat
2. Bentuk sediaan
3. Anatomi dan fisiologi tempat absorpsi

Jumlah dan kecepatan absorpsi saluran cerna tergantung pada:

1. Luas permukaan tempat absorpsi
2. Kecepatan pengosongan lambung
3. Mobilitas saluran cerna
4. Aliran darah di tempat absorpsi

Kurva Kadar Plasma - Waktu





Perbedaan Kurva iv dan ev

Pada masing-masing fase, perbedaan laju absorpsi dan eliminasi berbeda :

1. Fase absorpsi : laju absorpsi obat lebih besar dari laju eliminasi ($dDGI/dt > dDE/dt$)
2. Pd waktu konsentrasi puncak (C_{max}) : laju eliminasi obat = laju absorpsi ($dDGI/dt = dDE/dt$)
3. Setelah obat mencapai puncak (fase pasca absorpsi), obat tsb tidak semua masuk, tp ada beberapa obat yang masih berada di saluran cerna. Laju eliminasinya lebih cepat dari laju absorpsinya ($dDGI/dt < dDE/dt$)
4. Pada fase eliminasi dimana obat jumlahnya jauh berkurang, yang terjadi hanyalah eliminasi. Fase absorpsi tidak terjadi dan dianggap nol. Fase eliminasi ini biasanya mengikuti orde ke satu ($dDB/dt = -KDB$)

Volume distribusi (V_d)

Volume distribus adalah parameter primer yang niatnya langsung dipengaruhi oleh faktor faal, misalnya ikatan obat dengan protein, vaskularisasi jaringan dan ukuran tubuh.

$$V_d = \frac{Div}{C_o} \quad (\text{satuan volume})$$

Keterangan :

V_d = Volume distribusi

Div = jumlah obat

C_o = kadar obat setelah disuntikkan

Waktu Paruh Eliminasi ($t_{1/2}$)

Waktu paruh eliminasi adalah waktu yang diperlukan agar kadar obat didalam darah berkurang menjadi setengah dari kadar semula.

Waktu paruh eliminasi dapat dihitung :

$$t_{1/2} = 0,693/k \text{ (satuan waktu)}$$

Waktu yang diperlukan untuk mencapai kadar maksimum (t_{maks})

t_{maks} adalah waktu konsentrasi plasma mencapai puncak dapat disamakan dengan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat maksimum setelah pemberian obat.

Waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi maksimum tidak tergantung pada dosis tetapi tergantung pada tetapan laju absorbs (K_a) dan eliminasi (K). Semakin besar tetapan kecepatan absorbs, semakin kecil nilai t_{maks} .

Harga t_{maks} dapat dihitung sebagai berikut

$$T_{maks} = \ln (K_a/K) / K_a - K$$

Keterangan :

K_a = Kecepatan/Laju absorbs

K = Tetapan laju

Kadar maksimum dalam darah (C_p maks)

C_p maks adalah konsentrasi plasma puncak menunjukkan konsentrasi obat maksimum dalam plasma setelah pemberian obat secara oral.

Pada konsentrasi maksimum, laju absorbs obat sama dengan laju eliminasi, sehingga harga C_p maks dapat dihitung dengan rumus dibawah ini :

$$C_{pmax} = C_{po}(e^{-K.t_{maks}} - e^{-K_a.t_{maks}})$$

Keterangan :

Cp = konsentrasi obat

Cpo = konsentrasi obat mula-mula

K = tetapan laju

Ka = Kecepatan/laju absorpsi

Klirens (Cl)

Merupakan parameter eliminasi diartikan sebagai volume darah (yang mengandung obat) yang dibersihkan dari obat per satuan waktu.

Jika klirens obat diketahui, maka kecepatan eliminasi obat dapat dihitung dengan mengalikan kadar obat dalam darah dengan klirens.

Pada farmakokinetik, nilai Cl tidak berubah dengan perubahan dosis. Perubahan dosis diikuti oleh nilai AUC secara proporsional.

Maka :

$$Cl = \frac{Dose}{AUC} \quad (\text{satuan volume/waktu})$$

AUC

$$Cl = Vd \cdot K \quad (\text{satuan volume/waktu})$$

DAFTAR PUSTAKA

- Murphy, John E. 2017. Clinical Pharmacokinetics 6th Edition:
America Society of Health-System Pharmacists, Inc.
- Shargel, L. and Yu, A., 2016, Applied Biopharmaceutics and
Pharmacokinetics, 7th Ed, Mcgraw-Hill, New York.

BIODATA PENULIS



Yogie Irawan, S.Farm., M.Farm lahir di Ketapang, pada 4 Maret 1993. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas MIPA Jurusan Farmasi Universitas Garut dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Program Studi S1 Farmasi STIKes Borneo Cendekia Medika Pangkalan Bun.

BAB 5

Model Kompartemen Ganda

Febriandi Ramadhan Dwiannur, M.Farm

A. Pendahuluan

Tubuh dapat dinyatakan sebagai suatu susunan, atau sistem dari kompartemen-kompartemen yang berhubungan secara timbal-balik satu dengan yang lain. Suatu kompartemen bukan suatu daerah fisiologik atau anatomic yang nyata, tetapi dianggap sebagai suatu jaringan atau kelompok jaringan yang mempunyai aliran darah dan afinitas obat yang sama. Dalam masing-masing kompartemen, obat dianggap didistribusi secara merata.

Pencampuran obat dalam suatu kompartemen terjadi secara cepat dan homogen serta dianggap “diaduk secara baik” sehingga kadar obat mewakili konsentrasi rata-rata dan tiap-tiap molekul obat mempunyai kemungkinan yang sama untuk meninggalkan kompartemen. Model kompartemen didasarkan atas anggapan linier yang menggunakan persamaan diferensial linier.

B. Model Kompartemen Ganda

Model kompartemen ganda diperlukan untuk menjelaskan adanya kurva kadar dalam plasma-waktu yang tidak menurun secara linear sebagai suatu proses laju order kesatu setelah pemberian injeksi IV cepat. Dalam model kompartemen ganda, obat didistribusikan dengan laju reaksi yang tidak sama ke dalam berbagai kelompok jaringan yang berbeda. Jaringan-jaringan yang mempunyai aliran darah paling tinggi dapat berkesetimbangan dengan kompartemen

plasma. Jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi ini begitu juga darah dapat dinyatakan sebagai kompartemen sentral.

Sewaktu distribusi awal terjadi, obat dilepaskan kesatu atau lebih kompartemen perifer yang terdiri atas sekelompok jaringan dengan aliran darah lebih sedikit tetapi jaringan-jaringan dalam kompartemen tersebut mempunyai aliran darah dan afinitas yang sama terhadap obat. Perbedaan-perbedaan ini menyebabkan adanya kurva log konsentrasi obat dalam plasma-waktu mencerminkan eliminasi obat dari tubuh yang mengikuti order kesatu.

1. Obat terdistribusi lebih lambat sehingga dianggap sebagai 2 kompartemen/lebih, dimana DME terjadi secara simultan. 2 kompartemen itu adalah: kompartemen sentral dan kompartemen perifer
2. Kompartemen sentral: darah dan berbagai jaringan yang banyak dialiri darah seperti jantung, ginjal, paru-paru, hati kelenjar endoktrin dan perfusi lain yang aliran darahnya cepat. Obat tersebar dan mencapai keseimbangan dengan cepat dalam kompartemen ini.
3. Kompartemen perifer: berbagai jaringan yang kurang dialiri darah misalnya otot, kulit dan jaringan lemak, sehingga obat lambat masuk ke dalamnya.

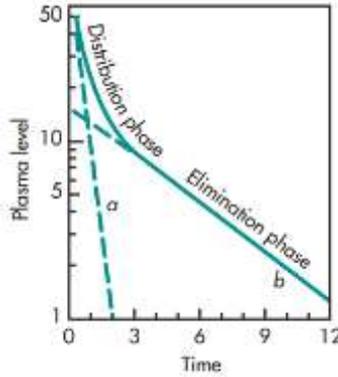
Model farmakokinetik digunakan untuk menyederhanakan semua proses kompleks yang terjadi selama pemberian obat termasuk obat distribusi dan eliminasi dalam tubuh. Penyederhanaan model Hal ini diperlukan karena ketidakmampuan untuk mengukur semuanya secara kuantitatif laju proses dalam tubuh, termasuk kurangnya akses terhadap sampel biologis dari bagian dalam tubuh. Model farmakokinetik digunakan untuk mensimulasikan obat disposisi dalam kondisi/titik waktu yang berbeda sehingga pemberian dosis rejimen untuk individu atau kelompok pasien dapat dirancang.

Model multikompartemen memberikan jawaban atas pertanyaan-pertanyaan seperti:

1. Berapa banyak dosis yang dieliminasi?
2. Berapa banyak obat yang tersisa di kompartemen plasma pada waktu tertentu? dan
3. Berapa banyak obat yang terakumulasi dalam kompartemen jaringan?

Informasi terakhir ini sangat berguna untuk keamanan obat karena jumlah obat di kompartemen jaringan dalam mungkin lebih sulit dihilangkan melalui ekskresi ginjal atau dialisis setelah overdosis obat.

Model multikompartemen menjelaskan pengamatan bahwa, setelah injeksi obat bolus IV yang cepat, kurva kadar plasma-waktu tidak menurun secara linier, yang menyiratkan bahwa obat tidak mengalami keseimbangan dengan cepat di dalam tubuh, seperti yang diamati pada proses laju orde pertama tunggal dalam sebuah model satu kompartemen. Sebaliknya, penurunan konsentrasi obat bifasik atau trifasik sering diamati. Fase penurunan awal menunjukkan obat meninggalkan kompartemen plasma dan memasuki satu atau lebih kompartemen jaringan serta dieliminasi. Kemudian, setelah distribusi obat ke jaringan selesai, konsentrasi obat plasma menurun secara bertahap hingga akhirnya terjadi keseimbangan obat plasma dengan jaringan perifer. Kinetika obat setelah distribusi dicirikan oleh konstanta laju komposit, b (atau b_1), yang dapat diperoleh dari kemiringan terminal kurva waktu kadar plasma dalam plot semilogaritmik (Gambar 1).



Gambar 1. Kurva level-waktu plasma untuk model dua kompartemen terbuka (dosis IV tunggal) dijelaskan pada Gambar 2 (model A).

Penurunan kadar obat dalam plasma nonlinier terjadi karena beberapa obat terdistribusi pada tingkat yang berbeda-beda ke dalam kelompok jaringan yang berbeda. Model multikompartemen dikembangkan untuk menjelaskan dan memprediksi konsentrasi plasma dan jaringan untuk jenis obat tersebut. Sebaliknya, model satu kompartemen digunakan ketika obat tampak terdistribusi ke dalam jaringan secara instan dan seragam atau ketika obat tidak terdistribusi secara luas ke jaringan ekstraseluler seperti aminoglikosida. Luasnya distribusi sebagian ditentukan oleh sifat fisika-kimia obat. Misalnya, aminoglikosida adalah molekul polar; oleh karena itu, distribusinya terbatas pada air ekstraseluler.

Obat lipofilik dengan distribusi yang lebih luas ke dalam jaringan seperti benzodiazepin atau obat dengan serapan intraseluler yang luas mungkin lebih baik dijelaskan dengan model yang lebih kompleks. Untuk model satu dan multikompartemen, obat dalam jaringan yang mempunyai perfusi darah tertinggi akan menyeimbangkan secara cepat dengan obat dalam plasma. Jaringan dan darah dengan perfusi tinggi ini membentuk kompartemen sentral (sering disebut kompartemen plasma). Saat distribusi obat awal ini berlangsung, obat multikompartemen dikirimkan secara

bersamaan ke satu atau lebih kompartemen perifer (sering dianggap sebagai kompartemen jaringan yang mencakup lemak, otot, dan cairan serebrospinal) yang terdiri dari kelompok jaringan dengan perfusi darah lebih rendah dan afinitas berbeda terhadap obat.

Suatu obat akan terkonsentrasi pada suatu jaringan sesuai dengan afinitas obat terhadap jaringan tersebut. Misalnya, obat yang larut dalam lemak cenderung terakumulasi di jaringan lemak. Obat yang mengikat protein plasma mungkin lebih terkonsentrasi di plasma, karena obat yang terikat protein tidak mudah berdifusi ke dalam jaringan. Obat juga dapat berikatan dengan protein jaringan dan makromolekul lain, seperti DNA dan melanin.

Pengambilan sampel jaringan seringkali bersifat invasif, dan konsentrasi obat dalam sampel jaringan mungkin tidak mewakili konsentrasi obat di seluruh organ karena distribusi obat di jaringan tidak homogen. Dalam beberapa tahun terakhir, pengembangan metode eksperimental baru seperti spektroskopi resonansi magnetik (MRS), tomografi komputer emisi foton tunggal (SPECT), dan mikrodialisis jaringan telah memungkinkan kita mempelajari distribusi obat pada jaringan target hewan dan manusia (Eichler dan Müller, 1998, dan Müller, 2009). Teknologi inovatif ini memungkinkan kita mengikuti jalur obat dari kompartemen plasma ke wilayah atau jaringan yang ditentukan secara anatomis. Lebih penting lagi, untuk beberapa golongan obat, konsentrasi dalam ruang cairan interstisial jaringan target dapat diukur. Hal ini juga memberikan cara untuk mengukur, untuk pertama kalinya, variabilitas antar atau intraindividu yang terkait dengan proses distribusi *in vivo*. Meskipun teknik baru ini menjanjikan, pengukuran konsentrasi obat atau metabolit aktif pada jaringan target dan pengembangan model farmakokinetik terkait selanjutnya bukanlah praktik rutin dalam pengembangan obat standar dan tentunya tidak diwajibkan oleh persyaratan peraturan. Kadang-kadang, sampel jaringan dapat dikumpulkan setelah episode overdosis obat.

Misalnya, model dua kompartemen telah digunakan untuk menggambarkan distribusi colchicine, meskipun tingkat toksik obat dalam jaringan setelah overdosis yang fatal baru dijelaskan baru-baru ini (Rochdi et al, 1992). Distribusi kolkisin sekarang diketahui dipengaruhi oleh P-gp (juga dikenal sebagai ABCB1 atau MDR1, protein transpor umum dari subfamili transporter ABC [Kaset Pengikat ATP] yang ditemukan di dalam tubuh). Pengangkut obat sekarang diketahui mempengaruhi kelengkungan dalam grafik log konsentrasi obat plasma-waktu obat. Obat isotretinoin mempunyai waktu paruh yang lama karena distribusinya yang besar ke dalam jaringan lipid.

Analisis kinetik model multikompartemen mengasumsikan bahwa semua proses kecepatan transfer obat masuk atau keluar dari kompartemen individu adalah proses orde pertama. Berdasarkan asumsi ini, kurva kadar-waktu dalam plasma untuk obat yang mengikuti model multikompartemen paling baik dijelaskan dengan penjumlahan serangkaian suku eksponensial, masing-masing berhubungan dengan proses laju orde pertama yang terkait dengan kompartemen tertentu. Kebanyakan model multikompartemen yang digunakan dalam farmakokinetik adalah model mamillary. Model mamillary terhubung dengan baik dan secara dinamis menukar konsentrasi obat antar kompartemen sehingga sangat cocok untuk memodelkan distribusi obat. Karena semua faktor distribusi ini, obat umumnya akan terkonsentrasi secara tidak merata di dalam jaringan, dan kelompok jaringan yang berbeda akan mengakumulasi obat dengan kecepatan yang sangat berbeda.

Profil nonlinier konsentrasi obat plasma-waktu merupakan hasil dari interaksi banyak faktor, termasuk aliran darah ke jaringan, permeabilitas obat ke dalam jaringan (kelarutan lemak), partisi, kapasitas jaringan untuk mengakumulasi obat, dan pengaruh faktor penyakit pada proses ini. Gangguan fungsi jantung dapat menyebabkan perubahan aliran darah dan hal ini mempengaruhi fase

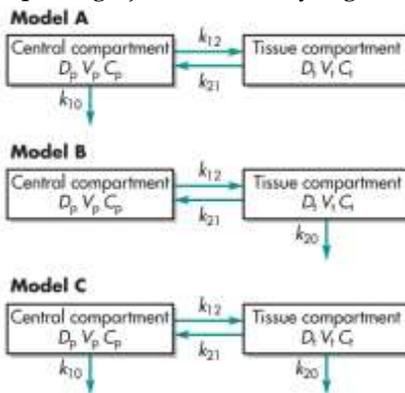
distribusi obat, sedangkan gangguan pada ginjal atau hati dapat menurunkan eliminasi obat seperti yang ditunjukkan oleh perpanjangan waktu paruh dan penurunan kemiringan fase eliminasi terminal. dari kurva. Seringkali, banyak faktor dapat memperlambat profil distribusi sedemikian rupa sehingga profil tersebut hanya dapat dijelaskan dengan jelas dengan bantuan model simulasi.

C. Model Dua Kompartemen Terbuka

Banyak obat yang diberikan dalam dosis bolus intravena tunggal menunjukkan kurva kadar-waktu dalam plasma yang tidak menurun sebagai proses eksponensial tunggal (urutan pertama). Kurva kadar-waktu plasma untuk suatu obat yang mengikuti model dua kompartemen (Gambar 1) menunjukkan bahwa konsentrasi obat dalam plasma menurun secara bieksponensial sebagai penjumlahan dari dua proses orde pertama—distribusi dan eliminasi. Obat yang mengikuti farmakokinetik model dua kompartemen tidak mengalami keseimbangan yang cepat di seluruh tubuh, seperti yang diasumsikan pada model satu kompartemen. Dalam model ini, obat didistribusikan ke dalam dua kompartemen, kompartemen pusat dan kompartemen jaringan, atau perifer. Obat terdistribusi dengan cepat dan merata di kompartemen sentral. Kompartemen kedua, yang dikenal sebagai kompartemen jaringan atau perifer, berisi jaringan di mana obat mengalami keseimbangan lebih lambat. Perpindahan obat antara dua kompartemen diasumsikan terjadi melalui proses orde pertama.

Ada beberapa kemungkinan model dua kompartemen (Gambar 2). Model A paling sering digunakan dan menggambarkan kurva kadar plasma-waktu yang diamati pada Gambar 1. Sesuai ketentuan, kompartemen 1 adalah kompartemen tengah dan kompartemen 2 adalah kompartemen tisu. Konstanta laju k_{12} dan k_{21} mewakili konstanta laju perpindahan orde pertama untuk pergerakan obat dari kompartemen 1 ke kompartemen 2 (k_{12}) dan dari kompartemen 2 ke kompartemen 1 (k_{21}). Konstanta transfer

kadang-kadang disebut mikrokonstanta, dan nilainya tidak dapat diperkirakan secara langsung. Kebanyakan model dua kompartemen berasumsi bahwa eliminasi terjadi dari model kompartemen pusat, seperti ditunjukkan pada Gambar 2 (model A), kecuali informasi lain tentang obat tersebut diketahui. Eliminasi obat diperkirakan terjadi dari kompartemen sentral, karena tempat utama eliminasi obat (ekskresi ginjal dan metabolisme obat di hati) terjadi di organ seperti ginjal dan hati, yang memiliki perfusi darah tinggi.



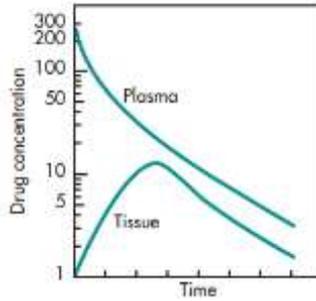
Gambar 2. Model dua kompartemen terbuka, injeksi intravena.

