

EDITOR

Prof. Dr. Ruslin. M.Si

Dr. apt. Asriullah Jabbar, S.Si., M.PH



FARMAKOKINETIKA

Salman | Firawati | Deni setiawan | Nuradi | Muzayyidah | Samsidar Usman
Rima Parwati Sari | Linggom Kurniaty | Rani Ardiani | Girly Risma Firsty
Deniyati | Fika Nuzul Ramadhani | Monik Krisnawati | Nidaul hasanah
Rozi Abdullah | Rahmadhani Tyas Angganawati

FARMAKOKINETIKA

Buku **FARMAKOKINETIKA** ini terdiri dari 16 Bab yang menjelaskan secara terstruktur hal-hal yang terkait:

Bab 1 Dasar-Dasar Ilmu Farmakokinetik

Bab 2 Fase Biofarmasetika, Farmakodinamik dan Farmakokinetik

Bab 3 Parameter Farmakokinetik. Volume Distribusi

Bab 4 Membran Biologis dan Mekanisme Absorpsi

Bab 5 Absorpsi Obat dalam Tubuh

Bab 6 Distribusi Obat dalam Tubuh

Bab 7 Metabolisme Obat dalam Tubuh

Bab 8 Ekskresi Obat dalam Tubuh

Bab 9 Model Kompartemen dan Kinetika Obat

Bab 10 Regimen Dosis Baru pada Berbagai Rute Pemberian Obat

Bab 11 Farmakokinetika Non Linear

Bab 12 Reaksi Orde Nol dan Reaksi Orde Satu

Bab 13 Regimen Dosis dan Faktor yang Mempengaruhinya

Bab 14 Profil Farmakokinetik Berdasarkan Rute Pemberian Obat

Bab 15 Menghitung Perubahan Dosis Sesuai Rute

Bab 16. Penyesuaian Dosis pada Pasien dengan Kondisi Khusus



eureka
media aksara

Anggota IKAPI
No. 225/JTE/2021

☎ 0858 5343 1992
✉ eurekaediaaksara@gmail.com
📍 Jl. Banjaran RT.20 RW.10
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-623-120-432-5



9 786231 204325

FARMAKOKINETIKA

Salman, S.Si., M. Farm
apt. Firawati, S.Si.,M.Si
Deni setiawan, M.Clin.Pharm
Nuradi, S.Si., M.Kes
apt. Muzayyidah, S.Farm., M.Si
Samsidar Usman S.Farm.,M.Kes
Prof. Dr. Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO
dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK
apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si
Girly Risma Firsty, S.Farm., M.Farm
Deniyati S.Farm., M.Si
apt. Fika Nuzul Ramadhani, M.Sc
apt. Monik Krisnawati, M. Sc
apt. Nidaul hasanah, M. Clin. Pharm.
dr.Rozi Abdullah, MARS, Sp.FK
apt. Rahmadhani Tyas Angganawati, M.Farm.Klin



eureka
media aksara

PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

FARMAKOKINETIKA

Penulis : Salman, S.Si., M. Farm | apt. Firawati, S.Si.,M.Si
Deni setiawan, M.Clin.Pharm | Nuradi, S.Si.,
M.Kes | apt. Muzayyidah, S.Farm., M.Si |
Samsidar Usman S.Farm.,M.Kes | Prof. Dr.
Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO | dr.
Linggom Kurniaty, Sp.FK | apt. Rani Ardiani,
S.Farm., M.Si | Girly Risma Firsty, S.Farm.,
M.Farm | Deniyati S.Farm., M.Si | apt. Fika
Nuzul Ramadhani, M.Sc | apt. Monik
Krisnawati, M. Sc | apt. Nidaul hasanah, M.
Clin. Pharm. | dr.Rozi Abdullah, MARS, Sp.FK |
apt. Rahmadhani Tyas Angganawati,
M.Farm.Klin

Editor : Prof. Dr. Ruslin. M.Si
Dr. apt. Asriullah Jabbar, S.Si., M.PH

Desain Sampul : Ardyan Arya Hayuwaskita

Tata Letak : Eva Nur Safitri

ISBN : 978-623-120-432-5

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, MARET 2024**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2024

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Dengan penuh kerendahan hati, buku ini dibuka dengan rasa syukur kepada Allah Swt, sumber segala ilmu dan kebijaksanaan. Segala puji dan syukur kami panjatkan atas nikmat-Nya yang tiada terhingga. Di dalam keberagaman kehidupan, obat-obatan telah menjadi kunci penting dalam menjaga kesehatan dan meningkatkan kualitas hidup manusia. Namun, bagaimana obat bekerja di dalam tubuh, seberapa efisien mereka beredar, dan bagaimana tubuh kita mengolahnya menjadi pertanyaan-pertanyaan yang memerlukan jawaban mendalam. Inilah mengapa farmakokinetika, ilmu yang mempelajari perjalanan obat dalam tubuh manusia, menjadi esensial untuk dipahami.

Buku ini, "Farmakokinetika" hadir untuk mengajak pembaca dalam perjalanan eksplorasi yang mendalam terkait dengan bagaimana obat masuk, bergerak, dan akhirnya dikeluarkan oleh tubuh kita. Dari konsep dasar hingga aplikasi praktis, pembaca akan dihadapkan pada wawasan yang diperlukan untuk memahami bagaimana obat berinteraksi dengan sistem tubuh manusia.

Buku ini terdiri dari 16 Bab yang menjelaskan secara terstruktur hal-hal yang terkait:

- Bab 1 Dasar-Dasar Ilmu Farmakokinetik
- Bab 2 Fase Biofarmasetika, Farmakodinamik dan Farmakokinetik
- Bab 3 Parameter Farmakokinetik. Volume Distribusi
- Bab 4 Membran Biologis dan Mekanisme Absorpsi
- Bab 5 Absorpsi Obat dalam Tubuh
- Bab 6 Distribusi Obat dalam Tubuh
- Bab 7 Metabolisme Obat dalam Tubuh
- Bab 8 Ekskresi Obat dalam Tubuh
- Bab 9 Model Kompartemen dan Kinetika Obat
- Bab 10 Regimen Dosis Baru pada Berbagai Rute Pemberian Obat
- Bab 11 Farmakokinetika Non Linear
- Bab 12 Reaksi Orde Nol dan Reaksi Orde Satu
- Bab 13 Regimen Dosis dan Faktor yang Mempengaruhinya
- Bab 14 Profil Farmakokinetik Berdasarkan Rute Pemberian Obat
- Bab 15 Menghitung Perubahan Dosis Sesuai Rute

Bab 16. Penyesuaian Dosis pada Pasien dengan Kondisi Khusus

Farmakokinetika merupakan cabang ilmu farmakologi yang memusatkan perhatian pada bagaimana tubuh manusia berinteraksi dengan obat, mulai dari saat obat masuk ke dalam tubuh hingga dikeluarkan melalui berbagai proses metabolik dan eliminasi. Pengetahuan mendalam tentang farmakokinetika sangat penting dalam merancang dosis obat yang tepat, memahami potensi efek samping, dan mengoptimalkan manfaat terapeutik.

Dalam buku ini, kita akan menelusuri konsep-konsep dasar farmakokinetika, termasuk absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat. Pembahasan akan dilengkapi dengan contoh kasus nyata, studi penelitian terbaru, dan aplikasi praktis untuk memberikan pemahaman yang komprehensif kepada pembaca.

Semoga buku ini menjadi panduan yang memikat dan bermanfaat bagi para mahasiswa, profesional kesehatan, serta siapa saja yang tertarik untuk mengeksplorasi dunia farmakokinetika. Selamat membaca, dan mari kita bersama-sama menyusuri rahasia perjalanan obat di dalam tubuh manusia!

Penulis menyadari bahwa terdapat banyak kekurangan dalam penulisan buku ini maka itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca demi kesempurnaan edisi berikutnya.

Terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan dalam perjalanan pembuatan buku ini.

Medan, 15 Februari 2024,

Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
BAB 1 DASAR-DASAR ILMU FARMAKOKINETIK	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Pengertian Farmakokinetik.....	2
C. Fase Farmakokinetik.....	7
D. Model Farmakokinetik.....	11
E. Konsep Kompartemen Dalam Farmakokinetik.....	12
F. Orde dari Proses ADME.....	19
G. Konsep matematika dalam Farmakokinetik.....	20
H. Penerapan Prinsip Farmakokinetik dalam Bidang Biomedis.....	25
DAFTAR PUSTAKA.....	29
BAB 2 FASE BIOFARMASETIKA, FARMAKOKINETIKA, DAN FARMAKODINAMIKA	31
A. Pendahuluan.....	31
B. Fase Biofarmasetika.....	31
C. Fase Farmakokinetika.....	35
D. Fase Farmakodinamika.....	39
DAFTAR PUSTAKA.....	41
BAB 3 VOLUME DISTRIBUSI	42
A. Pendahuluan.....	42
B. Waktu Paruh Dan Volume Distribusi.....	45
C. Ciri Obat yang Mempengaruhi Volume Distribusi.....	46
D. Dosis Muatan (Loading dose) Suatu Obat.....	49
E. Faktor Yang Mempengaruhi Akurasi Prediksi Kondisi Tunak (V_{ss}).....	50
DAFTAR PUSTAKA.....	53
BAB 4 MEMBRAN BIOLOGI DAN MEKANISME ABSORPSI	54
A. Pendahuluan.....	54
B. Protein pada Membran Biologis.....	59
C. Tipe Protein Membran.....	62

D. Lipid pada membran biologis	63
E. Kaitan antara membran biologis dan lipid	65
F. Mekanisme Absorpsi	66
G. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Absorpsi	67
DAFTAR PUSTAKA	69
BAB 5 ABSORPSI OBAT DALAM TUBUH	70
A. Pendahuluan	70
B. Absorpsi Obat Rute Oral	71
C. Absorpsi Obat Rute Subkutan dan Intramuskular	74
D. Absorpsi Obat Rute Trans Mukosa	75
E. Absorpsi Obat Rute Nasal	76
F. Absorpsi Obat Rute Transdermal	76
G. Absorpsi Obat Rute Inhalasi	77
H. Absorpsi Obat Rute Rektal	78
I. Pengaruh Penyakit Terhadap Absorpsi Obat	79
DAFTAR PUSTAKA	81
BAB 6 DISTRIBUSI OBAT DALAM TUBUH	82
A. Pendahuluan	82
B. Distribusi Obat Ke Jaringan	83
C. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Proses Distribusi	84
D. Volume Distribusi Obat	85
E. Model Distribusi Tunggal vs Multi-kompartemen	86
F. Waktu Paruh dalam Volume Distribusi	88
G. Ciri- Ciri Obat Yang Mempengaruhi Volume Distribusi	89
DAFTAR PUSTAKA	92
BAB 7 METABOLISME OBAT DALAM TUBUH	93
A. Pendahuluan	93
B. Metabolisme Lintas Pertama	95
C. Reaksi Fase I	96
D. Reaksi Fase II	98
E. Faktor-faktor yang mempengaruhi Metabolisme Obat	100
DAFTAR PUSTAKA	104

BAB 8	EKSKRESI OBAT DALAM TUBUH.....	106
	A. Pendahuluan	106
	B. Ginjal	106
	C. Paru-Paru.....	108
	D. Feces	108
	E. Empedu (bile).....	108
	F. Kulit.....	109
	G. Saliva	109
	H. Air Susu	109
	I. Tingkat eliminasi	109
	J. Eliminasi obat biologis.....	112
	K. Interaksi obat pada proses ekskresi	113
	L. Eliminasi obat yang tertunda.....	113
	M. Ekskresi obat selama kehamilan.....	113
	N. Janin.....	114
	O. Obat yang dapat mengganggu fungsi ekskresi organ ginjal.....	114
	DAFTAR PUSTAKA	116
BAB 9	MODEL KOMPARTEMEN DAN KINETIKA OBAT ..	117
	A. Pendahuluan	117
	B. Model Kompartemen.....	119
	C. Model Terbuka Satu Kompartemen	123
	D. Model Terbuka Dua Kompartemen.....	130
	DAFTAR PUSTAKA	137
BAB 10	REGIMEN DOSIS BARU PADA BERBAGAI RUTE PEMBERIAN OBAT	138
	A. Pendahuluan	138
	B. Konsep Regimen Dosis	139
	C. Rute Pemberian Obat.....	139
	D. Permulaan Kerja Obat (Onset).....	147
	DAFTAR PUSTAKA.....	149
BAB 11	FARMAKOKINETIKA NON LINEAR	151
	A. Pendahuluan	151
	B. Jenis-Jenis Ligan.....	154
	C. Model Distribusi Jenuh Diperlambat Ke Dalam Sistem Reseptor Dan Degradasi Linier (Model B).....	156

D. Model Degradasi Jenuh Diperlambat (Model C).....	157
E. Integrasi RME Ke Dalam Model PK Kompartemen...	158
F. PK Nonlinier Yang Disebabkan Oleh RME	159
G. Sistem EGFR Dengan Ligan Endogen/Fisiologis.....	160
H. Sistem EGFR Dengan Ligan Protein Eksogen/Terapeutik.....	161
I. Penyebab Potensial Farmakokinetik Non Linear	161
BAB 12 REAKSI ORDE NOL DAN REAKSI ORDE SATU	166
A. Pendahuluan.....	166
B. Reaksi Orde Nol	167
C. Reaksi Orde Satu	172
DAFTAR PUSTAKA	178
BAB 13 REGIMEN DOSIS DAN FAKTOR YANG MEMPENGARUHI	179
A. Pendahuluan.....	179
B. Regimen Dosis	180
C. Dosis dan Skema Penakaran.....	183
D. Interval Dosis.....	184
E. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Regimen Dosis..	185
F. Penutup	192
DAFTAR PUSTAKA	193
BAB 14 PROFIL FARMAKOKINETIK BERDASARKAN RUTE PEMBERIAN OBAT.....	194
A. Pendahuluan.....	194
B. Enteral.....	194
C. Parenteral	204
D. Lain-lain.....	206
E. Vaginal.....	208
F. Transdermal.....	208
G. Intraoseus	209
H. Okular	209
DAFTAR PUSTAKA	211
BAB 15 MENGHITUNG PERUBAHAN DOSIS SESUAI RUTE	213
A. Pendahuluan.....	213
B. Pembagian Rute Administrasi Obat.....	214

C. Pentingnya Pemilihan Rute Administrasi dalam Terapi	215
D. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Perubahan Dosis Antara Rute Pemberian yang Berbeda	218
E. Prinsip Menghitung Perubahan Dosis Sesuai Rute Rute	220
F. Pengaruh Rute Administrasi terhadap Efikasi dan Keamanan Obat	222
G. Contoh Perhitungan Perubahan Dosis Sesuai Rute....	223
DAFTAR PUSTAKA.....	226
BAB 16 MENGHITUNG PERUBAHAN DOSIS SESUAI RUTE	227
A. Pendahuluan	227
B. Penyesuaian Dosis Obat Pada Pasien Pediatri	227
C. Penyesuaian Dosis Obat Pada Pasien Geriatri	230
D. Penyesuaian Dosis Pada Pasien Dengan Disfungsi Organ	233
DAFTAR PUSTAKA.....	236
BIODATA PENULIS	237

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1. Time line dari teori matematika farmakokinetik	22
Tabel 1. 2. Hirarki operasi aritmatika (urutan dari tinggi ke rendah).....	23
Tabel 1. 3. Eksponen dan logaritma umum	24
Tabel 2. 1. Obat yang bersifat lipofilik dan hidrofilik.....	90
Tabel 5. 1. Beberapa penyakit dan pengaruhnya terhadap absorpsi obat	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1.	Proses ADME dari obat dalam tubuh manusia	6
Gambar 1. 2.	Ekskresi aspirin dan metabolitnya melalui ginjal. Km, laju metabolisme konstan.....	9
Gambar 1. 3.	(A) adalah diagram skematis yang menyoroti bahwa pergerakan obat antar kompartemen dalam tubuh tidak sama dengan pembersihan, meskipun dapat mengakibatkan obat keluar dari kompartemen target utama seiring berjalannya waktu (contohnya, otak sebagai kompartemen yang seimbang dengan cepat dapat kehilangan obat ke bagian tubuh lainnya). Pembersihan sebenarnya terjadi hanya ketika obat dikeluarkan dari tubuh. (B) Pemberian dosis oral menghasilkan jumlah obat yang terserap dan hilang seiring waktu. Luas di bawah kurva adalah ukuran total penyerapan obat; ketika nilai ini dibagi dengan dosis yang diberikan, akan diperoleh ukuran klirens (volume cairan yang dihilangkan dari obat per satuan waktu)	10
Gambar 1. 4.	Prinsip difusi pasif dan hubungan antara kecepatan transfer dan dosis obat yang diberikan..	11
Gambar 1. 5.	Plot khas (semilogaritmik) konsentrasi plasma (Cp) versus waktu setelah pemberian dosis bolus intravena dari obat yang didistribusikan dengan cepat ke dalam tubuh	15
Gambar 1. 6.	Plot semilogaritmik khas konsentrasi plasma (Cp) versus waktu setelah pemberian dosis bolus intravena dari obat yang didistribusikan secara perlahan ke dalam tubuh.....	16
Gambar 1. 7.	Plot semilogaritmik khas konsentrasi plasma (Cp) versus waktu setelah pemberian dosis obat ekstrasvaskular yang didistribusikan dengan cepat ke dalam tubuh.....	18
Gambar 1. 8.	Plot semilogaritmik konsentrasi plasma (Cp) versus waktu setelah pemberian dosis obat	

	ekstravaskuler yang didistribusikan secara perlahan ke dalam tubuh	19
Gambar 1. 9.	Proses perubahan (zero order)	20
Gambar 1. 10.	Proses perubahan (first order)	20
Gambar 2. 1.	Proses obat saat berada di dalam tubuh.....	35
Gambar 2. 2.	Nasib obat di dalam tubuh.....	40
Gambar 3. 1.	Penentuan distribusi obat.....	48
Gambar 3. 2.	Prinsip partisi obat antara ruang vaskular (plasma) dan ruang non-vaskular (jaringan), dan pembentukan model volume minimal distribusi	49
Gambar 7. 1.	Ilustrasi proses metabolisme obat	95
Gambar 7. 2.	Ilustrasi metabolisme lintas pertama pada pemberian oral	96
Gambar 8. 1.	Penurunan konsentrasi obat	110
Gambar 8. 2.	Kurva eskponensial konsentrasi obat dalam plasma setelah pemberian oral dan IV first order kinetic	111
Gambar 9. 1.	Model Satu Kompartemen	121
Gambar 9. 2.	Model Dua Kompartemen	122
Gambar 9. 3.	Model Tiga Kompartemen	123
Gambar 9. 4.	Model terbuka satu kompartemen.....	124
Gambar 9. 5.	Kurva waktu konsentrasi plasma setelah Infus IV	128
Gambar 9. 6.	Fase absorpsi dan eliminasi dari profil konsentrasi-waktu plasma yang diperoleh setelah pemberian dosis tunggal obat ekstravaskular.....	129
Gambar 9. 7.	Model terbuka dua kompartemen	132
Gambar 9. 8.	Perubahan konsentrasi obat di kompartemen sentral (plasma) dan perifer setelah pemberian bolus iv obat yang sesuai dengan model dua kompartemen.	134
Gambar 11. 1.	Representasi Skematis Dari Model Rinci Endositosis Yang Dimediasi Reseptor	155
Gambar 11. 2.	Model Endositosis Yang Dimediasi Reseptor Dengan Resolusi Berbeda: Model Terperinci (Model A), Model Tereduksi Dari Distribusi Jenuh Ke Dalam Sistem Reseptor Dengan Degradasi Linier (Model B), Dan Model Tereduksi Dari Degradasi Jenuh (Model C)	157

Gambar 11. 3. Dua Model Dua Kompartemen Linier Dengan Jarak Bebas Dari Kompartemen Pusat Dan RME Berdasarkan Model B (Kiri) Dan Model C (Kanan) Di Kompartemen Peripheral	159
Gambar 12. 1. Laju vs. waktu (A) dan Konsentrasi vs. waktu untuk reaksi orde nol.	169
Gambar 12. 2. (A) Konsentrasi vs. waktu reaksi orde nol. (B) Konsentrasi vs. waktu reaksi katalis orde nol.	170
Gambar 12. 3. Laju vs. waktu reaksi orde nol.	171
Gambar 12. 4. Profil peluruhan reaksi orde pertama dengan konstanta laju besar dan kecil	174
Gambar 12. 5. $\ln[A]$ terhadap waktu untuk reaksi orde pertama menghasilkan garis lurus dengan kemiringan garis sama dengan $-k$	175
Gambar 12. 6. Waktu Paruh Ditunjukkan Secara Grafis Untuk reaksi orde pertama.....	176
Gambar 13. 1. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Regimen Dosis	191
Gambar 14. 1. Rute Pemberian Obat	195
Gambar 14. 2. Kurva konsentrasi plasma vs waktu untuk obat dosis oral tunggal.....	199
Gambar 14. 3. Skema Absorpsi Obat Pada Saluran Pencernaan ..	200
Gambar 14. 4. Berbagai rute mukosa oral yang melewati metabolisme lintas pertama di hati	202
Gambar 14. 5. Kurva waktu konsentrasi plasma selama infus obat yang diberikan dengan kecepatan konstan ...	205
Gambar 14. 6. Konsentrasi plasma sefotaksim setelah pemberian intraosseous (IO) dan intravena (IV) ...	209



FARMAKOKINETIKA

Salman, S.Si., M. Farm
apt. Firawati, S.Si.,M.Si
Deni setiawan, M.Clin.Pharm
Nuradi, S.Si., M.Kes
apt. Muzayyidah, S.Farm., M.Si
Samsidar Usman S.Farm.,M.Kes
Prof. Dr. Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO
dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK
apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si
Girly Risma Firsty, S.Farm., M.Farm
Deniyati S.Farm., M.Si
apt. Fika Nuzul Ramadhani, M.Sc
apt. Monik Krisnawati, M. Sc
apt. Nidaul hasanah, M. Clin. Pharm.
dr.Rozi Abdullah, MARS, Sp.FK
apt. Rahmadhani Tyas Angganawati, M.Farm.Klin



BAB

1

DASAR-DASAR ILMU FARMAKOKINETIK

Salman, S.Si, M.Farm.

A. Pendahuluan

Dalam dunia farmasi dan kedokteran, pemahaman terhadap farmakokinetik menjadi landasan yang sangat penting dalam pengembangan obat, pemilihan dosis yang tepat, serta pemahaman terhadap efek dan interaksi obat dalam tubuh manusia. Bab ini akan membahas secara mendalam mengenai konsep dasar ilmu farmakokinetik, yang meliputi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) obat dalam tubuh manusia.

Pemahaman terhadap farmakokinetik memungkinkan kita untuk memprediksi bagaimana obat akan berperilaku dalam tubuh manusia, termasuk bagaimana obat diserap oleh tubuh, bagaimana obat didistribusikan ke berbagai jaringan dan organ, bagaimana obat diubah menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan, dan bagaimana obat akhirnya dikeluarkan dari tubuh.

Melalui pembahasan dalam bab ini, diharapkan pembaca akan memperoleh pemahaman yang lebih mendalam mengenai prinsip dasar ilmu farmakokinetik dan bagaimana hal ini dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan penggunaan obat. Dengan pemahaman yang kuat mengenai farmakokinetik, kita dapat mengoptimalkan penggunaan obat dalam praktik klinis serta meningkatkan manfaat terapeutik sambil meminimalkan risiko efek samping yang tidak diinginkan.

B. Pengertian Farmakokinetik

Setiap kali obat disuntikkan melalui infus, menginisiasi aliran obat, atau diberikan dalam bentuk tablet, terdapat dua jenis interaksi yang terjadi, yakni bagaimana obat berinteraksi dengan tubuh dan bagaimana tubuh bereaksi terhadap obat. Mari kita tinjau bagaimana tubuh berinteraksi dengan obat, yang dikenal sebagai farmakokinetika.

Farmakokinetik adalah aspek dari farmakologi yang menitikberatkan pada cara tubuh menanggapi suatu obat dan bagaimana obat tersebut diproses oleh sistem biologis. Secara umum, farmakologi terdiri dari dua cabang utama, yaitu farmakokinetik, yang fokus pada interaksi antara tubuh dan obat, dan farmakodinamik, yang mengkaji dampak obat pada tubuh (Arivazhahan, 2019). Farmakokinetika, yang berasal dari bahasa Yunani dengan kata *pharmakon* (obat) dan *kinetikos* (gerakan), digunakan untuk menjelaskan proses penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi suatu senyawa. Meskipun studi preklinik memerlukan penentuan aktivitas *in vitro* yang dapat diterima dan farmakokinetika pada setidaknya dua spesies hewan, studi farmakokinetika harus dilakukan pada manusia untuk mengkorelasikan konsentrasi darah dengan efek biologis tertentu. Pengetahuan tentang disposisi *in vivo* diperlukan untuk menyesuaikan modifikasi guna akhirnya menghasilkan obat semisintetis (Turfus *et al.*, 2017). Obat yang ideal diharapkan memiliki kekuatan dan efektivitas maksimal pada konsentrasi minimal, tanpa menimbulkan efek samping yang signifikan atau reaksi toksik. Untuk mencapai tujuan ini, perlu mempertimbangkan semua aspek pengetahuan terkait dengan molekul obat (Arivazhahan, 2019).

Farmakokinetika memiliki beragam aplikasi mulai dari fase awal pengembangan obat baru hingga penggunaan klinis obat. Penting bagi kandidat obat baru dapat terserap dengan memadai ke dalam sirkulasi sistemik dari lokasi administrasinya, didistribusikan dalam jumlah yang cukup ke tempat aksi obat, dan mempertahankan konsentrasi efektif dalam waktu yang cukup untuk menjaga efek obat saat obat

diberikan secara berulang (Hedaya, 2023).

Pada tahap awal pengembangan obat, penelitian farmakokinetik pada spesies hewan digunakan untuk memproyeksikan perilaku farmakokinetik obat pada manusia. Hasil dari studi pada hewan ini digunakan untuk mengestimasi dosis manusia yang sesuai dari kandidat obat yang akan digunakan dalam uji klinis pengembangan obat. Sebagai bagian dari uji klinis, hubungan antara konsentrasi obat dan efek, serta rentang konsentrasi obat dalam sirkulasi sistemik yang terkait dengan efek terapeutik optimal dengan toksisitas minimal pada manusia, ditentukan. Selain itu, faktor-faktor yang mempengaruhi perilaku farmakokinetik obat pada berbagai populasi pasien diidentifikasi dan digunakan untuk memberikan rekomendasi dosis pada berbagai populasi pasien guna memastikan hasil terapeutik optimal untuk semua pasien (Hedaya, 2023).

Dalam penggunaan klinis, konsentrasi obat dalam darah dapat berfungsi sebagai panduan untuk individualisasi terapi obat dan sebagai langkah pencegahan terhadap toksisitas ketika menggunakan obat dengan rentang terapeutik yang sempit (Hedaya, 2023). Namun studi farmakokinetika dari produk bahan alam menjadi tantangan karena umumnya melibatkan pemberian campuran kompleks zat, seringkali dengan komponen yang tidak diketahui. Beberapa obat tradisional China, seperti Danshen (*Salvia miltiorrhiza*), Kang-lai-te (*Coix lachryma*), dan Ginkgo biloba, telah dinilai melalui uji klinis acak terkontrol (Hao, Zheng and Wang, 2014). Banyak parameter farmakokinetika, terutama pada racun, belum ditentukan karena bahkan studi *in vitro* terkendala oleh toksisitas ekstrem beberapa racun, seperti palytoksin (Pelin *et al.*, 2012).

Farmakokinetik mencakup aspek-aspek terkait seperti penyerapan, distribusi, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas suatu zat obat. Berbagai karakteristik fisikokimia dan molekuler dari obat mempengaruhi konsentrasi obat di lokasi tindakan, akumulasi di berbagai jaringan, distribusi, dan tingkat metabolisme. Secara esensial, farmakokinetik menitikberatkan

pada perpindahan zat obat dalam tubuh dan perubahan yang dialaminya akibat proses tubuh. Ini merupakan area penelitian translasional yang sangat penting, terutama dalam memahami proses penyerapan, eliminasi, metabolisme, ekskresi, dan transportasi obat. Oleh karena itu, dalam perancangan obat, farmakokinetik secara konsisten mempertimbangkan mekanisme fisiologis dan biokimia yang terlibat dalam zat obat tersebut (Moda *et al.*, 2008). Oleh karena itu, farmakokinetik dapat dijelaskan sebagai: "**Farmakokinetik adalah** studi tentang kinetika penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) obat dan respon farmakologis, terapeutik, atau toksiknya pada manusia dan hewan" (American Pharmaceutical Association, 1972). Penerapan studi farmakokinetik meliputi:

1. Pengukuran bioavailabilitas
2. Pengaruh kondisi fisiologis dan patologis terhadap disposisi dan penyerapan obat
3. Penyesuaian dosis obat pada keadaan penyakit, jika dan bila diperlukan
4. Korelasi respon farmakologis dengan dosis yang diberikan
5. Evaluasi interaksi obat
6. Prediksi klinis: menggunakan parameter farmakokinetik untuk mengindividualisasikan rejimen dosis obat dan dengan demikian memberikan terapi obat yang paling efektif.

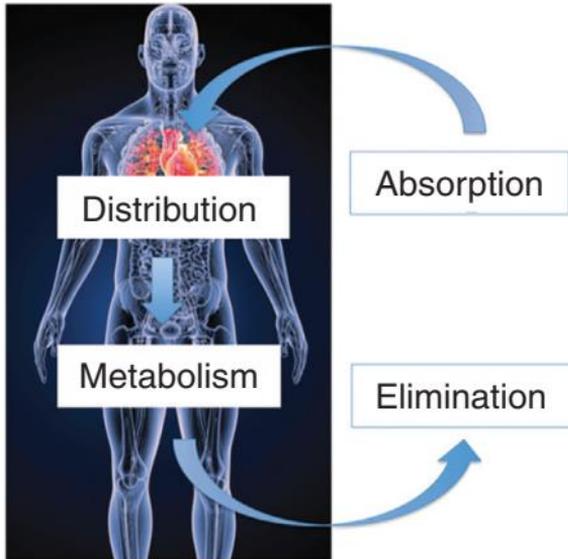
Pada dasarnya, farmakologi melibatkan korelasi antara jumlah dosis obat yang diberikan kepada pasien dengan perubahan dalam keadaan fisiologis, yaitu respons terhadap obat. Meskipun jenis respons tersebut memiliki signifikansi kualitatif, namun, sejak pernyataan Walter Straub, seorang ahli farmakologi Jerman pada tahun 1937, "hanya ada perbedaan kuantitatif antara obat dan racun," hubungan kuantitatif antara dosis dan respon menjadi hal yang paling krusial. Dengan demikian, konsentrasi (atau dosis) obat dianggap sebagai variabel bebas yang ditentukan oleh peneliti, sedangkan efek farmakologis yang dihasilkan oleh sistem terapi dianggap sebagai variabel terikat. Signifikansi nilai variabel terikat hanya

dapat diinterpretasikan jika nilai variabel bebas dikenal dengan pasti oleh peneliti. Farmakokinetik menyediakan alat bagi dokter untuk menentukan nilai sebenarnya dari variabel independen ini (Weber, 2008; Kenakin, 2018).

Keberhasilan suatu obat hanya dapat tercapai jika jumlahnya mencukupi di lokasi yang diinginkan, dan bisa menjadi berisiko jika jumlahnya melebihi batas sehingga menimbulkan efek samping toksik. Mencoba membuat kesimpulan tentang efektivitas klinis suatu obat dalam uji klinis tanpa mengetahui konsentrasi di lokasi target dianggap terlalu dini. Dasar dari ilmu farmakokinetik adalah merespons pertanyaan-pertanyaan berikut:

1. Berapa banyak obat yang diberikan kepada pasien yang benar-benar mencapai organ sasaran?
2. Kemana perginya obat itu ke dalam tubuh?
3. Berapa lama obat tersebut bertahan di dalam tubuh?