Kurva kadar-waktu plasma untuk obat yang mengikuti model dua kompartemen dapat dibagi menjadi dua bagian, (a) fase distribusi dan (b) fase eliminasi. Model dua kompartemen mengasumsikan bahwa pada $t = 0$, tidak ada obat di dalam kompartemen jaringan. Setelah injeksi bolus IV, obat diseimbangkan dengan cepat di kompartemen sentral. Fase distribusi pada kurva menggambarkan penurunan awal obat yang lebih cepat dari kompartemen sentral ke kompartemen jaringan (Gambar 1, garis a). Meskipun eliminasi dan distribusi obat terjadi secara bersamaan selama fase distribusi, terdapat perpindahan obat dari kompartemen pusat ke kompartemen jaringan karena laju distribusi lebih cepat daripada laju eliminasi. Fraksi obat dalam kompartemen jaringan selama fase distribusi meningkat hingga maksimum pada jaringan tertentu,

yang nilainya mungkin lebih besar atau lebih kecil dari konsentrasi obat dalam plasma. Pada konsentrasi jaringan maksimum, laju masuknya obat ke dalam jaringan sama dengan laju keluarnya obat dari jaringan.

Fraksi obat di kompartemen jaringan kini berada dalam kesetimbangan (keseimbangan distribusi) dengan fraksi obat di kompartemen pusat (Gambar 3), dan konsentrasi obat di kompartemen pusat dan jaringan menurun secara paralel dan lebih lambat. dibandingkan pada tahap distribusi. Penurunan ini merupakan proses orde pertama dan disebut fase eliminasi atau fase beta (b) (Gbr. 1, baris b). Karena konsentrasi plasma dan jaringan menurun secara paralel, konsentrasi obat plasma memberikan beberapa indikasi konsentrasi obat dalam jaringan. Pada titik ini, kinetika obat tampaknya mengikuti model satu kompartemen dimana eliminasi obat merupakan proses orde pertama yang dijelaskan oleh b (juga dikenal sebagai b). Kurva tingkat obat jaringan yang khas setelah dosis intravena tunggal ditunjukkan pada Gambar 3.

Konsentrasi obat jaringan dalam model farmakokinetik hanya bersifat teoritis. Tingkat obat dalam kompartemen jaringan teoritis dapat dihitung setelah parameter model diperkirakan. Namun, konsentrasi obat dalam kompartemen jaringan mewakili konsentrasi obat rata-rata dalam sekelompok jaringan daripada konsentrasi obat jaringan anatomi sebenarnya. Pada kenyataannya, konsentrasi obat dapat bervariasi antar jaringan dan mungkin dalam satu jaringan. Konsentrasi obat yang bervariasi di jaringan ini disebabkan oleh perbedaan dalam pembagian obat ke dalam jaringan, seperti yang dibahas dalam selanjutnya. Dalam model farmakokinetik, perbedaan konsentrasi obat di jaringan tercermin dalam rasio k_{12}/k_{21} .



Gambar 3. Hubungan antara konsentrasi obat di jaringan dan plasma untuk model dua kompartemen terbuka. Konsentrasi obat jaringan maksimum mungkin lebih besar atau lebih kecil dari konsentrasi obat plasma.

Dengan demikian, konsentrasi obat di jaringan mungkin lebih tinggi atau lebih rendah daripada konsentrasi obat di plasma, tergantung pada sifat masing-masing jaringan. Selain itu, laju eliminasi obat dari kompartemen jaringan mungkin tidak sama dengan laju eliminasi obat dari kompartemen pusat. Misalnya, jika $k_{12} \cdot C_p$ lebih besar dari $k_{21} \cdot C_t$ (laju masuk jaringan > laju keluar jaringan), konsentrasi obat di jaringan akan meningkat dan konsentrasi obat plasma akan menurun. Konsentrasi obat dalam jaringan nyata kadang-kadang dapat dihitung dengan menambahkan kompartemen ke model sampai ditemukan kompartemen yang meniru konsentrasi jaringan eksperimental.

Terlepas dari sifat hipotetis dari kompartemen jaringan, tingkat jaringan teoritis masih merupakan informasi berharga bagi dokter. Konsentrasi jaringan teoritis, bersama dengan konsentrasi darah, memberikan metode yang akurat dalam menghitung jumlah total obat yang tersisa dalam tubuh pada waktu tertentu (lihat contoh digoksin pada Tabel 5). Informasi ini tidak akan tersedia tanpa model farmakokinetik.

Dalam praktiknya, sampel darah dikeluarkan secara berkala dari kompartemen pusat dan plasma dianalisis untuk mengetahui keberadaan obat. Kurva kadar-waktu plasma obat mewakili fase keseimbangan awal yang cepat dengan

kompartemen pusat (fase distribusi), diikuti oleh fase eliminasi setelah kompartemen jaringan juga mencapai keseimbangan dengan obat. Fase distribusi mungkin memakan waktu beberapa menit atau jam dan mungkin terlewatkan seluruhnya jika sampel darah diambil terlambat atau dalam interval yang lama setelah pemberian obat.

Dalam model yang digambarkan di atas, k_{12} dan k_{21} adalah konstanta laju orde pertama yang mengatur laju distribusi obat masuk dan keluar jaringan dan plasma:

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{12}C_p - k_{21}C_t \quad \text{.....Persamaan 1}$$

$$\frac{dC_p}{dt} = k_{21}C_t - k_{12}C_p - k_{10}C_p \quad \text{.....Persamaan 2}$$

Hubungan antara jumlah obat di setiap kompartemen dan konsentrasi obat di kompartemen tersebut ditunjukkan oleh Persamaan 3 dan 4:

$$C_p = \frac{D_p}{V_p} \quad \text{.....Persamaan 3}$$

$$C_t = \frac{D_t}{V_t} \quad \text{.....Persamaan 4}$$

dimana D_p = jumlah obat pada kompartemen sentral,
 D_t = jumlah obat pada kompartemen jaringan,
 V_p = volume obat pada kompartemen sentral, dan
 V_t = volume obat pada kompartemen jaringan.

$$\frac{dC_p}{dt} = k_{21} \frac{D_t}{V_t} - k_{12} \frac{D_p}{V_p} - k_{10} \frac{D_p}{V_d} \quad \text{.....Persamaan 5}$$

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{12} \frac{D_p}{V_p} - k_{21} \frac{D_t}{V_t} \quad \text{.....Persamaan 6}$$

Menyelesaikan Persamaan 5 dan 6 menggunakan transformasi Laplace dan aljabar matriks akan

menghasilkan Persamaan di bawah ini yang menggambarkan perubahan konsentrasi obat dalam darah dan jaringan terhadap waktu:

$$C_p = \frac{D_p^0}{V_p} \left(\frac{k_{21} - \alpha}{\beta - \alpha} e^{-\alpha t} + \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 7}$$

$$C_i = \frac{k_{21} D_p^0}{V_i (\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 8}$$

$$D_p = D_p^0 \left(\frac{k_{21} - \alpha}{\beta - \alpha} e^{-\alpha t} + \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 9}$$

$$D_i = \frac{k_{21} D_p^0}{(\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 10}$$

dimana D_p^0 = dosis yang diberikan secara intravena,
 t = waktu setelah pemberian dosis, dan
 α dan β adalah konstanta yang hanya bergantung pada k_{12} , k_{21} , dan k_{10} .

Jumlah obat yang tersisa dalam kompartemen plasma dan jaringan pada suatu waktu dapat dijelaskan secara realistis dengan Persamaan 9 dan 10.

Konstanta laju perpindahan obat antar kompartemen disebut mikrokonstanta atau konstanta transfer. Mereka menghubungkan jumlah obat yang dipindahkan per satuan waktu dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya. Nilai konstanta mikro ini tidak dapat ditentukan dengan pengukuran langsung, namun dapat diperkirakan dengan metode grafik.

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10} \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 11}$$

$$\alpha\beta = k_{21}k_{10} \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 12}$$

Konstanta a dan b masing-masing merupakan konstanta laju orde pertama hibrid untuk fase distribusi dan fase eliminasi. Hubungan matematis a dan b terhadap konstanta laju diberikan oleh Persamaan 11 dan 12, yang diturunkan setelah integrasi Persamaan 5 dan 6. Persamaan 7 dapat diubah menjadi ekspresi berikut:

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad \text{.....Persamaan 13}$$

Konstanta a dan b masing-masing merupakan konstanta laju untuk fase distribusi dan fase eliminasi. Konstanta A dan B merupakan perpotongan pada sumbu y untuk setiap segmen eksponensial kurva pada Persamaan 13. Nilai-nilai ini dapat diperoleh secara grafis dengan metode residu atau dengan komputer. Perpotongan A dan B sebenarnya adalah konstanta hibrid, seperti ditunjukkan pada Persamaan 14 dan 15, dan tidak mempunyai signifikansi fisiologis sebenarnya.

$$A = \frac{D_0(\alpha - k_{21})}{V_p(\alpha - \beta)} \quad \text{.....Persamaan 14}$$

$$B = \frac{D_0(k_{21} - \beta)}{V_p(\alpha - \beta)} \quad \text{.....Persamaan 15}$$

Perlu diketahui bahwa nilai A dan B merupakan konstanta empiris yang berbanding lurus dengan dosis yang diberikan. Semua konstanta laju yang terlibat dalam model dua kompartemen akan memiliki satuan yang konsisten dengan proses orde pertama (Jambhekar SS dan Breen JP. 2009).

D. Metode Residu

Metode residu (juga dikenal sebagai bulu-bulu, pengelupasan, atau pengupasan kurva) adalah teknik yang umum digunakan untuk menyelesaikan suatu kurva menjadi berbagai suku eksponensial. Metode ini memungkinkan

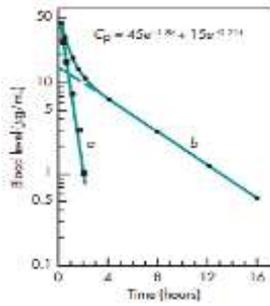
pemisahan konstituen monoeksponensial dari plot bieksponensial konsentrasi plasma terhadap waktu dan oleh karena itu, ini merupakan prosedur yang berguna untuk menyesuaikan kurva dengan data eksperimen suatu obat ketika obat tersebut tidak secara jelas mengikuti model satu kompartemen. Misalnya, 100 mg obat diberikan melalui suntikan IV cepat kepada pria dewasa sehat seberat 70 kg. Sampel darah diambil secara berkala setelah pemberian obat, dan fraksi plasma setiap sampel diuji untuk mengetahui obatnya. Data berikut diperoleh:

Tabel 1. Data sampel darah setelah pemberian obat

Time (hour)	Plasma Concentration ($\mu\text{g/mL}$)
0.25	43.00
0.5	32.00
1.0	20.00
1.5	14.00
2.0	11.00
4.0	6.50
8.0	2.80
12.0	1.20
16.0	0.52

Ketika data ini diplot pada kertas grafik semilogaritmik, akan terlihat garis lengkung (Gambar 4). Hubungan garis lengkung antara logaritma konsentrasi plasma dan waktu menunjukkan bahwa obat didistribusikan di lebih dari satu kompartemen. Dari data tersebut persamaan bieksponensial, Persamaan 13, dapat diturunkan, baik dengan komputer atau dengan metode residu.

Seperti yang ditunjukkan pada kurva bieksponensial pada Gambar 4, penurunan pada fase distribusi awal lebih cepat dibandingkan fase eliminasi. Fase distribusi cepat dipastikan dengan konstanta a lebih besar dari konstanta laju b . Oleh karena itu, di kemudian hari (umumnya pada saat setelah tercapainya keseimbangan distribusi), istilah tersebut



Gambar 4. Kurva level plasma-waktu untuk model dua kompartemen terbuka. Konstanta laju dan intersep dihitung dengan metode residu.

Ae-at akan mendekati 0, sedangkan Be-bt masih memiliki nilai berhingga. Nanti Persamaan 13 akan direduksi menjadi:

$$C_p = Be^{-\beta t} \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 16}$$

yang, dalam logaritma umum, adalah:

$$\log C_p = \log B - \frac{\beta t}{2.3} \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 17}$$

Dari Persamaan 17, konstanta laju dapat diperoleh dari kemiringan (-b/2.3) suatu garis lurus yang mewakili fase eksponensial terminal (Gambar 4). T1/2 untuk fase eliminasi (waktu paruh beta) dapat diturunkan dari hubungan berikut:

$$t_{1/2\beta} = \frac{0.693}{\beta} \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 18}$$

Dari Persamaan 17, konstanta laju dapat diperoleh dari kemiringan (-b/2.3) suatu garis lurus yang mewakili fase eksponensial terminal (Gambar 4). T1/2 untuk fase eliminasi (waktu paruh beta) dapat diturunkan dari hubungan berikut:

Dalam contoh kasus yang dipertimbangkan di sini, b ditemukan sebesar 0,21 jam⁻¹. Dari informasi ini garis regresi untuk terminal eksponensial atau fase b diekstrapolasi ke sumbu y; perpotongan y sama dengan B, atau 15 mg/mL. Nilai dari garis yang diekstrapolasi kemudian dikurangkan dari titik data eksperimen asli (Tabel 2) dan diperoleh garis lurus. Garis ini mewakili fase y terdistribusi dengan cepat (Gambar 4).

Garis baru yang diperoleh dengan membuat grafik logaritma konsentrasi plasma sisa () C C - ' p p terhadap waktu mewakili fase a. Nilai a adalah 1,8 jam⁻¹, dan titik potong y adalah 45 mg/mL. Eliminasi t_{1/2b} dihitung dari b dengan menggunakan Persamaan 18 dan mempunyai nilai 3.3 jam.

Sejumlah parameter farmakokinetik dapat diperoleh dengan substitusi yang tepat dari konstanta laju a dan b dan y memotong A dan B ke dalam persamaan berikut:

$$k_{10} = \frac{\alpha\beta(A + B)}{A\beta + B\alpha} \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 19}$$

$$k_{12} = \frac{AB(\beta - \alpha)^2}{(A + B)(A\beta + B\alpha)} \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 20}$$

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B} \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 21}$$

Tabel 2. Penerapan Metode Residual

Time (hour)	C_p Observed Plasma Level	C_p' Extrapolated Plasma Concentration	$C_p - C_p'$ Residual Plasma Concentration
0.25	43.0	14.5	28.5
0.5	32.0	13.5	18.5
1.0	20.0	12.3	7.7
1.5	14.0	11.0	3.0
2.0	11.0	10.0	1.0
4.0	6.5		
8.0	2.8		
12.0	1.2		
16.0	0.52		

Ketika obat yang diberikan menunjukkan karakteristik model dua kompartemen, perbedaan antara konstanta laju distribusi a dan konstanta laju pasca distribusi/eliminasi lambat b memainkan peran penting. Semakin besar selisih antara a dan b , semakin besar kebutuhan untuk menerapkan model dua kompartemen. Kegagalan untuk melakukan hal ini akan mengakibatkan prediksi klinis yang salah (Jambhekar SS dan Breen JP. 2009). Sebaliknya, jika perbedaan ini kecil, maka tidak akan menimbulkan perbedaan prediksi klinis yang signifikan, apapun model yang dipilih untuk menggambarkan farmakokinetik suatu obat. Maka, mungkin lebih bijaksana untuk mengikuti prinsip PARSIMONY ketika memilih model kompartemen dengan memilih model yang lebih sederhana dari dua model yang tersedia (misalnya, satu kompartemen versus dua) (Jambhekar SS dan Breen JP. 2009).

DAFTAR PUSTAKA

- Eichler HG, Müller M (1998). Drug distribution; the forgotten relative in clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 34(2): 95-99.
- Jambhekar SS, Breen JP (2009). Two compartment model. *Basic Pharmacokinetics*. London, Chicago, Pharmaceutical Press, p. 269.
- Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, Bismuth C, Scherrmann JM (1992). Toxicokinetics of colchicine in humans: Analysis of tissue, plasma and urine data in ten cases. *Hum Exp Toxicol* 11(6):510-516.
- Shargel, L. and Yu, A., (2016). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 7th Ed.*, Mcgraw-Hill, New York.

BIODATA PENULIS



Febriandi Ramadhan Dwiannur, M.Farm lahir di Sampit, pada 27 Februari 1995. Menyelesaikan pendidikan S1 di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Borneo Cendekia Medika Pangkalan Bun.

BAB 6

Farmakokinetika Absorpsi Obat

apt. Pintata Sembiring, S.Farm.,M.K.M

A. Pendahuluan

Pada pembahasan kali ini akan menjelaskan sebuah prinsip dan konsep dasar sebuah obat dalam farmakologi. Esensinya adalah bagaimana obat tersebut digunakan, bagaimana perjalanan obatnya, bagaimana diabsorpsi sampai pada bagaimana obat tersebut disalurkan ke dalam sel tubuh kita sehingga dapat bermanfaat pada proses pencegahan ataupun pengobatan penyakit (Sudhakar, 2018).

Pastinya, obat diberikan kepada pasien untuk mencapai efek terapeutik yang ditandai dengan adanya respons terapeutik dengan membaiknya kondisi tubuh yang sedang sakit. Untuk memahami bagaimana obat bekerja di dalam tubuh, maka kita harus dapat memahami bagaimana kondisi obat ketika berada di dalam tubuh kita.

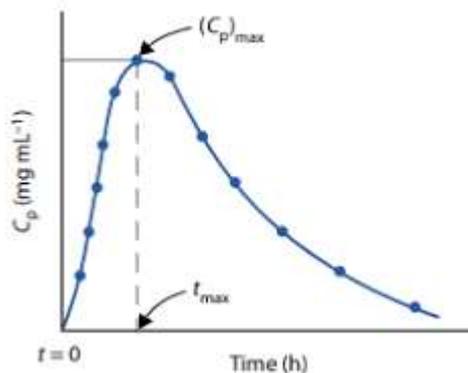
B. Absorpsi Obat

Absorpsi adalah proses pemindahan obat dari tempat pemberian ke dalam sirkulasi sistemik, definisi ini secara implisit berarti bahwa obat harus melewati hambatan fisiologi untuk mencapai atau memasuki sirkulasi sistemik sehingga tingkat absorpsi obat tergantung pada jalur pemberian obatnya (Michael et al., 2017).

Contohnya pemberian obat dengan rute yang panjang (ora) akan memengaruhi jumlah dosis obat yang masuk dalam sistem sirkulasi, berbeda dengan jalur pemberian obat Intra Vena (IV) yang dapat langsung ke area sistem sirkulasi (peredaran darah) sehingga kerja obat dapat terjadi segera.

Untuk itu jumlah obat yang dibutuhkan untuk mencapai efek terapi IV akan lebih kecil dibandingkan dengan obat yang diberikan secara oral. Dapat dibayangkan obat yang diberikan secara oral harus dapat tetap bertahan secara fisiologi ketika berada dalam saluran gastrointestinal bagian atas seperti mulut, dan esofagus hingga mencapai lambung dan duodenum, setelah itu akan melewati hati hingga akhirnya ke aliran sistemik (pembuluh darah).

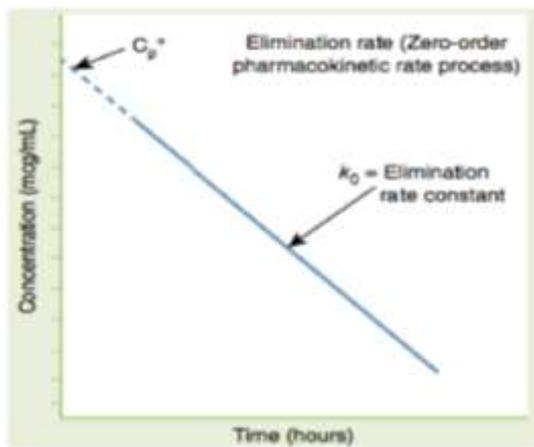
Maka dari itu harus dapat dipahami bahwa pada sebagian besar rute pemberian obat harus dapat melewati *barier* fisiologi untuk mencapai sirkulasi sistemik, sehingga obat yang melewati rute yang panjang tentunya akan melewati semua *barier* di mana titik masuknya obat hingga dapat berda dalam sirkulasi sistemik dan tidak dikatakan bahwa berdayanya partikel obat pada *barier* tersebut maka obat langsung dapat diserap. Oleh karena itu, ada penundaan waktu yang dibutuhkan oleh obat untuk dapat “diserap” yaitu, di mana obat benar-benar mencapai aliran darah dan mulai beredar ke seluruh tubuh. Semakin kompleks hambatan fisiologis yang ditemukan, maka semakin lama waktu yang dibutuhkan obat untuk menyebrang ke dalam sirkulasi sistemik seperti pada gambar kurva dibawah ini.



Gambar 1. Kurva waktu tingkat plasma. Tingkat obat plasma diperoleh setelah pemberian suatu dosis obat oral

Adapun rute yang tidak melewati barrier absorpsi salah satunya adalah pemberian obat topikal, di mana kerja obat hanya terjadi pada area tempat di mana obat diberikan. Selain itu, rute obat yang juga tidak melewati jalur absorpsi adalah obat dengan rute pemberian melalui bolus IV (Intra Vena) di mana posisi obat langsung berada dalam pembuluh darah sehingga ketika diberikan melalui jalur IV maka obat akan langsung berada pada sirkulasi sistemik. Rute ini merupakan cara tercepat untuk memasukkan obat ke dalam tubuh sehingga efek obat akan segera dapat dirasakan oleh manusia (Nila & Martha Halim, 2013).

Gambar 1 di atas mengilustrasikan obat yang diberikan melalui kalur oral, dimana obat tidak dapat langsung masuk ke aliran darah, namun obat harus melewati saluran GI dan hati sebelum bisa masuk ke aliran darah. Waktu yang dibutuhkan obat untuk memasuki aliran darah dikenal sebagai jeda waktu, bahkan dibutuhkan waktu lebih lama bagi obat untuk mencapai tingkat obat plasma puncak .



Gambar 2. Kurva waktu level plasma menggambarkan proses nol orde dari eliminasi obat setelah satu dosis obat bolus IV

Dibandingkan dengan gambar 2.2, pada obat yang diberikan secara IV, dimana dosis obat diberikan langsung berada dalam pembuluh darah. Terlihat waktu pemberian obat

secara IV sama dengan saat obat berada pada level plasma tertingginya.

Dapat kita simpulkan bahwa yang melekat dalam defenisi absorpsi obat adalah penghalang antara obat dan aliran darah, di mana jumlah waktu yang dibutuhkan obat untuk mencapai sirkulasi sistemik secara langsung sesuai dengan kompleksitas penghalang antara obat di tempat pemberiannya dan aliran darah (Smith, B.T, 2020).

Menurut Michael, Norman & Carol, proses absorpsi obat dipengaruhi beberapa faktor berikut ini.

1. Formulasi dan dosis obat. Formulasi cairan obat oral dapat diserap lebih cepat dari pada tablet atau kapsul pada obat yang sama.
2. Dosis. Obat yang diberikan dengan dosis tinggi umumnya lebih cepat diserap dan memiliki hasil kerja yang lebih cepat dibandingkan obat yang diberikan dengan dosis konsentrasinya yang lebih rendah.
3. Jalur administrasi. Obat yang diberikan secara IV langsung masuk ke aliran darah, dengan demikian, penyerapan ke jaringan setelah pemberian obat melalui IV akan berlangsung dengan sangat cepat. Obat yang diberikan melalui rute oral, topikal, intramuskular, dan subkutan membutuhkan waktu lebih lama untuk diserap.
4. Ukuran molekul obat. Molekul obat yang lebih besar membutuhkan waktu lama untuk diserap daripada molekul kecil.
5. Luas permukaan situs serap. Semakin besar luas permukaannya, semakin cepat obat tersebut akan diserap.
6. Motilitas pencernaan. Perubahan motilitas gastrointestinal dapat mempercepat atau memperlambat absorpsi, tergantung pada obat dan tempat penyerapannya.
7. Aliran darah. Aliran darah yang lebih besar ke lokasi hasil pemberian obat dalam penyerapan obat akan lebih cepat.
8. Kelarutan lemak obat. Obat yang larut dalam lemak akan diserap lebih cepat dari pada obat yang larut dalam air.

Absorpsi obat sistemik dari saluran cerna atau dari berbagai *site* ekstravaskuler lain bergantung pada :

1. Sifat fisika obat
2. Bentuk sediaan yang digunakan, dan
3. Anatomi dan fisiologi dari *site* absorpsi.

Pada pembahasan kali ini akan membahas pendosisan oral, konsep-konsep yang di diskusikan di sini dapat dengan mudah diekstrapolasikan pada rute ekstravaskuler yang lain. Untuk pendosisan oral, faktor-faktor seperti luas area saluran cerna, laju pengosongan lambung, motilitas saluran cerna, dan aliran darah ke *site* absorpsi semuanya mempengaruhi laju dan jumlah absorpsi obat. Laju absorpsi obat dapat digambarkan baik sebagai proses masukan orde kesatu atau orde nol. Sebagian besar model farmakokinetika menganggap absorpsi mengikuti orde kesatu, kecuali apabila anggapan absorpsi orde nol memperbaiki model secara bermakna atau telah teruji.

Model Absorpsi Orde Nol

Absorpsi obat orde nol dari *site* pemberian ke dalam plasma biasanya terjadi bila obat diabsorpsi dengan suatu proses yang dapat jenuh atau digunakan suatu sistem penghantaran pelepasan terkendali orde nol. Pada model ini, obat dalam saluran cerna, D_{GI} diabsorpsi secara sistemik pada suatu laju yang konstan, K_0 . Obat secara simultan dan segera dieliminasi dari tubuh dengan proses orde kesatu yang ditentukan oleh suatu tetapan laju orde kesatu, K .

Laju eliminasi orde kesatu pada setiap waktu sama dengan $D_B k$. Laju masukan obat adalah k_0 . Oleh karena itu, perubahan per satuan waktu dalam tubuh dapat dinyatakan sebagai .

$$dD_B / dt = k_0 - kD_B$$

Integrasi persamaan ini dengan substitusi $V_D C_P$ untuk D_B menghasilkan

$$C_P = k_0 / V_D k (1 - e^{-kt})$$

Laju absorpsi obat adalah tetap sampai jumlah obat dalam usus, D_{GI} , habis. Waktu untuk absorpsi sempurna sama

dengan D_{GI} / k_0 . Setelah waktu ini, obat tidak tersedia lagi untuk diabsorpsi dari dinding usus, dan integrasi persamaan ini tidak lagi berlaku. Akhirnya konsentrasi obat dalam plasma akan menurun menurut suatu proses laju eliminasi orde kesatu.

Model Absorpsi Orde Kesatu

Walau absorpsi orde nol dapat dapat terjadi, absorpsi biasanya dianggap merupakan proses orde kesatu. Model menganggap suatu masukan melintasi dinding usus orde kesatu dan eliminasi dari tubuh juga orde kesatu. Model integrasi menerapkan absorpsi oral obat dalam larutan atau bentuk sediaan melarut dengan sangat cepat seperti tablet, kapsul dan supositoria. Di samping itu obat-obat yang diberikan dengan injeksi *aqueous intramuscular* dan subkutan juga dapat digambarkan dengan menggunakan suatu prosesorde kesatu.

Pada kasus suatu obat diberikan secara oral, bentuk sediaan pertama mengalamidisintegrasi jika sebagai sediaan padat, kemudian obat melarut ke dalam cairan saluran cerna. Hanya obat dalam larutan yang diabsorpsi ke dalam tubuh. Laju hilangnya obat dari saluran cerna digambarkan oleh

$$dD_{GI} / dt = - K_a \times D_{GI} \times F$$

k_0 adalah tetapan laju absorpsi orde kesatu dari salurn cerna, F adalah fraksi terabsorpsi, dan D_{GI} adalah jumlah obat dalam larutan dalam saluran cerna pada berbagai waktu t. Integrasi persamaan diferensial memberi

$$\frac{dD_{GI}}{dt} = D_0 e^{-k_e t}$$

D_0 adalah dosis obat .

Laju eliminasi obat digambarkan oleh suatu proses laju orde kesatu untuk sebagian besar obat dan sama dengan $-kD_B$. laju perubahan obat dalam tubuh, dD_B / dt , yang merupakan laju masukkan minus laju keluaran obat-diberikan oleh persamaan diferensial, persamaan

$dD_B / dt = \text{laju masuk} - \text{laju keluar}$

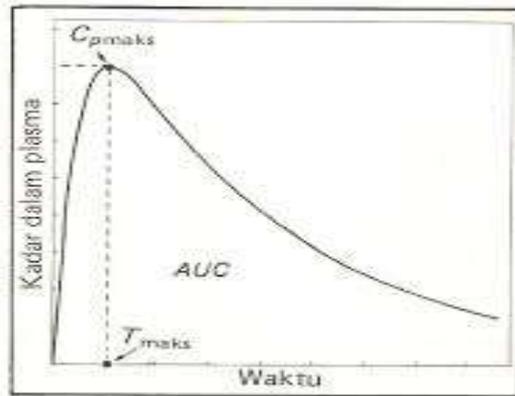
$$dD_B/dt = Fk_a DGI - kD_B$$

F adalah fraksi obat terabsorpsi secara sistemik. Oleh karena itu obat dalam saluran cerna juga mengikuti suatu proses penurunan order kesatu (yakni diabsorpsi melintasi dinding saluran cerna), jumlah obat saluran cerna sama dengan $D_0e^{-k_a t}$.

$$\frac{dD_B}{dt} = Fk_a D_0 e^{-k_a t} - kD_B$$

$$C_P = \frac{Fk_a D_0}{V_D (k_a - k)} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

Harga F dapat berbeda, mulai 1 untuk absorpsi sempurna sampai 0 untuk obat yang tidak terabsorpsi sempurna. Persamaan ini dapat diintegrasikan untuk memberi persamaan absorpsi oral untuk perhitungan konsentrasi obat



dalam plasma (C_P) . Pada berbagai waktu, seperti ditunjukkan dibawah

Gambar 3 Kurva kadar plasma waktu untuk suatu obat yang diberikan dalam dosis oral tunggal

Konsentrasi plasma maksimum setelah pendosisan oral adalah C_{maks} dan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi maksimum adalah t_{maks} . t_{maks} tidak tergantung

dosis dan bergantung pada tetapan laju untuk absorpsi (k_a) dan eliminasi (k).

DAFTAR PUSTAKA

- Annisa, V. (2020). Review Artikel : Metode Untuk Meningkatkan Absorpsi Obat Transdermal, *J.Islamic Pharm*, 5 (1), 18-27
- Michael et al (2017). *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug*, 4th.
- Nila & Martha Halim, 2013. *Dasar- Dasar Farmakologi 1*. Cetak ke 1, Direktorat Pembinaan SMK (2013).

BIODATA PENULIS



apt. Pintata Sembiring, S.Farm., M.K.M lahir di Namopinang, pada 16 April 1997. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada Deli Tua dan S2 di Fakultas Kesehatan Masyarakat Institut Kesehatan Deli Husada Deli Tua. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada Deli Tua.

BAB 7

Bioavailabilitas dan Bioekivalensi

Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt

A. Pendahuluan

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) bertanggung jawab dalam menjamin setiap produk obat sebelum dipasarkan, memberikan izin pemasaran, serta melakukan pemeriksaan terhadap produk obat tersebut sesudah dipasarkan sebagai suatu jaminan pada masyarakat bahwa produk obat tersebut memenuhi standar efikasi, keamanan dan mutu yang dibutuhkan (BPOM RI, 2004).

Terhusus produk obat yang memiliki zat aktif berupa zat kimia baru (new chemical entity = NCE) diperlukan penilaian terkait efikasi, keamanan dan mutu secara detail. NCE ini yang dihak patenkan oleh pabrik penemunya dengan sebutan obat inovator. Sedangkan produk obat dengan kriteria produk "copy" hanya diperlukan standar mutu diantaranya berupa bioekivalensi dengan produk obat inovator sebagai produk pembanding (reference product) yang merupakan baku mutu. Dengan ketatnya persaingan ini, maka dari itu pemerintah beserta GPFI segera berbenah diri. BPOM disamping telah memberlakukan current Good Manufacturing Practice (cGMP), juga menetapkan uji bioavailabilitas/bioekivalensi (BA/BE) terhadap obat copy yang beredar. Dengan Peraturan Kepala BPOM RI tanggal 29 Maret 2005 tentang Pedoman Uji BE dan Peraturan Kepala BPOM RI tanggal 18 Juli 2005 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi, uji BE menjadi prasyarat registrasi obat (BPOM RI, 2004).

Studi bioavailabilitas/ketersediaan hayati (BA) dan atau bioekivalensi/kesetaraan biologi (BE) berperan penting pada

bagian tahap pengembangan obat baru dan ekivalensi generiknya (BPOM RI, 2004).

Kedua studi tersebut sangat penting dalam rangka menjamin obat copy yang beredar sebagai bukti kesetaraannya terhadap produk obat inovatornya (obat yang pertama kali dikembangkan dan berhasil muncul di pasaran dengan melalui serangkaian pengujian, termasuk pengujian BA) (BPOM RI, 2004).

Studi bioavailabilitas dan bioekivalensi seberapa pentingkah. Studi bioavailabilitas dilaksanakan baik untuk bahan obat aktif yang sudah disetujui ataupun terhadap obat yang memiliki efek terapeutik yang masih belum disetujui untuk dipasarkan. Formula baru dari bahan obat aktif atau bagian terapeutik sebelum dipasarkan harus disetujui oleh BPOM. Dalam memberikan izin terhadap produk obat sebelum dipasarkan BPOM harus dapat menjamin bahwa produk obat tersebut aman dan efektif sesuai dengan indikasi obat tersebut. Selain hal tersebut suatu produk obat harus memenuhi keseluruhan standar yang dipergunakan dalam identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian. Terkait dengan studi bioavailabilitas/farmakokinetika serta bioekivalensi yang ditetapkan oleh BPOM adalah suatu bentuk jaminan bahwa suatu produk tersebut telah memenuhi standar untuk dipasarkan (BPOM RI, 2022).

Point utama dari peraturan tersebut diatas ialah BA dan informasi farmakokinetika (nasib obat dalam tubuh dalam fungsi waktu), sebagai suatu syarat yang diperlukan dalam pengaplikasian obat baru dan seterusnya untuk pembuktian BE (BPOM RI, 2022).

B. Bioavailabilitas (Ketersediaan Hayati)

Bioavailabilitas/ketersediaan hayati (BA) bisa diartikan sebagai rate (kecepatan zat aktif dari produk obat diabsorpsi/ diserap di dalam tubuh ke sistem peredaran darah) dan extent (besarnya jumlah zat aktif dari produk obat yang dapat masuk ke sistem peredaran darah), sehingga zat aktif/obat tersedia pada titik kerjanya dengan tujuan dapat memberikan efek terapi/penyembuhan yang diinginkan.

Berdasarkan besar ketersediaan obat pembanding dalam sistemik, bioavailabilitas dibedakan menjadi (BPOM RI, 2004):

1. Bioavailabilitas absolut adalah ketersediaan suatu produk obat dalam sistemik jika dibandingkan dengan sediaan intravena yang bioavailabilitasnya 100%.
2. Bioavailabilitas relatif ialah ketersediaan suatu produk obat dalam sistemik yang dibandingkan terhadap sediaan yang bioavailabilitasnya kecil dari 100% (sediaan bukan intravena).

Dua produk obat memiliki ekivalensi farmasetik apabila keduanya terdapat zat aktif yang sama dalam jumlah yang sama dan bentuk sediaan yang sama. Dua produk obat sebagai alternatif farmasetik apabila keduanya terdapat zat aktif yang sama tetapi dengan bentuk kimia yang berdeda (garam, ester dan sebagainya) atau bentuk sediaan atau kekuatannya (BPOM RI, 2004).

C. Bioekivalensi

Dapat disebut sebagai bioekivalen apabila dua produk obat tersebut memiliki ekivalensi farmasetik atau sebagai alternatif farmasetik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang setara sehingga efeknya akan sama baik dalam hal efikasi maupun keamanan. Kedua produk tersebut bioekivalen apabila bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen (BPOM RI, 2004).

D. Ekivalensi Terapeutik

Dua produk obat dapat disebut memiliki ekivalensi terapeutik apabila pada keduanya terdapat ekivalensi farmasetik atau merupakan alternatif farmasetik dan dengan pemberian dosis molar yang sama akan menghasilkan efikasi klinik dan keamanan yang setara. Maka dari itu, ekivalensi/inekivalensi terapeutik seharusnya dibuktikan dengan uji klinik. Akan tetapi, terkhusus produk obat yang bekerja secara sistemik, uji klinik memiliki hambatan sebagai berikut:

1. Pada penyakit ringan tidak terlihat, pada penyakit berat tidak etis.

2. Endpoint yang diukur sering kali kurang akurat sehingga variabilitasnya besar sekali, dengan akibat dibutuhkan sampel yang besar.
3. Sebagai uji klinik untuk menunjukkan ekivalensi diperlukan sampel yang besar sekali.

Oleh sebab itu, untuk memperoleh endpoint yang sangat akurat (yakni kadar obat dalam plasma) maka sebagai alternatif dilakukan uji bioekivalensi sehingga variabilitasnya yang dihasilkan rendah, dengan demikian akan mempengaruhi sampel dimana sampel yang diperlukan jauh lebih kecil. Kedua produk obat tersebut dinyatakan inekivalen secara terapeutik (inekivalensi terapeutik) apabila adanya perbedaan yang spesifik secara klinik dalam bioavailabilitasnya (BPOM RI, 2022).

E. Produk Obat Pembanding (Reference Product)

Produk obat inovator yang sudah mendapatkan izin untuk dipasarkan di Indonesia berdasarkan pembuktian yang lengkap terkait efikasi, keamanan dan mutu. Jika pada suatu kondisi produk obat inovator tersebut tidak lagi dipasarkan di Indonesia atau tidak lagi dikenali dikarenakan sudah terlalu lama beredar di pasaran, maka sebagai alternatifnya produk obat inovator yang berasal dari Negara dimana produsennya menganggap bahwa efikasi, keamanan dan kualitas produknya terdokumentasi paling baik (primary market) atau suatu produk market leader yang telah mendapatkan izin pemasarannya di Indonesia serta telah lolos penilaian efikasi, keamanan dan mutu dapat digunakan. Produk obat pembanding yang akan dipergunakan harus disetujui oleh Badan POM (BPOM RI, 2022).

F. Produk Obat Copy

Produk obat yang memiliki ekivalensi farmasetik atau merupakan alternatif farmasetik dengan produk obat inovator/pembandingnya yang dapat dipasarkan dengan nama generik atau dengan nama dagang (BPOM RI, 2022).