Dengan demikian, sebagai prasyarat untuk pemahaman farmakodinamik (studi tentang interaksi obat-reseptor), farmakokinetik memeriksa perjalanan obat dalam tubuh menuju organ target terapeutik yang diinginkan. Sebagai contoh, obat yang dikonsumsi melalui mulut diserap dari saluran pencernaan ke dalam sirkulasi sistemik dan diangkut oleh aliran darah ke seluruh tubuh. Setiap hambatan dalam proses distribusi ini dapat mempengaruhi konsentrasi obat yang mencapai lokasi target. Singkatan yang berguna untuk merinci farmakokinetik adalah ADME, yang pada umumnya mencakup proses penyerapan obat dalam tubuh, distribusi ke seluruh tubuh, metabolisme oleh enzim degradatif dan reaksi metabolik dalam tubuh, serta eliminasi dari tubuh. Memperhitungkan setiap langkah ini penting karena mencakup keseluruhan proses farmakokinetik (Kenakin, 2018).



Gambar 1. 1. Proses ADME dari obat dalam tubuh manusia
(DellaVolpe, 2024)

Dalam lingkup farmakokinetik klinis, perhatian utamanya adalah pada cara praktis menerapkan obat ke organ target sebagai bagian dari terapi penyakit. Dalam studi farmakokinetik klinis, terdapat dua parameter utama yang memiliki signifikansi penting. Parameter pertama adalah klirens, yang mengukur efisiensi tubuh dalam menghilangkan obat. Klirens diukur sebagai volume cairan per satuan waktu di mana obat harus sepenuhnya dikeluarkan untuk memperhitungkan eliminasi dari tubuh. Efisiensi pembersihan ini tergantung pada kapabilitas organ untuk mengeluarkan obat dan kecepatan aliran darah melalui organ tersebut. Parameter kedua adalah volume distribusi obat, yang merupakan volume sebenarnya cairan yang mengandung obat di dalam tubuh. Dari kedua parameter ini, waktu paruh dapat dihitung, yang mencerminkan lamanya waktu obat berada dalam tubuh. Secara spesifik, waktu paruh adalah durasi yang diperlukan agar konsentrasi obat turun menjadi setengah dari nilai awalnya. Selain itu, terdapat parameter penting lainnya, yaitu ketersediaan hayati obat, yang

mengevaluasi efisiensi penyerapan dan presentasi obat ke dalam sirkulasi sistemik melalui jalur pemberian enteral. Sebagai contoh, obat yang diminum secara oral mungkin memiliki bioavailabilitas hanya sebesar 20%, yang berarti hanya 20% dari jumlah obat yang dikonsumsi secara oral yang mencapai sirkulasi sistemik setelah pemberian (Kenakin, 2018).

C. Fase Farmakokinetik

Tahapan-tahapan farmakokinetik mencakup proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat. Biasanya disingkat **ADME**.

1. Absorpsi obat

Absorpsi dijelaskan sebagai proses di mana suatu obat bergerak dari tempat pemberian ke tempat pengukuran (biasanya darah, plasma, atau serum).

2. Distribution

Distribusi adalah proses perpindahan obat secara reversibel ke dan dari tempat pengukuran (biasanya darah atau plasma). Setiap obat yang meninggalkan tempat pengukuran dan tidak kembali telah mengalami eliminasi. Kecepatan dan luasnya distribusi obat ditentukan oleh:

- a. Seberapa baik jaringan dan/atau organ mendapat perfusi darah
- b. Pengikatan obat pada protein plasma dan komponen jaringan
- c. Permeabilitas membran jaringan terhadap molekul obat.

Semua faktor ini, pada gilirannya, ditentukan dan dikendalikan oleh sifat fisikokimia dan struktur kimia (yaitu adanya gugus fungsi) dari suatu molekul obat (Kok-Yong, Lawrence and Ahmed, 2015).

3. Metabolisme

Sebagian besar obat dieliminasi (*cleared*) dari tubuh manusia melalui proses metabolisme. Meskipun beberapa sistem organ, seperti paru-paru, mukosa usus, hidung, dan ginjal, memiliki kapabilitas untuk memetabolisme obat, organ utamanya adalah hati. Proses metabolisme yang terjadi

di hati dapat dibagi menjadi dua jenis reaksi biokimia yang dikenal sebagai metabolisme Fase I dan II. Reaksi Fase I, yang bersifat non sintetik, umumnya (meskipun tidak selalu) mendahului reaksi Fase II dan melibatkan penempatan gugus fungsi pada molekul utama, menyebabkannya menjadi tidak aktif secara biologis (dalam beberapa situasi yang jarang, retensi atau bahkan peningkatan aktivitas dapat terjadi). Enzim utama yang terlibat dalam reaksi ini adalah enzim sitokrom P450, yang merupakan kelas enzim yang sangat signifikan dalam metabolisme Fase I, diwakili oleh 63 gen manusia yang mengkodekan enzim ini dalam 18 keluarga berbeda (Routes, 2019).

Reaksi Fase II juga merupakan jalur penting dalam metabolisme obat, di mana reaksi-reaksi konjugasi seperti glukuronidasi, sulfasi, metilasi, asetilasi, dan pembentukan merkaptur secara kovalen menggabungkan gugus fungsi ke dalam molekul untuk membentuk metabolit yang sangat polar. Metabolit ini dengan cepat diekskresikan dalam urin. Klirens, yaitu pengeluaran obat dari tubuh, umumnya terjadi melalui metabolisme hati, ekskresi ginjal, atau sekresi ke dalam sirkulasi enterohepatik (Hardy, 2003).

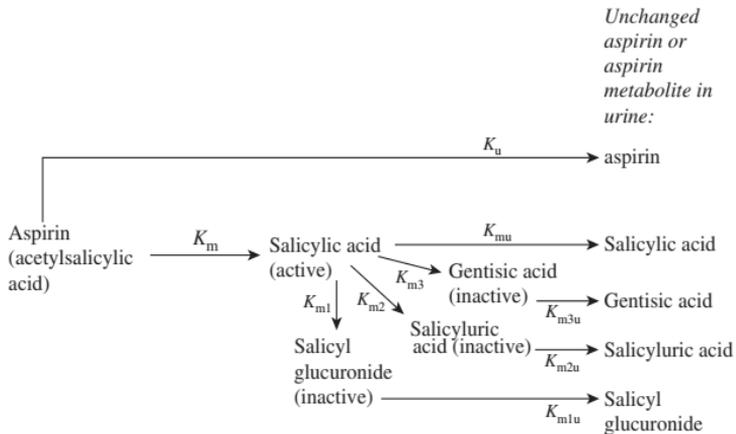
4. Eliminasi

Eliminasi adalah hilangnya obat secara ireversibel dari tempat **pengukuran** (darah, serum, plasma). Eliminasi obat terjadi oleh salah satu atau kedua hal berikut:

- a. Metabolisme
- b. Ekskresi

5. Ekskresi

Ekskresi didefinisikan sebagai hilangnya suatu obat secara ireversibel **dalam** bentuk yang tidak berubah atau diubah secara kimia. Contohnya ditunjukkan pada Gambar 1.2



Gambar 1. 2. Ekskresi aspirin dan metabolitnya melalui ginjal. Km, laju metabolisme konstan

6. Klirens (*Clearance*)

Daya dorong utama dalam farmakokinetik adalah kecepatan eliminasi obat dari tubuh. Klirens tidak mencerminkan keseimbangan obat di berbagai kompartemen tubuh, tetapi menggambarkan keluarnya obat dari tubuh seiring berjalannya waktu (biasanya melalui metabolisme hati dan/atau ekskresi ginjal); dapat dilihat pada Gambar 1.3 A. Penting untuk mengkaji klirens obat secara lebih rinci, karena bersama dengan volume distribusi, parameter ini dapat digunakan untuk menghitung hampir semua parameter farmakokinetik lainnya untuk suatu obat. Selain itu, dapat membantu menjawab tiga pertanyaan praktis tentang obat tersebut dan cara penggunaannya dalam pengaturan klinis:

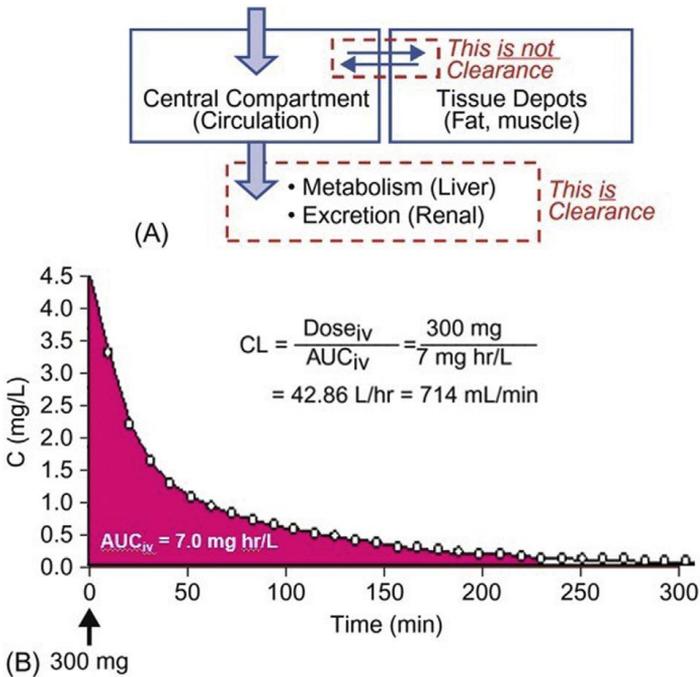
- a. Berapa dosis terapi obatnya?
- b. Melalui rute manakah dosis ini akan diberikan?
- c. Berapa interval dosisnya (τ)?

Klirens diukur dalam satuan volume per satuan waktu, yang mencerminkan kecepatan pembersihan obat dari volume darah. Oleh karena itu, nilai klirens obat yang rendah **pada** manusia dapat dinyatakan sebagai kurang dari 500 mL/menit, klirens sedang berkisar antara 500 hingga

1000 mL/menit, dan nilai klirens tinggi mencapai rentang 1000 hingga 1500 mL/menit. Salah satu metode untuk menilai klirens adalah melalui pengukuran farmakokinetik dari dosis obat intravena, dengan hubungan sebagai berikut:

$$\text{Clearance} = CL = \frac{\text{DOSE}_{iv}}{\text{AUC}_{iv}}$$

dimana DOSE_{iv} adalah dosis yang diberikan melalui rute intravena dan AUC_{iv} adalah area di bawah kurva konsentrasi plasma terhadap waktu (lihat Gambar 1.3B).

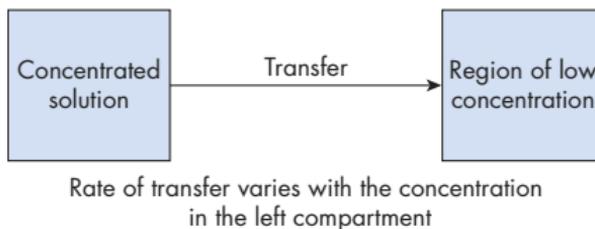


Gambar 1. 3. (A) adalah diagram skematis yang menyoroti bahwa pergerakan obat antar kompartemen dalam tubuh tidak sama dengan pembersihan, meskipun dapat mengakibatkan obat keluar dari kompartemen target utama seiring berjalannya waktu (contohnya, otak sebagai kompartemen yang seimbang dengan cepat dapat kehilangan obat ke bagian tubuh lainnya). Pembersihan sebenarnya terjadi hanya ketika obat dikeluarkan dari tubuh. (B) Pemberian dosis oral menghasilkan jumlah obat

yang terserap dan hilang seiring waktu. Luas di bawah kurva adalah ukuran total penyerapan obat; ketika nilai ini dibagi dengan dosis yang diberikan, akan diperoleh ukuran klirens (volume cairan yang dihilangkan dari obat per satuan waktu)
(Sunil, Jambhekar and Philip, 2022).

D. Model Farmakokinetik

Setelah administrasi dosis, perubahan konsentrasi obat dalam tubuh terhadap waktu dapat dijelaskan secara matematis dengan berbagai persamaan, yang sebagian besar mengandalkan istilah eksponensial (yaitu e^{-kt} atau e^{kt}). Hal ini menunjukkan bahwa proses ADME bersifat "First order" pada dosis terapeutik, dan dengan demikian, transfer obat dalam tubuh mungkin dimediasi oleh "difusi pasif." Oleh karena itu, terdapat hubungan linear antara konsentrasi plasma yang diamati dan/atau jumlah obat yang dieliminasi dalam urin dengan dosis obat yang diberikan. Proporsionalitas langsung antara konsentrasi plasma yang diamati, jumlah obat yang dieliminasi, dan dosis yang diberikan menghasilkan istilah "farmakokinetik linier" (Gambar 1.4).



Gambar 1. 4. Prinsip difusi pasif dan hubungan antara kecepatan transfer dan dosis obat yang diberikan.

Karena kompleksitas proses ADME, seringkali deskripsi yang memadai hanya bisa dicapai dengan mengasumsikan model yang disederhanakan. Model yang paling berguna dalam farmakokinetik adalah model kompartemen, di mana tubuh dianggap terdiri dari kompartemen-kompartemen yang saling berhubungan secara matematis .

E. Konsep Kompartemen Dalam Farmakokinetik

Konsep kompartemen digunakan dalam farmakokinetik ketika diperlukan untuk memadai dan akurat menggambarkan data konsentrasi plasma versus waktu. Dengan demikian, ini memungkinkan kita mendapatkan perkiraan yang akurat dari parameter farmakokinetik fundamental seperti volume distribusi obat, waktu paruh eliminasi, dan konstanta laju eliminasi obat. Pengetahuan tentang parameter-parameter ini dan pemilihan persamaan yang tepat membentuk dasar perhitungan regimen dosis, termasuk dosis dan interval pemberian, untuk mencapai konsentrasi plasma yang diinginkan dan durasi kerja obat yang diinginkan (Weber, 2008).

Pemilihan model kompartemen bergantung pada karakteristik distribusi obat setelah pemberiannya. Persamaan yang diperlukan untuk mengkarakterisasi data konsentrasi plasma versus waktu bergantung pada model kompartemen dan rute pemberian obat. Model yang dipilih harus memungkinkan prediksi yang akurat dalam konteks klinis. Karakteristik distribusi obat memainkan peran penting dalam pemilihan model, di mana semakin lambat distribusi obat, semakin kompleks persamaan yang diperlukan, dan semakin banyak kompartemen yang diperlukan untuk mengkarakterisasi konsentrasi plasma dibandingkan data waktu. Dengan kata lain, jika obat didistribusikan dengan cepat setelah pemberiannya, model satu kompartemen sudah cukup mampu menggambarkan plasma dengan akurat dan memadai, tanpa memerlukan tingkat kompleksitas yang lebih besar pada persamaan yang digunakan (Sunil, Jambhekar and Philip, 2022).

Istilah distribusi cepat dan lambat merujuk pada waktu yang diperlukan untuk mencapai keseimbangan distribusi obat di seluruh tubuh. Keseimbangan distribusi tercapai ketika laju perpindahan obat dari darah ke berbagai organ dan jaringan, serta laju perpindahan obat dari berbagai jaringan dan organ kembali ke dalam darah, menjadi seimbang. Distribusi yang cepat menunjukkan bahwa laju transfer obat dari darah ke seluruh organ dan jaringan, dan kembali ke darah, terjadi secara

instan setelah pemberian dosis obat (intra atau ekstrasvaskular). Ini berarti bahwa semua organ dan jaringan merespons obat dengan cara yang serupa setelah pemberian dosis. Distribusi yang lambat mengindikasikan bahwa keseimbangan distribusi obat terjadi secara perlahan dan dalam rentang waktu tertentu (dari beberapa menit hingga beberapa jam, tergantung pada sifat obat yang diberikan). Selain itu, hal ini menandakan bahwa pembuluh darah, jaringan, dan organ tidak merespons obat dengan cara yang serupa, sehingga kita dapat menganggap tubuh terdiri dari dua kompartemen atau bahkan lebih jika diperlukan. Sistem dengan perfusi tinggi, seperti hati, ginjal, dan darah, dapat dikelompokkan bersama dalam satu kompartemen (kompartemen pusat: kompartemen 1); dan sistem yang memiliki perfusi yang lebih rendah, seperti tulang, tulang rawan, jaringan lemak, dan banyak lainnya, juga dapat dikelompokkan bersama dan ditempatkan dalam kompartemen lain (kompartemen jaringan atau perifer: kompartemen 2). Dalam model ini, laju perpindahan obat dari kompartemen 1 ke kompartemen 2 dan kembali ke kompartemen 1 akan mencapai kesetimbangan pada suatu waktu setelah pemberian dosis (dari beberapa menit hingga beberapa jam) (Jenkins, 2008).

Penting untuk diingat bahwa pemilihan model kompartemen tergantung pada data konsentrasi plasma versus waktu yang tersedia. Oleh karena itu, proses pemilihan model sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor berikut :

1. Frekuensi pengambilan sampel plasma. Sangat disarankan agar sampel plasma diambil sesegera mungkin, terutama pada beberapa jam pertama, setelah pemberian dosis obat.
2. Sensitivitas prosedur yang digunakan untuk menganalisis konsentrasi obat dalam sampel plasma. (Karena infleksi kurva konsentrasi plasma versus waktu di wilayah konsentrasi rendah mungkin tidak terdeteksi saat menggunakan metode uji dengan sensitivitas rendah, penggunaan prosedur analisis yang lebih sensitif akan meningkatkan kemungkinan pemilihan model kompartemen yang benar.)

3. Sifat fisikokimia (misalnya, lipofilisitas) suatu obat.

Jenis model dalam farmakokinetik

Ada beberapa jenis model yang digunakan:

1. Satu kompartemen
2. Dua kompartemen
3. Tiga kompartemen atau lebih tinggi (tidak sering digunakan).

Karakteristik model satu kompartemen

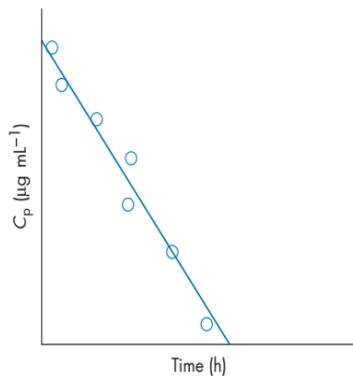
1. Kesetimbangan antara konsentrasi obat di berbagai jaringan atau organ tercapai dengan cepat (praktis secara instan), setelah pemberian obat. Oleh karena itu, tidak mungkin membuat perbedaan antara fase distribusi dan eliminasi.
2. Jumlah (massa) obat yang didistribusikan di berbagai jaringan mungkin berbeda.
3. Setelah mencapai kesetimbangan, perubahan konsentrasi obat dalam darah (yang dapat diambil sampel) mencerminkan perubahan konsentrasi obat di jaringan lain (yang tidak dapat diambil sampel).

1. Pemberian bolus intravena, model satu kompartemen

Gambar 1.5. menggambarkan plot semilogaritmik (S.L.) dari data konsentrasi plasma versus waktu untuk obat yang di administrasi sebagai dosis bolus intravena. Plot semilogaritmik mendapat namanya karena salah satu sumbu (dalam hal ini sumbu y) menggunakan koordinat logaritmik, sedangkan sumbu lainnya (sumbu x) menggunakan koordinat linier. Kurva yang terbentuk adalah garis lurus, dengan jelas menunjukkan adanya fase farmakokinetik tunggal, yaitu fase eliminasi. Karena obat diadministrasi secara intravena, tidak ada fase penyerapan. Garis lurus ini juga menunjukkan bahwa distribusi terjadi dengan segera; sehingga obat tersebut cepat tersebar ke dalam tubuh. Data ini dapat dijelaskan secara akurat dan memadai dengan menggunakan persamaan mono-eksponensial berikut.

$$C_p = (C_p)_0 e^{-kt}$$

Persamaan di atas menyatakan bahwa C_p (konsentrasi obat plasma) pada setiap waktu t dapat dihitung dengan menggunakan persamaan eksponensial tunggal, di mana $(C_p)_0$ adalah konsentrasi obat plasma pada waktu $t=0$. Penting untuk dicatat bahwa plot konsentrasi versus waktu hanya menunjukkan satu fase, dan persamaan ini membutuhkan satu suku eksponensial saja untuk menjelaskan data. Hal ini mengindikasikan bahwa model satu kompartemen sesuai dengan kasus ini.



Gambar 1. 5. Plot khas (semilogaritmik) konsentrasi plasma (C_p) versus waktu setelah pemberian dosis bolus intravena dari obat yang didistribusikan dengan cepat ke dalam tubuh
(Sunil, Jambhekar and Philip, 2022)

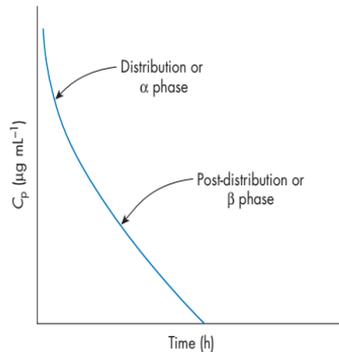
2. Pemberian bolus intravena, model dua kompartemen

Gambar 1.6 dengan jelas menunjukkan adanya dua fase dalam data konsentrasi versus waktu. Fase pertama, yang merupakan bagian lengkung, mencerminkan distribusi obat dalam tubuh. Hanya setelah waktu tertentu, yang ditunjukkan dengan garis tegak lurus yang terputus-putus, kita melihat garis lurus. Waktu di mana plot konsentrasi versus waktu mulai menjadi garis lurus menunjukkan tercapainya kesetimbangan distribusi. Hal ini menunjukkan bahwa obat didistribusikan secara lambat dan memerlukan

model dua kompartemen untuk karakterisasi yang akurat. Persamaan yang digunakan untuk mengkarakterisasi data konsentrasi plasma versus waktu adalah bieksponensial, yang melibatkan dua suku eksponensial (Jenkins, 2008).

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

di mana A dan α adalah parameter yang terkait dengan distribusi obat, sedangkan B dan β adalah parameter yang terkait dengan fase pasca distribusi obat. Perlu diperhatikan bahwa terdapat dua fase dalam data konsentrasi versus waktu pada Gambar 1,6 dan sebuah persamaan yang mengandung dua suku eksponensial diperlukan untuk menjelaskan data tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa model dua kompartemen sesuai untuk kasus ini.



Gambar 1. 6. Plot semilogaritmik khas konsentrasi plasma (C_p) versus waktu setelah pemberian dosis bolus intravena dari obat yang didistribusikan secara perlahan ke dalam tubuh
(Sunil, Jambhekar and Philip, 2022)

3. Administrasi ekstravaskular: model satu kompartemen

Profil konsentrasi plasma versus waktu yang ditunjukkan pada Gambar 1.7 menggambarkan model satu kompartemen untuk obat yang diberikan secara ekstravaskular. Terdapat dua fase dalam profil ini, yaitu penyerapan dan eliminasi. Namun, perhatian khusus perlu

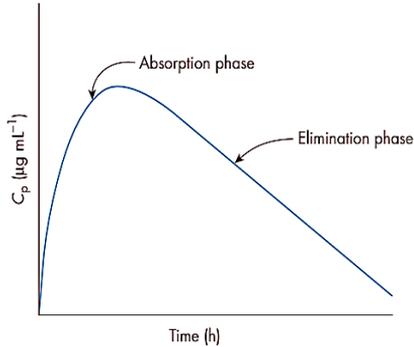
diberikan pada fakta bahwa hanya ada satu fase pada periode pasca-penyerapan. Karena distribusi merupakan satu-satunya karakteristik yang mempengaruhi pemilihan model kompartemen, dan karena profil ini hanya menunjukkan satu fase pada periode pasca-penyerapan, data ini dapat dijelaskan secara tepat dan memadai menggunakan model satu kompartemen. Meskipun demikian, diperlukan persamaan bieksponensial untuk menggambarkan data konsentrasi versus waktu dengan akurat. Persamaan berikut dapat digunakan untuk mengkarakterisasi data:

$$C_p = \frac{K_a(X_a)_{t=0}}{V(K_a - K)} [e^{-Kt} - e^{-K_a t}]$$

$$= \frac{K_a F X_0}{V(K_a - K)} [e^{-Kt} - e^{-K_a t}]$$

di mana K_a adalah konstanta laju absorpsi orde pertama, K adalah konstanta laju eliminasi orde pertama; $(X_a)_{t=0}$ adalah jumlah obat yang dapat diserap di situs absorpsi pada waktu nol; F adalah fraksi yang dapat diserap; dan X_0 adalah dosis yang diberikan.

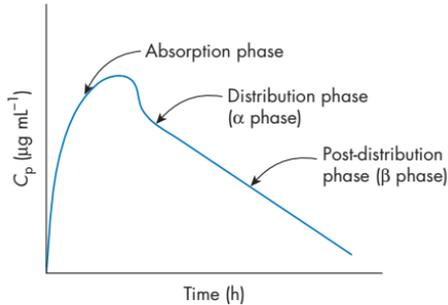
Harap dicatat bahwa model satu kompartemen akan memberikan deskripsi yang akurat karena hanya ada satu fase pasca-penyerapan; namun, karena terdapat dua fase untuk data konsentrasi plasma versus waktu, diperlukan persamaan bieksponensial untuk menjelaskan data tersebut dengan akurat.



Gambar 1. 7. Plot semilogaritmik khas konsentrasi plasma (C_p) versus waktu setelah pemberian dosis obat ekstravaskular yang didistribusikan dengan cepat ke dalam tubuh
(Sunil, Jambhekar and Philip, 2022)

4. Rute pemberian obat ekstravaskular, model dua kompartemen

Gambar 1.8 dengan jelas menunjukkan keberadaan tiga fase dalam data konsentrasi plasma versus waktu untuk obat yang diberikan melalui rute ekstravaskuler. Ketiga fase tersebut mencakup penyerapan, distribusi, dan pasca distribusi. Perlu diperhatikan bahwa dalam gambar, terdapat perbedaan yang jelas dan dapat diidentifikasi antara fase distribusi dan pasca distribusi. Selain itu, profil konsentrasi plasma versus waktu pada periode pasca-absorpsi tampak identik dengan model dua kompartemen bolus intravena. Oleh karena itu, data ini dapat dijelaskan secara akurat dengan menggunakan model dua kompartemen, dan persamaannya akan mencakup tiga suku eksponensial (satu untuk setiap fase: penyerapan, distribusi, dan pasca distribusi) (Jenkins, 2008).



Gambar 1. 8. Plot semilogaritmik konsentrasi plasma (Cp) versus waktu setelah pemberian dosis obat ekstravaskuler yang didistribusikan secara perlahan ke dalam tubuh

(Sunil, Jambhekar and Philip, 2022)

Penting untuk dicatat bahwa kompartemen-kompartemen ini tidak mencerminkan ruang fisiologis yang ditentukan secara alami (contohnya, hati bukanlah suatu kompartemen). Apabila model yang telah dipilih tidak cukup menggambarkan data yang diamati, disarankan untuk mempertimbangkan model lain. Model yang akhirnya dipilih sebaiknya tetap sederhana namun mampu memberikan gambaran yang memadai terhadap data yang diamati. Penting untuk memahami sifat kinetik dari suatu model jika model tersebut akan digunakan untuk tujuan prediksi klinis.

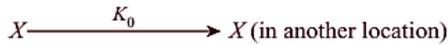
F. Orde dari Proses ADME

Pada persamaan $dY/dt = KY^n$, nilai numerik (n) eksponen zat (Y) yang mengalami perubahan merupakan orde prosesnya. Perintah umum dan jenis proses yang ditemui dalam sains meliputi:

1. *Zero order*
2. *First order*
3. *Second order*
4. *Third order*
5. *Reversible*
6. *Parallel*
7. *Consecutive.*



where X is a substance undergoing a change



where X is a substance undergoing transfer

Gambar 1. 9. Proses perubahan (zero order)

Proses *Zero order* dan *first order* paling berguna untuk farmakokinetik.



where X is a substance undergoing a change



where X is a substance undergoing transfer

Gambar 1. 10. Proses perubahan (first order)

Eliminasi *First-order* sangat penting dalam farmakokinetik karena sebagian besar obat terapeutik dieliminasi melalui proses ini.

G. Konsep matematika dalam Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah subjek dari matematika, karena berkaitan dengan kesimpulan kuantitatif, seperti dosis atau konsentrasi obat dalam darah. Masalah farmakokinetik memiliki satu jawaban numerik yang benar (bersama dengan banyak jawaban yang salah), memenuhi kriteria Lord Kelvin (1889) untuk pengetahuan ilmiah yang substansial: Saya sering mengatakan bahwa ketika Anda dapat mengukur apa yang Anda bicarakan, dan mengungkapkannya dalam angka-angka, Anda mengetahui sesuatu tentang hal itu, tetapi ketika Anda tidak dapat mengungkapkannya dalam angka-angka, pengetahuan Anda menjadi sedikit dan tidak memuaskan" Farmakokinetik melibatkan serangkaian masalah matematika tertentu, yang dikenal sebagai "*word problems*" Jenis masalah ini menantang pemecah masalah untuk menerjemahkan kata-kata

dan frasa menjadi simbol dan persamaan matematis, melakukan manipulasi matematis, dan akhirnya menerjemahkan hasilnya menjadi kesimpulan klinis yang bermakna, seperti regimen dosis yang tepat atau proyeksi konsentrasi obat dalam darah seiring waktu. Sifat yang tepat dan menuntut dari ilmu farmakokinetik memerlukan kemampuan dalam manipulasi matematika. Tujuan bagian ini adalah mengingatkan pembaca terhadap konsep-konsep matematika dasar yang mungkin sudah pernah dipelajari tetapi mungkin terlupakan (Sunil, Jambhekar and Philip, 2022).

Matematika farmakokinetik menunjukkan kemiripan yang signifikan dengan, dan muncul dari, matematika kinetika kimia, kinetika enzim, dan kinetika radioisotop (tracer). **Tabel 1.1** menggambarkan bagaimana *time line* dari teori matematika farmakokinetik dan teori yang lebih tua telah diperkuat oleh penelitian eksperimental. Pada kenyataannya, pembuktian dari suatu teori kinetik tertentu seringkali harus menunggu perkembangan instrumen atau teknik analitis. Dalam konteks farmakokinetik, perkembangan spektrofotometer memungkinkan deteksi konsentrasi obat dalam darah dan perbandingan nilai tersebut dengan nilai yang diprediksi oleh teori.

Syarat dasar untuk melakukan perhitungan ekspresi aritmatika dan aljabar dengan benar adalah mengikuti hierarki atau urutan operasi yang tepat. **Tabel 1.2** mengindikasikan bahwa tanda kurung memiliki prioritas tertinggi, diikuti oleh perpangkatan, kemudian perkalian atau pembagian dengan prioritas yang sama, dan terakhir penjumlahan atau pengurangan juga dengan prioritas yang sama. Pada baris pertama tabel, terdapat contoh perhitungan yang melibatkan tanda kurung, sedangkan tiga baris terakhir menunjukkan contoh perhitungan dengan operasi lain yang dilakukan sesuai urutan yang benar.

Dalam banyak kejadian alamiah, kecepatan kepunahan atau modifikasi spesies berkaitan dengan jumlah spesies pada waktu tertentu, seperti pada kinetika difusi, reaksi kimia,

peluruhan radioaktif, dan dinamika proses ADME dalam farmasi. Fenomena ini terdeskripsi dengan ekspresi eksponensial. Keterampilan menggunakan operasi eksponensial dan logaritma penting dalam mengevaluasi ekspresi farmakokinetik. **Tabel 1.3** menunjukkan operasi-operasi umum dan dan contoh penggunaannya.