G. Studi Bioekivalensi

Studi bioekivalensi (BE) ialah studi bioavailabilitas (BA) komparatif yang dirancang secara khusus dengan tujuan

untuk membuktikan bioekivalensi antara produk uji (suatu produk obat "copy") dengan produk obat inovator/pembandingnya. Dengan cara membandingkan profil kadar obat dalam darah atau urin antara tiap produk obat yang dibandingkan pada subjek manusia. Oleh karena itu desain dan pelaksanaan studi BE harus berpedoman pada Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB), termasuk harus lolos Kaji Etik.

Dalam uji BA dan atau BE, yang harus diperhatikan ialah perbedaan luas di bawah kurva konsentrasi zat aktif/obat dalam plasma terhadap waktu (AUC) yang teramati, yang dinilai sebagai perbedaan efisiensi penyerapan obat dikarenakan terdapatnya perbedaan kualitas produk obat yang dipengaruhi oleh formulasi.

BA dan BE sering dinyatakan dalam luas dibawah kurva (AUC) konsentrasi obat dalam plasma darah terhadap waktu dan konsentrasi maksimal obat didalam plasma darah. Dari profil itu dapat diartikan ketersediaan kadar obat dalam plasma darah yang memadai yang dapat dipertahankan dalam jangka waktu tertentu sehingga obat itu dapat memberikan efek terapi yang diinginkan.

Obat inovator yang masa patennya sudah habis pada pengujian BA/BE dapat dijadikan tolak ukur untuk melihat kualitas dari obat copy-nya. Hasil penelitian BA/BE yang dilakukan terhadap obat copy tersebut harus memiliki kesamaan baik secara biologis dalam hal mutu, efikasi dan keamanan dengan obat inovatornya.

Dua obat dapat dikatakan bioekivalen apabila sedikitnya mempunyai dua kriteria. Yaitu mempunyai ekivalensi secara farmaseutik dan memberikan bioavailabilitas yang setara. Yang dimaksud dengan Bioavailabilitas disini ialah persentase zat aktif yang terdapat didalam suatu produk obat yang tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh sesudah pemberian obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin.

Obat-obat baru harus memiliki kesetaraan biologi (BE) dengan obat pembanding inovator. Dengan studi BE maka memungkinkan untuk membandingkan profil pemaparan sistemik (darah) suatu obat yang mempunyai bentuk sediaan yang berbeda-beda seperti tablet, kapsul, sirup, salep, suppositoria dan sebagainya serta cara pemberiannya dengan rute pemberian yang berbeda-beda seperti oral, rektal, dan transdermal (Shah et al., 2014).

Umumnya produk obat yang diberikan secara oral dan transdermal (kulit), BA digambarkan sebagai profil pemaparan sistemik (darah) yang diperoleh dari pengukuran konsentrasi zat aktif didalam plasma darah selama rentang waktu tertentu.

Suatu produk obat harus memiliki penampilan BA yang sesuai dengan obat pada saat clinical trial apabila pada obat tersebut telah dilakukannya formulasi ulang atau dilakukan kembali produksi obat yang setara secara generik yang didalamnya terdapat zat aktif yang sama pada industri farmasi lain.

BE adalah suatu penetapan BA relatif antara dua produk obat sehingga merupakan tampilan komparatif produk obat. Meskipun penentuan BA dapat memperlihatkan kualitas produk obat, akan tetapi BE merupakan tes komparatif yang lebih formal antara produk obat uji dan produk obat pembanding (baik itu suatu produk inovator ataupun produk obat yang sudah dinyatakan kesetaraan biologinya). Dalam tes komparatif itu digunakan kriteria khusus untuk menilai adanya perbedaan bermakna atau tidak. Apabila tidak ditemukannya perbedaan bermakna, maka produk obat uji dapat dinyatakan bioekivalen dengan produk obat pembanding.

Pentingnya dilakukan studi BA/BE pada produk obat disebabkan apabila terjadi perbedaan sifat fisiko kimia bahan baku zat aktif yang dipakai seperti bentuk kristal dan ukuran partikelnya, perbedaan komposisi bahan pembantu atau bahan tambahan, kualitas bahan pembantu, perbedaan cara pencampuran dan perbedaan teknik pembuatan pada sediaan-

sediaan yang setara secara farmasetik, maka dapat mengakibatkan perbedaan percepatan pelepasan dan percepatan melarut zat aktif dari suatu sediaan (untuk sediaan padat) dimana kecepatan dan proses itu bisa mempengaruhi kecepatan dan kualitas penyerapan zat aktif didalam tubuh. Sedangkan pada bentuk sediaan larutan atau sirup dapat terjadi interaksi zat aktif dengan bahan tambahan yang dipilih. Maka dari itu perbedaan tersebut ditakutkan akan menyebabkan terjadinya perbedaan ketersediaan hayati.

Sebaiknya dosis obat antara produk obat uji dan produk obat pembanding harus sama, dikarenakan selain adanya farmakokinetika linear dimana kadar zat aktif didalam darah berhubungan secara linear dengan dosis obat yang diberikan, ada istilah lain yaitu farmakokinetika nonlinear, dimana kadar zat aktif didalam darah tidak memiliki hubungan secara linear dengan dosis obat yang diberikan (BPOM RI, 2022).

Tata Laksana Uji Bioavailabilitas/Bioekivalensi

Pengujian bioavailabilitas (BA) dan bioekivalensi (BE) adalah satu dari beberapa bagian penting pada tahap proses registrasi obat baru dikarenakan uji ini bisa memastikan penjaminan efikasi, keamanan serta mutu dan kualitas produk obat tersebut.

Uji bioavailabilitas dan bioekivalensi untuk obat copy juga diwajibkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan demi meningkatkan kompetensi obat nasional di pasar global. Hal ini sangat penting mengingat diberlakukannya harmonisasi ASEAN di bidang farmasi. Uji BA/BE dapat mendorong industri farmasi untuk selalu konsisten dalam menjaga kualitas produknya dan menunjang industri farmasi lokal untuk terus dapat memasarkan produknya ke luar negeri serta memberi perlindungan terhadap konsumen atas masuknya obat-obat impor (BPOM RI, 2011).

Sebagai tujuan utama dari penilaian bioekivalensi ialah untuk membandingkan bioavailabilitas obat copy dengan produk pembandingnya (reference). Bioavailabilitas ini meliputi kadar dan percepatan zat aktif didalam suatu produk

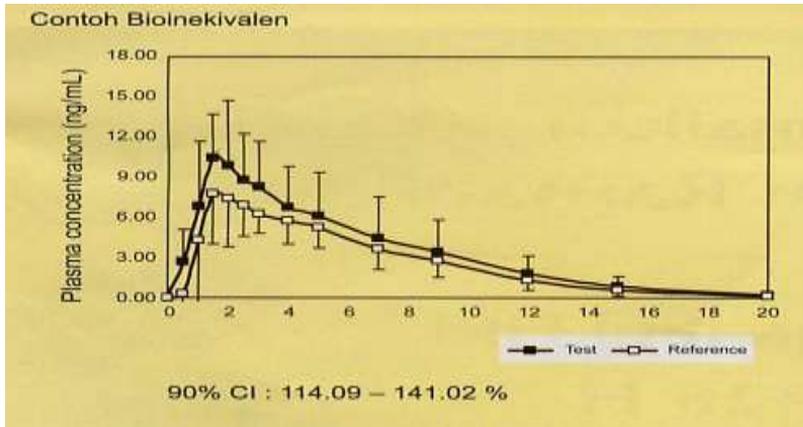
obat yang memadai atau tersedia didalam sirkulasi sistemik (Chow & Liu, 2013).

H. Aspek etik dan standar dalam pelaksanaan uji BA/BE

Uji BA/BE melibatkan sukarelawan manusia sehingga dalam pelaksanaannya harus mendapatkan lolos kaji etik dari komisi etik dan persetujuan dari BPOM, serta dalam pelaksanaan aspek klinisnya harus berpijak pada prinsip Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) atau GCP (Good Clinical Practice). Selain aspek klinis, pengujian BA/BE juga melibatkan aspek analisis yaitu pengukuran kadar zat aktif dari obat yang diuji dalam darah. Oleh karena itu pengujian BA/BE juga wajib mengikuti standar GLP (Good Laboratory Practice) (Aryani et al., 2019).

I. Uji klinis vs Uji BA/BE

Perbedaan utama dalam uji klinis dan uji BA/BE terletak pada parameter penilaiannya. Jika dalam uji klinis kita melihat farmakodinamika dari suatu obat yang berhubungan dengan efek farmakologinya, maka parameter yang kita ukur dalam uji BA/BE yaitu sifat farmakokinetika suatu obat yang dapat diketahui dari pengukuran kadar zat aktif obat dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin. Jika jumlah zat aktif dalam obat copy yang mencapai sirkulasi sistemik sama dengan obat pembanding maka dapat diasumsikan bahwa jumlah zat aktif yang menempati reseptor pun akan sama sehingga dapat menghasilkan efek farmakologi yang sebanding (Umesh V., 2022).



Gambar 1. Contoh Bioekivalensi

DAFTAR PUSTAKA

- Aryani, N. L. D., Avanti, C., Aisyah, S., & Thohiroh, A. (2019). *Uji Bioekivalensi Invitro Produk Obat Bermerek dan Generik Berlogo Yang Megandung Furosemid. 1*, 105–112.
- BPOM RI. (2004). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI Nomor HK.00.05.3.1818 Tahun 2004 Tentang Pedoman Uji Bioekivalensi. *BPOM RI*, 89. <http://www.nber.org/papers/w16019>
- BPOM RI. (2011). Buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi. *BPOM RI*, 2.
- BPOM RI. (2022). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 11 Tahun 2022 Tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi. *BPOM RI*, 1–16.
- Chow, S.-C., & Liu, J. (2013). Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. In *CRC Press* (Third Edit). <http://www.nber.org/papers/w16019>
- Shah, V. P., Maibach, H. I., & Jenner, J. (2014). *Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration* (Second Edi). Springer.
- Umesh V., B. (2022). *Pharmaceutical Dissolution Testing, Bioavailability, and Bioequivalence*.

BIODATA PENULIS



Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt lahir di Jambi, pada 22 Oktober 1980. Menyelesaikan pendidikan S1 di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Perintis Padang (UPERTIS), dan Pendidikan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas, serta S2 di Fakultas Ekonomi dan Bisnis Universitas Jambi. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Jambi.

BAB 8

Ikatan Obat-Protein

apt. Mawaqit Makani, M.Clin.Pharm.

A. Pendahuluan

Fenomena pembentukan kompleks obat dengan protein disebut dengan ikatan obat-protein. Ikatan obat-protein memiliki peran penting dalam menentukan farmakokinetika obat. Distribusi dan kemampuan pengikatan protein suatu obat berubah sepanjang hidup, dan menjadi pertimbangan penting pada beberapa kondisi khusus seperti gangguan ginjal, kehamilan, dan menyusui (Jindal & Singh, 2021).

Ikatan protein dalam plasma dapat berkisar 0 sampai 99% total obat dalam plasma dan bervariasi dengan obat yang berbeda. Jumlah ikatan protein dapat bergantung pada adanya obat yang terikat protein lain serta konsentrasi obat dan protein plasma. Secara farmakologi biasanya obat yang terikat protein plasma tidak memiliki efek. Efek obat dapat terjadi apabila obat mengalami disosiasi dari protein (Wanat, 2020).

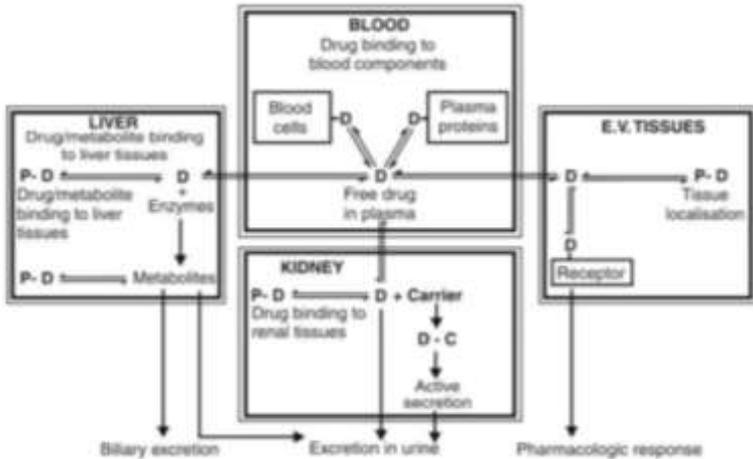
B. Mekanisme Ikatan Obat-Protein

Pengikatan obat pada protein umumnya bersifat reversible dan ireversibel. Ikatan obat-protein yang reversible melibatkan ikatan kimia yang lemah seperti:

1. Ikatan hydrogen
2. Ikatan hidrofobik
3. Ikatan ionic

C. Faktor yang Berpengaruh dalam Ikatan Obat-Protein

Ikatan obat-protein dipengaruhi oleh beberapa factor seperti sifat dari obat, konsentrasi komponen protein, interaksi obat, dan kondisi pasien (Ayaz et al., 2023).



Gambar 1. Pengikatan Protein-Obat

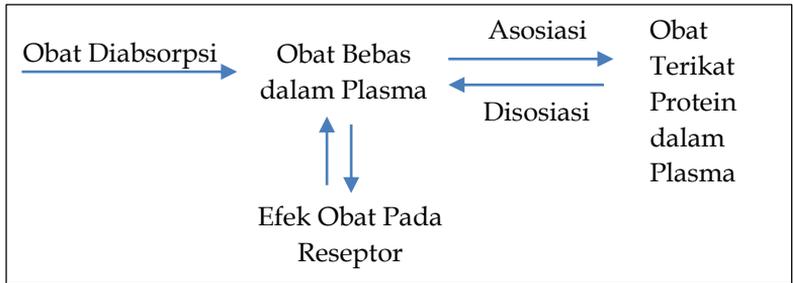
Pengikatan obat ke berbagai komponen jaringan dan pengaruhnya terhadap disposisi dan respon klinis. Perhatikan bahwa hanya obat yang tidak terikat yang bergerak secara reversibel antar kompartemen (Jindal & Singh, 2021).

1. Obat

- Lipofilisitas : pengikatan protein berhubungan langsung dengan lipofilisitas dan stereoselektivitas obat. Dimana semakin tinggi tingkat lipofilisitas obat, semakin tinggi ikatan terhadap protein.
- Konsentrasi obat dalam plasma: terikatnya obat-protein akan berubah bergantung pada konsentrasi obat dan protein dalam plasma.
- Afinitas obat terhadap protein: obat memiliki afinitas terhadap ikatan protein yang spesifik

2. Protein

Konsentrasi komponen protein merupakan parameter terpenting yang harus diperhatikan. Umumnya, terdapat tiga protein plasma yang bertanggung jawab terhadap ikatan protein pada obat.



Gambar 2. Obat bebas berinteraksi dengan reseptor

Meskipun hanya bagian obat tidak terikat yang memiliki efek farmakologi, namun ikatan obat-protein dapat mempengaruhi konsentrasi obat dalam plasma sehingga dapat mempengaruhi respon farmakologis.

Tabel 1. Ikatan Obat-Protein

Obat	Ikatan protein (%)
Fenitoin	89
Lidokain	70
Kloramfenikol	53
Vankomisin	30

Sumber: (Shargel L, 1993)

3. Interaksi obat

Interaksi perpindahan merupakan interaksi yang dominan di antara reaksi antara obat dan protein. Jika dua atau lebih obat mempunyai afinitas yang sama atau identik pada tempat yang sama, maka obat tersebut akan berjuang satu sama lain untuk berikatan pada tempat yang sama. Anggaphlah obat A terikat pada tempat tertentu pada molekul dan jika obat B kedua diberikan, maka bagian obat yang memiliki afinitas lebih besar terhadap tempat terikat akan secara efektif menggantikan obat sebelumnya. Fenomena ini dikatakan sebagai reaksi perpindahan. Obat yang jauh dari tempat pengikatannya disebut obat yang *ter-displaced*, sedangkan obat yang melakukan perpindahan

disebut *displacer*. Contoh terbaik untuk interaksi tersebut adalah pengikatan protein kompetitif yang terjadi antara warfarin dan fenilbutazon untuk HAS, di mana fenilbutazon menggantikannya sementara warfarin digantikan. Secara klinis reaksi seperti ini penting bila obat yang dipindahkan cukup 95% terikat pada protein plasma dan menempati volume distribusi yang kecil bahkan kurang dari 0,15l/kg. Hal ini juga penting ketika obat aktif atau agen farmakologis yang diberikan memiliki indeks terapeutik yang sempit.

4. Faktor yang berhubungan dengan Pasien

Faktor yang berhubungan dengan pasien mempunyai arti penting karena obat harus menghasilkan respon terhadap pasien. Dalam hal ini banyak parameter yang dipertimbangkan seperti usia dan kondisi penyakit.

a. Faktor terkait usia

- 1) Neonatus - kandungan albumin rendah; lebih banyak obat bebas dalam plasma.
- 2) Infant - digoksin dosis tinggi karena pembersihan ginjal yang besar.
- 3) Lansia - kandungan albumin rendah; maka lebih banyak obat bebas
- 4) Total air tubuh (ICF dan ECF) lebih besar pada bayi.
- 5) Kandungan lemak - lebih tinggi pada bayi dan lansia
- 6) Otot rangka - lebih sedikit pada bayi dan lansia
- 7) Komposisi organ - BBB belum berkembang dengan baik pada bayi dan kandungan mielin rendah serta aliran darah otak tinggi, sehingga penetrasi obat lebih besar ke dalam plasma otak.

b. Variabilitas subjek → genetic

c. Keadaan Penyakit

Penurunan pengikatan protein dipantau jika terjadi kondisi patologis. Hipoalbuminemia, kondisi yang menyebabkan perubahan volume kompartemen albumin. Sebagai contoh, konsentrasi albumin

menurun dengan terjadinya gagal hati, disfungsi ginjal, luka bakar, stress/trauma, dan pada kehamilan. Konsentrasi glikoprotein alfa-1-asam meningkat dengan terjadinya serangan jantung, gagal ginjal, artritis, pembedahan, atau stress/trauma.

Tabel 2. Konsentrasi Fenitoin berkaitan dengan Konsentrasi Albumin Serum

Fenitoin	Konsentrasi (mg/L)
Total	15
Bebas (normal)	1.5
Bebas (hypoalbuminemia)	3

Perubahan pada ikatan protein-obat dalam plasma dapat memiliki pengaruh cukup besar terhadap efek terapeutik atau toksik yang dihasilkan dari regimen dosis obat. Pertanyaan berikut ini harus dipertimbangkan Ketika menilai pentingnya secara klinis ikatan protein untuk obat yang diberikan:

- a. Apakah obat memiliki indeks terapeutik sempit?
- b. Apakah fraksi besar obat terikat pada protein plasma?
- c. Manakah protein plasma yang terutama bertanggung jawab untuk mengikat, dan apakah protein plasma menjelaskan mayoritas variabilitas obat?

DAFTAR PUSTAKA

- Ayaz, P., Lyczek, A., Paung, Y. T., Mingione, V. R., Iacob, R. E., de Waal, P. W., Engen, J. R., Seeliger, M. A., Shan, Y., & Shaw, D. E. (2023). Structural mechanism of a drug-binding process involving a large conformational change of the protein target. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36956-5>
- Jindal, L., & Singh, G. (2021). *Role and application of protein binding in drug distribution process*. www.isfcppharmaspire.com
- Shargel L, Y. A. (1993). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Appleton & Lange.
- Wanat, K. (2020). Biological barriers, and the influence of protein binding on the passage of drugs across them. *Molecular Biology Reports*, 47(4), 3221-3231. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05361-2>

BIODATA PENULIS



apt. Mawaqit Makani, S.Farm., M.Clin.Pharm. lahir di Kumai (Kalimantan Tengah), pada 12 Desember 1991. Menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Prodi Farmasi di Universitas Islam Indonesia dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi di STIKes Borneo Cendekia Medika Pangkalan Bun.

BAB 9

Infusi Intravena

apt. Rizal Fauzi, M.Clin.Pharm.

A. Pendahuluan

Rute pemberian obat sering kali diklasifikasikan berdasarkan lokasi pemberian obat, seperti oral atau intravena. Pemilihan rute penggunaan obat tidak hanya bergantung pada kenyamanan tetapi juga pada sifat obat dan farmakokinetiknya. Oleh karena itu, penting untuk memahami karakteristik berbagai rute dan Teknik tersebut.

Rute pemberian obat secara intravena (IV) merupakan pemberian obat yang disesuaikan dengan kebutuhan medis (diencerkan atau tidak diencerkan) yang diberikan langsung ke perifer atau dimasukkan ke system pembuluh darah sentral. Sehingga keamanan dalam pengobatan merupakan prioritas utama dan standar praktik diperlukan untuk menjadi pedoman dalam menyiapkan dan memberikan obat-obat intravena yang aman (Carr et al. 2021).

B. Macam-Macam Rute Pemberian Obat

Macam-macam rute pemberian obat diklasifikasikan menjadi 2 macam yaitu melalui rute sistemik dan rute lokal.

1. Rute Sistemik

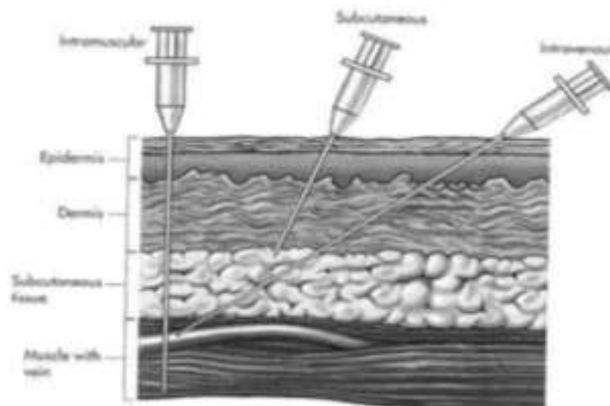
Pemberian obat secara sistemik terjadi ketika suatu obat, nutrisi atau zat lain disuntikkan ke dalam sistem pembuluh darah dan dapat mempengaruhi seluruh tubuh. Melalui rute ini obat dapat langsung mencapai sirkulasi sistemik. Cara pemberian obat melalui rute sistemik dikategorikan menjadi dua yaitu:

a. Enteral

Absorpsi obat terjadi melalui saluran cerna. Contohnya adalah pemberian obat secara oral, sublingual dan rektal. Ketika obat diberikan melalui rute enteral, obat tersebut masuk ke dalam saluran pencernaan kemudian terabsorpsi ke dalam aliran darah. Obat yang diberikan secara enteral melalui kerongkongan, lambung dan usus (Pimple et al. 2022).

b. Parenteral

Kata parenteral berasal dari dua kata '*Para*' yang berarti melampaui dan '*Enteral*' yang berarti usus. Sehingga pemberian obat secara '*parenteral*' dapat diartikan obat yang diberikan tidak melalui saluran cerna atau usus. Sediaan parenteral merupakan sediaan yang pemberiannya ditujukan melalui kulit dan tidak melewati saluran pencernaan. Sediaan yang diberikan dapat berupa bahan kimia aktif dikirim langsung ke pembuluh darah, bagian tubuh, jaringan atau lesi (Pimple et al. 2022). Rute pemberian obat melalui rute parenteral meliputi *intravascular*, *intramuscular*, *subcutaneous* dan *inhalation*.



Gambar 1. Rute Pemberian Obat Injeksi

2. Rute Lokal

Pada pemberian obat melalui rute lokal, obat dioleskan melalui kulit atau selaput lender. Contoh obat yang diberikan melalui kulit misalnya salep, krim, gel, minyak, transdermal. Sedangkan tetes mata, antiseptic, *sunscreen*, *callous removal*, *nasal* merupakan obat-obat yang diberikan melalui membrane mukosa (Kerz, Paret, and Herff 2007).

C. Model Kompartemen Satu Terbuka

Farmakokinetika obat infus intravena yang diberikan secara konstan mengikuti orde nol termasuk obat infus yang diberikan secara langsung ke dalam system peredaran darah. Sebagian besar obat dieliminasi dari plasma mengikuti orde satu. Namun pada model kompartemen satu, obat infus mengikuti orde nol dan proses eliminasinya mengikuti orde satu. Perubahan jumlah obat di dalam tubuh berdasarkan satuan waktu (dD_B/dt) selama infus diberikan adalah kecepatan masuk dikurangi dengan kecepatan keluar.

$$\frac{dD_B}{dt} = R - kD_B \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan (1)}$$

- Dimana D_B = Jumlah obat di dalam tubuh
- R = Kecepatan infus (orde nol)
- k = Konstanta kecepatan eliminasi (orde satu)

Persamaan 1 diintegrasikan kemudian disubstitusi $D_B = C_p V_D$

$$C_p = \frac{R}{V_D \cdot k} (1 - e^{-k \cdot t}) \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan (2)}$$

Persamaan 2 menggambarkan konsentrasi obat dalam plasma tiap satuan waktu selama pemberian infus intravena. Dimana t adalah waktu atau lama pemberian infus. Persamaan 2 tercerminkan pada grafik seperti pada Gambar 2 dan Gambar 3.

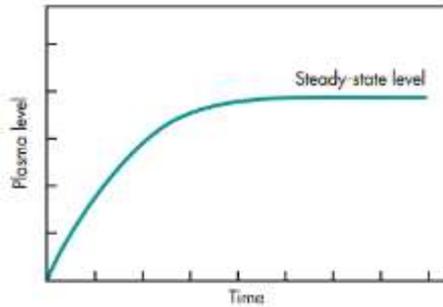
Saat obat diinfuskan, nilainya bergantung pada waktu tertentu (t) dan akan meningkat seperti pada Persamaan 2. Pada waktu tak terhingga $t = \infty$, e^{-kt} mendekati nol, dan Persamaan 2 direduksi menjadi Persamaan 4, sebagai obat dalam kondisi tunak (C_{ss}) Persamaan (3)

$$Cp = \frac{R}{VD.k} (1 - e^{-\infty})$$

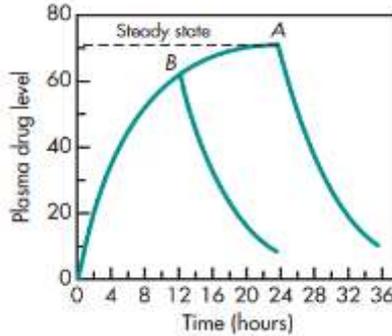
$$C_{ss} = \frac{R}{VD.k} \quad \text{..... Persamaan (4)}$$

Oleh karena itu, Kliren tubuh (Cl) = $VD \cdot k$

$$C_{ss} = \frac{R}{VD.k} = \frac{R}{Cl} \quad \text{..... Persamaan (5)}$$



Gambar 2. Kurva kadar plasma versus waktu pada pemberian infus IV secara konstan.



Gambar 3. Profil konsentrasi obat dalam plasma versus waktu setelah pemberian infus iv. Infus iv dihentikan pada saat *steady state* (A) dan sebelum kadar obat *steady state* (B). Pada kedua kasus tersebut, konsentrasi obat dalam plasma menurun secara eksponensial (orde kesatu) mengikuti slope yang sama.

D. Konsentrasi Obat Keadaan Tunak (C_{ss}) dan Waktu yang diperlukan untuk mencapai C_{ss}

Pada keadaan tunak, laju obat meninggalkan tubuh sama dengan laju obat masuk tubuh. Sehingga selama keadaan tunak tidak ada penambahan jumlah obat yang masuk ke tubuh. Eliminasi obat terjadi menurut laju eliminasi orde kesatu. Kapanpun infus dihentikan, baik pada keadaan tunak atau sebelum keadaan tunak dicapai, log konsentrasi obat menurun menurut kinetika orde kesatu dengan slop kurva eliminasi sama dengan $-k/2,3$. Jika infus dihentikan sebelum tercapai keadaan tunak, slop kurva eliminasi tetap sama (**Gambar 3-B**)

Dalam praktek klinik, konsentrasi obat dalam plasma sebelum kadar mencapai tunak teoritis, tetapi mendekati asimtot, secara teoritis dianggap sebagai konsentrasi obat dalam plasma tunak (C_{ss}). Pada pemberian infus IV konstan, larutan obat diinjeksikan secara konstan atau orde nol, R . Selama pemberian infus IV, Konsentrasi obat dalam plasma meningkat dan kecepatan eliminasi obat meningkat karena kecepatan eliminasi bergantung konsentrasi (kecepatan eliminasi obat = kC_p). C_p tetap meningkat sampai keadaan

tunak tercapai, Dimana waktu kecepatan masuk obat (kecepatan infus IV) sama dengan kecepatan pengeluaran obat (kecepatan eliminasi). Konsentrasi obat dalam plasma pada keadaan tunak (C_{ss}) dihubungkan dengan kecepatan infus dan berbanding terbalik dengan kliren obat, seperti yang terdapat pada persamaan 5.

Dalam praktek klinik, aktivitas obat akan teramati ketika konsentrasi obat mendekati konsentrasi obat dalam plasma yang diharapkan, yang biasanya merupakan konsentrasi target obat dan konsentrasi keadaan tunak yang diharapkan. Untuk tujuan pengobatan, waktu untuk mencapai konsentrasi obat dalam plasma mencapai lebih dari 95% konsentrasi obat tunak sering diprediksi. Waktu untuk mencapai 90%, 95 % dan 99% konsentrasi obat tunak, C_{ss} dapat dihitung seperti yang terdapat pada Tabel. 1. Setelah obat infus IV mencapai 5 kali waktu paruh, konsentrasi obat dalam plasma akan mencapai 95% ($4,32 t_{1/2}$) dan 99% ($6,65 t_{1/2}$) dari konsentrasi tunak obat. Jadi waktu untuk suatu obat mencapai $t_{1/2}$ 6 jam, untuk konsentrasi tunak obat dalam plasma 95% akan membutuhkan waktu sekitar $5 t_{1/2}$ atau $5 \times 6 \text{ jam} = 30 \text{ jam}$. (Theodoridis and Kraemer 2012)

Tabel 1. Jumlah $t_{1/2}$ untuk mencapai fraksi C_{ss}

% C_{ss} yang dicapai	Waktu Paruh
90	3,32
95	4,32
99	6,65

Peningkatan kecepatan infus tidak akan mempercepat tercapainya konsentrasi tunak. Apabila obat diberikan dengan kecepatan yang lebih cepat, maka akan dicapai suatu kadar tunak yang lebih tinggi, tetapi waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kadar tunak adalah sama. Pada keadaan tunak, kecepatan infus sama dengan kecepatan eliminasi. Oleh karena itu, kecepatan perubahan konsentrasi obat dalam plasma adalah sama dengan nol.

$$\frac{dC_p}{dt} = 0$$

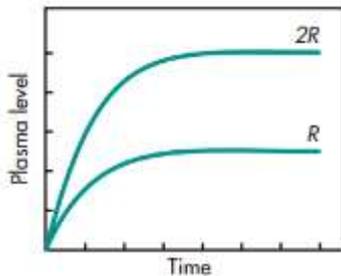
$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{R}{VD} - kC_p = 0$$

$$(\text{kecepatan}_{\text{masuk}} - \text{kecepatan}_{\text{keluar}}) = 0$$

$$\frac{R}{VD} = kC_p$$

$$C_{ss} = \frac{R}{VD \cdot k} \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan (6)}$$

Pada persamaan 6 menunjukkan bahwa konsentrasi tunak (C_{ss}) bergantung pada volume distribusi, tetapan kecepatan eliminasi dan kecepatan infus. Perubahan dari faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi konsentrasi tunak



Gambar 2. Kurva kadar plasma versus waktu pada pemberian infus IV yang diberikan dengan kecepatan R dan 2R

DAFTAR PUSTAKA

- Carr, Peter J., Laura O'Connor, Georgina Gethin, John D. Ivory, Paul O'Hara, Orla O'Toole, and Patricia Healy. 2021. "In the Preparation and Administration of Intravenous Medicines, What Are the Best Practice Standards That Healthcare Professionals Need to Follow to Ensure Patient Safety? Protocol for a Systematic Review." *HRB Open Research* 3 (May): 1-12. <https://doi.org/10.12688/hrbopenres.13028.3>.
- Kerz, Thomas, Gideon Paret, and Holger Herff. 2007. "Routes of Drug Administration." *Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine I* (I): 614-38. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544828.035>.
- Pimple, Aishwarya, Varsha Kudal, Gajanan Sanap, and Pooja Murkute. 2022. "A Review: Routes of Drug Administration With Their Recent Advances." *International Journal of Creative Research Thoughts* 10 (2): 421-32. <https://ijcrt.org/papers/IJCRT2202174.pdf>.
- Theodoridis, Theodoros, and Juergen Kraemer. 2012. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Edited by Leon Shargel and Andrew B.C. Yu. Seventh. New York: Mc Graw Hill Education.

BIODATA PENULIS



Apt. Rizal Fauzi. M.Clin.Pharm. lahir di Tegal, pada 02 Maret 1988. Menyelesaikan Pendidikan S1 dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Yogyakarta serta S2 di Program Studi Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Alma Ata Yogyakarta.

BAB 10 | Penggunaan Farmakokinetika dalam Keadaan Klinik

apt. Angga Nugraha Sanjaya, S.Farm., M.Farm

A. Pendahuluan

Farmakokinetika berasal dari perkataan *pharmakon* (obat) dan *kinetics* (sesuatu yang berubah dengan pertambahan waktu). Jadi, farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari perubahan-perubahan jumlah obat di dalam tubuh dengan bertambahnya waktu. Farmakokinetika juga dapat didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat yang dihitung secara kuantitatif berdasarkan konsep matematika serta diaplikasikan untuk menghitung besarnya dosis dan interval pemberian obat. Farmakokinetika juga didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari apa yang dilakukan oleh tubuh terhadap obat. Selain biofarmasi, konsep farmakokinetika juga penting diaplikasikan dalam rangka pengembangan obat baru.

Aplikasi konsep farmakokinetika untuk menentukan besarnya dosis dan interval pemberian obat untuk individu sehingga diperoleh terapi yang rasional disebut sebagai farmakokinetika klinis. Cara bagaimana obat digunakan, berapa besarnya dosis dan interval pemberian serta lama penggunaan disebut regimen dosis (*Dosage regimen*). Lama pengobatan dan regimen dosis tergantung kepada tujuan pengobatan yaitu apakah untuk penghilang rasa sakit, pencegahan ataupun penyembuhan penyakit.

B. Konsep Farmasi Klinis

1. Pengertian Farmasi Klinis

Secara filosofis, tujuan dari farmasi klinis adalah agar efek terapi bisa tercapai secara maksimal, meminimalkan resiko yang tidak diinginkan, meminimalkan biaya pengobatan, serta menghormati pilihan pasien terhadap pemilihan terapi yang akan mereka lakukan. Saat ini disiplin ilmu farmasi klinis semakin dibutuhkan dengan adanya paradigma baru tentang layanan kefarmasian yang berorientasi pada pasien. Tenaga farmasi yang bekerja di rumah sakit dan komunitas seperti apotek, puskesmas, klinik, balai pengobatan. Tempat dimanapun terjadi peresepan ataupun penggunaan obat harus memiliki kompetensi yang dapat mendukung pelayanan farmasi klinis yang berkualitas. Farmasi klinik adalah suatu keahlian profesional dalam bidang kesehatan yang bertanggung jawab untuk keamanan, kerasionalan, dan penggunaan terapi obat oleh pasien melalui penerapan ilmu pengetahuan dan fungsi terspesialisasi. Farmasi klinik merupakan penerapan pengetahuan obat untuk kepentingan pasien dengan memperhatikan kondisi penyakit pasien dan kebutuhannya untuk mengerti terapi obat. Memerlukan data dan interpretasi data penderita serta keterlibatan penderita dan interaksi langsung dengan penderita. Clinical Resources and Audit Group (1996) mendefinisikan farmasi klinik sebagai: "A discipline concered with the the application of pharmaceutical expertise to help maximmise drug efficacy and minimize drug toxicity in indioidual patients" Farmasi klinik didefinisikan sebagai suatu keahlian khas ilmu kesehatan yang bertanggungjawab untuk memastikan penggunaan obat yang aman dan sesuai dengan kebutuhan pasien, melalui penerapan pengetahuan dan berbagai fungsi terspesialisasi dalam perawatan pasien yang memerlukan pendidikan khusus dan atau pelatihan terstruktur (Siregar, 2004).

Kesimpulannya, farmasi klinis merupakan suatu disiplin ilmu kesehatan di mana farmasis memberikan asuhan (care) dan bukan hanya memberikan jasa pelayanan klinis saja kepada pasien tetapi juga bertujuan untuk mengoptimalkan terapi obat dan mempromosikan kesehatan dan preventif terhadap penyakit.

2. Perkembangan farmasi klinis di Indonesia

Praktek pelayanan farmasi klinik di Indonesia relatif baru berkembang pada tahun 2000-an, dimulai dengan adanya beberapa sejawat farmasi yang belajar farmasi Klinik di berbagai institusi pendidikan di luar negeri. Peningkatan jumlah kebutuhan obat, inovasi produksi missal, kompetisi dagang, inovasi obat baru, dan berbagai penyakit baru memicu perkembangan perubahan mendasar konsep meracik obat. Peran farmasi meracik obat telah diambil perannya oleh industri dan dalam evaluasi penggunaan obat memunculkan banyak masalah. Hal tersebut mengubah arah orientasi farmasi dari semula kepada obat (drug-oriented) menjadi kepada pasien (pasien-oriented), peran farmasi bukan hanya sekedar menjual obat dan meningkatkan omset penjualan tetapi lebih kepada menjamin ketersediaan obat yang berkualitas yang cukup aman, tepat dengan harga yang terjangkau serta pemberian informasi yang memadai mengenai obat serta melakukan pemantauan dan evaluasi obat (Herman JM, dkk, 2013) Belum sepenuhnya penerimaan konsep farmasi klinik oleh tenaga kesehatan di RS merupakan salah satu faktor lambatnya perkembangan pelayanan farmasi klinik di Indonesia. Kegiatan farmasi klinik di Indonesia masih relatif sangat sedikit dilakukan karena banyak kendala yang ditemukan, kendala-kendala tersebut antara lain ialah kurangnya pengetahuan teknis, kurangnya kemampuan berkomunikasi, tekanan kelompok kerja/ketidaknyamanan kerja, kurangnya motivasi dan keinginan untuk berubah, kurang percaya diri, kurang pelatihan dalam arus kerja yang sesuai, peningkatan

persepsi tentang tanggung jawab, kurangnya staf di Instalasi Farmasi. Farmasis belum banyak dilibatkan dalam tim kesehatan karena tidak dianggap sebagai tenaga kesehatan, tapi lebih sebagai penunjang medis. Farmasis kurang kompeten karena farmasis ada dimana-mana, tapi tidak terasa, karena farmasis banyak yang sembunyi dibalik tirai, tidak adanya rasa kepercayaan diri dan kurangnya bisa menjalin kerjasama dengan tenaga kesehatan lain. Farmasi klinik masih ada yang belum berjalan sebagaimana mestinya atau sedang diupayakan selain karena kendala-kendala diatas juga kendala yang lain seperti kapasitas sumber daya manusia dan beban pekerjaan yang kurang memadai, sehingga kunjungan ke pasien belum dilaksanakan (Herman JM, dkk, 2013).