Tabel 1. 1. Time line dari teori matematika farmakokinetik

Tahun	Pengembangan teoretis	Pengembangan eksperimental
1670	Pengembangan Kalkulus (secara mandiri oleh Newton dan Leibnitz)	
1850		Laju reaksi kimia pertama yang ditentukan secara eksperimental (hidrolisis sukrosa dalam larutan: rotasi cahaya terpolarisasi berubah seiring waktu)
1864–1877	Kinetika reaksi kimia dijelaskan oleh van't Hoff	
mid 1800s		Keberadaan enzim disimpulkan dari percobaan fermentasi
1896		Becquerel menemukan "aktivitas radioaktif" dalam uranium
1904	Kinetika radioisotop dijelaskan dalam "Radioaktivitas" oleh Rutherford	
1913	Kinetika enzim dijelaskan oleh Michaelis dan Menten	
1937	Kelahiran farmakokinetik: diterbitkannya dua artikel oleh Teorell	
1941		Penemuan spektrofotometer pertama (Beckman DU)
1953	Buku farmakokinetik pertama,	

Tahun	Pengembangan teoretis	Pengembangan eksperimental
	Der Blutspiegel oleh Dost, memperluas farmakokinetik	
1966	Kinetika Obat dan Pelacak oleh Rescigno dan Segre´ pertamakali diterbitkan	
1975	Buku teks farmakokinetik pertama yang diterbitkan: Farmakokinetik oleh Gibaldi dan Perrier	

Tabel 1. 2. Hirarki operasi aritmatika (urutan dari tinggi ke rendah)

Nomor hierarki dan operasi	Contoh	Keterangan
1. Tanda kurung	$(k_1 + k_2)(A) \neq k_1 + k_2A$ $(2 + 3)(4) \neq 2 + 3 \cdot 4$ $20 \neq 14$	Tanpa penggunaan tanda kurung, proses perhitungan dilakukan dengan mengalikan terlebih dahulu dan kemudian menjumlahkannya. Penggunaan tanda kurung akan menyisihkan aturan hierarki yang lebih rendah ini.
	$((2)(5 + (3)(2)))(4 + 6) =$ $((2)(5 + 6))(4 + 6) =$ $((2)(11))(10) =$ $(22)(10) = 220$	Selesaikan tanda kurung paling dalam terlebih dahulu
2. Eksponensial	$2e^{-2 \cdot 3} + 5e^{-3 \cdot 0.5} =$ $2e^{-6} + 5e^{-1.5} =$ $2(0.00248) + 5(0.2231)$	Eksponensial mendahului perkalian atau penjumlahan (untuk mengeksekusi eksponensial, langkah awalnya

Nomor hierarki dan operasi	Contoh	Keterangan
		adalah menyelesaikan 2×3 dan $3 \times 0,5$ di dalam dua ekspresi eksponensial).
3. Perkalian atau pembagian	$2(0.00248) + 5(0.2231) = 0.00496 + 1.1155$	lakukan perkalian
4. Penambahan atau pengurangan	$0.00496 + 1.1155 = 1.1205$	selesai

Tabel 1. 3. Eksponen dan logaritma umum

Aturan	Contoh
$n^a \cdot n^b = n^{a+b}$	$10^1 \cdot 10^2 = 10^3$
$\frac{n^a}{n^b} = n^{a-b}$	$\frac{10^4}{10^2} = 10^2$
$(n^a)^b = n^{ab}$	$(10^3)^2 = 10^6$
$\frac{1}{n^a} = n^{-a}$	$\frac{1}{10^2} = 10^{-2}$
$\sqrt[n]{n} = n^{1/n}$	$\sqrt{n} = n^{1/2}; \sqrt{100} = 100^{1/2} = 10$ $\sqrt[3]{n} = n^{1/3}; \sqrt[3]{1000} = 1000^{1/3} = 10$
$\log ab = \log a + \log b$	$\log 1000 = \log 10 + \log 100 = 3$
$\log \left(\frac{a}{b}\right) = \log a - \log b$	$\log 10 = \log 1000 - \log 100 = 1$
$\log (a^b) = b(\log a)$	$\log (10^2) = 2(\log 10) = 2$
$-\log \left(\frac{a}{b}\right) = +\log \left(\frac{b}{a}\right)$	$-\log \left(\frac{10}{1000}\right) = \log \left(\frac{1000}{10}\right) = 2$
$\log (10^a) = a$	$\log (10^3) = 3$
$\ln(e^a) = a$	$\ln(e^3) = 3$
$\log a = \frac{\ln a}{2.303}$	$\log 10 = \frac{\ln 10}{2.303} = 1$
$n^0 = 1$	$10^0 = e^0 = 1$
$\ln(n \leq 0) = \text{undefined}$	
$\log(n \leq 0) = \text{undefined}$	

Sebuah logaritma merupakan bentuk eksponen. Sebuah bilangan yang dinaikkan ke pangkat yang dijelaskan oleh eksponen disebut sebagai dasar. Proses eksponensial dalam alam menggunakan angka e (setara dengan 2.7183...) sebagai dasarnya. Sebagai ilustrasi, $e^1 = 2.7183...$ Operasi invers, yang disebut 'ln,' akan menghasilkan kembali eksponen asli: $\ln(e^1) = \ln(2.7183...) = 1$.

Karena kita manusia memiliki 10 digit dan terbiasa menghitung dalam sistem desimal, kita sering menggunakan dasar 10, di mana operasi logaritma inversnya disebut 'log.' Sebagai contoh, $10^2 = 100$, dan $\log(10^2) = \log(100) = 2$. Pada Tabel 1.3, kita melihat konversi antara ekspresi yang mengandung log dan ekspresi yang mengandung ln dengan menggunakan angka 2.303, yang secara sederhana merupakan $\ln(10)$.

H. Penerapan Prinsip Farmakokinetik dalam Bidang Biomedis

Aplikasi farmakokinetik melibatkan berbagai penggunaan, mulai dari fase awal pengembangan obat hingga pemanfaatan klinisnya. Prinsip-prinsip farmakokinetik juga digunakan di bidang lain selain pengembangan obat, seperti dalam penilaian risiko untuk menentukan batas paparan bahan kimia polutan yang dapat diterima, dan dalam fisika kesehatan untuk menyelidiki distribusi dan nasib bahan radioaktif dalam tubuh setelah terpapar. Berikut adalah beberapa contoh penerapan farmakokinetik dalam ranah biomedis.

1. Desain dan Evaluasi Bentuk Sediaan

Penyerapan obat dapat bervariasi antar produk obat yang diberikan kepada kelompok pasien yang sama. Oleh karena itu, penting untuk mengoptimalkan formulasi guna mencapai karakteristik penyerapan yang diinginkan. Studi formulasi didasarkan pada karakteristik *in vitro* dari formulasi yang dikembangkan. Namun, diperlukan studi farmakokinetik untuk mengevaluasi dan membandingkan kinerja *in vivo* formulasi, serta memilih formulasi yang dioptimalkan. Studi farmakokinetik juga digunakan untuk membandingkan kinerja *in vivo* berbagai bentuk sediaan yang diberikan melalui rute yang berbeda, termasuk evaluasi sistem penghantaran obat yang dirancang khusus untuk mengarahkan obat ke tempat tertentu di tubuh, seperti tumor (Hedaya, 2023).

2. Evaluasi Produk Obat Generik

Setelah masa paten obat aktif berakhir, produk generik yang mengandung bahan aktif tersebut bisa dijual. Produk generik harus menunjukkan kesetaraan terapeutik dengan produk inovator yang telah disetujui sebelumnya. Evaluasi ini umumnya dilakukan melalui studi farmakokinetik yang dikenal sebagai studi bioekivalensi. Studi ini membandingkan kecepatan dan tingkat penyerapan obat antara produk generik dan produk inovator yang memiliki dosis yang sama pada sukarelawan normal. Produk dengan bahan aktif yang memiliki kecepatan dan tingkat penyerapan yang serupa harus menghasilkan profil konsentrasi obat dalam darah yang mirip, dan dengan demikian, efek obat yang serupa (Hedaya, 2023).

3. Pengujian Farmakologis

Hubungan antara konsentrasi dan efek obat dapat dipelajari menggunakan model eksperimental *in vitro* atau melalui studi farmakokinetik *in vivo* yang mencakup pengukuran konsentrasi dan efek obat secara bersamaan. Karakterisasi hubungan konsentrasi-efek ini membantu dalam mengantisipasi efek terapeutik yang dapat dihasilkan dari berbagai pola konsentrasi obat seiring waktu. Ini sangat penting untuk menetapkan dosis yang mampu mencapai profil konsentrasi obat yang diperlukan guna menghasilkan efek obat yang diharapkan (Hedaya, 2023).

4. Pengujian Toksikologi

Studi farmakokinetik dilakukan untuk mengevaluasi tingkat paparan dan akumulasi obat di berbagai jaringan setelah pemberian dosis tunggal dan berulang. Seringkali terdapat korelasi antara tingkat paparan dan akumulasi obat dengan tingkat toksisitas yang diamati. Data ini memiliki signifikansi penting dalam penentuan dosis obat yang dapat diterima oleh tubuh (Hedaya, 2023).

5. Evaluasi Fungsi Organ

Evaluasi fungsi organ dapat dilakukan dengan memanfaatkan parameter farmakokinetik dari beberapa penanda. Sebagai contoh, kreatinin adalah senyawa endogen yang sepenuhnya diekskresikan oleh ginjal. Bersih kreatinin, yang mencerminkan efisiensi ginjal dalam menghilangkan kreatinin, digunakan sebagai petunjuk laju filtrasi glomerulus dan fungsi ginjal. Penurunan fungsi ginjal akan menyebabkan penurunan bersih kreatinin secara proporsional. Di sisi lain, pembersihan penanda yang sepenuhnya dieliminasi oleh hati, seperti indocyanine green, dapat dimanfaatkan untuk mengevaluasi fungsi hati (Hedaya, 2023).

6. Pemantauan Obat Terapi

Banyak obat memiliki kisaran terapeutik yang jelas, yakni rentang konsentrasi obat dalam darah yang terkait dengan efek terapeutik maksimal dan toksisitas minimal. Parameter farmakokinetik khusus suatu obat pada pasien dapat diukur melalui pemantauan konsentrasi obat selama konsumsi obat atau dapat diperkirakan berdasarkan parameter farmakokinetik obat pada populasi dengan karakteristik serupa dengan pasien. Dengan menggunakan estimasi parameter farmakokinetik obat, prinsip farmakokinetik diterapkan untuk menghitung dosis dan interval pemberian dosis yang sesuai pada produk obat tertentu guna mencapai konsentrasi obat dalam rentang yang diinginkan pada tiap pasien (Hedaya, 2023).

7. Profil Waktu Konsentrasi Obat dalam Darah

Setelah administrasi ekstrasvaskular, obat untuk efek sistemiknya harus diserap ke dalam sirkulasi sistemik, di mana akan didistribusikan ke seluruh tubuh, termasuk organ eliminasi dan non-eliminasi. Obat yang terdistribusi ke organ eliminasi memiliki peluang eliminasi dari tubuh, sementara yang terdistribusi ke organ non-eliminasi akan kembali ke sirkulasi sistemik hingga obat tereliminasi sepenuhnya. Pemberian obat intravena langsung memasukkan obat ke

dalam sirkulasi sistemik, hanya mengalami distribusi dan eliminasi (Hedaya, 2023).

Profil waktu konsentrasi obat dalam darah, yang dapat ditentukan melalui pengukuran konsentrasi obat dalam sampel darah setelah pemberian obat, mencerminkan perilaku farmakokinetik obat dalam tubuh. Profil ini dipengaruhi oleh kecepatan dan luas proses penyerapan, distribusi, dan eliminasi yang terjadi bersamaan setelah pemberian obat. Persamaan matematika dengan parameter farmakokinetik dapat menjelaskan profil ini (Hedaya, 2023).

Pemberian dosis obat yang sama dapat menghasilkan profil konsentrasi-waktu yang berbeda karena karakteristik farmakokinetik yang berbeda. Variasi acak dalam cara individu menyerap, mendistribusikan, dan menghilangkan obat juga dapat menyebabkan perbedaan dalam profil konsentrasi-waktu, meskipun dosisnya sama (Hedaya, 2023).

Profil waktu konsentrasi obat dalam darah sering berkorelasi dengan profil waktu efek obat, di mana konsentrasi obat yang lebih tinggi dapat menghasilkan efek yang lebih intens. Faktor-faktor seperti dosis, frekuensi pemberian, bentuk sediaan, karakteristik pasien, dan obat lain yang digunakan bersamaan dapat mempengaruhi profil konsentrasi-waktu obat dalam darah, dengan potensi mengubah efek terapeutik dan/atau efek samping obat (Hedaya, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Arivazhahan, A. (2019) 'Principles and modes of drug administration', *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action*, pp. 69–79.
- DellaVolpe, J. (2024) '21 - Pharmacokinetics', in DellaVolpe, J. B. T.-T. E. B. (First E. (ed.). New Delhi: Elsevier, pp. 217–226. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-11198-3.00021-3>.
- Hao, H., Zheng, X. and Wang, G. (2014) 'Insights into drug discovery from natural medicines using reverse pharmacokinetics', *Trends in pharmacological sciences*, 35(4), pp. 168–177.
- Hardy, L. (2003) 'Drug Absorption, Distribution, and Elimination', *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, p. 633.
- Hedaya, M. A. (2023) *Basic Pharmacokinetics*. Routledge. Available at: <https://books.google.co.id/books?id=58qqzwEACAAJ>.
- Jenkins, A. J. (2008) 'Pharmacokinetics: basic concepts and models', in *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of abused drugs*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 1–14.
- Kenakin, T. P. (2018) *A pharmacology primer: techniques for more effective and strategic drug discovery*. Academic Press.
- Kok-Yong, S., Lawrence, L. and Ahmed, T. (2015) 'Drug distribution and drug elimination', *Basic pharmacokinetic concepts and some clinical applications*, pp. 99–116.
- Moda, T. L. *et al.* (2008) 'PK/DB: database for pharmacokinetic properties and predictive in silico ADME models', *Bioinformatics*, 24(19), pp. 2270–2271.
- Pelin, M. *et al.* (2012) 'The cytotoxic effect of palytoxin on Caco-2 cells hinders their use for in vitro absorption studies', *Food and chemical toxicology*, 50(2), pp. 206–211.
- Routes, A. E. (2019) 'Drug absorption, distribution and elimination Pharmacokinetics'.
- Sunil, S., Jambhekar, B. and Philip, J. (2022) *Basic pharmacokinetics*. Pharmaceutical Press.

Turfus, S. C. *et al.* (2017) 'Chapter 25 - Pharmacokinetics', in Badal, S. and Delgoda, R. B. T.-P. (eds). Boston: Academic Press, pp. 495-512. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00025-1>.

Weber, W. (2008) *Pharmacogenetics*. Oxford University Press.

BAB

2

FASE BIOFARMASETIKA, FARMAKOKINETIKA, DAN FARMAKODINAMIKA

apt. Firawati, S.SI.,M.Si.

A. Pendahuluan

Bidang biofarmasi mempelajari bagaimana formulasi obat mempengaruhi manfaat terapeutiknya. Efektivitas suatu obat tidak hanya bergantung pada efek farmakologisnya tapi juga pada cara pemberian. Yang paling penting adalah padan pertimbangan formulasinya. Farmasetika dan biofarmasi tergabung menjadi biofarmasetika.

B. Fase Biofarmasetika

Untuk menyelidiki proses biotransformasi secara valid dan efektif, sejumlah penelitian diciptakan. Menurut Siddiqui (2017), proses biofarmasi merupakan metode penghantaran obat yang mempengaruhi bioavailabilitas obat dalam sirkulasi sistemik.

Bidang biofarmasi menyelidiki hubungan antara bioavailabilitas suatu obat dan ciri fisika kimia dalam formulasi terapeutika. Kecepatan dan volume zat aktif yang memasuki sirkulasi sistemik ditentukan oleh bioavailabilitasnya. Untuk mencapai hasil terbaik dalam keadaan klinis tertentu, biofarmasi bekerja untuk mengontrol seberapa cepat obat dilepaskan ke dalam aliran darah.

Ciri fisik dan fisiologis tempat absorpsi serta ciri fisika kimia produk obat mempengaruhi absorpsi sistemik suatu obat dari lokasi ekstravaskular. Dengan menciptakan produk farmasi dengan tujuan pengobatan tertentu, biofarmasi digunakan untuk mengatur faktor-faktor tersebut. Bioavailabilitas zat aktif

dapat diubah dari penyerapan yang sangat cepat dan lengkap menjadi tingkat penyerapan yang lambat dan lambat, atau bahkan tidak ada penyerapan sama sekali dengan memilih secara hati-hati rute pemberian obat dan menciptakan produk terapeutika.

Secara umum, sejumlah jalur mengarah pada penyerapan obat-obatan secara sistemik. Produk obat pertama-tama akan hancur, kemudian dilepaskan, larut, dan diserap melalui membran sel dan masuk ke aliran darah. Tahap paling lambat dalam urutan tersebut menentukan seberapa cepat suatu obat memasuki sistem peredaran darah selama proses disintegrasi, pelarutan, dan penyerapan.

Langkah pembatas laju adalah fase paling lambat dalam rangkaian proses kinetik. Laju kelarutan seringkali merupakan tahap paling lambat untuk obat dengan kelarutan rendah dalam air, yang mempunyai efek penentu kecepatan pada bioavailabilitas obat. Sebaliknya, untuk obat dengan kelarutan air yang tinggi, laju disolusi obatnya cepat, namun laju transit atau penetrasi obat melalui membran merupakan langkah yang paling lambat, atau langkah yang menentukan kecepatannya.

Semua komponen terkait terlibat dalam fase paling lambat dalam rangkaian proses kinetik. Laju kelarutan seringkali merupakan tahap paling lambat untuk obat dengan kelarutan dalam air, yang mempunyai efek penentu kecepatan pada bioavailabilitas obat. Sebaliknya, untuk obat dengan kelarutan air yang tinggi, laju disolusi obatnya cepat, namun laju transit atau penetrasi obat melalui membran merupakan langkah yang paling lambat, atau langkah yang menentukan kecepatannya.

Semua komponen terkait terlibat dalam fase biofarmasi yang berlangsung dari saat obat diberikan hingga penyerapan bahan aktif. Bentuk dosis dan cara pemberian, yang bersama-sama berkontribusi pada proses predisposisi bahan aktif dalam tubuh, menentukan seberapa kompleks masalah ini. Telah diketahui dengan baik bahwa terdapat perbedaan individu yang jelas antara tahap farmakodinamik dan farmakokinetik dalam tubuh berinteraksi dengan bahan aktif. Hal ini selanjutnya

mempengaruhi intensitas farmakologis dan kinetik bahan aktif obat di dalam tubuh. Oleh karena itu, meningkatkan tindakan terapeutik memerlukan fase biofarmasi yang kuat.

Tiga tahap utama yang digunakan untuk mengkarakteristik fase biofarmasetika diantaranya pelepasan, pelepasan, dan penyerapan.

1. Pelepasan

Obat padat harus dilarutkan menjadi partikel-partikel kecil dan melepaskan bahan aktifnya sebelum terjadi penyerapan. Obat pada awalnya merupakan bahan aktif yang akan langsung diserap jika mencapai tempat penyerapan. Pelepasan bahan aktif dari bentuk sediaan merupakan proses multifaset yang dapat terjadi secara cepat atau bertahap, tergantung pada bentuk sediaan dan cara pemberiannya. Lingkungan biologis mekanis di tempat pemberian obat, seperti gerakan peristaltik usus, mempengaruhi pelepasan senyawa aktif, ini penting untuk bentuk sediaan yang keras atau kenyal.

2. Disintegrasi atau disolusi

Pelarutan zat aktif secara bertahap atau pembentukan lapisan molekul dalam air merupakan tahap kedua setelah pelepasan lokal. Agar penyerapan lebih lanjut dapat terjadi, disintegrasi harus terjadi. Fase ini juga ditetapkan untuk obat-obat yang dibuat sebagai larutan bahan aktif dalam minyak, namun perlu dilakukan proses penyaringan. Akibatnya, penyerapan tidak selalu tercapai cepat setelah pemberian campuran larutan. Jumlah obat yang terlarut per satuan luas per waktu (misalnya g/cm^2 menit) dikenal sebagai laju disolusi. Ciri fisika kimia obat, formulasi, pelarut, suhu media, dan kecepatan pengadukan, semuanya mempengaruhi laju disolusi.

3. Penyerapan

Fase masuknya senyawa aktif ke dalam tubuh dikendalikan dengan mengetahui bioavailabilitasnya. Ini adalah tahap biofarmasi dan farmakokinetika. Ciri fisika kimia molekul obat khususnya mempengaruhi penyerapan bahan aktif yang signifikan. Oleh karena itu, setelah bahan aktif dilepaskan dari sediaan dan dilarutkan dalam cairan biologis, terjadilah penyerapan. Baik dari segi jumlah yang diserap maupun besarnya laju penyerapan, fase pelepasan dan pelarutan senyawa aktif inilah yang menentukan proses penyerapan.

Sifat fisika kimia obat yang mempengaruhi pelepasan, disintegrasi, dan penyerapan, diantaranya :

1. Aspek fisika kimia

Ukuran partikel, struktur obat kristal atau amorf, dampak polimorfisme, solvat, dan hidrat adalah contoh variabel fisik. Produksi garam mempengaruhi parameter kimia yang mengubah laju kelarutan senyawa asam dan basa yang sulit larut dalam air. Pembentukan ester mempunyai efek menghalangi atau memperpanjang kerja bahan aktif.

2. Aspek fisiologi

Komposisi membran biologis, umur, dan permukaan penyerap adalah contoh aspek fisiologis.

3. Aspek patologi

Aspek patologis meliputi faktor yang meningkatkan dan menurunkan efek obat (peningkatan absorpsi akibat kerusakan membran pada tempat kontak, insufisiensi hati dan ginjal, gangguan sistem endokrin, gangguan absorpsi pada saluran cerna, penurunan absorpsi parenteral akibat laju aliran darah, peningkatan eliminasi zat aktif melalui ginjal).

Obat atau metabolit aktif berinteraksi secara fisikokimia dengan reseptor atau komponen tubuh tertentu untuk menghasilkan mekanisme kerja atau efek. Obat-obatan hanya dapat meningkatkan atau berdampak pada proses dan aktivitas fisiologis, tidak dapat menciptakan fungsi baru di jaringan atau organ tubuh. Obat tersebut harus melalui sejumlah langkah untuk mencapai tempat kerjanya. Tiga langkah membentuk proses ini yaitu fase farmasetika, farmakokinetika, dan farmakodinamika.

Fase farmasetika adalah fase yang dipengaruhi oleh bentuk sediaan obat, proses pembuatan, dan bahan lainnya. Efek suatu obat tidak terbatas pada ciri fisik dan kimianya ini juga berasal dari ciri fisiologis tubuh manusia dan cara pemberian obat. Suatu obat harus dapat masuk ke dalam tubuh melalui jalur yang paling efisien dan kemudian mencapai tempat kerja yang diinginkan. Obat dapat diberikan secara oral, intravena atau langsung di tempat kerja dalam beberapa situasi. Sediaan obat yang diubah menjadi serbuk atau dikeluarkan dari botol wadah selama penanganan atau pengemasan hanyalah beberapa dari sekian banyak faktor yang perlu diperhatikan selama proses farmasi obat, meskipun kompresi yang baik,

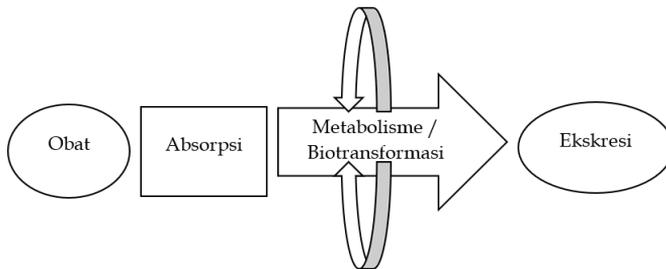
proses pelarutan yang lancar, dan tidak ada masalah dengan bioavailabilitas obat. Ketersediaan hayati obat mungkin dipengaruhi oleh masuknya bahan pengikat, perekat, atau tekanan kompresi yang lebih tinggi, yang juga dapat mengubah kecepatan larut dan hancurnya tablet.

C. Fase Farmakokinetika

Farmakokinetika adalah studi tentang bagaimana obat masuk dan keluar dari tubuh, serta bagaimana obat tersebut dimetabolisme dan dikeluarkan. Ini juga merupakan studi tentang bagaimana obat berinteraksi dengan tubuh. Seberapa cepat, pada konsentrasi berapa, dan berapa lama obat berada di organ target ditentukan oleh proses farmakokinetik.

Studi tentang farmakokinetik berfokus pada perubahan konsentrasi obat dalam tubuh seiring berjalannya waktu (Shargel et.al, 2012). Dengan kata lain, farmakokinetika adalah studi tentang penyerapan distribusi, dan eliminasi obat dengan metode kuantitatif. Hasilnya, sejumlah model matematika telah diciptakan dalam penelitian farmakokinetika untuk menggambarkan bagaimana obat mengalir ke seluruh tubuh (Mould and Upton, 2012).

Untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas suatu obat, diperlukan studi farmakokinetik. Absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) adalah domain utama yang diperhitungkan.



Gambar 2. 1. Proses obat saat berada di dalam tubuh

1. Absorpsi

Perpindahan partikel obat ke dalam cairan tubuh melalui penyerapan aktif, pasif, atau pinositosis terjadi selama sistem pencernaan berlangsung. Luas permukaan vili mukosa yang luas di usus kecil memfasilitasi penyerapan

sebagian besar obat oral. Penurunan penyerapan terjadi jika salah satu vili ini hilang akibat pengangkatan sebagian usus kecil. Enzim pencernaan memecah obat berbasis protein di usus kecil, termasuk hormon pertumbuhan dan insulin. Difusi biasanya bertanggung jawab atas penyerapan zat pasif (bergerak dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah).

Obat dapat melewati membran tanpa menggunakan energi berkat proses difusi. Pembawa (*carrier*) harus melawan perbedaan konsentrasi agar dapat melakukan penyerapan aktif. Obat dapat melintasi membran melalui enzim atau protein. Pinosistosis adalah proses dimana obat ditelan dan melewati membran. Obat yang melarutkan lemak dengan mudah melewati membran gastrointestinal karena lemak dan protein membentuk sebagian besar membran. Enzim atau protein berfungsi sebagai pembawa obat yang larut dalam air sehingga dapat melintasi membran. Jika partikel besar menjadi tidak bermuatan (tidak terionisasi, tidak bermuatan positif, atau negatif), partikel tersebut dapat melewati membran.

Faktor-faktor berikut ini dapat mempengaruhi penyerapan obat yaitu aliran darah, nyeri, stres, makanan, rasa lapar, dan pH. Penyerapan mungkin terhambat oleh sirkulasi darah yang buruk akibat syok, obat vasokonstriktor, atau penyakit. Makanan padat, pedas, berlemak, rasa sakit, stres mungkin memperlambat pengosongan lambung, menyebabkan obat bertahan lebih lama di lambung. Dengan mengarahkan lebih banyak darah ke otot dan karenanya menurunkan sirkulasi ke sistem pencernaan, olahraga dapat menurunkan aliran darah.

Obat intramuskular dapat diserap lebih cepat pada otot dengan lebih cepat pada otot dengan lebih sedikit pembuluh darah, yang menyebabkan penyerapan obat tertunda di jaringan tersebut. Obat-obatan tertentu berjalan melalui lumen usus dan masuk ke hati melalui vena portal daripada memasuki aliran darah segera setelah penyerapan.

Kebanyakan obat diubah oleh hati menjadi bentuk tidak aktif yang dapat diekskresikan sehingga menurunkan konsentrasi obat aktif. Efek lintas pertama, juga dikenal sebagai efek lintas pertama hepatic, mengacu pada prosedur dimana obat memasuki hati terlebih dahulu. Obat-obatan dengan metabolisme lintas pertama termasuk morfin dan warfarin, juga dikenal sebagai Coumadin. Karena lidokain dan nitroglicerol mengalami metabolisme lintas pertama yang parah, yang mengakibatkan hilangnya sejumlah besar dosis yang diberikan, kedua obat tersebut tidak diberikan secara per oral.

2. Distribusi

Proses dimana obat memasuki jaringan dan cairan tubuh disebut distribusi. Aliran darah, afinitas (penggabungan) terhadap jaringan, dan tindakan pengikatan dengan protein semuanya ini mempengaruhi distribusi obat. Kebanyakan obat yang diberikan dalam plasma berikatan dengan protein terutama albumin, pada tingkat persentase yang bervariasi. Obat yang berikatan protein tinggi adalah obat yang mempunyai persentase pengikatan protein lebih dari 80% contohnya diazepam (Valium) dengan persentase 98%. Bagian obat yang tidak terikat bebas aktif sedangkan yang tidak terikat menjadi inert. Hanya obat-obatan yang berikatan bebas atau yang tidak terikat dengan protein aktif yang memberikan efek farmakologis. Lebih banyak obat terikat yang dilepaskan dari ikatannya dengan protein, ketika jumlah obat bebas di jaringan turun untuk menjaga keseimbangan obat bebas. Ketika dua obat yang berikatan kuat dengan protein diberikan di saat yang bersamaan bersaing untuk mendapatkan tempat pengikatan protein.

Karena dosis obat yang dianjurkan ditentukan oleh proporsi obat yang berikatan dengan protein, maka overdosis bisa terjadi. Untuk mencegah potensi toksisitas obat, penting untuk memverifikasi persentase pengikatan protein pada semua obat yang diberikan kepada pasien. Kadar protein dan albumin plasma pasien juga harus diperiksa karena

penurunan albumin akan mengakibatkan berkurangnya tempat pengikatan dengan protein sehingga akan meningkatkan jumlah obat bebas di dalam darah. Selain itu jumlah obat yang tersebar mungkin membatasi bergantung jumlahnya. Selain itu, tumor, kelenjar, eksudat, abses dapat menghambat distribusi obat, dan tidak mungkin diberikan antibiotika pada lokasi tersebut. Adapun beberapa obat dapat menumpuk di hati, otot, lemak, tulang, dan hati.

3. Metabolisme

Lokasi utama metabolisme adalah hati. Enzim hati menonaktifkan sebagian besar obat yang kemudian diubah menjadi senyawa yang larut dalam air atau metabolit tidak aktif untuk diekskresikan. Obat-obatan tertentu mengalami konversi menjadi metabolit aktif yang meningkatkan reaksi farmakologis. Metabolisme obat dipengaruhi oleh penyakit hati seperti sirosis dan hepatitis. Waktu paruh obat dilambangkan dengan simbol $t_{1/2}$ adalah jumlah waktu yang diperlukan untuk menghilangkan separuh konsentrasinya. Waktu paruh obat dipengaruhi oleh metabolisme dan eliminasi, misalnya pada kasus gagal hati atau gagal ginjal, waktu paruh obat diperpanjang dan lebih sedikit dimetabolisme dan dieliminasi. Pemberian obat secara terus-menerus dapat menyebabkan penumpukan obat. Suatu obat akan mengalami beberapa waktu paruh sebelum lebih dari 90% zat dikeluarkan dari tubuh. Obat dengan waktu paruh yang lama mungkin memerlukan waktu beberapa hari untuk mengeluarkan sepenuhnya dari tubuh.

4. Ekskresi

Ginjal adalah organ yang bertanggung jawab atas pembuangan obat, jalur lainnya seperti paru-paru, empedu, feses, air liur, keringat, dan asi. Ginjal menyaring obat-obatan bebas, tidak terikat, larut dalam air, dan tidak dimodifikasi. Ginjal tidak mampu menyaring obat yang menempel pada protein. Obat pada akhirnya akan dikeluarkan melalui urin setelah dibebaskan dari ikatannya dengan protein. pH urin

yang berkisar 4,5-8 merupakan elemen lain yang mempengaruhi ekskresi obat. Urin yang asam akan mempercepat pembuangan basa lemah dari dalam tubuh. Urin yang bersifat basa dengan cepat mengeluarkan aspirin yang bersifat asam lemah. Natrium bikarbonat dapat diberikan kepada pasien yang mengkonsumsi terlalu banyak aspirin untuk meningkatkan pH urinya ke tingkat basa. Urin bisa menjadi asam jika diberi jus *cranberry* dikonsumsi dalam jumlah besar karena dapat menurunkan pH urin.

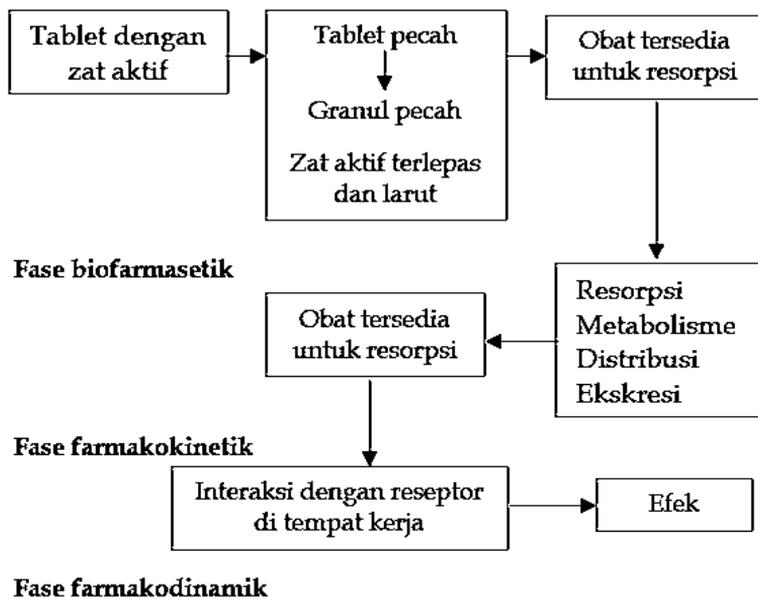
D. Fase Farmakodinamika

Fase ini adalah interaksi obat dengan tubuh. Tahap ini menjelaskan interaksi obat dengan reseptor dan pengaruhnya terhadap fisiologis tubuh. Susunan kimia obat, kuantitas yang mencapai reseptor, afinitasnya terhadap reseptor, dan cara obat berikatan dengan reseptor semuanya berdampak pada fase farmakodinamik.

Studi tentang bagaimana obat mempengaruhi fisiologi dan biokimia tubuh dikenal sebagai farmakodinamik. Kuantitas dan afinitas reseptor di tempat kerja, transduksi sinyal, dan kontrol homeostasis semuanya mempengaruhi seberapa besar efek suatu obat terhadap tubuh. Meskipun farmakokinetik pada lansia telah menjadi subjek penelitian klinis selama puluhan tahun, namun hanya sedikit yang diketahui tentang perubahan farmakodinamik pada kelompok ini (Sera, 2012).

Farmakodinamik adalah studi tentang bagaimana obat berinteraksi dengan makhluk hidup, termasuk cara kerjanya, respon fisiologis, dan efek terapeutiknya. Farmakodinamik singkatnya mencakup semua efek fisiologis suatu obat.

Hubungan biofarmasetika, farmakokinetika, dan farmakodinamika dapat digambarkan dalam perjalanan nasib obat dalam tubuh, sebagai berikut :



Gambar 2. 2. Nasib obat di dalam tubuh

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C (1985) *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*. Fourth Edition. New York : Lea and Febiger.
- Mould, D.R. and Upton, R.N (2012) *Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model Based Drug Development*. CPT : Pharmacometrics and System Pharmacology.
- Nila, A. dan Halim, M (2013) *Dasar-Dasar Farmakologi 2*. Jakarta : Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan.
- Sera, L.C and Andrew, B.C.Yu (2012) *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Changes Associated wiith Aging and Implications of Drug Therapy*. Clinics in Geriatric Medicines.
- Shargel, L and Andrew, B.C.Yu (2005) *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 2nd Editions*. United States of America: McGraw Hill.
- Shargel, L., Andrew, B.C.Yu, and Pong, W.S (2012) *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 6th Editions*. United States of America: McGraw Hill.
- Siddiqui, M.R., Al Othman, Z.A and Rahma, R (2017) *Analytical Techniques in Pharmaceutical Analysis a Review*. Arabian Journal of Chemistry S1409-21.

BAB 3

VOLUME DISTRIBUSI

apt. Deni Setiawan, M.Clin.Pharm

A. Pendahuluan

Distribusi obat adalah ketika obat ditransfer dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh. Beberapa faktor mempengaruhi distribusi obat dalam darah atau plasma, seperti aliran darah, permeabilitas kapiler, dan ikatan protein. Jumlah obat yang ada dalam tubuh dan seberapa jauh obat itu didistribusikan juga mempengaruhi konsentrasi obat dalam darah atau plasma. Farmakokinetik membahas bagaimana obat masuk ke dalam tubuh manusia melalui proses penyerapan, distribusi, dan eliminasi. Obat diserap ke dalam sirkulasi sistemik setelah diberikan dan kemudian tersebar di seluruh tubuh. Definisi "distribusi" mengacu pada pergerakan obat antara bagian intravaskular tubuh (misalnya, darah atau plasma) dan bagian ekstrasvaskular tubuh (misalnya, intraseluler dan ekstraseluler) (Mansoor dan Mahabadi, 2023).

Parameter farmakokinetik yang dikenal sebagai volume distribusi (V_d) adalah kecenderungan suatu obat untuk tetap berada dalam plasma atau didistribusikan kembali ke bagian jaringan lain. Volume distribusi adalah konstanta proporsionalitas yang menghubungkan jumlah total obat dalam tubuh dengan konsentrasi obat dalam plasma pada waktu tertentu. Dosis obat yang lebih tinggi diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma tertentu karena obat dengan V_d yang tinggi cenderung meninggalkan plasma dan masuk ke area ekstrasvaskular tubuh. Obat dengan V_d rendah cenderung

berada dalam plasma, yang berarti dosis obat yang lebih rendah diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma tertentu. (V_d Rendah berarti distribusi lebih sedikit ke jaringan lain). Nilai V_d dapat dihitung menggunakan rumus berikut ini:

$$V_d = \text{dosis} / C_0$$

Keterangan:

V_d = Volume distribusi (L)

Dosis = Jumlah obat dalam tubuh (mg)

C_0 = Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)

(Mansoor dan Mahabadi, 2023).

Memahami volume distribusi sangat penting bagi dokter dan ahli farmakologi yang meresepkan dan memberi dosis obat. Memahami agen farmakologis dengan volume distribusi tinggi dan rendah sangat penting dalam menentukan dosis obat yang tepat untuk pasien. Pasien di unit perawatan intensif mungkin memerlukan obat yang diberi dosis oleh apoteker, meskipun dokter biasanya memberikan obat dalam kasus yang tidak terlalu kompleks. Memahami dan menghitung berbagai model distribusi, serta komponen yang dapat mempengaruhi volume distribusi, dosis muatan, dan dosis pemeliharaan. Sangat penting untuk segera berkonsultasi dengan kelompok spesialis interprofesional saat memberikan dosis obat (Holt dkk. 2019).

Obat masuk ke kompartemen "pusat" segera setelah pemberian bolus intravena, yang terdiri dari plasma, organ dengan perfusi tinggi (seperti hati, ginjal, dll.) dan jaringan lain, di mana distribusi obat segera terjadi. Pada akhirnya, beberapa obat mungkin mulai bergerak dari kompartemen sentral ke kompartemen "perifer", yang terdiri dari jaringan yang distribusi obat lebih lambat. Model kompartemen tunggal: Beberapa obat memiliki farmakokinetik yang membuatnya "secara instan" didistribusikan ke kompartemen sentral daripada ke kompartemen perifer. Oleh karena itu, setiap penurunan konsentrasi obat dalam plasma disebabkan oleh tubuh mengeluarkannya. Karena tidak berpindah ke kompartemen perifer, obat-obatan ini dianggap menunjukkan model distribusi kompartemen tunggal. Volume distribusi obat-obatan ini dapat

diwakili dengan nilai tunggal, yaitu V_d kompartemen sentral. Obat ini memiliki kinetika distribusi kompartemen tunggal dan grafik garis lurus pada plasma vs. kurva waktu. Karena obat dianggap terdistribusi secara instan, konsentrasi plasma awalnya pada waktu = 0 (C_0) sulit diukur dan oleh karena itu diperkirakan dengan ekstrapolasi ke waktu = 0 pada kurva konsentrasi plasma vs waktu (Mansoor dan Mahabadi, 2023).

Model Multi-Kompartemen: Sebagian besar obat memiliki kinetika distribusi yang lebih lambat, yang terdiri dari fase distribusi awal dan fase eliminasi. Obat dengan model distribusi multi kompartemen berpindah dari kompartemen pusat ke kompartemen perifer sebelum dieliminasi. Proses yang berhubungan dengan model distribusi multi-kompartemen termasuk:

1. Fase distribusi: Setelah diberikan, konsentrasi obat dalam plasma awalnya akan menurun, tetapi jumlah total obat yang dikonsumsi tubuh akan tetap sama. Dengan demikian, suatu obat akan memiliki dua nilai V_d , masing-masing bergantung pada waktu.
2. Fase eliminasi terminal: Setelah fase distribusi, obat akan dieliminasi dari kompartemen sentral (baik hati maupun ginjal). Ini mengubah jumlah obat dalam tubuh dan konsentrasi plasma. Akibatnya, nilai V_d tambahan dapat dihitung selama fase eliminasi terminal (V_{β}), yang merupakan nilai V_d yang bergantung pada pembersihan obat.
3. Keadaan mapan: Di antara fase distribusi & eliminasi, terdapat titik transisi yang dikenal sebagai "keadaan mapan". Keadaan tunak menggambarkan periode "keseimbangan dinamis" obat ke seluruh tubuh dimana obat telah menyelesaikan distribusi antara kompartemen sentral dan perifer. Pada kondisi tunak, fluks bersih obat antara kompartemen sentral dan perifer adalah 0. Nilai lain untuk V_d dapat dihitung pada kondisi tunak (V_{ss}). Nilai ini umumnya paling relevan secara klinis karena digunakan untuk menentukan dosis muatan suatu obat.

(Savva, 2022).

B. Waktu Paruh Dan Volume Distribusi

Waktu paruh ($t_{1/2}$) mengacu pada waktu yang diperlukan agar konsentrasi obat dalam plasma turun sebesar 50%. $T_{1/2}$ bergantung pada konstanta laju (k), yang berhubungan dengan v_d & jarak bebas (Cl). Waktu paruh dapat dinyatakan dengan menggunakan persamaan berikut:

$$\text{WAKTU PARUH (JAM)} = 0,693 \times (\text{VOLUME DISTRIBUSI (L)} / \text{JARAK BERSIH (L/JAM)})$$

(Mansoor dan Mahabadi, 2023).

Karena proses eliminasi terutama dilakukan oleh hati dan ginjal, hanya obat yang terletak di kompartemen sentral yang dapat dikeluarkan dari tubuh. Obat dengan v_d yang tinggi akan menyimpan sebagian besar obat yang tersisa di luar kompartemen sentral. Sementara itu, fraksi obat dalam plasma dikeluarkan, yang menyebabkan pergeseran kesetimbangan, sehingga obat yang berada di kompartemen perifer dipindahkan ke kompartemen sentral. Meskipun obat telah dikeluarkan dari tubuh, konsentrasi plasma akan tetap pada konsentrasi stabil karena pergeseran ini. Pada kondisi V_d yang tinggi, konsentrasi plasma akan menurun lebih lambat selama fase eliminasi. Oleh karena itu, obat dengan V_d yang tinggi akan mempunyai waktu paruh eliminasi yang lebih lama dibandingkan dengan obat dengan V_d yang lebih rendah pada laju klirens yang konstan. Selain nilai V_d yang berbeda-beda yang bergantung pada fase farmakokinetik, dua nilai waktu paruh penting untuk diperhatikan:

1. Waktu paruh distribusi ($t_{1/2a}$) adalah waktu yang diperlukan untuk mengurangi konsentrasi plasma sebesar 50% selama fase distribusi.
2. Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2b}$), yang menunjukkan berapa lama diperlukan untuk mengurangi konsentrasi plasma sebesar 50% selama fase eliminasi.

Dengan mempertimbangkan waktu distribusi obat, kita dapat mengonseptualisasikan bagian yang ditentukan oleh volume distribusi yang bergantung pada waktu. Obat pertama kali didistribusikan dalam volume plasma, yang merupakan volume distribusi awal, kemudian berdifusi ke dalam ruang ekstraseluler dan kemudian ke dalam sel. Proses ini membutuhkan waktu dan volume distribusi obat berubah seiring waktu. Volume distribusi kondisi tunak tidak bertambah seiring waktu pada kondisi tunak (Holford dan Yim, 2016).

C. Ciri Obat yang Mempengaruhi Volume Distribusi

1. Tingkat Asam Basa

Obat mungkin mengikat makromolekul di dalam atau di luar plasma, tergantung pada muatan obat pada pH fisiologis. Obat mungkin juga mengikat protein di seluruh tubuh ketika mencapai titik keseimbangan antara fase terikat dan tidak terikat.

- a. Tingkat pengikatan molekul basa dengan gugus kepala fosfolipid bermuatan negatif pada membran fosfolipid sangat bergantung pada lipofilisitas obat secara keseluruhan. Dalam kebanyakan kasus, molekul basa akan meninggalkan sirkulasi sistemik, menyebabkan vd yang lebih tinggi daripada molekul asam.
- b. Obat yang bersifat asam lebih cenderung mengikat albumin dan tetap berada dalam plasma karena afinitas mereka terhadap albumin yang lebih tinggi pada lipofilisitas yang lebih rendah daripada molekul netral atau basa. Akibatnya, molekul asam memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap albumin dibandingkan dengan molekul yang lebih basa.

2. Lipofilisitas

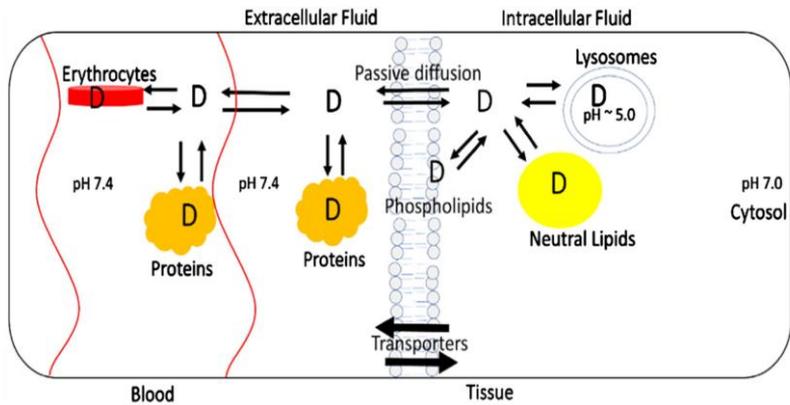
Interaksi hidrofobik dan ionik/berhubungan muatan antara obat dan makromolekul juga berfungsi. Obat yang memiliki lipofilisitas yang lebih tinggi memiliki permeabilitas membran lipid yang lebih tinggi, dan karena itu lebih mungkin untuk keluar dari plasma dan berinteraksi dengan sisa hidrofilik di jaringan perifer lainnya, seperti

jaringan adiposa.

- a. Molekul lipofilik memiliki kemampuan yang lebih besar untuk melewati lapisan ganda lipid, sehingga mereka lebih mungkin meninggalkan aliran darah dan tersebar di daerah dengan kepadatan lipid yang tinggi, yang dikenal sebagai adiposa, di mana mereka memiliki V_d yang lebih tinggi.
- b. Molekul hidrofilik memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk tetap berada dalam aliran darah karena kemungkinannya yang lebih kecil untuk melewati lapisan ganda lipid. Akibatnya, V_d mereka lebih rendah. (Mansoor dan Mahabadi, 2023).

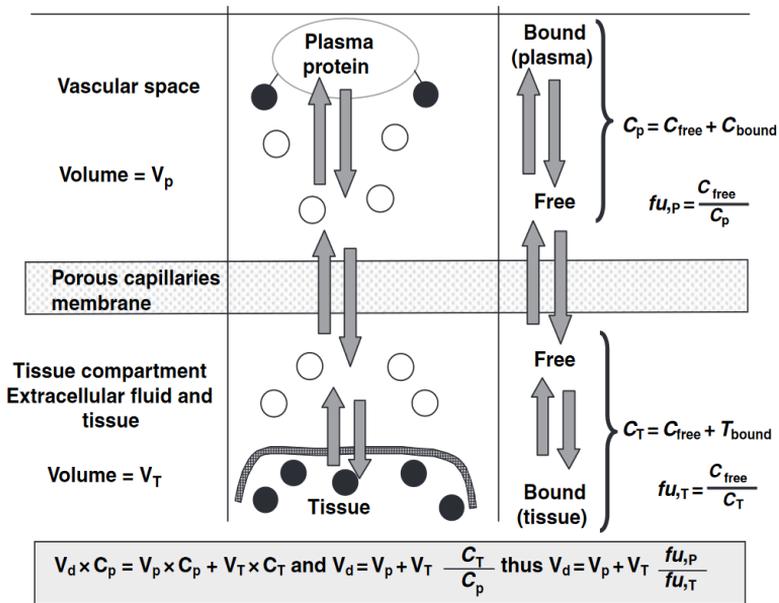
Obat bergantung pada ikatannya dengan protein plasma. Obat biasanya berikatan dengan protein plasma, termasuk albumin, glikoprotein asam alfa atau AAG, dan lipoprotein, dengan cara yang relatif tidak spesifik. Obat yang bersifat asam biasanya berikatan dengan albumin plasma, sebagian besar berikatan dengan AAG, dan senyawa hidrofobik berikatan dengan lipoprotein. Namun, ada banyak pengecualian; ini termasuk ikatan albumin oleh beberapa basa dan molekul netral. Konsentrasi obat dengan ikatan protein plasma yang tinggi dibandingkan dengan konsentrasi total dalam plasma pada kesetimbangan menentukan fraksi obat yang tidak terikat dalam plasma. Obat dengan ikatan protein plasma yang tinggi cenderung memiliki volume distribusi yang lebih kecil daripada obat tanpa ikatan protein plasma.

Pengikatan protein plasma pada cairan ekstraseluler juga terjadi, dan volume terkecil obat berikatan albumin tinggi yang dapat dimiliki adalah sekitar 7 L pada manusia sehat. Hal ini sesuai dengan volume distribusi protein plasma. Berbeda dengan plasma, darah juga memiliki sel darah merah (sel darah merah), dan pengikatan obat pada membran sel darah merah biasanya diukur dengan rasio darah/plasma (BP). Hematokrit sampel darah, f_{up} , dan afinitas obat terhadap sel darah merah menentukan nilai tekanan darah.



Gambar 3. 1. Penentuan distribusi obat
(Holt dkk. 2019)

Obat (D) dapat berikatan dengan eritrosit serta protein plasma dalam darah. Obat yang tidak terikat berdifusi keluar kapiler menuju cairan ekstraseluler (ECF), di mana obat tersebut dapat berikatan dengan protein plasma di ECF. Obat yang tidak terikat berdifusi secara reversibel melintasi membran plasma, atau dapat secara aktif diangkut masuk atau keluar sel. Partisi sel dalam organel intraseluler seperti lisosom, serta partisi menjadi fosfolipid dan lipid netral di dalam sel.



Gambar 3. 2. Prinsip partisi obat antara ruang vaskular (plasma) dan ruang non-vaskular (jaringan), dan pembentukan model volume minimal distribusi (Toutain dan Bousquet-Mélou, 2004)

D. Dosis Muatan (Loading dose) Suatu Obat

Dosis muatan paling baik dihitung dengan v_d pada kondisi tunak (v_{ss}), karena ini merupakan dosis yang paling mewakili sifat farmakokinetik obat pada konsentrasi plasma kondisi tunak yang diinginkan. Oleh karena itu, persamaan berikut dapat digunakan untuk menghitung dosis muatan:

$$\text{Dosis Muatan (Mg)} = [C_p \text{ (Mg/L)} \times V_d \text{ (L)}] / F$$

1. C_p mewakili konsentrasi obat plasma yang diinginkan
2. V_d mewakili volume distribusi
3. F mewakili bioavailabilitas obat (pemberian IV = 1)

Dosis pemeliharaan, yang bergantung pada klirens, berbeda dengan dosis muatan yang bergantung pada v_d obat, dapat diberikan setelah pemberian dosis muatan untuk menjaga

konsentrasi obat dalam plasma yang diinginkan.

$$\text{Laju Dosis Pemeliharaan (Mg/Jam)} = [\text{Cp (Mg/L)} \times \text{Cl (L/Jam)}] / F$$

1. C_p mewakili konsentrasi obat plasma yang diinginkan
2. Cl mewakili tingkat pembersihan obat
3. F mewakili bioavailabilitas obat (pemberian IV = 1)

Dosis pembuatan dan pemeliharaan berbeda dalam hal berikut:

1. Dosis pemeliharaan bergantung pada pembersihan plasma, sedangkan dosis awal bergantung pada volume distribusi.
2. Sementara beberapa obat membutuhkan dosis muatan dalam situasi tertentu, sebagian besar obat membutuhkan dosis pemeliharaan untuk mempertahankan konsentrasi plasma pada kondisi tunak. *Loading dose* biasanya ditunjukkan dalam kasus klinis di mana obat harus mencapai kondisi tunak (*steady-state*) dalam waktu singkat.
3. Dosis pemeliharaan harus disesuaikan tergantung pada berbagai karakteristik pasien, tetapi dosis muatan jarang perlu diubah. Dosis pemeliharaan seringkali berbeda karena pembersihan obat dari plasma pasien bervariasi. Ini karena pasien tertentu mungkin memerlukan waktu lebih sedikit atau lebih lama untuk membersihkan obat dari plasma mereka. (Mansoor dan Mahabadi, 2023).

E. Faktor Yang Mempengaruhi Akurasi Prediksi Kondisi Tunak (Vss)

Permeabilitas, transporter, dan keakuratan masukan eksperimen adalah komponen utama yang mempengaruhi keakuratan prediksi Vss. BCS obat kelas 3 dan kelas 4 memiliki permeabilitas membran yang rendah. Karena lapisan ganda lipid hidrofobik memiliki permeabilitas yang rendah, obat polar menunjukkan distribusi permeabilitas yang terbatas. Permeabilitas senyawa biasanya diukur dengan uji sel Caco-2 standar dalam penemuan obat.

Model berbasis komposisi jaringan berupaya memprediksi distribusi obat berdasarkan komposisi jaringan, sifat fisikokimia obat, dan pengikatan protein plasma. Metode ini biasanya memerlukan parameter masukan sederhana seperti logP, F_{up} , dan BP. Metode ini tidak bergantung pada komponen *in vivo* namun menggunakan pengganti *in vitro* untuk mewakili proses distribusi yang berbeda. Dalam penyerapan obat melalui usus, permeabilitas juga harus dipertimbangkan. Dalam kasus di mana permeabilitas berdampak pada laju distribusi obat, model PBPK dengan perfusi terbatas akan memprediksi bentuk profil konsentrasi-waktu secara tidak akurat, meskipun V_{ss} dapat diprediksi dengan akurat.

Dampak transporter adalah salah satu komponen yang terkait erat dengan permeabilitas obat. Transporter serapan sering menggunakan bahan yang tidak permeabel. Keluarga protein pengangkut anion organik (oatps) adalah protein pengangkut serapan utama yang diekspresikan di hati. Ini memiliki konsekuensi klinis terhadap farmakokinetik obat dan interaksi obat-obat. Laporan telah diterbitkan tentang penyerapan obat seperti statin oleh OATPs ke dalam hati dan bagaimana penyerapan ini mempengaruhi pembersihan obat dan interaksi obat. Uji laboratorium menunjukkan serapan aktif atorvastatin di hati dengan menggunakan model tikus. Ditemukan bahwa serapan aktif meningkatkan konsentrasi total atorvastatin di hati tikus secara signifikan (Holt dkk. 2019).

Pembagian obat ke dalam jaringan juga merupakan faktor penting dalam luasnya distribusi obat. Sifat fisikokimia obat dan struktur jaringan masing-masing menentukan pembagian jaringan. Obat yang memiliki partisi jaringan yang tinggi biasanya memiliki v_{ss} yang besar. Obat biasanya terdiri dari bagian lipid seluler dan protein jaringan serta fosfolipid dan lipid netral yang membentuk membran jaringan. Obat yang sangat permeabel biasanya terbatas pada perfusi, dan transporter penyerapan atau penghabisan biasanya tidak mempengaruhi banyak. Jaringan dengan perfusi tinggi memiliki distribusi yang cepat, tetapi jaringan dengan kapiler berfenestrasi atau terputus-

putus, seperti hati dan limpa, memiliki distribusi yang lebih lambat. Jaringan seperti kulit dan otot memiliki kapiler terus menerus dan perfusi yang rendah. Penghalang darah-otak (BBB) lebih ketat. Ini karena membrannya terhubung dengan sel-sel endotel, sehingga obat harus melewati membran untuk masuk ke ruang ekstraseluler.

Obat yang kurang permeabel terhalang untuk masuk ke dalam jaringan oleh penghalang membran pada sel atau kapiler. Sebagian besar obat menunjukkan permeabilitas terbatas di otak, dan bbb melindungi organ seperti otak. Penghabisan obat oleh p-glikoprotein di bbb menunjukkan bahwa transporter penghabisan dapat mengurangi konsentrasi obat yang tidak terikat di jaringan dibandingkan dengan plasma. Transporter serapan sering menggunakan obat dengan permeabilitas yang buruk. Serapan atorvastatin di hati menunjukkan pengaruh transporter serapan terhadap distribusi obat. Konsentrasi obat tidak terikat di jaringan lebih tinggi daripada plasma pada kesetimbangan karena transporter serapan aktif (Holt dkk. 2019).

DAFTAR PUSTAKA

- Holford N, Yim DS. Volume of Distribution. *Transl Clin Pharmacol*. 2016;24(2):74.
- Holt K, Nagar S, Korzekwa K. Methods to Predict Volume of Distribution. *Curr Pharmacol Rep*. Oktober 2019;5(5):391–9.
- Mansoor A, Mahabadi N. Volume Distribusi. Universitas Arizona: Penerbitan StatPearls; 2023.
- Savva M. On the Origin of the Apparent Volume of Distribution and Its Significance in Pharmacokinetics. *JBM*. 2022;10(01):78–98.
- Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Volumes of distribution. *Vet Pharm & Therapeutics*. Desember 2004;27(6):441–53.

BAB 4 | MEMBRAN BIOLOGI DAN MEKANISME ABSORPSI

Nuradi, S.Si., M.Kes.

A. Pendahuluan

Membran biologis adalah struktur dinamis yang terdiri dari karbohidrat, protein, dan lipid. Membran biologis berfungsi sebagai penghalang selektif yang mengatur perpindahan zat masuk dan keluar sel. Membran biologis juga berperan dalam komunikasi antar sel dan transduksi sinyal.

Struktur membran biologis dapat dibagi menjadi dua lapisan, yaitu lapisan ganda lipid dan lapisan protein. Lapisan ganda lipid terdiri dari dua lapisan molekul lipid yang saling berhadapan. Molekul lipid yang menyusun membran biologis adalah fosfolipid, glikolipid, dan kolesterol.

Protein membran dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu protein integral dan protein perifer. Protein integral tertanam sepenuhnya dalam membran biologis, sedangkan protein perifer hanya terikat pada permukaan membran.

Membran biologis adalah struktur yang membatasi sel dari lingkungannya. Membran biologis terdiri dari dua lapisan lipid, dengan protein dan karbohidrat yang tertanam di dalamnya.

Membran biologis memiliki fungsi yang penting, termasuk:

1. Mengatur apa yang masuk dan keluar sel. Membran biologis bersifat semipermeabel, yang berarti hanya zat-zat tertentu yang dapat melewatinya. Zat-zat yang dapat melewati

membran biologis meliputi air, oksigen, karbon dioksida, dan nutrisi. Zat-zat lain, seperti protein dan karbohidrat, tidak dapat melewati membran biologis dengan mudah.

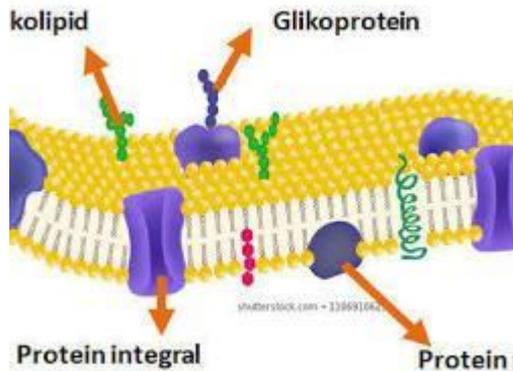
2. Membantu sel berkomunikasi satu sama lain. Protein yang tertanam di membran biologis dapat berfungsi sebagai reseptor atau ligan. Reseptor adalah protein yang dapat menempel pada molekul lain, seperti hormon. Ligan adalah molekul yang dapat menempel pada reseptor.
3. Membantu sel menempel satu sama lain. Protein yang tertanam di membran biologis juga dapat berfungsi sebagai adhesin. Adhesin adalah protein yang dapat menempel pada protein lain di sel lain. Adhesin penting untuk menyatukan sel-sel menjadi jaringan dan organ.

A. Karbohidrat pada membran biologis

Karbohidrat pada membran biologis ditemukan dalam bentuk glikolipid dan glikoprotein.

1. Glikolipid

Glikolipid adalah molekul lipid yang memiliki gugus gula terikat padanya. Glikolipid dapat ditemukan pada membran sel bagian luar. Glikolipid berperan dalam identifikasi sel, adhesi sel-sel, dan komunikasi antar sel.



Gambar 4. 1. Glikolipid pada membran biologis

Glikolipid merupakan komponen penting dari membran sel eukariota, terutama membran plasma. Glikolipid berfungsi untuk:

- a. Menjaga stabilitas membran sel. Glikolipid membantu membran sel tetap utuh dan mencegahnya dari kebocoran, hal ini penting untuk menjaga homeostasis sel.
- b. Membantu dalam pengenalan sel. Glikolipid berfungsi sebagai marker pengenalan sel, yang penting untuk respon imun dan interaksi antar sel, misalnya glikolipid pada sel darah merah berfungsi untuk membedakan sel darah merah satu dengan yang lainnya.
- c. Membantu dalam proses metabolisme. Glikolipid berperan dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Misalnya, glikolipid berperan dalam proses sintesis hormon dan neurotransmitter.
- d. Membantu dalam perlindungan sel. Glikolipid membantu melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas.

Glikolipid dapat mengalami gangguan metabolisme, yang dapat menyebabkan berbagai penyakit. Misalnya, gangguan metabolisme sfingolipid dapat menyebabkan penyakit Tay-Sachs dan Niemann-Pick.

Glikolipid terdiri dari dua komponen utama, yaitu:

- a. Aglikon, yang merupakan bagian non-karbohidrat dari glikolipid. Aglikon dapat berupa gliseril atau sfingosin.
- b. Glikon, yang merupakan bagian karbohidrat dari glikolipid. Glikon biasanya berupa monosakarida atau oligosakarida.