3. Farmakokinetik Klinis

Pada prinsipnya penerapan farmakokinetik klinis bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapi atau menurunkan efek samping dan toksisitas obat pada pasien. Efek obat selalu dihubungkan dengan konsentrasi obat pada tempat aksinya atau reseptornya. Se dangkan tempat aksi obat dapat berada secara luas di dalam tubuh, misalnya di jaringan oleh karena itu tidak mungkin mengukur langsung konsentrasi obat dalam jaringan. Pengu kuran konsentrasi obat dalam plasma, urine, saliva, dan cairan tubuh yang mudah pengambilannya, diupayakan untuk menggambarkan prediksi hubungan antara konsentrasi obat dalam plasma dengan konsentrasi obat pada tempat aksinya.

Sifat homogenitas kinetik adalah penting untuk dipakai sebagai asumsi dalam penerapan farmakokinetik klinis yaitu sebagai dasar untuk menegakkan konsentrasi obat dalam plasma pada rentang terapi. Sifat homogenitas kinetik digambarkan sebagai perubahan konsentrasi obat dalam plasma yang merefleksikan perubahan konsentrasi obat dalam jaringan; secara umum apabila konsentrasi obat

dalam plasma meningkat/menurun maka konsentrasi obat dalam jaringan juga meningkat/menurun

Beberapa obat diberikan dalam bentuk aturan dosis ganda untuk menjaga konsentrasi obat dalam plasma relatif konstan dalam waktu yang panjang sehingga efektivitas klinis dapat mencapai maksimal.

Beberapa faktor dapat menyebabkan variabilitas tercapainya konsentrasi obat dalam plasma yang berakibat pada variabilitas respons farmakologisnya:

- a. Perbedaan dalam proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi/eliminasi (ADME)
- b. Status penyakit/patofisiologis/fisiologis
- c. Interaksi obat
 - 1) Absorpsi

Absorpsi obat adalah proses senyawa obat dipindahkan dari tempat absorpsinya ke dalam sirkulasi sistemik. Proses ini tergantung pada karakteristik tempat absorpsi, aliran darah ditempat absorpsi, sifat fisiko-kimia obat dan karakteristik produk (bentuk sediaan). Berbagai bentuk sediaan obat dengan cara pemberiannya, menentukan tempat absorpsi obat. Terdapat tujuh macam mekanisme absorpsi obat, tetapi pada umumnya dikelompokkan menjadi dua, yaitu mekanisme difusi pasif dan transport aktif/transport dengan fasilitas.

Mekanisme absorpsi obat melalui difusi pasif dipengaruhi oleh pKa obat, pH tempat absorpsi dan fraksi obat yang tidak terionkan. Hal-hal yang dapat mempercepat atau memperlambat perpindahan obat dari tempat absorpsi ke dalam sirkulasi sistemik juga akan mempengaruhi laju absorpsi obat; misalnya kecepatan pengosongan lambung (apabila tempat absorpsinya pada saluran cerna), peningkatan aliran darah yang disebabkan

oleh pemijatan atau panas (meningkatkan laju absorpsi).

Sebaliknya penurunan aliran darah, misalnya disebabkan oleh obat-obat yang mampu nyai efek vasokonstriksi, syok, atau penyakit iain dapat memperlambat absorpsi.

Contoh lain yang mempengaruhi laju absorpsi sebagai akibat dari faktor ionisasi adalah aspirin; aspirin bersifat asam, dalam lambung dengan pH rendah, berada dalam bentuk yang tidak terionkan sehingga absorpsi aspirin cepat. Proses absorpsi obat pada pemberian

Bioavailabilitas (ketersediaan hayati) obat adalah merupakan ukuran laju dan besarnya obat mencapai sirkulasi sistemik. Parameter farmakokinetika yang menggambarkan laju absorpsi adaiah k_a (tetapan laju absorpsi), t_{maks} (waktu obat mencapai konsentrasi puncak) dan C_{pmaks} (konsentrasi obat mencapai maksimum); sedangkaa paraineter yang menggambarkan besarnya obat yang mencapai sirkulasi sisiemik adalah AUC (luas area di bawah kurva) obat dalam plasma dan F (fraksi dosis terabsorpsi atau ketersediaan hayati) absolut atau relatif.

2) Distribusi

Distribusi obat adalah tahapan farmakokinetika setelah preses absorpsi obat mencapai sirkulasi sistemik. Obat didistribusikan ke berbagai bagian tubuh melalui aliran darah. Beberapa faktor yang mempengaruhi distribusi obat:

- a) Karakteristik jaringan (aliran darah. koefisien partisi, kelarutannya dalam lemak)
- b) Status penyakit yang dapat mempengaruhi fisiologi

c) Ikatan obat-protein

3) Metabolisme

Metabolisme adalah keseluruhan reaksi kimia biotransformasi baik pada zat-zat endogen maupun zat-zat eksogen yang terjadi secara enzimatik. Metabolisme obat mempunyai tujuan dasar menguhah zat dari aktif menjadi tidak aktif ; dari kurang polar menjadi polar sehingga dapat dengan mudah diekskresi melalui urine. Proses metabolisme paling besar terjadi dihati, meskipun dapat juga di kulit, jaringan, pan-paru, saluran cerna dan ginjal; proses metabolisme tersebut terjadi di retikulum endoplasmik, citosol, mitokondria, nucear eneclope dan membran plasma.

4) Eliminasi

Eliminasi obat-obat sebagian besar melalui hati dan ginjal, meskipun masih ada beberapa jalur eliminasi lainnya misalnya ekskresi secara bilier. Parameter farmakokinetika pada tahap eliminasi adalah kiirens (Cl), tetapan lajueliminasi (K), waktu paruh eliminasi (tk eliminasi) obat . Klirens adalah suatu ukuran penghilangan obat dari plasma atau volume darah yang mengandung obat yang terbersihkan dari obat setiap satuan waktu yang dinyatakan dengan volume per waktu. Klirens total suatu obat merupakan penjumlahan semua jalur klirens

Faktor-faktor yang mempengaruhi biotransformasi obat adalah Genetik, lingkungan, fisiologis, karakteristik obat, interaksi obat, status penyakit, keadaan penderita, usia dan kebiasaan pasien (perokok, peminum), serta lingkungan. Adanya perubahan dari faktor-faktor tersebut akan terlihat pada perubahan Vmaks (laju reaksi maksimum enzim-obat), KM (telapan Michaelis Mentens) selanjutnya akan mengubah harga klirens hepatic, km (tetapan laju metabolisme obat), klirens total dan $t_{1/2}$

eliminasi obat. Untuk suatu obat yang eliminasinya secara total tergantung pada hati, sejumlah model matematis yang bermanfaat menunjukkan hubungan yang bermakna antara klirens obat dan berbagai fungsi fisiologis.

Model-model tersebut mempertimbangkan tiga faktor :

- a. Kemampuan hati itu sendiri untuk memetabolisme obat-obat bebas dari plasma secara ireversibel (klirens intrinsik)
- b. Fraksi obat bebas dalam plasma
- c. Aliran darah menuju hati

DAFTAR PUSTAKA

- Julita, I. (2012). Aspek farmakokinetik klinik beberapa obat berpotensi hepatotoksik pada pasien rawat inap di bangsal paru RSUP DR. M. Djamil Padang periode Oktober 2011-Januari 2012. *Jurnal program master (S2) Unand*, 3(5), 1-12.
- Nasution, A., & Extravascular, P. O. (2015). *Farmakokinetika Klinis. Medan: USU Press. Halaman, 1-2.*
- Parfati, Nani and Budisutio, Fauna Herawati (2003) *Farmakokinetika Klinis - Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy):Farmakokinetika klinis* -. PT.Elex Media Komputindo, Surabaya.
- Rikomah, S. E. (2018). *Farmasi klinik*. Deepublish.

BIODATA PENULIS



apt. Angga Nugraha Sanjaya, S.Farm., M.Farm lahir pada 13-mei-1995 menyelesaikan pendidikan S1 di Insitutit kesehatan delihusada, profesi apoteker di institut kesehatan deli husada dan S2 magister farmasi di universitas sumatera utara sampai saat ini penulis sebagai dosen di jurusan farmasi institut kesehatan delihusada.

BAB 11

Penyesuaian Dosis Pada Penyakit Ginjal

Yuliana Arsil, M.Farm, Apt

A. Pendahuluan

Ginjal merupakan organ tubuh yang penting dalam mempertahankan keseimbangan proses biologis dalam tubuh. Ginjal memiliki peran yang vital terutama dalam mengatur cairan dan elektrolit dalam tubuh serta pengeluaran hasil metabolisme atau ekskresi dari dalam tubuh. Sebagian besar obat yang terlarut dalam air, proses pengeluaran dari tubuh melalui ginjal. Oleh karena itu diperlukan perhatian yang cukup besar untuk menjamin ginjal berfungsi dengan baik. Fungsi ginjal dapat diketahui melalui pengukuran laju filtrasi glomerulus (GFR). Penurunan nilai GFR dapat menunjukkan adanya indikasi gangguan fungsi ginjal. Salah satu gangguan fungsi ginjal yaitu gagal ginjal kronik (Chronic Kidney Disease/CKD). CKD merupakan gangguan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan GFR kurang dari 60 ml/min/1,73 m² selama minimal dalam 3 bulan.

Gangguan fungsi ginjal tentunya akan mempengaruhi proses farmakokinetik obat dalam tubuh, misal absorpsi, distribusi, ikatan protein, metabolisme dan ekskresi melalui ginjal. Sebagian besar obat memiliki pengeluaran melalui ginjal, tentunya diperlukan fungsi ginjal yang baik untuk menghindari toksisitas obat. Obat-obat terutama yang memiliki indeks terapeutik yang sempit membutuhkan penyesuaian dosis obat yang hati-hati, apabila diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Akumulasi obat dalam darah dan level toksik dapat terlewat jika dosis obat yang diberikan tidak dihitung berdasarkan fungsi ginjal. Penyesuaian dosis pada pasien gagal

ginjal sangat membantu proses terapi obat dan mencegah penurunan kualitas hidup pasien.

B. Gangguan Fungsi Ginjal

Gangguan fungsi ginjal merupakan penyakit yang ditandai adanya kerusakan ginjal. Secara umum ada dua gangguan ginjal, yaitu gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronik. Gagal ginjal akut terjadi tiba-tiba yang dapat diakibatkan oleh kerusakan, sirkulasi darah yang jelek atau penyakit ginjal lainnya. Gagal ginjal kronik merupakan penurunan fungsi ginjal yang progresif selama beberapa bulan hingga bertahun-tahun yang ditandai adanya perubahan bentuk dan fungsi ginjal secara bertahap. Penyesuaian dosis obat sangat diperlukan terutama pada pasien gagal ginjal kronik. Derajat dari kerusakan ginjal dapat dilihat dari nilai laju filtrasi glomerulus (GFR). Kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) dari National kidney Foundation (NKF) mengklasifikasikan gagal ginjal kronik dalam beberapa derajat, yang dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1. Derajat gagal ginjal kronik

Derajat	Deskripsi	GFR (ml/menit/1.73 m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan nilai GFR normal atau adanya peningkatan GFR	≥90
2	Kerusakan ginjal dengan peningkatan GFR ringan	60-89
3	Peningkatan GFR sedang	30-59
4	Peningkatan GFR berat	15-29
5	Gagal Ginjal	<15 (atau membutuhkan dialysis)

Banyak penyakit yang dapat mengarah atau menjadi faktor resiko timbulnya gagal ginjal kronik, seperti diabetes (30%), hipertensi (20%) merupakan penyebab utama dalam beberapa kasus. Faktor resiko lain yang dapat menyebabkan

gagal ginjal di antaranya termasuk usia lanjut, penyakit autoimun, batu ginjal, riwayat keluarga dan lanjutan dari penyakit gagal ginjal akut.

C. Penyakit Ginjal dengan efek obat

Adanya gangguan fungsi ginjal dapat mengubah efek dari obat, terkadang menurunkan efek obat namun lebih sering meningkatkan efek obat sehingga berpotensi menimbulkan toksisitas. Banyak dari perubahan ini dapat diprediksi dan dapat diatasi dengan mengubah dosis obat.

Pasien dengan gangguan ginjal akan memberikan efek obat melalui tiga cara: pertama, pasien dengan gangguan fungsi ginjal mungkin lebih rentan terhadap efek obat tertentu (kerentanan pasien). Kedua, efek obat mungkin berlebihan atau dilemahkan pada pasien dengan penyakit ginjal (perubahan farmakodinamik). Ketiga, dan yang paling penting, beberapa obat mempunyai konsentrasi stabil yang lebih tinggi bila diberikan pada dosis biasa kepada pasien dengan penyakit ginjal (perubahan farmakokinetik). Sehingga bila ini terjadi tentu akan menyebabkan gangguan pada pemberian obat yang akan beresiko dalam menimbulkan bahaya terutama bila terdapat penurunan pengeluaran obat dari tubuh. Oleh karena itu dosis obat harus dikurangi secara proporsional dengan perkiraan penurunan pembersihan obat.

D. Estimasi GFR berdasarkan Kreatinin

Estimasi laju filtrasi glomerulus (GFR) digunakan untuk memperkirakan fungsi ginjal. GFR juga bermanfaat dalam diagnosis penyakit ginjal. Selain itu GFR juga digunakan untuk memperkirakan pembersihan obat di ginjal. Karena sebagian obat seluruhnya atau sebagiannya dikeluarkan dari ginjal. Sehingga estimasi nilai GFR dapat memperkirakan pembersihan obat di ginjal. GFR dapat dinilai menggunakan formula berbasis kreatinin serum

Kreatinin serum adalah analit yang paling umum untuk evaluasi fungsi ginjal. Nilai kreatinin serum dianggap setara dengan dosis obat dan klirens kreatinin setara dengan klirens obat di ginjal. Nilai klirens kreatinin juga dapat digunakan

untuk estimasi GFR atau memperkirakan fungsi ginjal secara individu. Selain itu, perhitungan klirens kreatinin juga digunakan untuk menyesuaikan dosis obat pada penderita gagal ginjal.

Ada beberapa cara untuk menghitung klirens kreatinin yaitu:

1. Rumus Cockcroft an Gault

$$CrCl_{est} = (140 - \text{umur}) \times BW / 72 \times Scr \text{ (untuk laki-laki)}$$

$$CrCl_{est} = 0.85 (140 - \text{umur}) \times BW / 72 \times Scr \text{ (untuk perempuan)}$$

$CrCl_{est}$ = klirens kreatinin (bersihan kreatinin) dalam mL/min

Umur = umur dalam tahun

BW (body weight) = berat badan pasien dalam kg

SCr = nilai kreatinin serum

Nilai 0,85 merupakan faktor koreksi untuk perhitungan pada pasien perempuan. Rumus ini hanya berlaku pada pasien dengan berat badan normal dengan usia lebih dari 18 tahun dan nilai SCr yang stabil.

2. Rumus Jellife and Jellife

Pasien yang memiliki nilai kreatinin serum yang tidak stabil, maka nilai klirens kreatinin dapat dihitung dengan rumus Jellife and Jellife.

$$Ess_{male} = IBW [29,3 - (0,203 \times \text{umur})]$$

$$Ess_{female} = IBW [25,1 - (0,175 \times \text{umur})]$$

Ess merupakan ekskresi kreatinin, IBW merupakan berat badan ideal (kg), Umur dalam tahun. Setelah diperoleh nilai Ess kemudian lakukan perhitungan nilai koreksi produksi kreatinin:

$$Ess_{corrected} = Ess [1,0355 - (0,0337 \times SCr_{ave})]$$

$$E = Ess_{corrected} - \frac{4IBW(SCr_2 - SCr_1)}{\Delta t}$$

$$CrCl = \frac{E}{14,4 \times SCr_{ave}}$$

SCr_{ave} = rata-rata dua kreatinin serum (mg/dl)

SCr_1 = kreatinin serum 1 (mg/dl)

SCr_2 = kreatinin serum 2 (mg/dl)

3. Rumus Salazar and Corcoran

Pasien dengan status gizi obesitas, klirens kreatinin diukur dengan rumus Salazar & Corcoran :

$$CrCl_{est\ male} = (139 - \text{umur}) \{ (0,285 \times Wt) + (12,1 \times Ht^2) \} / 51 \times SCr$$

$$CrCl_{est\ female} = (146 - \text{umur}) [0,287 \times Wt] + (9,47 \times Ht^2) / 60 \times SCr$$

Umur = dalam tahun

Wt = bobot badan (kg)

Ht = tinggi badan (m)

SCr = kreatinin serum (mg/dl)

E. Perhitungan Penyesuaian Dosis

Setelah diperoleh nilai klirens kreatinin dengan menggunakan persamaan yang sesuai, maka baru dilakukan perhitungan untuk penyesuaian dosis obat. Penyesuaian dosis obat dilakukan terutama obat yang eksresinya melalui ginjal, obat yang bersifat toksik terhadap ginjal, maupun obat yang memiliki indeks terapi sempit yang eksresinya melalui ginjal.

Perhitungan Penyesuaian dosis obat dilakukan dengan menggunakan rumus Guisti-Hayton, dimana rumus ini menggunakan nilai fraksi obat yang di ekresikan dalam bentuk utuh (f_e). Sebagian besar angka nilai f_e ini telah diketahui dan ada dalam literatur.

Untuk penyesuaian dosis obat terlebih dahulu dihitung Rasio bersihan kreatinin pada ginjal normal dan ginjal yang fungsinya terganggu, dengan rumus sebagai berikut:

$$\frac{kU}{kN} = 1 - f_e \left(1 - \frac{ClCrU}{ClCrN} \right)$$

$\frac{kU}{kN}$ = rasio bersihan kreatinin ginjal yang fungsinya terganggu dengan ginjal normal

f_e = fraksi obat yang disekresikan dalam bentuk utuh

ClCrU = nilai klirens kreatinin pasien gangguan fungsi ginjal

ClCrN = nilai klirens kreatinin ginjal normal

Setelah diperoleh ratio bersihan kreatinin pada ginjal terganggu dengan ginjal normal, baru dilakukan perhitungan penyesuaian dosis dengan rumus :

$$DU = DN \times \frac{kU}{kN}$$

DU = dosis pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal

DN = dosis pada pasien dengan fungsi ginjal normal

Penyesuaian dosis juga dapat dilakukan dengan mengubah interval dalam pemberian obat dengan menggunakan rumus:

$$\frac{TU}{TN} = \frac{kU}{kN} \text{ atau}$$

$$TU = TN \times \frac{kU}{kN}$$

TU= interval untuk pasien dengan gangguan ginjal

TN= interval pada fungsi ginjal normal

F. Penyesuaian Dosis

Penyesuaian dosis pada pasien gagal ginjal dilakukan dengan tujuan agar terapi obat yang diberikan berjalan optimal dan agar ginjal pasien tidak mengalami beban yang berlebihan akibat peningkatan kadar obat dalam darah.