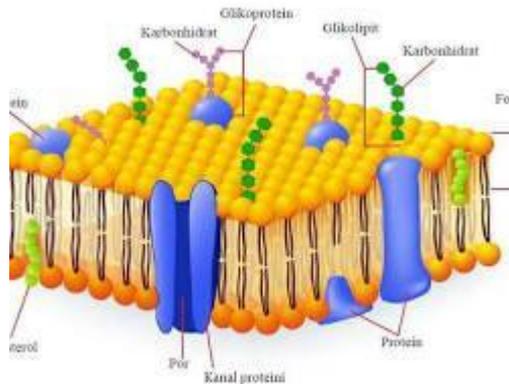
Berdasarkan aglikonnya, glikolipid dapat dibagi menjadi dua jenis, yaitu:

- a. Gliko Glycerolipid, yang memiliki aglikon berupa gliseril. Gliko Gliserolipid merupakan jenis glikolipid yang paling umum.
- b. Glycosphingolipid, yang memiliki aglikon berupa sfingosin. Glikosfingolipid terdiri dari beberapa jenis, antara lain:

- 1) Cerebrosida, yang memiliki glikon berupa monosakarida atau oligosakarida sederhana.
- 2) Gangliosida, yang memiliki glikon berupa oligosakarida kompleks yang mengandung asam sialat.
- 3) Sulfolipid, yang memiliki glikon berupa monosakarida atau oligosakarida sederhana yang terikat pada asam sulfat.

2. Glikoprotein

Glikoprotein adalah molekul protein yang memiliki gugus gula terikat padanya. Glikoprotein dapat ditemukan pada membran sel bagian luar dan dalam. Glikoprotein berperan dalam adhesi sel-sel, komunikasi antar sel, dan transduksi sinyal.



Gambar 4. 2. Glikoprotein pada membran biologis

Kaitan antara membran biologis dan karbohidrat

Karbohidrat pada membran biologis memiliki beberapa peran penting, yaitu:

a. Identifikasi sel

Glikolipid dan glikoprotein berperan dalam identifikasi sel. Setiap sel memiliki pola glikoprotein yang unik yang dapat digunakan untuk membedakannya dari sel lain.

- b. Adhesi sel-sel
Glikolipid dan glikoprotein berperan dalam adhesi sel-sel. Molekul karbohidrat pada glikolipid dan glikoprotein dapat saling berikatan dengan molekul karbohidrat pada sel lain.
- c. Komunikasi antar sel
Glikoprotein berperan dalam komunikasi antar sel. Molekul karbohidrat pada glikoprotein dapat bertindak sebagai reseptor atau ligan untuk protein pada sel lain.
- d. Transduksi sinyal
Glikoprotein berperan dalam transduksi sinyal. Molekul karbohidrat pada glikoprotein dapat mengikat ligan dan mengaktifkan protein yang berperan dalam transduksi sinyal.

Contoh peran karbohidrat pada membran biologis

Berikut adalah beberapa contoh peran karbohidrat pada membran biologis:

- a. Antigen
Glikolipid dan glikoprotein berperan sebagai antigen. Antigen adalah molekul yang dapat diikat oleh sistem kekebalan tubuh.
 - b. Reseptor hormon
Glikoprotein berperan sebagai reseptor hormon. Hormon adalah molekul yang dapat mengaktifkan proses-proses tertentu di dalam sel.
 - c. Protein pengangkut
Glikoprotein berperan sebagai protein pengangkut. Protein pengangkut adalah protein yang berperan dalam transportasi zat masuk dan keluar sel.
 - d. Pelindung sel
Glikolipid dan glikoprotein berperan sebagai pelindung sel. Molekul karbohidrat dapat membentuk lapisan pelindung yang dapat melindungi sel dari kerusakan.
- Kesimpulan

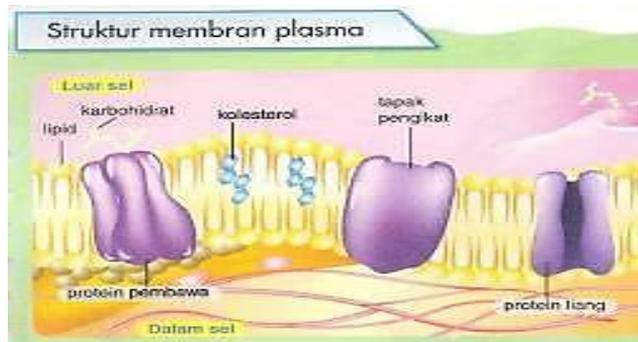
Karbohidrat pada membran biologis memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis, termasuk identifikasi sel, adhesi sel-sel, komunikasi antar sel, transduksi sinyal, dan perlindungan sel.

B. Protein pada Membran Biologis

Protein pada membran biologis memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis, termasuk:

1. Transportasi zat

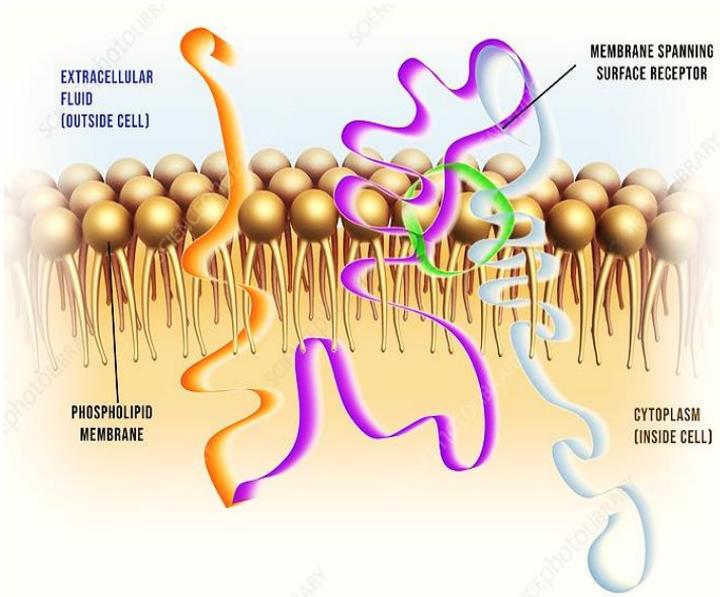
Protein membran berperan dalam transportasi zat masuk dan keluar sel. Protein membran yang berperan dalam transportasi zat disebut protein pembawa. Protein pembawa dapat membawa berbagai macam zat, termasuk ion, molekul kecil, dan makromolekul.



Gambar 4. 3. Protein membran pembawa

2. Komunikasi antar sel

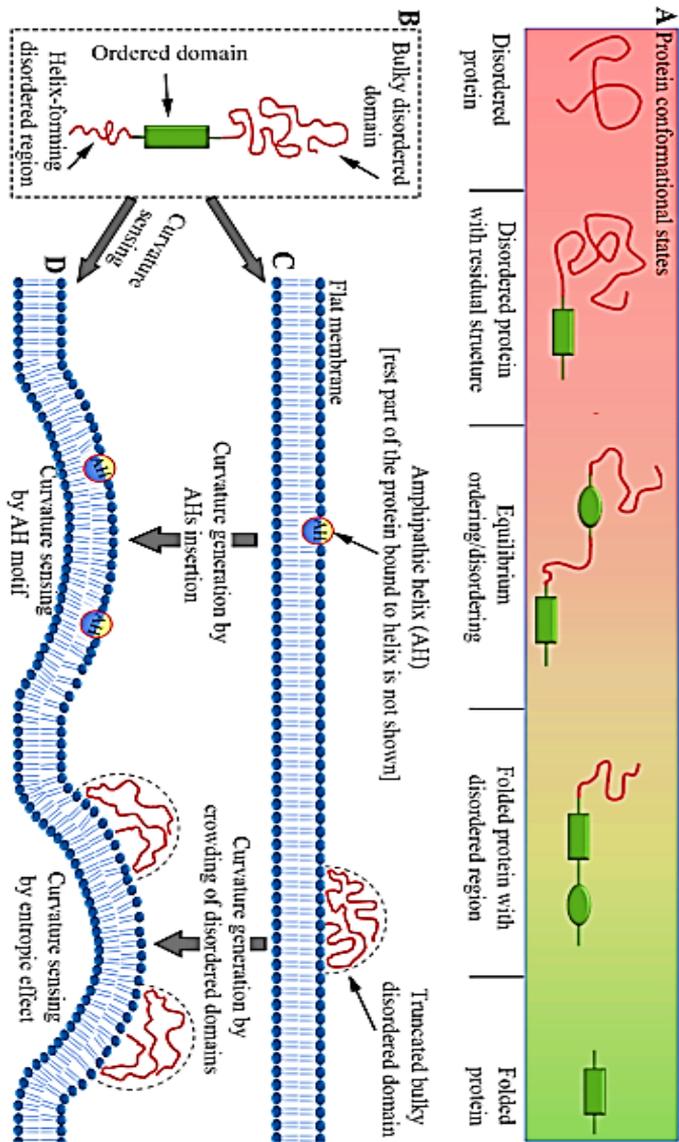
Protein membran berperan dalam komunikasi antar sel. Protein membran yang berperan dalam komunikasi antar sel disebut reseptor. Reseptor dapat mengikat molekul sinyal dari sel lain dan mengaktifkan jalur sinyal di dalam sel.



Gambar 4. 4. Protein membran reseptor

3. Penerimaan sinyal

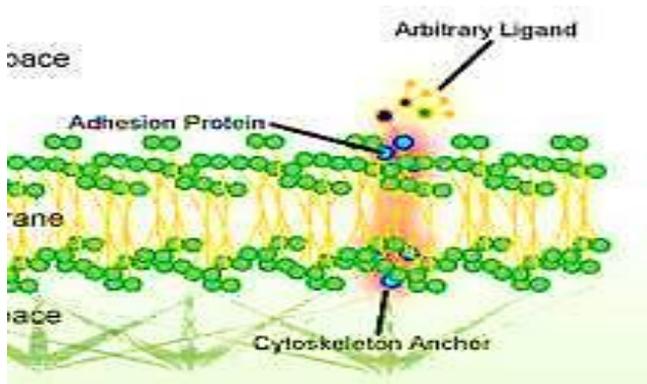
Protein membran berperan dalam penerimaan sinyal dari lingkungan luar sel. Protein membran yang berperan dalam penerimaan sinyal disebut sensor. Sensor dapat mengikat molekul sinyal dari lingkungan luar sel dan mengaktifkan jalur sinyal di dalam sel.



Gambar 4. 5. Protein membran sensor

4. Adhesi sel-sel

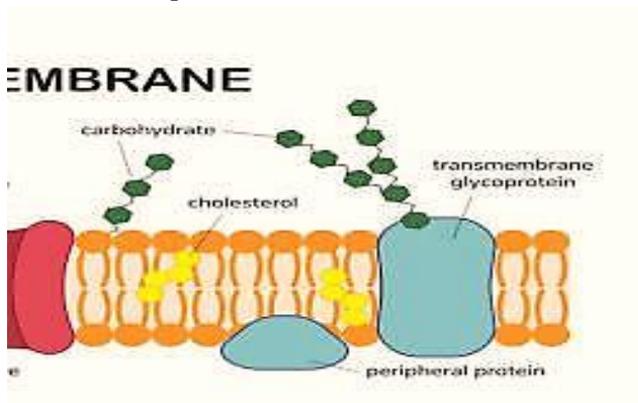
Protein membran berperan dalam adhesi sel-sel. Protein membran yang berperan dalam adhesi sel-sel disebut adhesin. Adhesin dapat saling berikatan dengan adhesin pada sel lain, sehingga membantu menyatukan sel-sel.



Gambar 4. 6. Protein membran adhesin

5. Struktur dan fungsi membran

Protein membran berperan dalam struktur dan fungsi membran. Protein membran dapat membantu memperkuat membran, mengatur fluiditas membran, dan memberikan sifat-sifat khusus pada membran.



Gambar 4. 7. Struktur membran biologis

C. Tipe Protein Membran

Protein membran dapat dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu protein integral dan protein perifer.

1. Protein integral

Protein integral tertanam sepenuhnya dalam membran biologis. Protein integral dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu protein transmembran dan protein integral ganda.

- a. **Protein transmembran**
Protein transmembran memiliki bagian yang melintasi membran biologis. Protein transmembran dapat berperan dalam transportasi zat, komunikasi antar sel, dan penerimaan sinyal.
 - b. **Protein integral ganda**
Protein integral ganda tertanam dalam membran biologis di dua sisi yang berlawanan. Protein integral ganda dapat berperan dalam adhesi sel-sel dan struktur membran.
2. **Protein perifer**
Protein perifer hanya terikat pada permukaan membran biologis. Protein perifer dapat berperan dalam transportasi zat, komunikasi antar sel, dan penerimaan sinyal.

Kesimpulan

Protein pada membran biologis memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis. Protein membran berperan dalam transportasi zat, komunikasi antar sel, penerimaan sinyal, adhesi sel-sel, struktur dan fungsi membran.

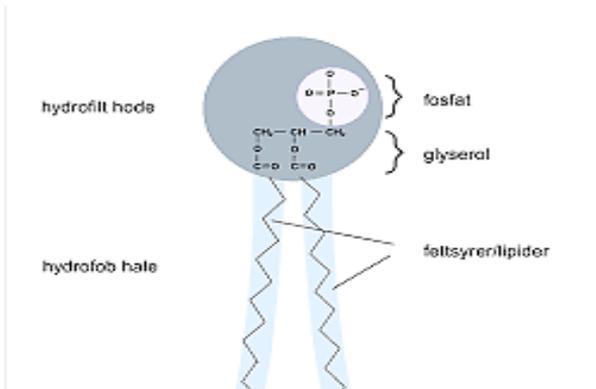
D. Lipid pada membran biologis

Lipid membentuk lapisan ganda yang melapisi sel, sedangkan protein dan karbohidrat tertanam dalam lapisan lipid.

Lipid pada membran biologis terdiri dari berbagai jenis, termasuk fosfolipid, glikolipid, dan kolesterol.

1. Fosfolipid

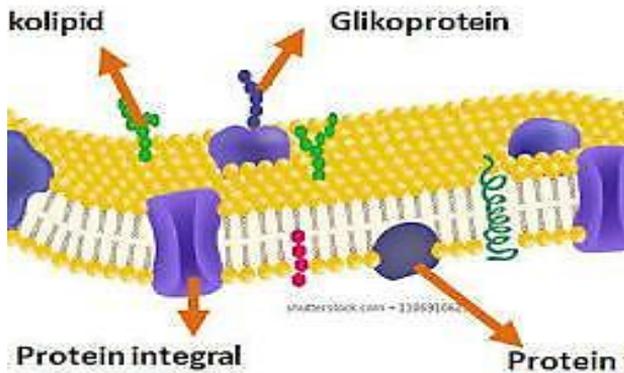
Fosfolipid adalah jenis lipid yang paling umum ditemukan pada membran biologis. Fosfolipid terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan hidrofilik (suka air) dan lapisan hidrofobik (tidak suka air). Lapisan hidrofilik terletak di permukaan membran, sedangkan lapisan hidrofobik terletak di bagian tengah membran.



Gambar 4. 8. Fosfolipid

2. Glikolipid

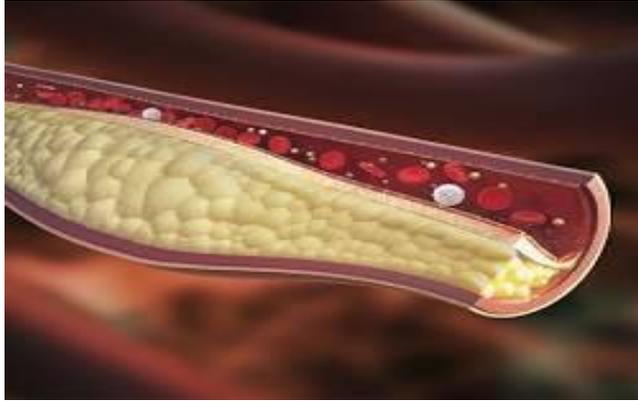
Glikolipid adalah jenis lipid yang memiliki gugus gula terikat padanya. Glikolipid dapat ditemukan pada membran sel bagian luar. Glikolipid berperan dalam identifikasi sel, adhesi sel-sel, dan komunikasi antar sel.



Gambar 4. 9. Glikolipid

3. Kolesterol

Kolesterol adalah jenis lipid yang tidak larut dalam air. Kolesterol berperan dalam menjaga struktur membran dan mengatur fluiditas membran.



Gambar 4. 10. Kolesterol

E. Kaitan antara membran biologis dan lipid

Lipid pada membran biologis memiliki beberapa peran penting, yaitu:

1. Membentuk struktur membran

Lipid membentuk lapisan ganda yang melapisi sel. Lapisan ganda lipid ini bersifat semipermeabel, yaitu hanya dapat ditembus oleh zat tertentu.

2. Mengatur fluiditas membran

Kolesterol berperan dalam mengatur fluiditas membran. Kolesterol dapat mengurangi fluiditas membran pada suhu rendah dan meningkatkan fluiditas membran pada suhu tinggi.

3. Membantu transportasi zat

Lipid dapat berperan dalam transportasi zat masuk dan keluar sel. Misalnya, protein pembawa yang berperan dalam transportasi zat tertentu dapat tertanam dalam lapisan lipid.

4. Memberikan sinyal

Lipid dapat berperan dalam memberikan sinyal antar sel. Misalnya, hormon dapat terikat pada reseptor lipid pada membran sel.

Berikut adalah beberapa contoh peran lipid pada membran biologis:

1. Kerusakan membran

Kekurangan kolesterol dapat menyebabkan kerusakan membran. Kerusakan membran dapat menyebabkan sel mati.

2. Penyakit

Beberapa penyakit, seperti penyakit jantung, dapat disebabkan oleh kerusakan membran.

F. Mekanisme Absorpsi

Absorpsi adalah proses perpindahan zat dari luar sel ke dalam sel atau sebaliknya. Absorpsi dapat terjadi secara pasif atau aktif.

1. Absorpsi Pasif

Absorpsi pasif adalah proses perpindahan zat dari daerah yang konsentrasinya tinggi ke daerah yang konsentrasinya rendah tanpa menggunakan energi. Absorpsi pasif dapat terjadi dengan tiga cara, yaitu:

2. Difusi pasif

Difusi pasif adalah proses perpindahan zat dari daerah yang konsentrasinya tinggi ke daerah yang konsentrasinya rendah melalui membran semipermeabel. Membran semipermeabel adalah membran yang hanya dapat ditembus oleh zat tertentu.

3. Osmosis

Osmosis adalah proses perpindahan air dari daerah yang konsentrasinya tinggi ke daerah yang konsentrasinya rendah melalui membran semipermeabel.

4. Difusi terbantu

Difusi terbantu adalah proses perpindahan zat dari daerah yang konsentrasinya tinggi ke daerah yang konsentrasinya rendah dengan bantuan protein membran. Protein membran yang berperan dalam difusi terbantu disebut protein pembawa.

5. Absorpsi Aktif

Absorpsi aktif adalah proses perpindahan zat dari daerah yang konsentrasinya rendah ke daerah yang konsentrasinya tinggi dengan menggunakan energi. Energi yang digunakan untuk absorpsi aktif berasal dari ATP.

Absorpsi aktif dapat terjadi dengan dua cara, yaitu:

1. Transport aktif

Transport aktif adalah proses perpindahan zat dari daerah yang konsentrasinya rendah ke daerah yang konsentrasinya tinggi dengan bantuan protein membran. Protein membran yang berperan dalam transport aktif disebut protein pengangkat.

2. Fagositosis

Fagositosis adalah proses perpindahan zat berupa partikel besar dari luar sel ke dalam sel dengan cara ditelan oleh sel.

G. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Absorpsi

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik.

1. Faktor intrinsik

Faktor intrinsik adalah faktor yang berasal dari zat yang akan diabsorpsi. Faktor intrinsik yang mempengaruhi absorpsi meliputi:

a. Ukuran dan bentuk molekul

Ukuran dan bentuk molekul zat yang akan diabsorpsi akan mempengaruhi kecepatan absorpsi. Molekul yang berukuran kecil dan memiliki bentuk yang sederhana akan lebih mudah diserap.

b. Larutan

Zat yang akan diabsorpsi sebaiknya dalam bentuk larutan. Zat yang berbentuk padat akan lebih sulit diserap.

c. Ionisasi

Zat yang akan diabsorpsi sebaiknya dalam bentuk ion. Zat yang tidak terionisasi akan lebih sulit diserap.

2. Faktor ekstrinsik

Faktor ekstrinsik adalah faktor yang berasal dari lingkungan sekitar zat yang akan diabsorpsi. Faktor ekstrinsik yang mempengaruhi absorpsi meliputi:

a. pH

pH lingkungan sekitar zat yang akan diabsorpsi akan mempengaruhi kelarutan zat tersebut. Zat yang kelarutannya dipengaruhi oleh pH akan lebih mudah diserap pada pH yang sesuai.

b. Kecepatan aliran darah

Kecepatan aliran darah akan mempengaruhi kecepatan absorpsi. Zat yang diabsorpsi melalui sistem peredaran darah akan lebih cepat diserap jika aliran darahnya cepat.

c. Kesehatan saluran pencernaan

Kesehatan saluran pencernaan akan mempengaruhi proses absorpsi. Saluran pencernaan yang sehat akan lebih efektif dalam menyerap zat-zat yang dikonsumsi.

Kesimpulan

Membran biologis adalah struktur dinamis yang berfungsi sebagai penghalang selektif yang mengatur perpindahan zat masuk dan keluar sel. Absorpsi adalah proses perpindahan zat dari luar sel ke dalam sel atau sebaliknya. Absorpsi dapat terjadi secara pasif atau aktif. Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi meliputi faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik.

DAFTAR PUSTAKA

- Hamong Suharsono (2022) *Membran Biologi: Struktur, Fungsi, dan Perannya dalam Absorpsi*, diterbitkan dalam Jurnal Kedokteran Hewan Universitas Udayana.
- Muhammad Ilyas (2020) *Pengaruh Struktur Lipid Membran terhadap Absorpsi Obat*, diterbitkan dalam Jurnal Farmasi Universitas Airlangga.
- Nurul Hidayah (2021) *Mekanisme Absorpsi Obat Melalui Membran Epitel Usus Halus*, diterbitkan dalam Jurnal Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang.
- Purwanti, E.,Y. (2019) *Mekanisme Absorpsi Nutrisi Melalui Membran Epitel Usus Halus*, diterbitkan dalam Jurnal Ilmu Gizi Universitas Sebelas Maret.

BAB 5

ABSORPSI OBAT DALAM TUBUH

apt. Muzayyidah, S. Farm., M. Si.

A. Pendahuluan

Obat biasanya diberikan bukan dalam bentuk bahan kimia murni, tetapi sebagai sediaan/produk akhir yang terdiri dari bahan obat aktif dan bahan (eksipien) terpilih. Obat-obatan dibuat untuk memberikan efek lokal atau sistemik. Jenis obat yang paling umum adalah cairan, tablet, kapsul, injeksi, suppositoria, transdermal, dan topikal seperti krim dan salep. Sifat produk obat ini merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi absorpsi sistemik selain sifat fisika-kimia obat dan anatomi-fisiologi tempat absorpsi (Shargel et al., 2012).

Absorpsi obat adalah komponen penting dari farmakokinetik dan farmakologi obat. Absorpsi merupakan proses pelepasan zat aktif dari obat menuju aliran darah. Untuk mengembangkan obat yang aman dan efektif, penting untuk memahami cara obat diabsorpsi. Rute pemberian obat memainkan peran penting dalam absorpsi obat. Obat dapat diberikan melalui berbagai jalur, seperti oral, intravena, subkutan, intramuskular, transdermal, inhalasi, dan rektal (Subramanian, 2023). Terlepas dari rute pemberiannya, obat harus berada dalam bentuk larutan agar dapat diabsorpsi. Dengan demikian, bentuk padat (seperti tablet) harus dapat hancur dan terdegradasi (Le, 2022).

Beberapa obat tidak boleh dikonsumsi secara oral karena mungkin tidak stabil dalam saluran cerna atau karena enzim pencernaan usus dapat merusaknya. Eritropoietin dan hormon

pertumbuhan seperti somatrophin adalah beberapa contoh obat yang diberikan secara intramuskuler, serta insulin yang juga diberikan secara subkutan atau intramuskuler. Hal ini disebabkan oleh kemungkinan peruraian obat-obat tersebut dalam usus dan lambung. Produk bioteknologi seringkali tidak stabil saat dikonsumsi secara oral, sehingga biasanya diberikan secara parenteral (Shargel et al., 2012).

Kehilangan obat selama proses absorpsi akan mempengaruhi efek obat dan menyebabkan kegagalan pengobatan. Proses absorpsi adalah bagian penting dari aktivitas farmakologis obat. Proses absorpsi obat berbeda-beda pada setiap rute pemberian, seperti melalui oral (mulut), sublingual (bawah lidah), rektal (dubur) dan parenteral tertentu (intramuskular, intradermal, intraperitoneal, dan subkutan). Adapun pemberian obat melalui parenteral lainnya, seperti intravena, intraarteri, intraspinal, dan intraserebral, tidak melibatkan proses absorpsi karena obat langsung masuk ke peredaran darah dan menuju sisi reseptor (Purwanto and Siswandono, 2016).

Pemberian obat secara parenteral seperti intravena melibatkan suntikan obat secara langsung ke dalam aliran darah tanpa melalui saluran cerna. Metode ini memungkinkan mula kerja obat yang cepat dan bioavailabilitas lengkap, sehingga dosis keseluruhan dapat didistribusikan secara sistemik (Subramanian, 2023). Sebaliknya, jika obat diberikan melalui ekstrasvaskuler, seperti oral, topikal, intranasal, inhalasi, atau rektal, obat terlebih dahulu harus diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik. Setelah itu, obat harus berdifusi atau diangkut ke tempat aksi sebelum memulai proses biologis atau terapeutik (Shargel et al., 2012).

B. Absorpsi Obat Rute Oral

Sebagian besar obat diabsorpsi melalui rute pemakaian oral, yang merupakan rute pendosisan yang paling lazim dan populer (Shargel et al., 2012). Pemberian secara oral jelas merupakan cara yang paling nyaman bagi pasien untuk

menerimanya. Namun, tidak semua obat dapat dikonsumsi secara oral. Obat-obat tertentu (seperti salisilat) dapat menimbulkan iritasi pada mukosa lambung hingga menyebabkan muntah, mual, atau pendarahan, sedangkan obat lain seperti benzilpenisilin dan eritromisin tidak stabil dalam lingkungan asam lambung (Calvey and Williams, 2009).

Obat yang dikonsumsi secara oral melewati beberapa saluran enteral yang mencakup mulut hingga anus. Tempat terbaik untuk absorpsi setelah pemakaian oral pada sebagian besar obat adalah bagian atas usus halus atau daerah duodenum. Anatomi duodenum yang unik memiliki luas permukaan yang besar sebagai tempat bagi obat untuk berdifusi secara pasif. Namun, obat-obat yang diberikan melalui rute ini, untuk mencapai absorpsi sistemik dipengaruhi oleh anatomi, fungsi fisiologis, dan kandungan saluran pencernaan. Selain itu, sifat fisika-kimia dan farmakologi obat juga mempengaruhi absorpsinya dari saluran cerna (Shargel et al., 2012).

1. Aktivitas Peristaltik Gastrointestinal

Setelah diberikan secara oral, posisi obat di dalam saluran cerna tidak dapat dipastikan dengan jelas. Hal ini disebabkan adanya aktivitas peristaltik atau motilitas sepanjang gastrointestinal yang dapat memindahkan produk obat, sehingga kemungkinan obat untuk tidak berada pada sisi absorpsinya bisa terjadi. Namun, pada dasarnya, secara anatomi terdapat katup pemisah yang mengatur agar apa yang sudah masuk ke usus tidak lagi kembali ke lambung. Obat-obat dengan sistem pelepasan terkendali dapat diformulasikan agar tidak terlepas sebelum sampai ke tempat absorpsi yang diharapkan (Shargel et al., 2012).

2. Waktu Pengosongan Lambung

Dalam kondisi normal, obat yang dikonsumsi secara oral akan segera menuju lambung, dan lambung akan mengalami pengosongan dengan melepaskan isinya menuju usus halus. Namun, ada faktor-faktor tertentu yang dapat membuat waktu pengosongan lambung mengalami penundaan. Kondisi ini tentu akan mempengaruhi absorpsi

obat di saluran cerna (Shargel et al., 2012). Minuman dingin, konsumsi makanan tinggi lemak, dan obat-obat antikolinergik adalah beberapa faktor yang dapat menunda pengosongan lambung (Burks et al., 1985; Rubinstein et al., 1988).

Jika terjadi penundaan waktu pengosongan lambung, maka laju obat untuk mencapai duodenum yang merupakan tempat dengan kapasitas terbesar dalam absorpsi obat menjadi diperlambat. Hal ini pada akhirnya dapat memperpanjang waktu mula kerja obat. Obat-obat yang tidak stabil dalam suasana asam (seperti penisilin) juga akan terurai jika waktu pengosongan lambung tertunda. Selain itu, obat seperti aspirin dapat menyebabkan iritasi mukosa lambung disebabkan lamanya kontak akibat penundaan pengosongan lambung.

Bentuk obat juga memiliki waktu pengosongan yang berbeda-beda. Cairan atau obat dengan partikel kecil (<1 mm) sejatinya tidak ditahan di lambung. Sebaliknya, obat padat dengan partikel lebih besar akan mengalami pengosongan lebih lama (3-6 jam) terutama dengan adanya makanan dalam lambung (Shargel et al., 2012).

3. Perfusi Saluran Cerna

Perfusi atau sirkulasi darah di saluran cerna merupakan salah satu faktor penting dalam proses absorpsi obat. Pembuluh darah dalam sistem gastrointestinal disebut sebagai sirkulasi *splanchnic* yang meliputi aliran darah melalui lambung, hati, limfa, pankreas, usus halus, dan usus besar (Harper and Chandler, 2016). Jaringan besar kapiler dan pembuluh limfatik bertanggung jawab dalam perfusi daerah duodenum yang menjadi bagian inti dari absorpsi obat per oral. Sirkulasi ini menerima sekitar 28% curah jantung dan meningkat setelah makan.

Segera setelah diabsorpsi dari usus halus, obat akan masuk melalui pembuluh darah mesentrika menuju vena porta hepatica dan liver sebelum mencapai sirkulasi sistemik (Benet et al., 1976). Pembuluh darah mesentrika ini adalah

pembuluh arteri pada sirkulasi splanchnik yang membawa >10% curah jantung (Harper and Chandler, 2016). Kondisi yang dapat menurunkan aliran darah mesentrika, seperti yang terjadi pada gagal jantung kongestif, akan mengurangi laju pemindahan obat dari saluran usus, yang pada gilirannya mengurangi bioavailabilitas obat (Benet et al., 1976).

4. Sifat Fisika-Kimia Obat

Absorpsi obat di lambung dan usus halus terutama bergantung pada sifat-sifat fisika-kimianya, terutama kelarutannya dalam lemak. Senyawa obat yang tidak terionisasi dan memiliki berat molekul rendah mudah melintasi membran sel secara difusi pasif dan cepat diabsorpsi dari usus. Obat-obatan yang bersifat asam lemah (seperti aspirin) dominan tidak terionisasi dan larut dalam lemak pada kondisi asam sehingga sebagian berdifusi ke dalam plasma dari lumen lambung. Sebaliknya, obat-obat yang bersifat basa (seperti propranolol, sebagian besar benzodiazepin) kurang terionisasi dan lebih larut dalam lemak pada suasana basa sehingga absorpsinya lebih baik pada daerah duodenum (pH 5-6).

Meski sebagian besar obat diabsorpsi dari lambung dan usus halus melalui difusi pasif, ada beberapa obat yang absorpsinya bergantung pada protein pembawa. Levodopa diangkut oleh protein pembawa yang biasanya mengangkut asam amino, serta fluorourasil yang diabsorpsi dengan bantuan protein pembawa yang mengangkut basa pirimidin (Calvey and Williams, 2009).

C. Absorpsi Obat Rute Subkutan dan Intramuskular

Pemberian subkutan dan intramuskular melibatkan penyuntikan obat ke dalam jaringan subkutan dan otot. Rute pemberian ini memungkinkan pelepasan obat bertahan lama dan sering digunakan untuk obat-obatan yang membutuhkan absorpsi lambat dan terkontrol (Subramanian, 2023).

Beberapa obat tidak menghasilkan konsentrasi plasma atau efek farmakologis yang memadai setelah pemberian oral dan biasanya diberikan secara subkutan atau intramuskular. Obat-obatan yang dipecah di usus (seperti benzil penisilin, hormon polipeptida), obat yang absorpsinya buruk atau tidak dapat diprediksi (seperti aminoglikosida), atau obat-obatan yang memiliki efek lintas pertama yang signifikan (seperti analgesik opioid), seringkali diberikan melalui rute ini. Obat terkadang juga diberikan secara intramuskular ketika pasien tidak toleran terhadap sediaan oral atau ketika kepatuhan pasien diketahui buruk (misalnya pada pasien skizofrenia).

Absorpsi obat yang diberikan secara subkutan atau intramuskular biasanya tidak tergantung pada konstanta disosiasi atau pH obat, tetapi seringkali ditentukan berdasarkan aliran darah di area sekitar penyuntikan. Onset kerja suatu obat yang diberikan melalui injeksi intramuskular biasanya lebih cepat dan durasi kerja lebih pendek dibandingkan rute subkutan karena perbedaan perfusi otot dan jaringan subkutan. Pemberian obat secara subkutan untuk obat yang relatif tidak larut atau merupakan senyawa obat kompleks terkadang digunakan untuk memperlambat laju absorpsi dan memperpanjang durasi kerja obat (seperti insulin atau penisilin). Pada kondisi ini, laju disolusi obat dari kompleks dan absorpsi selanjutnya menentukan durasi kerja (Calvey and Williams, 2009).

D. Absorpsi Obat Rute Trans Mukosa

Beberapa obat sering diletakkan pada membran mukosa di berbagai sisi, seperti konjungtiva, hidung, laring, dan permukaan mukosa saluran genitourinasi, untuk menghasilkan efek topikal. Antibiotik, obat-obat steroid, dan agen anestesi lokal biasanya digunakan untuk tujuan ini. Absorpsi sistemik mudah terjadi karena vaskularisasi daerah mukosa yang tinggi.

Selain itu, obat dapat diberikan pada area mukosa untuk memberikan onset aksi sistemik yang lebih cepat dan untuk menghindari metabolisme lintas pertama. Contoh, rute buccal

(posisi tablet di antara gigi dan gusi) yang digunakan untuk pemberian gliseril trinitrat, hyosin, dan proklorperazin (Calvey and Wlliams, 2009).

E. Absorpsi Obat Rute Nasal

Pemberian obat nasal tidak hanya diperuntukkan untuk terapi lokal melainkan juga sistemik. Hal ini karena area nasal kaya dengan pasokan darah. Tetapi, total luas permukaan rongga hidung relatif kecil dan waktu tinggal obat dalam nasal umumnya pendek. Oleh karena itu, obat-obat yang diberikan secara nasal harus diformulasikan dalam dosis besar untuk pelepasan sistemik.

Secara umum, agar suatu obat dapat diabsorpsi melintasi membran epitel nasal, maka sifat obat tersebut harus cukup lipofilik. Obat dengan molekul kecil serta memiliki kesetimbangan sifat lipofilik dan hidrofilik cenderung lebih mudah diabsorpsi melalui rute ini (Shargel et al., 2012).

Polipeptida hipotalamus dan hipofisis tertentu dapat dihancurkan di usus sehingga diberikan melalui hidung. Sejumlah obat lain termasuk analgesik opioid, steroid, antagonis histamin, propranolol, dan vitamin B, juga dapat diberikan melalui rute ini. Obat-obatan ini sebagian dapat diserap dari jaringan limfoid vaskular pada jaringan hidung. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa beberapa obat secara cepat diabsorpsi dari mukosa hidung ke cairan serebrospinal dan sirkulasi serebral. Hal ini disebabkan ruang submukosa hidung bersentuhan langsung dengan ruang subarachnoid yang berdekatan dengan lobus olfaktorius (bagian dari otak besar). Setelah pemberian melalui hidung, konsentrasi beberapa obat di cairan serebrospinal kemungkinan lebih tinggi secara signifikan dibandingkan konsentrasinya dalam plasma (Calvey and Wlliams, 2009).

F. Absorpsi Obat Rute Transdermal

Absorpsi kebanyakan obat cukup buruk bila melalui kulit. Adanya stratum korneum menjadi penghalang bagi difusi obat-obatan dan lapisan lipid ganda mencegah penetrasi senyawa

polar. Namun demikian, ada pula obat dengan kelarutan lemak sangat tinggi diabsorpsi secara transdermal dan dapat menghasilkan efek sistemik bila diaplikasikan pada kulit (seperti *nitroglycerine patch* dan *hyoscine patch*). Pada kondisi ini, stratum korneum dapat bertindak sebagai reservoir (penampung) untuk obat yang larut dalam lemak selama beberapa hari setelah pemberian dihentikan.

Absorpsi obat dari kulit dapat dipengaruhi oleh pembawa yang digunakan dan dapat ditingkatkan dengan penggunaan berbagai macam peningkat penetrasi (misalnya dimetil sulfoksida). Sediaan anestesi lokal (gel tetrakain) sering digunakan untuk menghasilkan feel analgesik sebelum tindakan phlebotomy. Dressing yang oklusif dan waktu kontak yang relatif lama (30-45 menit) diperlukan untuk menghasilkan efek analgesik yang efektif (Calvey and Williams, 2009).

G. Absorpsi Obat Rute Inhalasi

Rute inhalasi melibatkan penghirupan obat ke dalam paru-paru yang menjadi tempat obat tersebut diabsorpsi ke dalam aliran darah. Paru-paru mempunyai permukaan absorpsi potensial 70 m². Permukaan ini lebih besar dari jalur nasal maupun usus halus (Shargel et al., 2012). Rute Pemberian ini digunakan untuk obat yang memerlukan onset cepat seperti bronkodilator untuk asma (Subramanian, 2023).

Pemberian kortikosteroid dan beberapa bronkodilator menghasilkan aksi lokal pada bronkiolus tetapi sekaligus menghindari efek sistemik. Ukuran partikel dapat mempengaruhi distribusi obat ke lokasi aksi. Secara umum, partikel dengan diameter >10 µm diendapkan di saluran pernafasan bagian atas. Partikel dengan diameter 2-10 µm disimpan di bronkiolus, sedangkan yang diameternya <2 µm mencapai alveoli.

Absorpsi dan distribusi obat dengan rute ini bergantung pada proses pemindahannya dari alveoli ke kapiler paru. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi, diantaranya adalah konsentrasi inspirasi, ventilasi paru yang adekuat, kelarutan

lipid, dan koefisien partisi gas-darah dari individu (Calvey and Williams, 2009).

H. Absorpsi Obat Rute Rektal

Absorpsi obat setelah pemberian rektal ditentukan oleh kombinasi faktor yang berhubungan dengan formulasi sediaan, faktor terkait obat, dan faktor fisiologi. Agar absorpsi dapat terjadi, obat harus terlebih dahulu dilepaskan dari sediaan kemudian dilarutkan dalam cairan rektal volume rendah sebelum melintasi lapisan lendir dan epitel. Hal ini sangat bergantung pada formulasinya.

Bentuk sediaan cair yang mengandung obat dalam larutan (misalnya enema) memiliki tingkat penyerapan yang lebih cepat dibandingkan dengan sediaan padat (misalnya suppositoria) yang memerlukan disintegrasi, pencairan, dan/atau disolusi sediaan untuk melepaskan obat. Partikel obat yang tersuspensi kemudian perlu dilarutkan dalam cairan luminal sebelum absorpsi dapat terjadi.

Secara umum, suppositoria tertahan terutama di rectum dan kolon sigmoid, sedangkan larutan enema memiliki kapasitas penyebaran yang lebih besar. Enema dapat menyebar ke area yang terletak di antara rektum dan fleksura limpa, yang merupakan lengkung tajam antara kolon transversum dan kolon desendens.

Tempat penghantaran obat di rektum dapat mempengaruhi jumlah obat yang mencapai sistemik. Secara umum, absorpsi obat di bagian atas rektum diangkut ke hati melalui sistem portal dan mengalami metabolisme lintas pertama, sedangkan absorpsi obat di rektum bawah diangkut langsung ke sirkulasi sistemik. Hal ini sangat penting untuk obat-obatan yang memiliki klirens hepatik yang tinggi. Namun, sulit membedakan antara daerah atas dan bawah ketika obat diberikan secara rektal. Perbedaan anatomi aliran vena rektum antar individu juga dapat mempengaruhi jumlah obat yang diserap dalam sirkulasi sistemik secara signifikan (Benet et al., 1976).

I. Pengaruh Penyakit Terhadap Absorpsi Obat

Beberapa penyakit dapat mempengaruhi absorpsi obat yang sebagian besar berlangsung pada saluran pencernaan. Penyakit-penyakit tersebut dapat mengubah aktivitas fisiologi organ-organ pencernaan sehingga mempengaruhi proses dan absorpsi obat (Tabel 5.1.). Perubahan-perubahan yang mungkin terjadi antara lain perubahan pada waktu pengosongan lambung, pH lambung yang dapat mempengaruhi kelarutan obat, pH lambung yang mempengaruhi tingkat ionisasi, perubahan flora normal gastrointestinal, aliran darah intestinal, motilitas saluran cerna, permeabilitas dinding usus, sekresi empedu, dan sekresi enzim pencernaan (Shargel et al., 2012).

Tabel 5. 1. Beberapa penyakit dan pengaruhnya terhadap absorpsi obat

No.	Jenis Penyakit	Gangguan Yang Terjadi	Efek Yang Ditimbulkan
1.	Akhlorhidria	Tidak mampu memproduksi asam lambung yang memadai	Mengganggu absorpsi obat basa lemah karena tidak dapat membentuk garam larut dalam lambung
2.	HIV/AIDS	Peningkatan waktu transit lambung	Dapat mengubah proses maupun jumlah absorpsi
3.	Gagal jantung	Penurunan aliran darah splanchnis, motilitas intestinal lambat	Penurunan absorpsi obat, menunda mula kerja
4.	Penyakit Chron	Peradangan yang terjadi dari usus halus distal dan kolon	Gangguan absorpsi potensial terjadi karena penurunan luas permukaan dan penebalan

No.	Jenis Penyakit	Gangguan Yang Terjadi	Efek Yang Ditimbulkan
			dinding usus untuk difusi
5.	Penyakit celiac	Peradangan pada sebagian besar usus halus proksimal	Peningkatan laju pengosongan lambung dan peningkatan permeabilitas usus halus sehingga mempengaruhi absorpsi

DAFTAR PUSTAKA

- Benet, L., Greither, A., Meister, W., 1976. Gastrointestinal absorption of drugs in patients with cardiac failure, in: *The Effect of Disease States on Drug Pharmacokinetics*. American Pharmaceutical Association, Washington DC.
- Burks, T.F., Galligan, J.J., Porreca, F., Barber, W.D., 1985. Regulation of gastric emptying. *Fed Proc* 44, 2897-901.
- Calvey, T.N., Williams, N.E., 2009. Drug Absorption, Distribution and Elimination, in: *Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists*. Wiley, pp. 1-22. <https://doi.org/10.1002/9781405194853.ch1>
- Harper, D., Chandler, B., 2016. Splanchnic circulation. *BJA Educ* 16, 66-71. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv017>
- Le, J., 2022. Drug Absorption. MERCK MANUAL Professional Version.
- Purwanto, B.T., Siswandono, 2016. Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisika dengan Proses Absorpsi Obat, in: Siswandono (Ed.), *Kimia Medisinal 1*. Airlangga University Press, Surabaya, pp. 68-73.
- Rubinstein, A., Li. VHK, Robinson, J., 1988. Gastrointestinal-physiological variables affecting performance of oral sustained release dosage forms, in: *Oral Sustained Release Formulations: Design and Evaluation*. Pergamon, New York.
- Shargel, L., Wu, S., Yu, A.B.C., 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, 5th ed. Airlangga University Press, Surabaya.
- Subramanian, R., 2023. Drug absorption and metabolism: understanding the journey of medications inside the body. *Drug Development & Research* 3, 1-3.

BAB 6 | DISTRIBUSI OBAT DALAM TUBUH

Samsidar Usman.,S.Farm.,M.Kes

A. Pendahuluan

Obat atau senyawa yang bergerak melalui tubuh setelah pemberiannya disebut sebagai Farmakokinetik. Dalam hal ini melibatkan proses penyerapan obat, bioavailabilitas, pembersihan, dan distribusi.

Distribusi merupakan fase farmakokinetik setelah melewati fase biofarmasi, dalam fasa ini, Semua bentuk jenis obat yang tersaring ke dalam tubuh dan memasuki sistem sirkulasi lengkap atau sistem sirkulasi sistemik. Obat akan terdistribusi ke semua cairan dan jaringan yang ada dalam tubuh.

Setelah obat memasuki sirkulasi sistemik. Obat tersebut didistribusikan ke dalam jaringan. Distribusi umumnya tidak merata karena perbedaan perfusi darah, pengikatan jaringan (misalnya karena kandungan lipid). pH regional, dan permeabilitas membran sel. (Jennifer,2022)

Distribusi adalah perpindahan obat yang bersifat bolak-balik antara darah dan cairan ekstra pembuluh darah serta jaringan tubuh (misalnya jaringan lemak, otot, dan otak). Distribusi obat mengatur jumlah obat yang mencapai lokasi target dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya, sehingga dengan demikian memiliki peran penting dalam khasiat dan toksisitas obat.

Namun terdapat beberapa organ dan jaringan dalam tubuh mempunyai lapisan sel atau membran pembatas yang ketat, sehingga hanya senyawa obat tertentu saja yang dapat melewatinya.

B. Distribusi Obat Ke Jaringan

Aliran darah ke jaringan, massa jaringan dan penghalang yang ada antara darah dan jaringan sangat mempengaruhi kecepatan masuknya obat ke seluruh jaringan target.

Obat akan mencapai keseimbangan distribusi. Semua organ dan jaringan tubuh mempunyai permeabilitas masing-masing, akan tetapi ada beberapa organ lainnya dan jaringan tubuh lain yang peka terhadap transfigurasi kimiawi. Organ dan jaringan tersebut diantaranya : (Abd. Kakhar,2023) :

1. Mata (Kornea)

Kornea merupakan susunan / lapisan bening yang melindungi mata dan memiliki fungsi sebagai lapisan pembatas yang mencegah masuknya zat asing ataupun partikel yang sangat halus ke dalam mata.

2. Paru-paru (Lapisan alveolus)

Lapisan alveolus pada paru-paru yang memperantarai rongga alveolus (tempat pertukaran gas) dari pembuluh darah kapiler. Lapisan ini digunakan paru-paru untuk melakukan pertukaran O₂ dan CO₂, namun juga mencegah masuknya partikel dan mikroorganisme asing yang berdampak negatif bagi tubuh.

3. Saluran pencernaan

Berbagai elemen pada saluran pencernaan seperti lambung, usus halus, dan usus besar memiliki membran mukosa yang berfungsi sebagai lapisan perantara, berguna untuk menghalangi masuknya zat-zat atau partikel asing berbahaya atau patogen yang tertelan secara langsung.

4. Sistem reproduksi(plasenta)

Lapisan penyekat pada ibu yang sedang hamil disebut plasenta. Lapisan ini memisahkan peredaran darah antara ibu dan janin, sehingga hanya zat dari obat tertentu saja yang bersifat fisikokimia yang mampu melewatinya untuk dapat

menjangkau janin. Fungsi penyekat tersebut untuk menghalangi obat yang ada di dalam darah masuk ke bagian internalnya.

5. Otot Jantung (endotelium jantung)

Lapisan sel yang membungkus pembuluh darah di jantung disebut endotelium yang berfungsi mengatur secara bertahap masuknya partikel atau komponen dan zat-zat obat tertentu ke dalam jantung.

C. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Proses Distribusi

Ketika suatu obat memasuki sirkulasi sistemik maka ada banyak faktor yang mempengaruhi distribusi obat ke seluruh organisme antara lain: volume fisik organisme, kecepatan eliminasi dan ikatan protein plasma. Banyak obat yang tidak memiliki proses kerja bagus di dalam tubuh. Hal ini terjadi karena tergantung dari sifat fisikokimia suatu obat. Sifat fisikokimia obat meliputi; 1. kelarutan obat yang larut dalam lemak dan terdistribusi ke jaringan yang berlemak tersebut, sedangkan obat yang mudah bercampur dengan air terdistribusi ke jaringan yang memiliki kadar air yang tinggi. 2. Ukuran partikel, di mana obat yang berukuran kecil akan mudah melewati lapisan membran sehingga proses distribusinya tidak mengalami kendala, sebaliknya distribusi obat akan sulit apabila ukuran obatnya besar. 3. Ionisasi dan bentuk permukaan obat, obat yang bermuatan dapat berkontak langsung dengan permukaan sel sehingga tidak dapat menembus lapisan membran sel. (Abd.Kakhar,2023)

Faktor vaskular atau sistem pembuluh darah pada tubuh mengaitkan jaringan pada pembuluh darah (arteri, vena dan kapiler) yang menghantarkan darah keseluruh bagian tubuh. Aliran darah merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi proses distribusi karena sangat mempengaruhi kecepatan pendistribusian obat. Bagian organ tubuh yang memiliki aliran darah yang tinggi dan merespon obat dengan cepat seperti jantung, otak dan hati.

Tekanan yang ditimbulkan oleh dinding arteri merupakan kemampuan jantung untuk memompa darah keseluruh tubuh. Proses pendistribusian obat melalui tekanan darah terdiri dari perfusi jaringan, absorpsi dan distribusi obat.

D. Volume Distribusi Obat

Setiap obat berkesetimbangan dalam tubuh secara cepat. Bila plasma atau kompartemen biologis lain di ambil sampelnya dan di analisis kandungan obatnya, hasil yang diperoleh dalam satuan konsentrasi daripada dalam jumlah. Jaringan individual dalam tubuh kemungkinan mengandung konsentrasi obat yang berbeda karena perbedaan afinitas obat terhadap jaringan tersebut. Oleh sebab itu, jumlah obat dalam suatu tempat tertentu dapat dikaitkan dengan konsentrasinya melalui tetapan yang sesuai yang berkaitan dengan volume cairan di mana obat terlarut. (Leon Shargel, dkk.2012)

Volume Distribusi menyatakan jumlah yang harus diperhitungkan dalam menakar banyaknya obat dalam tubuh dari konsentrasi obat yang bersumber dari kompartemen sampel. Jumlah obat dalam tubuh tidak dapat diperkirakan secara langsung, tetapi sampel darah dapat diambil pada rentang waktu secara bertahap dan dianalisis konsentrasi dari obat tersebut. Volume distribusi (V_D) berguna untuk menghubungkan konsentrasi obat dalam plasma (C_p) dan jumlah obat dalam tubuh (D_B) seperti dalam persamaan berikut: (Leon Shargel, dkk.2012).

$$D_B = V_D C_p$$

Hubungan antara volume distribusi, konsentrasi obat dan jumlah total obat dapat dimengerti dengan lebih baik melalui contoh berikut:

CONTOH

Suatu obat tepat 1 gram dilarutkan dalam air yang volumenya tidak diketahui. Berdasarkan penetapan kadar, konsentrasi larutan ini 1 mg/ml. Berapa volume sebenarnya dari

larutan ini?

Volume sebenarnya dari larutan dapat diperoleh dengan perbandingan berikut dan ingat bahwa 1 g = 1000 mg

$$\frac{1000 \text{ mg}}{x \text{ ml}} = \frac{1 \text{ mg}}{\text{ml}} \quad x = 1000 \text{ ml}$$

Jadi, volume sebenarnya = 1000 ml atau 1 L

Jika dalam contoh di atas, volume larutan diketahui = 1L, dan konsentrasi larutan = 1 mg/mL, maka untuk menghitung jumlah obat yang ada adalah:

$$\frac{x \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} = \frac{1 \text{ mg}}{\text{ml}} \quad x = 1000 \text{ mg}$$

Jadi, jumlah total obat dalam larutan = 1000 mg atau 1 g.

Dari contoh tersebut, jika volume larutan obat terlarut dan konsentrasi obat diketahui, maka jumlah total obat yang ada dalam larutan dapat dihitung. Hubungan antara konsentrasi obat, volume dimana obat terlarut dan jumlah total obat, dinyatakan dalam persamaan berikut: (Leon Shargel, 2012). Dalam suatu model kompartemen satu (pemberian IV), V_D dibuat dengan persamaan berikut;

$$V_D = \frac{\text{Dosis}}{C_p^0} = \frac{D_p^0}{C_p^0}$$

Jika C_p^0 ditentukan dengan ekstrapolasi, C_p^0 menyatakan konsentrasi obat sesaat (konsentrasi pada $t = 0$) setelah obat berkesetimbangan dalam tubuh.

E. Model Distribusi Tunggal vs Multi-kompartemen

Pemberian obat secara intravena, akan menyebabkan obat melalui kompartemen pusat terdiri dari jaringan plasma dan obat dengan perfusi tinggi (hati, jantung, ginjal, dan lain-lain) yang terjadi secara instan hingga beberapa obat akan mengalami proses perpindahan dari kompartemen sentral ke kompartemen

perifer, yang terdiri dari jaringan-jaringan yang memiliki proses pendistribusian obat yang lambat. (Asad Mansur,2023)

1. Model Kompartemen Tunggal

Obat-obatan yang masuk ke dalam tubuh terdistribusi instan dan tetap berada di kompartemen sentral akan tetapi tidak berproses distribusi ke kompartemen perifer, hal ini dikatakan sebagai model distribusi kompartemen tunggal (V_c).

$$V_c (L) = \frac{\text{Dosis yang diberikan (mg)}}{C_0 \text{ (mg/L)}}$$

Obat yang mengalami kinetika distribusi kompartemen tunggal dengan garis lurus pada plasma vs kurva waktu, dilihat pada konsentrasi plasma awal obat pada waktu = 0 (C_0), sehingga sulit untuk diukur dan diperkirakan melalui ekstrapolasi ke waktu = 0 pada kurva konsentrasi plasma vs waktu.

2. Model multi-Kompartemen

Beberapa obat bahkan sebagian besar obat akan mengalami kinetika distribusi yang lebih lambat dan melalui fase-fase tertentu. Model distribusi multi- kompartemen akan berpindah dari kompartemen pusat ke kompartemen perifer sebelum mengalami eliminasi. Fase-fase tersebut meliputi: *Fase distribusi* yaitu setelah pemberian, konsentrasi obat dalam plasma awal akan mengalami penurunan, sementara jumlah obat dalam tubuh tetap sama. Hali ini mengakibatkan suatu obat memiliki nilai V_d ganda, dan bergantung pada waktu. *Fase eliminasi terminal* yaitu setelah fase distribusi, obat melalui proses eliminasi dari ginjal/hati/jantung (kompartemen sentral) yang menyebabkan perubahan jumlah obat dalam tubuh dan konsentrasi obat plasma. Oleh karena itu, nilai V_d tambahan dapat dihitung selama fase eliminasi terminal (V_{β}) yang merupakan nilai V_d yang bergantung pada pembersihan obat. *Keadaan Mapan* yaitu antara kedua fase terdapat titik

transisi atau disebut sebagai keadaan mapan. Keadaan yang menggambarkan periode “balance dynamic”. Nilai lain untuk Vd dapat dihitung pada kondisi konstan (Vss), nilai ini umumnya paling relevan secara klinis karena digunakan untuk menentukan dosis muatan suatu obat.

F. Waktu Paruh dalam Volume Distribusi

Waktu paruh ($t_{1/2}$) mengacu pada waktu yang dibutuhkan, agar konsentrasi dalam plasma turun sebesar 50%. $t_{1/2}$ tergantung pada konstanta laju (k), yang berhubungan dengan Vd dan Jarak bebas (CL). (Toutain,2024). Waktu paruh ($t_{1/2}$) dapat dilihat pada persamaan berikut: (Asad Mansur,2023)

$$\text{Waktu paruh } (t_{1/2}) = \frac{0,693 \times Vd(L)}{\text{Jarak Bersih } (L/\text{jam})}$$

Hanya obat yang terletak di kompartemen sentral yang dapat tereliminasi dari tubuh, karena prosesnya dilakukan oleh ginjal dan hati. Obat dengan Vd yang tinggi akan mengandung obat dalam jumlah besar yang tersisa dalam kompartemen sentral. Disamping itu, fraksi obat dalam plasma akan mengalami pergeseran kesetimbangan karena berada pada kompartemen perifer yang tidak pada tempatnya bergeser ke kompartemen sentral. Pergeseran ini menyebabkan konsentrasi plasma tetap stabil meskipun obat dikeluarkan dari tubuh. Oleh sebab itu, laju klirens yang konstan memiliki Vd yang tinggi sehingga waktu paruh eliminasi lebih lama dibandingkan obat dengan Vd yang rendah.

Waktu paruh ($t_{1/2a}$) mewakili jumlah waktu yang diperlukan agar konsentrasi plasma menurun sebesar 50% selama fase distribusi.

Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2b}$) menyatakan jumlah waktu yang diperlukan agar konsentrasi plasma menurun sebesar 50% selama fase eliminasi.

G. Ciri- Ciri Obat Yang Mempengaruhi Volume Distribusi

Salah satu contoh yang menggambarkan ciri-ciri obat yang dapat mempengaruhi volume distribusi obat dalam tubuh, dapat dilihat pada penanganan, diagnosis yang menyerang kalangan lansia. Perubahan volume distribusi pada geriatri disebabkan oleh penurunan jumlah kandungan air dalam tubuh dan peningkatan kandungan lemak. Volume distribusi dipengaruhi oleh karakteristik asam-basa dan lipofilisitas. (Angela,2023)

Berikut penjelasan singkat mengenai ciri-ciri tersebut:

1. Karakteristik Asam-basa

Molekul Asam: obat yang bersifat asam akan mengikat serum albumin, karena memiliki afinitas lebih tinggi, olehnya itu obat tetap berada dalam plasma sehingga volume distribusi menurun., **Molekul Basa:** obat yang bersifat basa akan mengikat lipoprotein dan glikoprotein, karena mempunyai interaksi kuat dengan gugus fosfolipid bermuatan negatif yang terletak pada membran fosfolipid, sehingga obat akan distribusi ke jaringan lain sehingga volume distribusi meningkat. (Angela,2023). Kebanyakan obat yang bersifat asam seperti warfarin dan aspirin mempunyai ikatan yang tinggi dengan protein sehingga mempunyai volume distribusi yang kecil. Dan kebanyakan obat dasar seperti amfetamin dan meperidine diserap secara ekstensif oleh jaringan, sehingga volume distribusinya lebih besar daripada volume tubuh. (Jennifer,2022)

2. Liposilisitas

Pada kasus geriatri, volume distribusi obatnya yang bersifat hidrofilik akan mengalami penurunan, sedangkan volume distribusinya menyebabkan konsentrasi obat dalam plasma meningkat, sehingga waktu paruh eliminasinya berjalan singkat atau pendek. Efek sebaliknya terjadi peningkatan volume distribusi obat yang bersifat lipofilik. Pada tabel 2.1 berikut disajikan beberapa contoh obat yang bersifat lipofilik dan hidrofilik. (Angela,2023)

Dengan kata **lain**, obat dengan lipofilisitas yang lebih tinggi memiliki permeabilitas membran lipid yang lebih tinggi, maka dari itu lebih mudah meninggalkan plasma dan berinteraksi dengan residu hidrofilik lain di jaringan perifer (jaringan adiposa)

Tabel 2. 1. Obat yang bersifat lipofilik dan hidrofilik

Obat	Efek pada Geriatri
Hidrofilik	Volume distribusi menurun, konsentrasi plasma meningkat dan waktu paruh menjadi pendek, sehingga toksisitas obat meningkat. Pertimbangkan untuk mengurangi dosis obat.
Etanol	
Cimetidine	
Digoxin	
Levodopa	
Morphine	
Lipofilik	Volume distribusi meningkat, konsentrasi plasma menurun dan waktu paruh menjadi panjang, sehingga toksisitas obat menurun. Pertimbangkan untuk meningkatkan dosis obat.
Amitriptyline	
Diazepam	
Chlometiazole	

Dengan diketahuinya volume distribusi (V_D) untuk suatu obat tertentu, maka jumlah total obat dalam tubuh dapat ditentukan dengan mengukur konsentrasi obat dalam darah. Oleh karena itu besaran V_D menjadi dasar diketahuinya jumlah obat di luar kompartemen sampel (darah). (Leon Shargel, 2012)

Proses redistribusi pada obat yang sangat larut dalam lemak yang diberikan secara intravena atau inhalasi, pada mulanya didistribusikan ke bagian-bagian organ tubuh dengan aliran darah yang tinggi. Selanjutnya, pembuluh darah yang lebih kecil dengan jaringan lebih besar seperti lemak dan otot akan menyerap obat, sehingga konsentrasi plasmanya menurun dan obat dibawa dari area tersebut. Apabila lokasi kerja obat ada pada salah satu organ dengan perfusi tinggi, redistribusi akan berdampak pada

penghentian aktivitas obat. Semakin besar kelarutan obat dalam lemak, maka semakin cepat redistribusinya. Sebagai contoh, pada obat anestesi thiopentone di jeda dalam beberapa waktu karena adanya redistribusi. Tetapi ketika obat yang sama diberikan secara terus menerus dalam rentang waktu yang lama, maka lokasi perfusi obat rendah dan bermuatan tinggi akan mengakibatkan obat bekerja lebih lama. (Wikipedia)

DAFTAR PUSTAKA

- Abd. Kakhar (2023) *Prinsip Distribusi Obat dalam Farmakokinetik* etflin.com/education/prinsip-distribusi-obat-dalam-farmakokinetik. Sulawesi Tengah: ETFLIN
- Angela (2023) *Farmakokinetika pada Geriatri*. RKZ Surabaya.com/farmakokinetika. Jawa Timur: RKZ Surabaya
- Asad Mansoor dan Navid Mahabadi (2023) *Volume of Distribution*, ncbi University of Arizona: StatPearls Publishing
- Leon Shargel (2012) *Biofarmasetika & Farmakokinetika Terapan Edisi Kelima*. Airlangga University Press.
- Jennifer Le (2022) *Drug Distribution to Tissues* University of California San Diego: MSD.manuals/DrugDistributiontoTissue. MSD Manuals
[https://en.wikipedia.org/wiki/Distribution_\(Pharmacology\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Distribution_(Pharmacology))

BAB 7 | METABOLISME OBAT DALAM TUBUH

Prof. Dr. Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO

A. Pendahuluan

Kebanyakan obat mengalami perubahan kimia oleh berbagai proses di dalam tubuh untuk menghasilkan senyawa yang lebih mudah dikeluarkan dari tubuh. Perubahan kimia ini terjadi terutama di hati dan dikenal sebagai biotransformasi atau metabolisme obat. Perubahan kimia yang dialami obat saat proses metabolisme harus dipahami agar dapat merencanakan intervensi farmakologis terhadap pasien (Susa, Hussain and Preuss, 2024). Metabolisme terdiri dari anabolisme dan katabolisme, yaitu penumpukan dan pemecahan zat melalui konversi enzimatik dari satu zat kimia ke zat kimia lainnya di dalam tubuh (Ritter *et al.*, 2020).