Pemberian *loading dose* pada pasien gagal ginjal kronik biasanya tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis. Pedoman pemberian obat pada pasien gagal ginjal biasanya menyarankan penyesuaian dosis dilakukan pada dosis pemeliharaan dengan cara: mengurangi dosis, memperpanjang interval perian obat, atau kombinasi keduanya. Pengurangan dosis obat dilakukan dengan cara mengurangi dosis obat yang diberikan dengan tetap mempertahankan interval pemberian obat. Metode ini bertujuan agar konsentrasi obat lebih konstan, namun resiko toksisitas lebih tinggi jika interval pemberian obat tidak cukup

untuk mengekresikan obat. Metode interval diperpanjang dengan dosis normal, memungkinkan untuk memberikan cukup waktu dalam mengekresikan obat sebelum pemberian dosis berikutnya. Memperpanjang interval pemberian obat memiliki risiko toksisitas yang lebih rendah, tetapi risiko yang lebih tinggi terhadap obat subterapeutik, terutama menjelang akhir interval pemberian obat. Selain perhitungan penyesuaian dosis obat diatas, ada pedoman yang merekomendasikan dosis individu pada gagal ginjal. Pedoman ini membagi berdasarkan 3 kategori GFR: kurang dari 10, 10-50 dan lebih dari 50 ml/min/1.73 m². Berikut contoh penyesuaian dosis obat:

1. Antihipertensi

Obat	Dosis Lazim	Penyesuaian dosis berdasarkan GFR (ml/min/1.73 m ²)		
		>50	10-50	<10
ACE inhibitor				
Benazepril	10 mg/hari	100%	50-70%	25%
Captopril	25 mg tiap 8 jam	100%	75%	50%
Enalapril	5-10 mg tiap 12 jam	100%	75-00%	50%
Fosinopril	10 mg/ hari	100%	100%	75-
Lisinopril	5-10 mg/hari	100%	50-75%	100%
Quinapril	10-20 mg/hari	100%	75-100%	25-50%
Ramipril	5-10 mg/hari	100%	50-75%	75%
				25-50%
Beta Blocker				
Acebutolol	400-600 mg 1-2 x sehari	100%	50%	30-50%
Atenolol	5-10 mg/ hari	100%	50%	25%
Bisoprolol	10 mg/ hari	100%	75%	50%
Nadolol	40-80 mg/hari	100%	50%	25%
Diuretik				
Amilorid	5 mg/hari	100%	50%	Hindari
Bumetanid	Tidak perlu penyesuaian dosis	-	-	-
Furosemid	Tidak perlu penyesuaian dosis	-	-	-
Metolazon	Tidak perlu penyesuaian dosis	-	-	-
Spironolakton	penyesuaian dosis	Tiap 6-12 jam	Tiap 12-24 jam	Hindari
Thiazid	Tidak perlu penyesuaian dosis	100%	100%	Hindar
Torsemid	penyesuaian dosis	-	-	-
Triamteren	50-100 mg/hari	100%	100%	Hindari
	25-50 mg/hari			
	Tidak perlu penyesuaian dosis			
	50-100 2x sehari			

2. Agen Hipoglikemik

Obat	Dosis Lazim	Pertimbangan Khusus
Acarbose	Maks : 50-100 mg 3 x sehari	Kurangnya data pada kreatinin serum besar dari 2 mg/dl, karena itu acarbose sebaiknya dihindari diberikan
Chlorpropamide	100-1500 mg/hari	Hindari pemberian pada pasien dengan GFR kurang dari 50 ml/min meningkatkan risiko hipoglikemia
Glipizide	5 mg/hari	Penyesuaian dosis tidak diperlukan pada pasien gangguan fungsi ginjal
Glyburid	2,5-5 mg/hari	50% metabolit aktif di ekresikan melalui ginjal, berpotensi untuk hipoglikemia berat, tidak direkomendasikan pada pasien dengan klirens kreatinin kurang dari 50 ml/min
Metformin Metformin (XR)	500 mg 2xsehari 500 mg/hari	Hindari pemberian jika creatinine level tinggi dari 1,5 mg/dl

3. Agen Antimikroba

Obat	Dosis Lazim	Penyesuaian dosis berdasarkan GFR (ml/min/1.73 m ²)		
		>50	10-50	<10
Antijamur Flukonazol Itrakonazol Ketokonazol mikonazol	200-400 mg/24 jam 100-200 mg/12 jam Tidak perlu penyesuaian dosis Tidak perlu penyesuaian dosis	100% 100% 100% 100%	50% 100% - -	50% 50% - -
Anti Virus Acyclovir (oral) Valacyclovir	200-800/ 4-12 jam 500 mg/12 jam sampai 1000 mg/ 8 jam	100% 100%	100% 100 % tiap 12-24 jam	200 mg/12 jam 500 mg/24 jam
Carbapenem Ertapenem Imipenem meropenem	1g /24 jam 0,25-1 g/6 jam 1-2 g /8 jam	100% 100% 100%	100% 50% 50%/12 jam	50% 25% 50%/24 jam
Cefalosporin Cefadroxil Cefepime Cefixime Ceftriaxone	0,5-1 g/12 jam 0,25-2 g/8-12 jam 200 mg/12 jam Tidak perlu penyesuaian dosis	100% 100% 100% -	Tiap 12-24 jam 50-100%/24 j 75% -	Tiap 36 jam 25-50%/24 j 50% -
Penisilin Amoxicilin Ampisilin	250-500mg/8 jam 0,25-2 g/ 6 jam	Tiap 8 j Tiap 6 j	Tiap 8-12 jam Tiap 6-12 jam	Tiap 24 jam Tiap 12-24 jam
Quinolon Ciprofloksacin Levofloksacin	400 mg IV/ 500-750 mg oral/12 jam 250-750 mg/24 jam	100% 100%	50-75% 500-750mg dosis awal, kemudian 250-750 mg/24-48 jam	50% 500 mg dosis awal, 250-750 mg/ 48jam

Statin

Obat	Dosis Lazim	Pertimbangan Khusus
Atorvastatin	10 mg/hari, maks 80 mg/hari	Tidak perlu penyesuaian dosis
Fluvastatin	20-80 mg/haari 80 mg/hari (XR)	50% dosis dikurangi pada pasien dengan GFR < 30 ml/min/1,73 m ²
Lovastatin	20-40 mg/hari, maks 80 mg/hari	Gunakan dengan hati-hati pada pasien dengan GFR < 30 ml/min/1,73 m ²
Pravastatin	10-20 mg/hari, maks 40 mg/hari	Dosis awal tidak boleh lebih dari 10 mg/hari pada pasien dengan GFR < 30 ml/min/1,73 m ²
Rosuvastatin	5-40 mg/hari	Rekomendasi dosis awal 5 mg/hari tidak lebih dari 10 mg/dl pada pasien dengan GFR < 30 ml/min/1,73 m ²
Simvastatin	10-20 mg/hari, maks 80 mg/hari	Rekomendai dosis awal 5 mg/hari pada pasien dengan GFR < 30 ml/min/1,73 m ²

DAFTAR PUSTAKA

- Alahdal AM, Elberry AA. Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment. *Saudi Pharm J.* 2012 Jul;20(3):217-20. doi: 10.1016/j.jsps.2011.12.005. Epub 2011 Dec 24. PMID: 23960796; PMCID: PMC3745053.
- Doogue MP, Polasek TM. Drug dosing in renal disease. *Clin Biochem Rev.* 2011 May;32(2):69-73. PMID: 21611079; PMCID: PMC3100283.
- Lucida, H., Trisnawati, R., & Suardi, M. (2011). Analisis Aspek Farmakokinetika Klinik Pasien Gagal Ginjal Pada IRNA Penyakit Dalam RSUP DR. M. DJAMIL PADANG. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi*, 16(2), 144-155.
- Matzke, G. R., Aronoff, G. R., Atkinson Jr, A. J., Bennett, W. M., Decker, B. S., Eckardt, K. U., ... & Murray, P. (2011). Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 80(11), 1122-1137.
- Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician.* 2007 May 15;75(10):1487-96. PMID: 17555141.
- Stefani M, Singer RF, Roberts DM. How to adjust drug doses in chronic kidney disease. *Aust Prescr.* 2019 Oct;42(5):163-167. doi: 10.18773/austprescr.2019.054. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31631931; PMCID: PMC6787303.
- Veryanti, P., & Meiliana, M. (2019). Evaluasi Kesesuaian Dosis Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik. *Sainstech Farma: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 11(1), 12-17. <https://doi.org/https://doi.org/10.37277/sfj.v11i1.406>

BIODATA PENULIS



Yuliana Arsil, M.Farm, Apt lahir di Pekanbaru, pada 04 Desember 1985 . Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi, S2 Farmasi dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Riau.

BAB 12

Produk-Produk Obat Pelepasan Terkendali

Joseph Billi, M. Farm

A. Pendahuluan

Sistem penghantaran obat adalah metode pemberian obat untuk menghasilkan efek terapeutik pada target yang diinginkan. Hal ini melibatkan modifikasi profil pelepasan, penyerapan, distribusi, dan ekskresi obat untuk meningkatkan efek obat dan keamanannya. Saat ini, seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi, sistem penghantaran obat berkembang dari sistem penghantaran tradisional menjadi sistem pelepasan terkontrol/terkendali (Shargel & Yu, 2016).

Pelepasan terkontrol/terkendali adalah sistem penghantaran obat yang mempertahankan pelepasan obat yang cukup dan diinginkan dalam jangka waktu yang lama. Matriks polimer hidrofilik sering digunakan untuk memformulasi bentuk sediaan terkontrol/terkendali. Pelepasan terkendali bertujuan untuk mengontrol pelepasan dan disolusi obat sehingga konsentrasi obat dalam darah terjaga dan meningkatkan keamanan asupan obat (Astri et al., 2022).

B. Pelepasan Terkendali Obat

1. Pengertian Pelepasan Obat Terkendali

Pelepasan terkendali adalah sistem penghantaran obat yang mempertahankan pelepasan obat yang cukup dan diinginkan dalam jangka waktu yang lama. Matriks polimer hidrofilik sering digunakan untuk memformulasi bentuk sediaan terkontrol. Peran sistem penghantaran obat yang ideal adalah mengantarkan jumlah obat yang tepat secara

berkala ke tempat kerja yang tepat dan mempertahankan kisaran terapeutik obat dalam plasma.

Sistem penghantaran obat lepas cepat tidak memiliki beberapa keuntungan seperti pemeliharaan dosis, pengendalian laju pelepasan, dan lokasi target. Pemberian obat yang dikontrol secara oral mempunyai beberapa keuntungan potensial, yaitu pengendalian laju pelepasan dan pemeliharaan dosis dalam plasma. Formulasi obat pelepasan terkendali mengandung semacam polimer pembengkakan dan/atau lilin yang mengontrol laju pelepasan. Diketahui juga menggunakan sistem reservoir untuk mengontrol laju aliran. Sistem pelepasan obat terkendali menggunakan mekanisme berbeda untuk mengendalikan laju pelepasan obat.

2. Keuntungan Pelepasan Terkendali Obat

Dibandingkan dengan formulasi sediaan konvensional, sistem pelepasan obat terkontrol memiliki beberapa kelebihan yaitu :

- a. Kadar obat terapeutik dalam darah yang berkelanjutan
Obat pelepasan berkelanjutan menawarkan beberapa keuntungan penting dibandingkan bentuk sediaan tradisional dari obat yang sama dengan mengoptimalkan sifat biofarmasi, farmakokinetik, dan farmakodinamik obat tersebut. Pelepasan berkelanjutan memungkinkan tingkat obat terapeutik berkelanjutan dalam darah. Konsentrasi darah yang berkelanjutan memastikan respons klinis pasien yang berkelanjutan dan konsisten. Selain itu, dengan tingkat konsumsi obat yang konstan, konsentrasi darah tidak berfluktuasi antara nilai maksimum dan minimum dibandingkan dengan beberapa dosis obat pelepasan cepat.
- b. Meningkatkan kepatuhan pasien
Manfaat lainnya adalah peningkatan kepatuhan pasien. Sebab, tidak perlu pemberian berulang dan lebih mudah pemberian dosis tambahan. Hal ini memungkinkan frekuensi pemberian dosis dikurangi hingga dosis sekali

sehari cukup untuk pengobatan dengan konsentrasi plasma yang konsisten, mencapai kemanjuran obat maksimum sekaligus mengurangi efek samping lokal dan sistemik. Gejala dapat disembuhkan atau dikendalikan dalam waktu sesingkat mungkin dengan obat-obatan sesedikit mungkin. Sehingga memastikan kepatuhan pasien. Misalnya, jika pasien hanya perlu minum obat sekali sehari, maka tidak perlu mengingat untuk minum obat tambahan pada waktu-waktu tertentu dalam sehari. Selain itu, karena interval pemberian dosis yang lama, tidur pasien tidak terganggu karena mengonsumsi obat lain. Konsentrasi obat terapeutik diperpanjang sehingga pada saat pasien bangun, konsentrasi obat terapeutik sudah hilang.

- c. Pengurangan efek samping yang merugikan dan peningkatan tolerabilitas

Kadar obat dalam plasma dipertahankan dalam dalam jendela sempit tanpa puncak tajam dan dengan AUC kurva konsentrasi-versus-waktu plasma setara dengan AUC dari beberapa dosis dengan bentuk sediaan pelepasan segera. Karena konsentrasi obat terkontrol dengan baik dalam jendela terapeutik dan aman, kemungkinan efek samping dapat dikurangi secara signifikan karena tidak adanya kadar obat dalam plasma yang lebih tinggi dari tingkat toksik. Sementara itu, tolerabilitas obat dapat ditingkatkan karena tidak ada obat yang berada di bawah tingkat efektif minimum.

- d. Pengurangan biaya perawatan kesehatan

Pasien juga dapat memperoleh manfaat ekonomi dari penggunaan obat pelepasan jangka panjang. Harga satu dosis obat lepas lambat mungkin lebih murah dibandingkan dosis ekuivalen obat yang diberikan beberapa kali sehari dalam tablet lepas segera. Bagi pasien yang memerlukan asuhan keperawatan, waktu perawatan yang diperlukan untuk pemberian obat

berkurang jika pasien hanya diberikan satu obat per hari.

C. Kekurangan Pelepasan Terkendali Obat

Selain kelebihanannya, penggunaan obat pelepasan terkendali juga mempunyai beberapa kekurangan, seperti berikut ini:

1. Dosis dumping

Dosis dumping dapat diartikan pada pelepasan obat yang melebihi laju obat yang diharapkan atau pada laju yang lebih besar dari jumlah normal obat per interval pemberian dosis, sehingga berpotensi meningkatkan kadar plasma. Dosis dumping adalah fenomena dimana sejumlah besar obat dalam formulasi pelepasan terkontrol dilepaskan dengan cepat, sehingga berpotensi menyebabkan sejumlah obat toksik memasuki sirkulasi sistemik (Kaur et al., 2018). Selain itu, dumping dosis telah terbukti berakibat fatal bagi obat-obatan yang manjur dengan indeks terapeutik yang sempit. Dosis dumping dapat menyebabkan penyakit yang parah pada pasien, terutama pada obat dengan indeks terapeutik yang sempit.

2. Kurangnya fleksibilitas dalam penyesuaian dosis yang akurat

Jika pasien mengalami reaksi obat yang merugikan atau secara tidak sengaja mengalami keracunan, obat dengan pelepasan terkontrol akan lebih sulit dikeluarkan dari tubuh. Bentuk sediaan konvensional lebih mudah untuk penyesuaian dosis, misalnya dengan membagi tablet menjadi dua.

3. Kecil kemungkinannya untuk dosis tinggi

Obat lepas lambat yang diberikan secara oral dapat memiliki penyerapan obat yang tidak teratur atau bervariasi karena berbagai interaksi obat dengan isi saluran cerna dan perubahan motilitas saluran cerna. Formulasi obat pelepasan berkelanjutan mungkin tidak praktis untuk obat yang biasanya diberikan dalam dosis tunggal yang besar (misalnya 500 mg) dalam bentuk sediaan

konvensional. Karena obat lepas lambat mungkin mengandung dua dosis atau lebih dalam waktu singkat, ukuran obat lepas lambat mungkin harus sangat besar, terlalu besar agar pasien mudah menelannya.

Selain kelemahan-kelemahan yang disebutkan di atas, permasalahan lain juga menimbulkan tantangan, seperti peningkatan kemungkinan emisi first-pass dan penurunan korelasi IVIVC. Misalnya, dalam kasus produk pelepasan berkelanjutan atau obat salut enterik, ada dua masalah potensial yang dapat timbul jika lapisan enterik diformulasikan dengan buruk. Pertama, lapisan lambung bisa rusak, mengakibatkan pelepasan obat lebih awal, yang bisa menyebabkan peradangan pada lapisan lambung. Kedua, lapisan enterik mungkin tidak larut pada tempatnya, yang dapat menyebabkan tablet hilang dari tubuh sebelum obat dilepaskan, sehingga mengakibatkan penyerapan tidak sempurna (Wilson et al., 2013) (Pati et al., 2020).

D. Kinetika Sediaan Pelepasan Terkendali

Jumlah obat yang diperlukan dalam bentuk sediaan pelepasan terkendali untuk menghasilkan kadar obat dalam tubuh ditentukan oleh farmakokinetik obat, konsentrasi terapeutik obat yang diinginkan, dan durasi kerja yang diharapkan. Umumnya, dosis total yang dibutuhkan (D_{tot}) adalah jumlah dari dosis pemeliharaan (D_m) dan dosis pelepasan awal (D_I) yang memberikan tingkat terapeutik dalam darah.

$$D_{tot} = D_I + D_m \quad (1)$$

Dalam praktiknya, D_m (mg) dilepaskan selama periode waktu tertentu dan sama dengan produk dari t_d (waktu pelepasan obat) dan laju orde nol k_r^0 (mg/jam). Oleh karena itu persamaan 1 dapat dituliskan

$$D_{tot} = D_I + k_r^0 t_d \quad (2)$$

Idealnya, dosis pemeliharaan (D_m) dilepaskan setelah D_I menghasilkan kadar darah yang sama dengan kadar obat terapeutik (C_p). Namun, karena keterbatasan formulasi, D_m

sebenarnya mulai dilepaskan pada $t = 0$. Oleh karena itu, D_I dapat dikurangi dari jumlah yang dihitung untuk menghindari "topping".

$$D_{tot} = D_I - k_r^0 t_d + k_r^0 t_d \quad (3)$$

Persamaan 3 menggambarkan dosis total obat yang dibutuhkan, dengan t_p mewakili waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat puncak setelah dosis awal. Untuk obat yang mengikuti model satu kompartemen terbuka, laju eliminasi (R) yang diperlukan untuk mempertahankan obat pada tingkat terapeutik (C_p) adalah

$$R = k V_D C_p \quad (4)$$

di mana k_r^0 harus sama dengan R untuk memberikan tingkat obat yang stabil dalam darah. Persamaan 4 memberikan perkiraan laju pelepasan k_r^0 yang diperlukan dalam formulasi. Persamaan 4 juga dapat ditulis sebagai berikut:

$$R = C_p Cl_T \quad (5)$$

dimana Cl_T adalah pembersihan obat. Dalam merancang produk pelepasan yang diperpanjang, D_I akan menjadi dosis pemuatan yang akan meningkatkan konsentrasi obat dalam tubuh menjadi C_p , dan dosis total yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik dalam tubuh adalah

$$D_{tot} = D_I + C_p Cl_T \tau \quad (6)$$

Untuk sebagian besar produk obat lepas lambat, tidak ada dosis muatan bawaan (yaitu $D_I = 0$). Dosis yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik selama τ jam adalah

$$D_0 = C_p \tau Cl_T \quad (7)$$

τ adalah interval pemberian dosis.