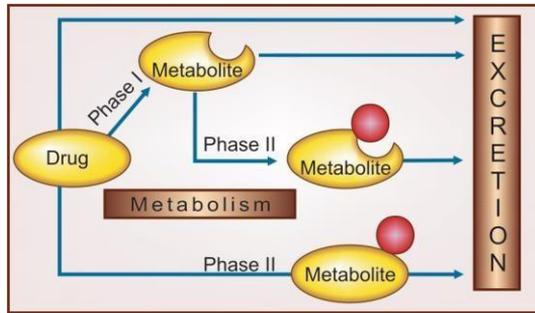
Beberapa obat bersifat sangat polar, karena terionisasi penuh pada nilai pH fisiologis. Obat-obat tersebut mengalami proses metabolisme yang sangat singkat, atau bahkan sama sekali tidak mengalami metabolisme, dan langsung diekskresikan oleh ginjal. Namun, sebagian besar obat bersifat sangat lipofilik dan seringkali terikat pada protein plasma. Karena obat yang terikat pada protein tidak disaring di glomerulus ginjal dan obat bebas mudah berdifusi kembali dari tubulus ke dalam darah, sehingga masa kerja obat menjadi lama, jika pembuangannya hanya mengandalkan ekskresi ginjal saja. Oleh karena itu, obat harus dimetabolisme menjadi senyawa yang lebih polar, yang lebih mudah diekskresikan oleh ginjal (Neal, 2016).

Hasil metabolisme oleh hati ini dikenal dengan istilah metabolit, yaitu produk samping metabolisme dan dapat bersifat aktif, tidak aktif, dan toksik. Metabolit aktif adalah senyawa yang aktif secara biokimia dengan efek terapeutik, sedangkan metabolit tidak aktif adalah senyawa yang tidak aktif secara biokimia yang tidak mempunyai efek terapeutik maupun toksik. Metabolit toksik adalah senyawa aktif biokimia yang mirip dengan metabolit aktif tetapi mempunyai berbagai efek berbahaya (Garza, Park and Kocz, 2023).

Metabolisme obat juga dapat terjadi di lokasi tertentu di dalam tubuh, sehingga menghasilkan rendahnya konsentrasi metabolit aktif dalam sirkulasi sistemik. Fenomena ini disebut metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*) karena membatasi bioavailabilitas obat. Metabolisme lintas pertama terutama terjadi di hati, namun enzim yang bekerja dalam proses metabolisme dapat ditemukan di seluruh tubuh (Rizzieri, Paul and Kang, 2019).

Metabolisme obat melibatkan dua jenis reaksi, yang dikenal sebagai fase I dan fase II. Pada fase I ini, obat mengalami biotransformasi menjadi metabolit yang lebih polar dengan membuka ikatan gugus fungsi (misal -OH, -NH₂, -SH), sehingga terjadi modifikasi langsung dari molekul target. Proses pada fase I ini juga dapat mempersiapkan obat untuk memasuki fase II. Pada fase II, memerlukan konjugasi target menjadi molekul polar dengan berat molekul rendah. Proses metabolisme tidak harus melewati kedua fase tersebut, tetapi dapat juga hanya mengalami salah satu fase (Ritter *et al.*, 2020; Neal, 2016; Garza, Park and Kocz, 2023).

Utamanya obat dimetabolisme melalui 2 jalur, seperti yang telah diutarakan di atas. Namun dengan adanya mekanisme metabolisme lintas pertama dan sifat obat yang memungkinkan dapat dimetabolisme baik di fase I saja atau fase II saja, maka obat dapat melalui banyak jalur dalam proses metabolisme, seperti yang diilustrasikan pada Gambar 7.1.

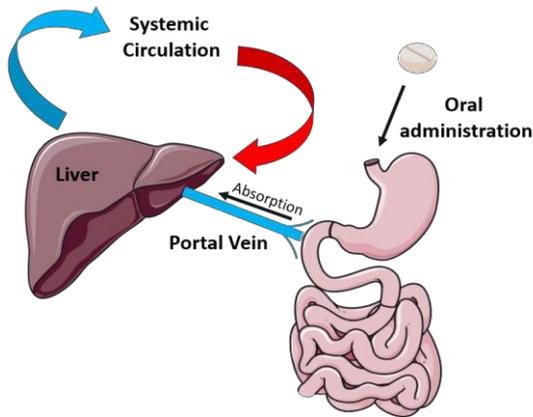


Gambar 7. 1. Ilustrasi proses metabolisme obat
(Tripathi, 2013)

B. Metabolisme Lintas Pertama

Pada pembicaraan terdahulu sudah dikemukakan, bahwa proses metabolisme yang utama dilakukan di hati. Namun, organ lain, seperti saluran cerna dan paru-paru, juga mempunyai peran yang cukup besar dalam mengantarkan proses metabolisme di hati (Neal, 2016). Beberapa obat diproses lebih lanjut dengan sangat efisien oleh hati atau dinding usus sehingga jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik jauh lebih sedikit. Hal ini mengurangi bioavailabilitas (bentuk sediaan utuh obat) yang dapat mencapai titik tangkap kerjanya, Hal ini dikenal sebagai metabolisme lintas pertama (Ritter *et al.*, 2020). Efek lintas pertama merupakan ciri metabolisme hati yang berperan dalam eliminasi beberapa obat. Karena terjadi proses eliminasi sebelum mencapai sirkulasi sistemik, maka perlu diperhitungkan penggunaan dosis yang diberikan kepada pasien (Garza, Park and Kocz, 2023).

Rute pemberian juga menentukan seberapa banyak obat mengalami metabolisme lintas pertama. Obat yang diberikan per oral akan diabsorpsi di usus halus dan masuk ke sistem portal untuk dibawa ke hati, di mana obat tersebut dapat mengalami metabolisme lintas pertama yang cukup besar (Gambar 7.2). Lain halnya dengan pemberian obat intravena yang tidak mengalami efek lintas pertama (Maheshwari *et al.*, 2018).



Gambar 7. 2. Ilustrasi metabolisme lintas pertama pada pemberian oral (Calder, 2021)

Metabolisme lintas pertama merupakan hal yang patut diperhitungkan dan dapat menjadi sumber masalah. Oleh karena itu ada beberapa hal yang patut diperhatikan, yaitu:

1. Dosis obat yang lebih besar dibutuhkan pada pemberian per oral dibandingkan bila diberikan secara parenteral
2. Variasi efek pada individu dapat terjadi pada tingkat metabolisme lintas pertama, baik pada aktivitas enzim yang memetabolisme obat maupun sebagai akibat dari variasi aliran darah di hati atau usus. Hal ini disebabkan aliran darah hepatic dapat berkurang karena penyakit atau karena obat-obatan. Aliran darah usus sangat dipengaruhi oleh makan dan penelitian tentang efek farmakokinetik makanan merupakan hal yang rutin dalam pengembangan obat yang diberikan per oral.

C. Reaksi Fase I

Pada reaksi fase I terjadi biotransformasi obat menjadi metabolit yang lebih polar (kiri gambar) dengan memasukkan atau membuka kedok gugus fungsi (misalnya $-OH$, $-NH_2$, $-SH$). Fase I melibatkan oksidasi, reduksi, hidrolisis, siklisasi, dan desiklisasi molekul eksogen. Reaksi-reaksi ini dilakukan oleh enzim mikrosom hati, yang berada di retikulum endoplasma halus pada hepatosit (Neal, 2016).

Reaksi Oksidasi merupakan reaksi metabolisme obat yang paling penting, dimana melibatkan penambahan oksigen/radikal bermuatan negatif atau penghilangan hidrogen/radikal bermuatan positif. Berbagai reaksi oksidasi adalah: hidroksilasi; oksigenasi pada atom C, N atau S; Dealkilasi N atau O, deaminasi oksidatif, dll. Dalam banyak kasus, penyisipan awal atom oksigen ke dalam molekul obat menghasilkan zat antara kuinon/epoksida/superoksida yang sangat reaktif dan berumur pendek yang kemudian diubah menjadi senyawa yang lebih stabil (Tripathi, 2013). Reaksi oksidatif sebagian besar dilakukan oleh sekelompok monooksigenase di hati, yang pada langkah terakhir melibatkan hemoprotein sitokrom P-450, *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH), sitokrom P-450 reduktase dan molekul O₂. Lebih dari 100 isoenzim sitokrom P-450 yang berbeda dalam afinitasnya terhadap berbagai substrat (obat), telah diidentifikasi (Tripathi, 2013).

Sitokrom P-450 merupakan enzim yang banyak terlibat metabolisme oksidatif. Salah satu jenis sitokrom P-450 yang bertanggung jawab lebih dari 50% obat yang ada adalah CYP3A4/5 (Iversen *et al.*, 2022; Garza, Park and Kocz, 2023). CYP3A4/5 sebagian besar diekspresikan di hati dan usus. CYP3A4/5 diatur secara transkripsi oleh *pregnane X receptor* (PXR) dan *constitutive androstane receptor* (CAR). PXR dan CAR adalah anggota superfamili *nuclear receptor* (NR), dan PXR adalah salah satu reseptor terpenting dalam regulasi metabolisme dan transportasi obat (Iversen *et al.*, 2022).

Reaksi Reduksi merupakan kebalikan dari oksidasi dan melibatkan enzim sitokrom P-450 yang bekerja dalam arah berlawanan. Alkohol, aldehida, kuinon tereduksi. Obat-obatan yang terutama dikurangi adalah kloralhidrat, kloramfenikol, halotan, warfarin (Tripathi, 2013)

Reaksi Hidrolisis merupakan pembelahan molekul obat dengan mengambil molekul air. Contoh reaksi ini adalah amida dan olipeptida yang dihidrolisis oleh amilase dan peptidase. Selain itu, terdapat hidrolase epoksida yang mendetoksifikasi metabolit epoksida dari beberapa obat yang dihasilkan oleh oksigenase CYP. Hidrolisis terjadi di hati, usus, plasma dan jaringan lain. Contoh obat yang dihidrolisis adalah kolin ester,

prokain, lidokain, procainamide, aspirin, karbamazepin-epoksida, petidin, oksitosin (Tripathi, 2013; Ritter *et al.*, 2020)

Reaksi Siklisasi adalah pembentukan struktur cincin dari senyawa rantai lurus, misalnya. proguanil. Sedangkan **Reaksi Desiklisasi** merupakan pembukaan struktur cincin molekul obat siklik, misalnya. barbiturat, fenitoin. Ini umumnya merupakan jalur kecil pada proses metabolisme fase I (Tripathi, 2013).

D. Reaksi Fase II

Reaksi fase II biasanya juga terjadi di hati dan melibatkan konjugasi obat atau metabolit fase I dengan zat endogen. (neal, 2016). Fase II merupakan reaksi dari ikatan kovalen gugus polar dengan molekul nonpolar untuk menjadikannya senyawa polar (larut air), sehingga dapat diekskresikan melalui ginjal. Senyawa target akan memasuki fase II secara langsung atau melewati reaksi fase I. Berbagai molekul polar ditambahkan, termasuk asam amino, glutathione, asam glukuronat, sulfat, dan asetat (Garza, Park and Kocz, 2023). Proses ini dapat terjadi di berbagai lokasi, seperti hati, ginjal, paru-paru, usus, dan sistem organ lainnya. Contoh metabolisme fase II adalah oksazepam, yang berkonjugasi dengan molekul lain yang disebut glukuronida. Obat menjadi tidak aktif secara fisiologis dan diekskresikan tanpa modifikasi kimia lebih lanjut (Susa, Hussain and Preuss, 2024).

Konjugasi Glukuronidase adalah reaksi sintetik terpenting yang dilakukan oleh sekelompok *uridine diphosphate (UDP)-glukuronosil transferase (UGTS)*. Senyawa yang mempunyai gugus hidroksil atau asam karboksilat mudah terkonjugasi dengan asam glukuronat yang berasal dari glukosa. Contohnya adalah kloramfenikol, aspirin, parasetamol, diazepam, lorazepam, morfin, dan metronidazol. Tidak hanya obat-obatan tetapi substrat endogen seperti bilirubin, hormon steroid, dan tiroksin memanfaatkan jalur ini. Glukuronidasi meningkatkan berat molekul obat yang selanjutnya diekskresikan dalam empedu. Namun hasil konjugasi ini dengan dapat dihidrolisis oleh bakteri di usus,

sehingga obat yang masih dalam bentuk bebas dapat diabsorpsi kembali. Perjalanan obat ini disebut dengan siklus enterohepatic, dimana obat dapat memperpanjang efeknya, seperti fenolftalein, obat kontrasepsi per oral (Ritter *et al.*, 2020; tripathi, 2013).

Reaksi Asetilase merupakan reaksi dimana senyawa yang memiliki residu amino atau hidrazin dikonjugasikan dengan bantuan asetil koenzim-a, seperti sulfonamid, isoniazid, pas, dapson, hidralazin, klonazepam, procainamide. Banyak gen mengontrol *n-asetil transferase (NAT)*, dan laju asetilasi menunjukkan polimorfisme genetik (asetilator lambat dan cepat) (Tripathi, 2013)

Reaksi Metilase, amina dan fenol dapat dimetilase dengan *metil transferase (mt)*; metionin dan sistein bertindak sebagai donor metil, misalnya adrenalin, histamin, asam nikotinat, metildopa, kaptopril, merkaptopurin. Reaksi sulfatase, reaksi senyawa fenolik dan steroid disulfatase oleh *sulfotransferase (SULTS)*, misalnya kloramfenikol, metildopa, adrenal dan steroid seks. Reaksi konjugasi lain, glisin salisilat, asam nikotinat dan obat lain yang mempunyai gugus asam karboksilat dikonjugasikan dengan glisin, tetapi ini bukan jalur metabolisme utama (Tripathi, 2013).

Reaksi konjugasi Glutathione dilakukan oleh *glutathione- s-transferase (GST)* yang membentuk merkapturat. Biasanya ini merupakan jalur kecil. Namun, jalur ini berfungsi untuk menonaktifkan zat antara kuinon atau epoksida yang sangat reaktif yang terbentuk selama metabolisme obat tertentu, seperti parasetamol. Ketika sejumlah besar zat hasil metabolit reaktif tersebut terbentuk dan pasokan glutathione berkurang, maka metabolit reaktif tersebut akan bersifat toksik terhadap konstituen jaringan yang berakibat terjadinya kerusakan jaringan. **Reaksi Sintesis Ribonukleosida/ Nukleotida**, jalur ini penting untuk aktivasi banyak antimetabolit purin dan pirimidin yang digunakan dalam kemoterapi kanker (tripathi, 2013).

E. Faktor-faktor yang mempengaruhi Metabolisme Obat

Sejumlah faktor dapat mempengaruhi laju metabolisme obat, diantaranya sifat fisiko-kimia obat, Obat yang menginduksi dan menghambat enzim, faktor genetic dan usia.

1. Sifat fisiko-kimia obat

Sifat fisikokimia suatu senyawa digunakan untuk memprediksi atau memperkirakan proses farmakokinetik, termasuk dalam proses metabolisme. Sifat yang paling banyak dibicarakan adalah lipofilisitas, sifat fisikokimia penting yang mengakibatkan interaksi dan, khususnya, penghambatan protein transpor dan enzim. Selain lipofilisitas, sifat fisikokimia yang penting untuk pengikatan meliputi ukuran molekul, akseptor/donor ikatan hidrogen, dan muatan (Karlgrén and Bergström, 2016)

2. Penginduksi enzim

Aktivitas beberapa obat dapat meningkatkan aktivitas enzim pemetabolisme obat (terutama *CYP2C9*, *CYP2C19* dan *CYP3A4*) (Neal, 2016). Induksi enzim dapat meningkatkan toksisitas dan karsinogenisitas obat, karena beberapa metabolit fase 1 bersifat toksik atau karsinogenik, Contohnya adalah parasetamol yang menghasilkan metabolit reaktif/toksik pada akhir metabolisme fase I. Induksi enzim juga dapat dimanfaatkan secara terapeutik dengan memberikan fenobarbital pada bayi prematur untuk menginduksi glukuroniltransferase, sehingga meningkatkan konjugasi bilirubin dan mengurangi risiko kernicterus (Ritter *et al.*, 2020).

3. Penghambat enzim

Penghambatan enzim dapat menyebabkan interaksi obat yang merugikan. Interaksi ini cenderung terjadi lebih cepat dibandingkan interaksi yang menginduksi enzim. Hal ini terjadi karena segera setelah obat penghambat mencapai konsentrasi yang cukup tinggi untuk bersaing dengan obat yang terpengaruh. Obat dapat menghambat berbagai bentuk sitokrom P450 sehingga hanya mempengaruhi metabolisme obat oleh isoenzim tertentu. Beberapa obat yang dapat menghambat metabolisme obat adalah simetidin,

eritromisin, atau zat dalam makanan. Simetidin menghambat metabolisme di hati yang berakibat beberapa obat berpotensi toksik termasuk fenitoin, warfarin, dan teofilin. Eritromisin juga menghambat sistem sitokrom P450 dan meningkatkan aktivitas teofilin, warfarin, karbamazepin, dan digoksin. Zat dalam makanan mempengaruhi metabolisme obat, seperti komponen jus jeruk yang menghambat *CYP3A4* dan dapat menyebabkan pengurangan beberapa obat secara signifikan, seperti midazolam, dan simvastatin (Neal, 2016)

Penghambatan metabolisme obat dapat mempengaruhi konsentrasi obat dalam plasma. Hal ini perlu diperhatikan dan diwaspadai, karena interaksi obat dapat berdampak negatif terhadap kesehatan pasien, yaitu akumulasi efek samping dari obat yang dipengaruhi. Penggunaan omeprazole untuk mengobati penyakit *gastroesophageal reflux disease (GERD)* bersamaan dengan imatinib, maka konsentrasi plasma imatinib meningkat. Hal ini terjadi karena omeprazole merupakan penghambat kuat *CYP3A4*, dan *CYP3A4* berfungsi untuk metabolisme imatinib. Penghambatan *CYP3A4* menyebabkan akumulasi imatinib, yang berakibat toksisitas (Susa, Hussain and Preuss, 2024).

4. Faktor genetik

Studi tentang bagaimana faktor genetik mempengaruhi kerja obat disebut farmakokinetika. Variabilitas genetik pada gen yang mengkode enzim yang berfungsi dalam metabolisme obat, dapat berkontribusi terhadap heterogenitas respon obat pada populasi yang berbeda. Beberapa enzim yang terlibat dalam faktor genetik ini seperti *N-asetilase*. 50% populasi yang ada dapat mengasetilase isoniazid (obat anti tuberkulosis) dengan cepat, sedangkan 50% lainnya mengasetilasinya secara perlahan. Proses asetilase yang lambat disebabkan oleh gen resesif autosomal yang berhubungan dengan penurunan aktivitas *N-asetilase* di hati. Proses ini dapat mengakumulasi

obat dan mengalami reaksi yang merugikan (Neal, 2016; Susa, Hussain and Preuss, 2024).

5. Usia

Pada bayi premature, enzim mikrosom hati dan mekanisme ginjal berkurang saat lahir. Kurangnya aktivitas enzim ini dapat menyebabkan sindrom toksisitas ekstrem yang terlihat pada bayi prematur, seperti penyakit abu-abu atau sindrom bayi abu-abu (O'Hara *et al.*, 2015). Sitokrom p-450 yang merupakan enzim utama dalam proses metabolisme bervariasi pada tiap-tiap sejak lahir, namun perkembangan dan aktivitasnya mencapai kematangan pada tahun pertama kehidupan (Bansal *et al.*, 2023).

Penuaan adalah faktor lain yang mempengaruhi metabolisme obat. Metabolisme obat melambat seiring bertambahnya usia, membuat pasien lanjut usia lebih rentan terhadap efek samping. Hal ini juga merupakan akibat dari penurunan fungsi hati dan ginjal. Pemberian dosis obat pada individu yang berusia di atas 65 tahun perlu pertimbangan tertentu. Polimorfisme genetik dari enzim yang bekerja pada proses metabolisme obat juga dapat menyebabkan variasi efek obat, sehingga pasien bereaksi berbeda terhadap berbagai obat (Garza, Park and Kocz, 2023; Susa, Hussain and Preuss, 2024).

6. Penyakit sistemik

Penyakit liver, seperti sirosis, akan mempengaruhi proses eliminasi di liver. Proses metabolisme pada fase I dan II dapat terhambat, sehingga terjadi peningkatan waktu paruh obat yang berdampak pada lama kerja (*duration of action*) obat, sehingga berkontribusi terhadap toksisitas. Begitu juga bila terjadi penyakit liver akibat penurunan protein plasma yang menyebabkan peningkatan fraksi obat akibat tidak terikat dalam protein plasma. Ketika penyakit liver bertambah parah, maka harus dilakukan pengurangan dosis obat. Adanya perubahan perfusi hati berakibat juga pada metabolisme obat. Aliran darah yang menurun di liver, seperti syok, hipotensi, atau hipovolemia, dapat

menyebabkan penurunan laju metabolisme (Asconapé, 2014).

Simpulan

Metabolisme obat di dalam tubuh, merupakan hal yang sangat penting dipelajari, karena pada tahapan farmakokinetik ini menentukan aktivitas obat di dalam tubuh. Namun pada pemberian per oral, sebelum obat mencapai sirkulasi sistemik dan mencapai titik tangkap kerjanya, seringkali obat mengalami metabolisme lintas pertama. Hal ini berakibat bioavailabilitasnya menurun, sehingga perlu dosis yang besar untuk dapat memberikan efek yang signifikan.

Pada umumnya proses metabolisme obat ada dua jalur, yaitu fase I, yang melibatkan reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis, siklisasi dan desiklisasi; dan fase II yang melibatkan konjugasi obat dengan glukoronidase, asetilasi, metilase, glutathione, dan reaksi sintesis ribonukleosida/nukleotida. Namun banyak faktor yang mempengaruhi proses metabolisme menjadi cepat atau lambat, diantaranya sifat fisiko-kimia obat, penginduksi dan penghambat enzim, usia dan penyakit sistemik. Semua hal yang terkait proses metabolisme obat dalam tubuh perlu kita pelajari, agar dapat memberikan dosis obat yang tepat dengan tujuan memaksimalkan efek utama dan meminimalisir efek samping obat

DAFTAR PUSTAKA

- Asconapé, J.J. (2014) 'Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease', *Handbook of Clinical Neurology*, 119, pp. 417–432. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00027-8>.
- Bansal, N. *et al.* (2023) 'Pharmacokinetics of drugs: newborn perspective', *Pediatric Medicine*, 0, pp. 0–0. Available at: <https://doi.org/10.21037/pm-22-11>.
- Calder, A.E. (2021) 'Genetic determinants of the inflammatory response'. *Psychedelic Science Review*. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000140942.42247.7e>.
- Garza, A.Z., Park, S.B. and Kocz, R. (2023) 'Drug Elimination', in: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613442/>.
- Iversen, D.B. *et al.* (2022) 'Drug metabolism and drug transport of the 100 most prescribed oral drugs', *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 131(5), pp. 311–324. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13780>.
- Karlgren, M. and Bergström, C.S.A. (2016) 'How Physicochemical Properties of Drugs Affect Their Metabolism and Clearance', in A.G.E. Wilson (ed.) *New Horizons in Predictive Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. Sweden: The Royal Society of Chemistry, pp. 1–26. Available at: <https://doi.org/10.1039/9781849738286-00001>.
- Neal, M.J. (2016) *Medical Pharmacology at a Glance*. Eight Edit. Singapore: John Wiley & Sons, Ltd. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0079-6468\(08\)70167-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6468(08)70167-X).
- O'Hara, K. *et al.* (2015) 'Pharmacokinetics in neonatal prescribing: Evidence base, paradigms and the future', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(6), pp. 1281–1288. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.12741>.

Ritter, J.M. *et al.* (no date) *RANG AND DALE'S Pharmacology*. Ninth Edit. China: Elsevier Ltd.

Rizzieri, D., Paul, B. and Kang, Y. (2019) 'Metabolic alterations and the potential for targeting metabolic pathways in the treatment of multiple myeloma', *J Cancer Metastasis Treat.*, 5, pp. 1-21. Available at: <https://doi.org/10.1159/000444169>.Carotid.

Susa, S.T., Hussain, A. and Preuss, C. V. (2024) 'Drug metabolism', in.Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://doi.org/10.1093/bja/51.7.603>.

Tripathi, K.D. (2013) *Essentials of Medical Pharmacology*. Seventh ed. Edited by M. Tripathi. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5260.1131>.

BAB 8 | EKSKRESI OBAT DALAM TUBUH

dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK

A. Pendahuluan

Proses keluarnya obat dan metabolitnya dari tubuh disebut ekskresi obat. Ekskresi obat yang utama adalah melalui ginjal. Ekskresi obat lainnya dapat melalui paru-paru, empedu(bile), keringat, saliva, air mata, air susu, dan lain-lain. Beberapa obat dapat di ekskresi atau di eliminasi dengan beberapa cara. (Shenoy, 2015) (Currie, 2018)

B. Ginjal

Ekskresi obat terutama melalui organ ginjal. Proses ekskresi obat melalui ginjal melalui filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus pasif, dan aktif sekresi tubular ginjal. Total ekskresi obat melalui urin bergantung pada keseimbangan ketiga proses diatas. (Shenoy and Smita, 2015)(Waller and Sampson, 2018)

Total ekskresi = filtrasi glomerulus+ sekresi tubulus- reabsorpsi

Filtrasi glomerulus. Semua molekul yang kurang dari 20 kDa akan mengalami filtrasi glomerulus dengan tekanan hidrostatik positif melalui pori-pori dengan diameter 7-8 nm pada membran glomerulus. Sekitar 20%dari semua senyawa yang mempunyai sifat larut dalam air (water soluble) dan bobot

molekul rendah yang bebas dalam plasma akan melalui proses filtrasi. Obat yang terikat protein tidak terfiltrasi. Efektivitas filtrasi glomerulus dipengaruhi oleh pengikatan protein obat didalam plasma. (Waller and Sampson, 2018)

Reabsorpsi. Sebagian besar air direabsorpsi dan terdapat proses reabsorpsi tubular yang spesifik untuk karbohidrat, asam amino, vitamin, dan lainnya. Beberapa obat juga mengalami reabsorpsi dari tubulus ke plasma karena obat tersebut merupakan substrat untuk proses reuptake. Urin mengalir ke tubulus ginjal, ketika konsentrasi tubulus ke plasma meningkat maka molekul paling polar yang ada di urin. Reabsorpsi untuk obat yang bersifat lipofilik akan berlangsung luas sehingga tidak di eliminasi ke urin namun kembali ke sirkulasi sampai obat tersebut mengalami metabolisme menjadi produk yang larut dalam air, yang kemudian dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal. PH urin biasanya lebih rendah dari PH plasma, Ph urin antara PH 5-6 dan plasma PH 7.4. Ionisasi obat yang bersifat asam lemah dan basa lemah bergantung pada PH cairan di tubulus. Manipulasi PH seringkali diperlukan untuk mempercepat ekskresi obat dari ginjal. Contohnya obat yang bersifat asam lemah yaitu antara lain barbiturate dan salisilat, akan cepat dieliminasi pada urin yang alkali. Sementara obat yang bersifat basa lemah akan cepat diekskresikan pada suasana Ph urin yang basa. (Waller and Sampson, 2018)(Luellmann, Heinz; Mohr, Kalus; Hein, 2018) (Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

Sekresi Tubulus. Tubulus ginjal mempunyai transporter pada basolateral membrane dan apical untuk senyawa yang bersifat asam (OAT) atau basa (OCT). Obat- obat dan metabolitnya terutama yang sudah mengalami metabolisme dengan proses konjugasi dengan asam glukoronat dan sulfat dapat mengalami eliminasi yang dibantu dengan transporter terutama oleh OAT dan protein MRPs (transporter multidrug – resistance). Karena sekresi tubulus dengan cepat menurunkan konsentrasi obat yang tidak terikat dalam plasma, maka akan terjadi disosiasi yang cepat dari obat yang terikat pada protein dalam plasma, akibatnya walaupun obat berikatan dengan

protein dapat dibersihkan hamper seluruhnya dari darah dalam satu kali eliminasi melalui ginjal. Obat- obat yang bersifat asam lemah atau basa lemah mengalami sekresi di proksimal tubulus seperti penisilin, diuretik tiazid, morpin. (Waller and Sampson, 2018)(Luellmann, Heinz; Mohr, Kalus; Hein, 2018)

C. Paru-Paru

Alkohol dan obat anestesi umum yang mudah menguap seperti ester, haloten, isoflurane, sevfluran, eter, dan paraaldehid sebagian diekskresikan melalui paru-paru. Kandungan zat tersebut dapat dikenali dari napas.(Shenoy and Smita, 2015; Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

D. Feces

Obat- obat yang tidak diabsorpsi secara lengkap melalui saluran pencernaan akan diekskresikan melalui tinja atau feses. (Shenoy and Smita, 2015)

Obat dan metabolit dapat disekresi secara aktif dari sirkulasi sistemik ke dalam lumen usus menggunakan transporter seperti g-glikoprotein yang terdapat dalam enterosit. Ada juga obat yang berdifusi dari darah ke dalam lumen usus bergantung pada PK dan PH lumen. Contohnya seperti obat pencahar sena dan kaskara yang bekerja pada usus besar yang sebagian di keluar melalui feses. Logam berat juga dikeluarkan melalui usus dan dapat menimbulkan tukak. (Shenoy and Smita, 2015)(Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

Alkohol dan obat anestesi umum yang mudah menguap seperti ester, haloten, isoflurane, sevfluran, eter, dan paraaldehid sebagian diekskresikan melalui paru-paru. Kandungan zat tersebut dapat dikenali dari napas.(Shenoy and Smita, 2015; Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

E. Empedu (bile)

Beberapa obat dieskresikan melalui empedu/ bile setelah masuk ke saluran pencernaan dan mengalami reabsorpsi dari hepar ke empedu dan siklus ini dapat berulang dikenal dengan sirkulasi enterohepatika. Hal ini dapat juga menyebabkan

bioavailabilitas meningkat sehingga lama kerja obat bertambah contohnya adalah obat morfin dan doksisisiklin. (Shenoy and Smita, 2015)(Shenoy and Smita, 2015) (Luellmann, Heinz; Mohr, Kalus; Hein, 2018) (Currie, 2018)

F. Kulit

Logam seperti arsenik dan merkuri dikeluarkan melalui kulit. Arsenik dapat masuk ke dalam folikel rambut jika dikonsumsi dalam waktu lama. Deteksi keracunan arsenic dapat diperiksa pada folikel rambut. (Shenoy and Smita, 2015) (Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

G. Saliva

Obat- obat seperti Iodide, fenitoin, metronidazole, dan litium diekskresikan melalui air liur. Berdasarkan hal tersebut maka untuk memonitor terapi litium dapat menggunakan air liur. (Shenoy and Smita, 2015)

H. Air Susu

Ada beberapa obat yang dapat diekskresikan pada PH asam maka obat-obat seperti tetrasiklin, kloramfenikol, morfin, diazepam, dan lainnya, dalam keadaan terionisasi dikeluarkan melalui air susu. obat yang dapat diekskresikan melalui air susu ibu dapat mempengaruhi bayi yang meminumnya. (Shenoy and Smita, 2015)

I. Tingkat eliminasi

Parameter farmakokinetik pada ekskresi obat adalah waktu paruh/ $T_{1/2}$ dan Klirens. (Shenoy and Smita, 2015)

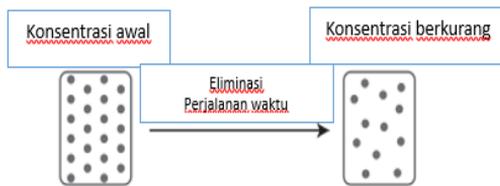
Waktu paruh ($t_{1/2}$) adalah waktu yang diperlukan sehingga konsentrasi obat dalam plasma darah menurun hingga 50% dari konsentrasi awal. Waktu paruh ($t_{1/2}$) obat berkisar dari beberapa menit hingga beberapa hari (ada juga yang berminggu-minggu). Contoh: $t_{1/2}$ obat aspirin adalah 4 jam. Waktu paruh obat pada praktek klinik penting, antara lain dapat membantu: menentukan lama kerja obat, menentukan frekuensi pemberian obat, memperkirakan waktu untuk mencapai kondisi obat

dalam keseimbangan di dalam darah (steady state). Pada keadaan ini jumlah obat yang diberikan sama dengan jumlah obat yang dieliminasi pada interval dosis pemberian. Dibutuhkan sekitar empat-lima waktu paruh untuk mencapai keadaan kestabilan ini selama pemberian obat berulang. Suatu obat hampir tereliminasi dalam empat sampai lima waktu paruh setelah pemberian tunggal (Shenoy and Smita, 2015) (Waller and Sampson, 2018)

Klirens obat adalah volume obat dalam plasma yang dikeluarkan dari tubuh persatuan waktu. Rumus klirens adalah: (Shenoy and Smita, 2015)

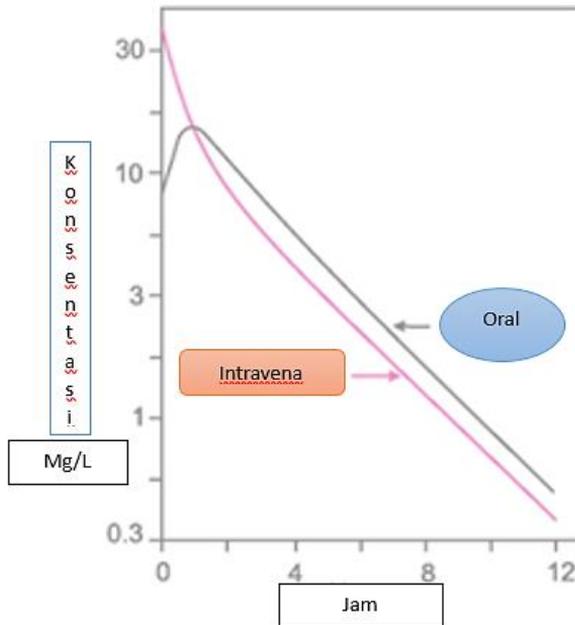
$$\text{Klirens} = \frac{\text{kecepatan eliminasi obat}}{\text{konsentrasi obat dalam plasma}}$$

Gambar 1 adalah ilustrasi dari klirens



Gambar 8. 1. Penurunan konsentrasi obat
(Merchant, 2021)

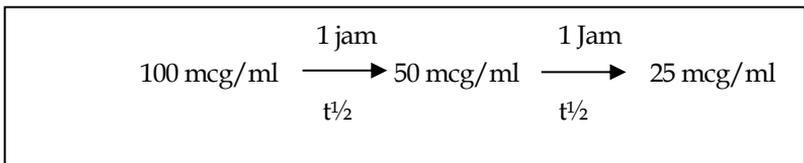
Eliminasi obat sebagian besar mengikuti eksponensial / kinetic orde pertama (first order kinetics) yaitu: fraksi obat secara konstan akan menghilang dari dalam tubuh di setiap interval waktu. Jadi, setelah pemberian obat dosis intravena /IV tunggal, konsentrasi dalam plasma turun secara eksponensial (Gambar 2).