E. Jenis-jenis obat pelepasan terkendali

Industri farmasi telah mengembangkan produk obat pelepasan termodifikasi yang lebih baru dengan kecepatan yang sangat pesat. Banyak dari produk obat pelepasan termodifikasi ini memiliki sistem penghantaran obat yang dipatenkan.

1. Produk obat oral, contohnya seperti diltiazem HCl pelepasan diperpanjang dengan dosis sekali sehari,

pelepasan tertunda natrium diklofenak dibuat menjadi tablet salut enterik untuk pengiriman obat ke usus kecil, mesalamine pelepasan diperlambat dibuat untuk pelepasan obat terjadi di ileum, fentanil sitrat transmukosa oral (fentanyl citrate adalah dalam bentuk permen gula rasa yang larut perlahan di mulut), ondansetron (Film ini ditempatkan di atas lidah kemudian akan larut dalam 4 hingga 20 detik), aripiprazole (ODT ditempatkan di lidah kemudian tablet akan disintegrasikan terjadi dengan cepat dalam air liur).

2. Sistem pengiriman obat transdermal contohnya clonidine sistem transdermal (Clonidine TTS diterapkan setiap 7 hari untuk kulit utuh di lengan atas atau dada).
3. Pengiriman obat mata contohnya pilocarpine pelepasan terkontrol (Sisipan berbentuk elips yang dirancang untuk pelepasan pilocarpine secara terus menerus setelah penempatan di cul-de-sac mata).
4. Pengiriman obat intravaginal contohnya Sisipan vagina dinoprostone (Kantong hidrogel yang mengandung prostaglandin dalam sistem pengambilan poliester).
5. Pengiriman obat parenteral contohnya suntikan depot (Mikrosfer terliofilisasi yang mengandung leuprolida asetat untuk suspensi depot).
6. Sistem pengiriman yang ditargetkan contohnya Suntikan liposom daunorubicin sitrat (Persiapan liposom untuk memaksimalkan selektivitas daunorubisin untuk tumor padat in situ).
7. Implan contohnya Polifeprosan 20 dengan implan carmustine (wafer Gliadel), implan dirancang untuk memasukkan carmustine langsung ke dalam rongga bedah ketika tumor otak direseksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Astri, R., Sukarjadi, Kusuma, P., & Ambarwati, N. (2022). SISTEM PENGHANTARAN OBAT. In *Elementary Education in India: Progress towards UEE, DISE 2010 - 11*. <http://www.dise.in/downloads/publications/publications%20202010-11/flash%20statistics-2010-11.pdf>
- Kaur, G., Grewal, J., Jyoti, K., Jain, U. K., Chandra, R., & Madan, J. (2018). Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status. In *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813689-8.00015-X>
- Pati, N. B., Velivela, S., Mayasa, V., & Babu Ravinda, B. (2020). Formulation and Evaluation of Delayed Release Enteric Coated Tablets of Tenatoprazole, by Optimizing the Polymers. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 2020(1), 6.
- Shargel, L., & Yu, A. B. C. (2016). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* (Seventh).
- Wilson, B., Babubhai, P. P., Sajeev, M. S., Jenita, J. L., & Priyadarshini, S. R. B. (2013). Sustained release enteric coated tablets of pantoprazole: Formulation, in vitro and in vivo evaluation. *Acta Pharmaceutica*, 63(1), 131-140. <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0002>

BIODATA PENULIS



Joseph Billi, S. Farm., M.Farm lahir di Palangka Raya, pada 13 Juli 1994. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Borneo Cendekia Medika Pangkalan Bun.

BAB 13

Hubungan Antara Parameter Farmakokinetika dan Respons Farmakokinetika

Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm.

A. Pendahuluan

Parameter farmakokinetika merupakan suatu besaran matematika hasil derivasi model farmakokinetika melalui pengukuran kadar obat atau metabolitnya pada cairan tubuh. Parameter farmakokinetika terdiri dari dua, yaitu parameter farmakokinetika primer dan parameter farmakokinetika sekunder (Herdwiani et al., 2016).

Parameter primer adalah parameter farmakokinetika yang dipengaruhi oleh kondisi pasien dan tidak saling bergantung (independent), sedangkan parameter sekunder adalah parameter farmakokinetika yang dipengaruhi oleh parameter primer. Parameter farmakokinetika primer terdiri dari volume distribusi (V_d), kecepatan absorpsi (K_a), ketersediaan hayati atau bioavailabilitas (F), dan klirens (renal/ Cl_r atau hepatic/ Cl_h). Parameter farmakokinetika sekunder terdiri dari konstanta kecepatan eliminasi (k) dan waktu paruh ($T_{1/2}$) (Herdwiani et al., 2016). Hubungan antara parameter farmakokinetika primer, sekunder dan faktor biologis dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hubungan Parameter Farmakokinetika Primer, Sekunder dan Faktor Biologis (Herdwiani et al., 2016)

Parameter	Faktor Biologis	Persamaan (Turunan dari Parameter Primer)
Ka	Waktu pengosongan lambung, motilitas usus, kecepatan aliran darah pada tempat absorpsi	-
F	Kecepatan pengosongan lambung, sekresi asam lambung, enzim dan motilitas usus	-
Vd	Ikatan obat-protein plasma/jaringan, koefisien partisi lemak-air, ukuran dan komposisi tubuh	-
Cl hepatic	Aliran darah hepatic, ikatan obat-darah, metabolisme hepatic	-
Cl renal	Aliran darah renal, ikatan obat-darah, sekresi aktif dan reabsorpsi tubulus ginjal, aliran urin dan laju filtrasi glomerulus	-
K	-	Cl/Vd
T _{1/2}	-	0,693. Vd/Cl
F _{el}	-	Cl _r /Cl
AUC	-	Dosis/Cl
C _{ss}	-	F.Dosis/Cl.t

B. Kecepatan Absorpsi (Ka)

1. Absorpsi Oral

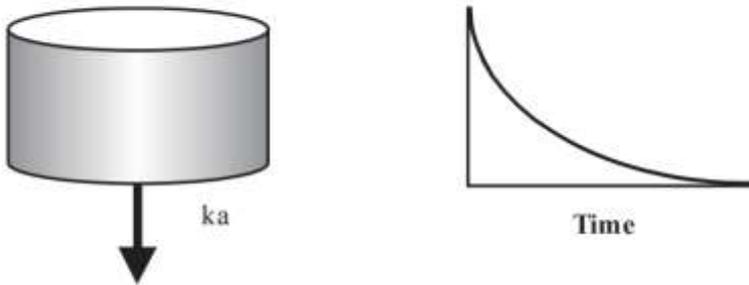
Obat lebih sering diberikan dalam rute ekstravaskular (oral, bukal, sublingual dan lain sebagainya) dibandingkan rute intravaskular, dan dimaksudkan untuk bekerja secara sistemik. Absorpsi sistemik dari gastrointestinal dapat menggambarkan banyak sumber variabilitas pemberian ekstravaskular pada umumnya (Derendorf & Schmidt, 2020; Tozer & Rowland, 2007).

Absorpsi obat oral sering mendekati kinetika orde pertama, terutama dalam bentuk sediaan larutan. Pada kondisi ini absorpsi obat ditandai dengan suatu tetapan laju

absorpsi atau kecepatan absorpsi K_a . Tetapan laju absorpsi (K_a) adalah suatu laju fraksional absorpsi obat dibandingkan dengan jumlah obat yang diberikan. K_a orde pertama tidak berubah bersamaan dengan waktu (Derendorf & Schmidt, 2020; Tozer & Rowland, 2007). Waktu paruh absorpsi ($t_{1/2, a}$) dihubungkan dengan kecepatan absorpsi (K_a) melalui persamaan:

$$t_{1/2,a} = \frac{0,693}{K_a}$$

Kecepatan absorpsi obat orde pertama dapat digambarkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Ilustrasi yang menggambarkan absorpsi sistemik orde pertama (Derendorf & Schmidt, 2020).

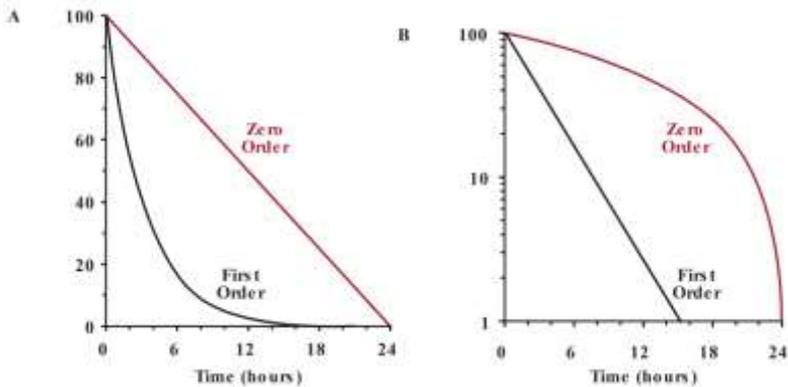
Untuk menghitung laju absorpsi, jika menganggap bahwa absorpsi berlangsung melalui proses kinetika orde pertama:

$$\text{Laju absorpsi} = \text{Kecepatan absorpsi } (K_a) \cdot \text{jumlah obat yang tersisa untuk diabsorpsi } (A_a)$$

Peningkatan dan penurunan obat di dalam tubuh digambarkan dalam persamaan berikut:

$$\text{Laju perubahan obat dalam tubuh} = K_a \cdot A_a \text{ (laju absorpsi)} - K_e \cdot A \text{ (laju eliminasi)}$$

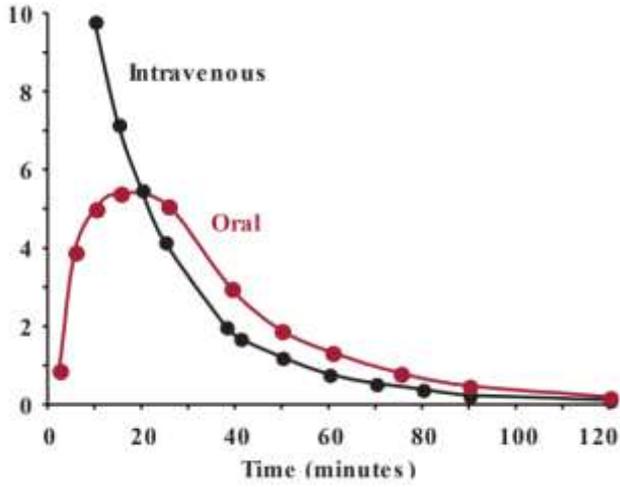
Beberapa obat diabsorpsi dengan kecepatan yang konstan. Kinetika absorpsinya mengikuti kinetika absorpsi orde nol. Perbedaan antara kinetika orde nol dan orde pertama dapat dilihat pada Gambar 17.2.



Gambar 2. Perbandingan proses absorpsi orde nol dan orde pertama (Derendorf & Schmidt, 2020)

2. Perbandingan rute ekstravaskular dan intravaskular

Konsentrasi plasma puncak setelah pemberian ekstravaskular lebih rendah dari pemberian awal dosis intravena yang setara. Pada waktu dimana kadar mencapai puncak dalam plasma, sebagian dosis sudah dieliminasi, dan sebagiannya berada dalam tempat absorpsi. Sementara dosis intravena lebih cepat berada di dalam darah. Proses ini dapat dilihat pada Gambar 17.3 (Derendorf & Schmidt, 2020).



Gambar 3. Perbandingan absorpsi ekstra-intravaskular

C. Volume Distribusi (Vd)

Konsentrasi obat dalam plasma darah atau jaringan bergantung pada jumlah obat yang diabsorpsi dan volume distribusi. Vd digambarkan dalam persamaan berikut (Derendorf & Schmidt, 2020; Loftsson, 2015; Shargel & Yu, 2016; Southwood et al., 2018):

$$Volume\ distribusi\ (Vd) = \frac{dosis\ obat\ yang\ diberikan}{konsentrasi\ obat\ dalam\ plasma\ darah}$$

Volume distribusi digunakan dalam model farmakokinetika untuk memperkirakan seberapa besar obat didistribusikan ke dalam tubuh. Vd tidak mewakili volume anatomis tubuh, dan tidak dapat menunjukkan tempat obat terdistribusi. Tetapi Vd dapat menggambarkan keseimbangan kadar obat di dalam tubuh.

Volume distribusi besar menunjukkan bahwa obat terdistribusi luas ke dalam jaringan dan cairan tubuh. Sebaliknya, volume distribusi yang kecil menunjukkan terbatasnya distribusi obat (Derendorf & Schmidt, 2020; Loftsson, 2015; Shargel & Yu, 2016; Southwood et al., 2018).

D. Bioavailabilitas (F)

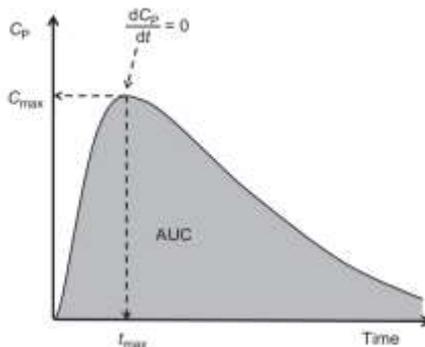
Bioavailabilitas atau ketersediaan hayati (F) adalah parameter farmakokinetika yang menggambarkan seberapa besar dosis obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk aktifnya. Bioavailabilitas tergantung pada besarnya disolusi obat, permeabilitas dan *first pass effect* (Herdwiani et al., 2016). Secara sederhana bioavailabilitas dapat digambarkan dalam persamaan berikut (Southwood et al., 2018):

$$F = \frac{\text{jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik}}{\text{dosis obat}}$$

Obat yang diberikan dengan rute injeksi intravena, $F = 1$, karena obat langsung mencapai sirkulasi sistemik tanpa melalui fase absorpsi. Sedangkan yang diberikan melalui rute oral, $F < 1$, dan besarnya bergantung pada jumlah obat yang dapat menembus membran dan *first pass effect* di usus maupun di hati (Herdwiani et al., 2016).

E. Area di bawah kurva (Area under the curve/ AUC).

Area di bawah kurva adalah parameter farmakokinetika yang menggambarkan jumlah obat yang diabsorpsi dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik (Gambar 17.4) (Herdwiani et al., 2016).



Gambar 4. Grafik yang menggambarkan hubungan antara konsentrasi plasma vs waktu. Area yang diberi warna abu-abu adalah AUC (Loftsson, 2015).

Besarnya bioavailabilitas (F) obat oral dapat digambarkan oleh AUC (Gambar 4) dan dapat dihitung dengan membandingkan dengan AUC pada pemberian i.v. Persamaan tersebut sebagai berikut (Herdwiani et al., 2016):

$$F_{oral} = \frac{(Dosis\ i.v.) \cdot (AUC\ oral)}{(Dosis\ oral) \cdot (AUC\ i.v)}$$

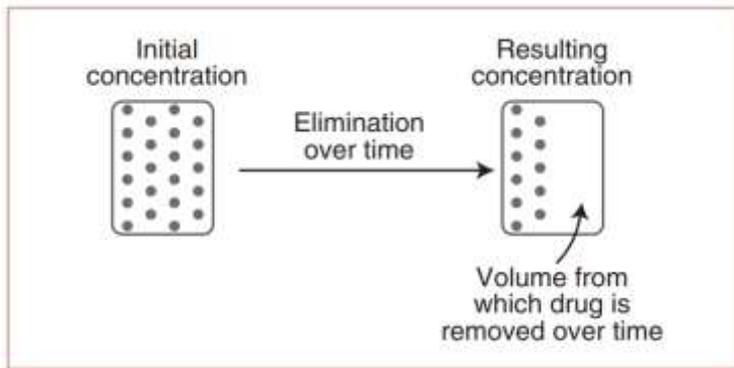
F. Waktu Paruh Eliminasi ($T_{1/2}$)

Waktu paruh eliminasi ($T_{1/2}$) adalah waktu dimana kadar obat dalam plasma darah pada fase eliminasi berkurang separuhnya. Waktu paruh adalah parameter farmakokinetika yang penting untuk menentukan interval dosis, sedangkan volume distribusi dan klirens digunakan untuk menentukan besarnya dosis (Herdwiani et al., 2016).

Waktu paruh eliminasi merupakan bilangan konstan, dan tidak tergantung pada cara pemberian, interval pemberian dan dosis obat. $T_{1/2}$ eliminasi tergantung pada klirens dan volume distribusi. $T_{1/2}$ eliminasi bisa berubah akibat adanya penyakit, akibat usia, atau interaksi obat yang merubah klirens dan volume distribusi (Herdwiani et al., 2016).

G. Klirens/ Bersihan (Cl)

Klirens (Cl) merupakan parameter farmakokinetika yang menggambarkan volume darah yang dibersihkan dari obat persatuan waktu (ml/menit). Klirens dapat digambarkan sebagai berikut (Gambar 5).



Gambar 5. Gambaran klirens obat (Southwood et al., 2018)

Obat dapat dieliminasi dari tubuh melalui berbagai mekanisme, jalur atau organ termasuk metabolisme di hati dan ekskresi ginjal serta empedu. Klirens total suatu obat merupakan penjumlahan seluruh klirens obat yang dihasilkan oleh berbagai mekanisme. Persamaan berikut menggambarkan klirens total yang terjadi pada suatu obat (Southwood et al., 2018).

$$Cl_{total} = Cl_{renal} + Cl_{hepatik} + Cl_{sistem\ biliar} + Cl_{lain}$$

DAFTAR PUSTAKA

- Derendorf, H., & Schmidt, S. (2020). *Rowland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications* (5th ed.). Wolters Kluwer.
- Herdwiani, W., Perianginangin, J. M., & Dewi, L. V. I. (2016). *Buku Ajar Farmakokinetik Klinik*. Trans Info Media.
- Loftsson, T. (2015). *Essential Pharmacokinetics: A Primer for Pharmaceutical Scientists*. Academic Press.
- Shargel, L., & Yu, A. B. C. (2016). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* (7th ed.). McGraw-Hill Education.
- Southwood, R. L., Fleming, V. H., & Hucaby, G. (2018). *Concepts in Clinical Pharmacokinetics* (7th ed.). ASHP Publication.
- Tozer, T. N., & Rowland, M. (2007). *Farmakokinetika & Farmakodinamika: Dasar Kuantitatif Terapi Obat* (A. H. Hadinata, Ed.). Penerbit Buku Kedokteran EGC.

BIODATA PENULIS



Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm., lahir di Manado, pada 04 Desember 1983. Menyelesaikan pendidikan pada Sekolah Menengah Farmasi Depkes Manado (2001), Prodi DIII Farmasi di Poltekkes Depkes Manado (2005), S1 Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar (2009) dan S2 Ilmu Farmasi, peminatan Farmakologi pada Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Bandung (2018). Sampai saat ini penulis aktif mengajar pada Prodi DIII Farmasi, Prodi DIII Kesehatan Gigi dan Prodi S.Tr. Gizi dan Dietetika Politeknik Kesehatan Kemenkes Manado.



PT MEDIA PUSTAKA INDO
Jl. Merdeka RT4/RW2
Binangun, Kab. Cilacap, Provinsi Jawa Tengah
No hp. 0838 6333 3823
Website: www.mediapustakaindo.com
E-mail: mediapustakaindo@gmail.com

ISBN 978-623-8422-91-3