Gambar 8. 2. Kurva eskponensialkonsentrasi obat dalam plasma setelah pemberian oral dan IV first order kinetic. (Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

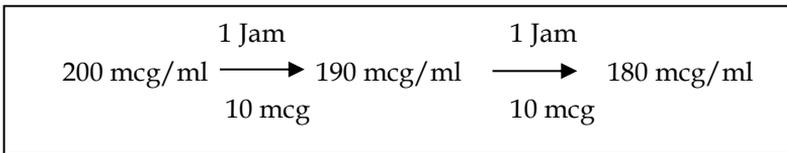
artinya: obat dikeluarkan dari tubuh tidak dengan kecepatan konstan tapi dengan kecepatan yang sebanding dengan konsentrasi plasma. Plot log konsentrasi terhadap waktu menghasilkan garis lurus. (Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

Contoh: obat A dengan $t_{1/2}$ 1 jam, bila mengikuti *first order kinetic* eliminasi obat dan inisial konsentrasi obat dalam plasma adalah 100 mcg/ ml, maka



Kecepatan eliminasi obat berbanding lurus dengan konsentrasi di dalam plasma. Obat ini akan hampir tereliminasi dalam empat sampai 5 waktu paruhnya jika diberikan dengan kecepatan yang konstan pada setiap waktu paruh. (Shenoy and Smita, 2015)

Eliminasi obat lainnya adalah kinetic orde nol (zero order kinetics). Jumlah obat konstan dalam tubuh dieliminasi persatuan waktu namun tidak bergantung pada konsentrasi obat dalam plasma, misalnya etanol dikeluarkan dari tubuh dengan kecepatan sekitar 10 ml/jam. Waktu paruh / $t_{1/2}$ obat yang mengikuti kinetik orde nol tidak pernah konstan. Contoh: obat B dengan konsentrasi inisial di plasma adalah 200 mcg/ml dan kecepatan eliminasi adalah 10 mcg/jam, maka eliminasi obat pada *zero order kinetics*: (Shenoy and Smita, 2015)



J. Eliminasi obat biologis

Obat akan mengalami proteolisis dalam darah, hati, ginjal, dan jaringan lain menjadi peptide kecil dan asam amino kemudian akan digunakan dalam sintesis protein endogen. Degradasi akan disesuaikan dengan berat molekul, muatan, dan tingkat glikosilasi. Eliminasi obat biologi dapat bervariasi dan kompleks contoh: konsentrasi antibodi monoklonal dalam plasma awalnya menurun karena antibodi tersebut berikatan dengan targetnya, dan $t_{1/2}$ eliminasi terminal mungkin sama lambatnya dengan immunoglobulin endogen (13-28 hari) sehingga memungkinkan interval pemberian dosis yang lama. (Waller and Sampson, 2018)

K. Interaksi obat pada proses ekskresi

Probenesid dengan penicillin bila diberikan bersamaan akan menurunkan sekresi penisilin pada tahap sekresi tubulus sehingga kerja penisilin akan bertambah lama. (Shenoy and Smita, 2015)

L. Eliminasi obat yang tertunda

Pada penurunan fungsi ginjal kemampuan ginjal untuk mengekskresi obat dapat terganggu. Hal ini mungkin akan mengakibatkan kadar obat yang seharusnya diekskresi melalui ginjal akan meningkat di dalam plasma. Peningkatan kadar obat di dalam darah walaupun dosis yang digunakan adalah dosis normal akan mengakibatkan efek obat berkepanjangan dan tidak dapat diterima. Oleh karena itu kehati-hatian dalam memberikan dosis obat menjadi perhatian. Penyesuaian dosis obat diperlukan agar efek obat sesuai dan tidak terjadi toksisitas. (Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

Pada pasien lanjut usia proses ekskresi obat dapat berkurang yang disebabkan oleh aliran darah ginjal menurun dan menurunnya kecepatan rata-rata filtrasi glomerulus. Efek pengurangan proses ekskresi pada pasien lanjut usia akan mengurangi klirens antibiotik yang larut dalam air, diuretik, digoksin, dan obat non steroid anti inflamasi. Obat dengan indeks terapi yang sempit cenderung menyebabkan efek samping yang serius jika obat terakumulasi lebih banyak dari yang seharusnya. (Abida Haq, 2019)

M. Ekskresi obat selama kehamilan

Selama kehamilan, aliran plasma meningkat 100% dan kecepatan filtrasi meningkat hingga 70%. Fraksi obat yang tidak terikat dalam plasma juga meningkat. Maka obat-obat yang eliminasi utamanya pada ginjal akan dieliminasi lebih cepat dibandingkan pada keadaan tidak hamil. Contoh obat-obat yang dapat berubah kecepatan ekskresinya adalah ampisilin, aminoglikosida, sefalekssin, dan digoksin. Dosis ampisilin perlu dinaikkan atau digandakan selama kehamilan jika digunakan untuk infeksi sistemik pada ibu, namun jika untuk infeksi

saluran kemih tidak perlu dinaikkan dosisnya. Untuk fenitoin (kadar dalam plasma yang tidak terikat berkurang karena metabolisme menjadi cepat) peningkatan dosis harian 25 -100 mg mungkin diperlukan untuk menjaga agar menjaga agar tidak timbul kejang, peningkatan serupa juga diperlukan pada dosis fenobarbital dan karbamazepin. Cara masuknya obat ke ibu juga menjadi perhatian. Contohnya antibiotika yang diberikan secara infus intermiten (intravena) dapat mencapai konsentrasi yang tinggi pada darah janin dan cairan amnion dibandingkan dengan total dosis yang sama namun infus terus menerus (continue) hal ini penting untuk manajemen terapi infeksi intrauterine. Setelah bayi lahir maka plasenta sudah tidak ada dan bayi punya peredaran darah sendiri. (Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

N. Janin

Obat dapat sampai ke fetus melalui plasenta. Plasenta sebagai pintu masuk obat ke intravena ke janin. Perpindahan melintasi barrier plasenta dapat dengan mudah masuk bila molekul yang tidak terikat, tidak terionisasi, larut lipid, berat molekul rendah. Plasenta juga mempunyai kemampuan memetabolisme obat sehingga dapat melindungi janin dari banyaknya obat yang masuk. Contohnya prednisolon dan hidrokortison, yang mengalami metabolisme di plasenta menjadi senyawa tidak aktif sehingga lebih aman dibandingkan deksametason dan betametason yang tidak dimetabolisme dengan cara demikian. Namun perlu diperhatikan juga adanya influks transporter pada plasenta yang membuat brier yang ada menjadi kurang pertahanannya. (Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

O. Obat yang dapat mengganggu fungsi ekskresi organ ginjal

Obat dapat sampai ke fetus melalui plasenta. Plasenta sebagai pintu masuk obat ke intravena ke janin. Perpindahan melintasi barrier plasenta dapat dengan mudah masuk bila molekul yang tidak terikat, tidak terionisasi, larut lipid, berat molekul rendah. Plasenta juga mempunyai kemampuan

memetabolisme obat sehingga dapat melindungi janin dari banyaknya obat yang masuk. Contohnya prednisolon dan hidrokortison, yang mengalami metabolisme di plasenta menjadi senyawa tidak aktif sehingga lebih aman dibandingkan deksametason dan betametason yang tidak dimetabolisme dengan cara demikian. Namun perlu diperhatikan juga adanya influks transporter pada plasenta yang membuat brier yang ada menjadi kurang pertahanannya. (Satoskar, Rege and Bhandarkar, 2105)

DAFTAR PUSTAKA

- Abida Haq (2019) 'Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook Second Edition', *Pharmacy Practice and Development Division, Ministry of Health Malaysia*, p. 273.
- Currie, G.M. (2018) 'Pharmacology, part 2: Introduction to pharmacokinetics', *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(3), pp. 221-230. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199638>.
- Luellmann, Heinz; Mohr, Kalus; Hein, L. (2018) *Color Atlas of Pharmacology*. fifth. Freiburg, Germany: Thieme Publishers Stuttgart. Available at: https://play.google.com/books/reader?id=03M3DwAAQBAJ&pg=GBS.PT3.w.6.0.5_129.
- Merchant, H.A. (2021) 'Basic Pharmacokinetics', *Biopharmaceutics: From Fundamentals to Industrial Practice*, pp. 9-29. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781119678366.ch2>.
- Satoskar, R., Rege, N.N. and Bhandarkar, S. (2105) *Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 24e edn. Edited by elsevier. India: Reed Elsevier India Pvt. Ltd. and Popular Prakashan Pvt. Ltd. Available at: https://play.google.com/books/reader?id=h2drCgAAQBAJ&pg=GBS.PR2.w.1.0.11_99.
- Shenoy, T. V and Smita, S. (2015) *Pharmacology for medical graduates - Third edition*. 3rd edn. Edited by ltd Elsevier. Haryana, India: Elsevier Ltd.
- Waller, D.G. and Sampson, A.P. (2018) *Medical Pharmacology and therapeutic*. 5th edn. Edited by elseveir. Elsevier Ltd. Available at: <https://play.google.com/books/reader?id=6b0tDwAAQBAJ&pg=GBS.PA33>.

BAB 9

MODEL KOMPARTEMEN DAN KINETIKA OBAT

apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Model farmakokinetik digunakan untuk menyederhanakan seluruh proses kompleks yang terjadi selama pemberian obat yang mencakup distribusi dan eliminasi obat dalam tubuh. Penyederhanaan model diperlukan karena ketidakmampuan mengukur secara kuantitatif seluruh laju proses dalam tubuh, termasuk kurangnya akses terhadap sampel biologis dari bagian dalam tubuh. Model farmakokinetik digunakan untuk mensimulasikan disposisi obat sehingga regimen dosis untuk individu atau kelompok pasien dapat dihitung.

Model kompartemen adalah model farmakokinetik klasik yang mensimulasikan proses kinetik absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat. Dalam model kompartemen, konsentrasi jaringan obat, C_t diasumsikan seragam dalam kompartemen hipotesis tertentu. Oleh karena itu, seluruh massa otot dan jaringan ikat dapat disatukan menjadi satu kompartemen jaringan hipotesis yang menyeimbangkan obat dari kompartemen sentral (atau plasma). Karena tidak ada data yang dikumpulkan mengenai massa jaringan, konsentrasi jaringan teoritis tidak dapat dikonfirmasi dan digunakan untuk meramalkan tingkat obat jaringan yang sebenarnya. Hanya konsentrasi obat teoritis, C_t , dalam kompartemen jaringan yang dapat dihitung. Selain itu, konsentrasi obat dalam massa jaringan tertentu mungkin tidak terdistribusi secara homogen. Namun, konsentrasi plasma, C_p ,

disimulasikan secara kinetik dengan mempertimbangkan keberadaan kompartemen jaringan. Sebagian besar obat yang diberikan melalui bolus IV mengalami penurunan dosis secara bifasik, yaitu konsentrasi obat dalam plasma menurun dengan cepat segera setelah injeksi bolus IV, dan kemudian menurun karena beberapa obat yang awalnya didistribusikan (menyeimbangkan) ke dalam jaringan kembali ke dalam jaringan plasma. Meskipun C_t tidak berguna, D_t , atau jumlah obat dalam kompartemen jaringan berguna karena menunjukkan berapa banyak obat yang terakumulasi secara ekstravaskuler dalam tubuh pada suatu waktu. Model dua kompartemen memberikan cara sederhana untuk melacak keseimbangan massa obat dalam tubuh.

Farmakokinetika adalah cabang ilmu yang memodelkan pergerakan obat melalui tubuh (Gabrielsson dan Weiner 2006). Farmakokinetika terkadang disebut sebagai studi tentang apa yang dilakukan tubuh terhadap suatu obat. Model kompartemen adalah landasan dasar model farmakokinetika. Dalam suatu penelitian, suatu benda dibagi menjadi beberapa *kompartemen*, kelompok organ atau jaringan yang homogen secara kinetik. Tujuan utama dari farmakokinetika adalah untuk memodelkan bagaimana suatu obat bergerak melalui kompartemen-kompartemen misalnya untuk memperkirakan jumlah obat dan konsentrasi lebih lanjut dari obat yang terdapat dalam suatu kompartemen pada waktu tertentu. Konsentrasi obat dari waktu ke waktu, biasanya dimodelkan melalui serangkaian persamaan diferensial yang bergantung pada berbagai variabel seperti jumlah obat yang diberikan, laju eliminasi, laju distribusi dan sebagainya. Persamaan diferensial juga dapat bergantung pada bagaimana obat diberikan ke dalam tubuh, didistribusikan ke seluruh tubuh, dan dikeluarkan dari tubuh. Model ini disebut model kompartemen yang dibagi berdasarkan jumlah kompartemen.

B. Model Kompartemen

Berbagai model matematik dapat dirancang untuk meniru proses laju absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat. Model matematik ini dirancang untuk menggambarkan konsentrasi obat dalam tubuh sebagai fungsi waktu.

Model kompartemen digunakan untuk

1. Memperkirakan kadar obat dalam plasma, jaringan, dan urin pada berbagai pengaturan dosis.
2. Menghitung pengaturan dosis optimum untuk penderita secara individual.
3. Memperkirakan kemungkinan akumulasi obat dan atau metabolit metabolit.
4. Menghubungkan konsentrasi obat dengan aktivitas farmakologi atau toksikologi.
5. Menilai perubahan laju atau tingkat availabilitas antar formulasi (bioekivalensi).
6. Menggambarkan perubahan faal atau penyakit yang mempengaruhi absorpsi, distribusi, atau eliminasi obat.
7. Menjelaskan interaksi obat.

Model farmakokinetik digunakan dalam analisis konsentrasi obat di berbagai kompartemen biologis (kompartemen plasma, kompartemen jaringan, kompartemen jaringan dalam dan kompartemen mamillary) (Mager and Jusko, 2001). Diantaranya, model kompartemen mamillary biasanya digunakan untuk analisis distribusi obat dalam tubuh biologis (Macheras and Iliadis, 2016). Model kompartemen ini dapat dibagi menjadi satu, dua, tiga dan seterusnya menurut distribusi obat dalam tubuh. Untuk mempelajari dan memahami berbagai model kompartemen, diperlukan parameter farmakokinetik dalam model kompartemen untuk memprediksi disposisi obat dan waktu paruh biologis obat. Parameter farmakokinetik serta waktu paruh biologis memprediksi proses distribusi dan proses eliminasi. Konsentrasi obat yang efektif dalam tubuh merupakan suatu keharusan untuk menghasilkan respon farmakologis. Jika konsentrasi obat dalam plasma turun di bawah konsentrasi efektif, tidak ada respons farmakologis untuk mengatasi

penyakit (Shargel and Yu, 2017). Selain itu, konsentrasi obat plasma yang lebih tinggi menghasilkan efek toksik. Oleh karena itu, dosis dan interval dosis merupakan fakta penting dalam pemberian suatu obat kepada pasien. Regimen dosis (dosis dan interval dosis) berhubungan dengan faktor farmakokinetik (konstanta laju penyerapan, konstanta laju eliminasi, dan waktu paruh biologis). Menurut model kompartemen mamillary ketika obat disuntikkan melalui jalur intravena sebagai dosis bolus, awalnya semua obat ada di kompartemen plasma (kompartemen pusat). Namun, secara bertahap, seiring bertambahnya waktu, konsentrasi obat di kompartemen sentral menurun karena adanya pengangkutan obat ke kompartemen perifer. Oleh karena itu, di kompartemen pusat terdapat dua fase; salah satunya adalah fase distribusi obat dan fase penurunan obat lainnya. Selain itu, di kompartemen perifer, konsentrasi obat meningkat dan akhirnya membentuk kondisi keseimbangan dengan kompartemen pusat. Di sisi lain, menurut model kompartemen, setiap saat sebagian kecil obat tetap berada di kompartemen pusat, juga di kompartemen jaringan. Eliminasi obat terjadi dari kompartemen sentral dan juga dari kompartemen perifer. Beberapa fraksi obat plasma diekskresikan dari kompartemen pusat; beberapa fraksi obat juga dimetabolisme di kompartemen pusat. Untuk model dua kompartemen terbuka, obat didistribusikan dari kompartemen pusat (kompartemen plasma) ke kompartemen perifer (kompartemen jaringan).

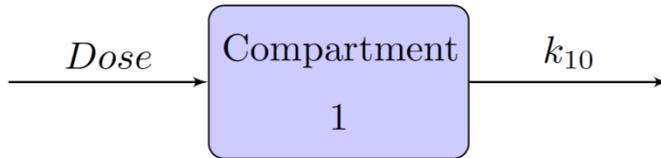
Beberapa macam model kompartemen :

1. Model Kompartemen Satu Terbuka

Jika suatu obat diberikan dalam bentuk injeksi intravena cepat (IV bolus), seluruh dosis obat masuk tubuh dengan segera. Model kompartemen satu terbuka menganggap bahwa berbagai perubahan kadar obat dalam plasma mencerminkan perubahan yang sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Tubuh dapat dianggap sebagai suatu sistem dengan volume yang konstan. Oleh karena itu, volume distribusi untuk suatu obat umumnya konstan

(Shargel and Yu, 2017).

Skema model satu kompartemen dapat dilihat pada Gambar 1. Dosis obat yang diberikan secara intravena, dan k_{10} mewakili laju eliminasi obat dari kompartemen 1. Dalam model kompartemen, obat hanya dapat diberikan dan dikeluarkan hanya dari kompartemen pusat (sentral).

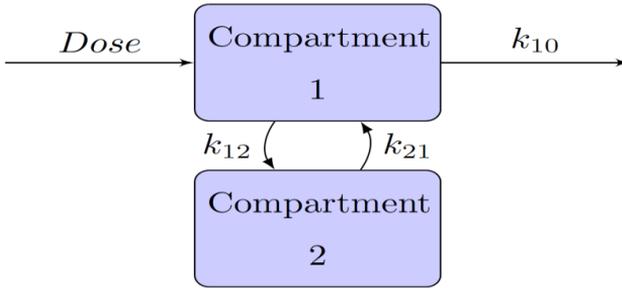


Gambar 9. 1. Model Satu Kompartemen

2. Model kompartemen dua terbuka

Dalam model kompartemen dua dianggap bahwa obat terdistribusi ke dalam dua kompartemen. Kompartemen kesatu, dikenal sebagai kompartemen sentral, yaitu darah, cairan ekstraseluler dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi, kompartemen-kompartemen ini secara cepat terdistribusi oleh obat. Kompartemen kedua merupakan kompartemen jaringan, yang berisi jaringan-jaringan yang berkesetimbangan secara lebih lambat dengan obat. Model ini menganggap obat dieliminasi dari kompartemen sentral. Model kompartemen dua beranggapan bahwa pada $t = 0$ tidak ada obat dalam kompartemen jaringan (Shargel & Yu, 2017).

Skema model dua kompartemen dapat dilihat pada Gambar 2. Dosis obat yang diberikan secara intravena, dan k_{10} mewakili laju eliminasi obat dari kompartemen 1. Pada Gambar 2, k_{12} mewakili konstanta laju distribusi dari kompartemen 1 ke kompartemen 2, k_{21} mewakili konstanta laju distribusi dari kompartemen 2 ke kompartemen 1 dan k_{10} mewakili laju eliminasi obat dari kompartemen 1 (sentral). Dalam model kompartemen, obat hanya dapat diberikan dan dikeluarkan hanya dari kompartemen pusat (sentral).

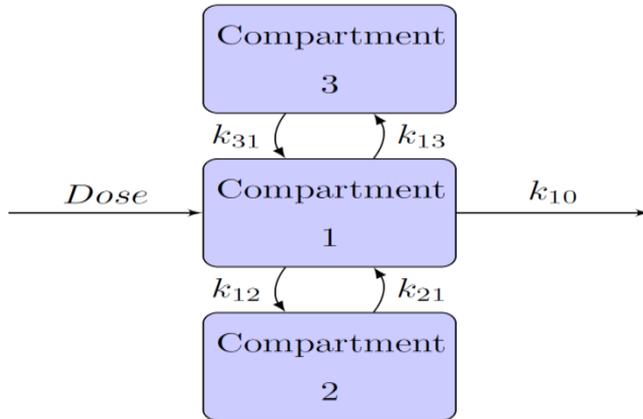


Gambar 9. 2. Model Dua Kompartemen

3. Model kompartemen tiga terbuka

Model kompartemen tiga adalah suatu perluasan dari model kompartemen dua, dengan suatu tambahan kompartemen jaringan dalam. Suatu obat yang menunjukkan perlunya model kompartemen tiga terbuka di distribusi sangat cepat dalam kompartemen sentral dengan perfusi tinggi, kurang cepat ke dalam kompartemen kedua atau jaringan, dan sangat lambat ke kompartemen ketiga atau jaringan dalam, yang terdiri dari jaringan yang rendah perfusinya seperti tulang dan lemak (Shargel & Yu, 2017).

Skema model tiga kompartemen dapat dilihat pada Gambar 3. Dosis obat yang diberikan secara intravena. Pada Gambar 3, k_{13} mewakili konstanta laju distribusi dari kompartemen 1 ke kompartemen 3 dan k_{31} mewakili konstanta laju distribusi dari kompartemen 3 ke kompartemen 1. dan k_{10} mewakili laju eliminasi obat dari kompartemen 1 (sentral). Dalam model kompartemen, obat hanya dapat diberikan dan dikeluarkan hanya dari kompartemen pusat (sentral).



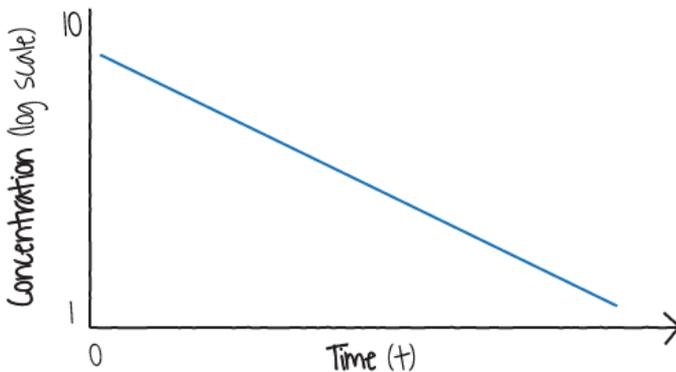
Gambar 9. 3. Model Tiga Kompartemen

C. Model Terbuka Satu Kompartemen

Model terbuka satu kompartemen merupakan model yang paling sederhana. Karena kesederhanaannya, ini didasarkan pada asumsi berikut:

1. Tubuh dianggap sebagai satu kesatuan yang homogen secara kinetik dan tidak memiliki hambatan terhadap pergerakan obat.
2. Keseimbangan distribusi akhir antara obat dalam plasma dan cairan tubuh lainnya dicapai secara instan dan dipertahankan setiap saat. Model ini hanya berlaku untuk obat-obatan yang didistribusikan dengan cepat ke seluruh tubuh.
3. Obat bergerak secara dinamis, masuk (absorpsi) dan keluar (eliminasi) dari kompartemen ini.
4. Eliminasi adalah proses orde pertama (mono eksponensial) dengan konstanta laju orde pertama.
5. Laju masuk obat (absorpsi) > laju keluar obat (eliminasi).
6. Konsentrasi obat dalam plasma mewakili konsentrasi obat di seluruh jaringan tubuh, yaitu setiap perubahan konsentrasi obat dalam plasma mencerminkan perubahan proporsional dalam konsentrasi obat di seluruh tubuh.

Model satu **kompartemen terbuka** dapat digunakan untuk obat-obatan seperti aminoglikosida yang dengan cepat didistribusikan (menyeimbangkan) ke jaringan dan cairan di dalam tubuh. Dengan kata lain, seluruh tubuh bertindak seperti satu kompartemen yang seragam. Model ini disebut juga model satu kompartemen terbuka, dengan asumsi "terbuka" bahwa obat dapat masuk dan keluar tubuh melalui ekskresi. Disposisi suatu obat atau zat lain yang terdistribusi secara instan dan merata di dalam tubuh, serta dieliminasi dengan kecepatan dan jumlah yang sebanding dengan jumlah yang tersisa di dalam tubuh. Hal ini dikenal sebagai laju "orde pertama" dan direpresentasikan sebagai logaritma konsentrasi dalam darah sebagai fungsi linear terhadap waktu dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 9. 4. Model terbuka satu kompartemen

Bergantung pada laju masuk obat (input), beberapa model terbuka satu kompartemen dapat ditentukan:

1. Model terbuka satu kompartemen, pemberian iv bolus
2. Model terbuka satu kompartemen, infus iv
3. Model terbuka satu kompartemen, pemberian ekstravaskular, absorpsi orde nol.
4. Model terbuka satu kompartemen, pemberian ekstravaskular, absorpsi orde pertama.

1. Model Satu Kompartemen Terbuka Injeksi Intravena Cepat (Iv Bolus)

Model *satu kompartemen terbuka* merupakan cara paling sederhana untuk menggambarkan proses distribusi dan eliminasi obat dalam tubuh. Model ini mengasumsikan bahwa obat dapat masuk atau keluar dari tubuh yaitu model terbuka, dan seluruh tubuh bertindak seperti satu kompartemen yang seragam. Rute pemberian obat yang paling sederhana dari perspektif pemodelan adalah injeksi intravena cepat (IV bolus). Model farmakokinetik paling sederhana yang menggambarkan disposisi obat dalam tubuh adalah model bolus IV dimana obat disuntikkan sekaligus ke dalam tubuh manusia atau kompartemen, dan obat didistribusikan/diseimbangkan secara langsung dan cepat ke seluruh kompartemen. Eliminasi obat dari kompartemen juga mulai terjadi segera setelah injeksi bolus IV.

Model ini merupakan pandangan sederhana mengenai disposisi obat dalam tubuh, yang pada kenyataannya jauh lebih kompleks daripada satu kompartemen. Di dalam tubuh, ketika obat diberikan dalam bentuk bolus IV, seluruh dosis obat segera memasuki aliran darah, dan “proses penyerapan” obat ke dalam plasma dianggap terjadi seketika. Dalam kebanyakan kasus, obat dengan cepat didistribusikan melalui sistem peredaran darah ke seluruh jaringan di tubuh. Penyerapan obat oleh berbagai organ jaringan akan terjadi dengan kecepatan dan tingkat yang berbeda-beda, tergantung pada aliran darah ke jaringan, lipofilisitas obat, berat molekul obat, dan afinitas pengikatan obat terhadap massa jaringan. Kebanyakan obat dieliminasi dari tubuh melalui ginjal dan/atau dimetabolisme di hati.

Model satu kompartemen terbuka mengasumsikan bahwa tubuh dapat digambarkan sebagai satu kompartemen yang seragam yaitu satu kompartemen dan bahwa obat dapat masuk dan keluar dari tubuh yaitu model terbuka. Pemberian obat yang paling sederhana adalah ketika seluruh obat diberikan melalui suntikan IV cepat, yang juga dikenal

sebagai bolus IV. Dengan demikian, model satu kompartemen terbuka dengan pemberian bolus IV merupakan model farmakokinetik yang paling sederhana. Diasumsikan bahwa obat diberikan langsung ke dalam tubuh, didistribusikan secara langsung dan cepat ke seluruh tubuh, dan eliminasi obat terjadi segera setelah masuk ke dalam tubuh. Ketika suatu obat diberikan secara intravena, obat tersebut bergerak melalui aliran darah dan didistribusikan ke seluruh aliran darah di dalam tubuh. Meskipun proses ini tidak terjadi secara instan, namun relatif cukup cepat sehingga kita dapat membuat asumsi ini untuk sebagian besar obat. Melalui aliran darah, obat didistribusikan ke berbagai jaringan organ dalam tubuh. Kecepatan dan luasnya distribusi ke jaringan organ bergantung pada beberapa proses dan sifat. Jaringan di dalam tubuh menyajikan obat dengan kecepatan yang berbeda-beda, bergantung pada aliran darah ke organ tersebut, dan obat mungkin memiliki kemampuan berbeda untuk berpindah dari pembuluh darah ke organ tergantung pada berat molekul obat. Jaringan juga mempunyai afinitas yang berbeda terhadap obat, tergantung pada lipofilisitas dan pengikatan obat.

Bila obat yang terdistribusi dengan cepat di dalam tubuh diberikan dalam bentuk suntikan intravena cepat (yaitu bolus) diperlukan waktu sekitar satu sampai tiga menit untuk sirkulasi sempurna dan oleh karena itu laju penyerapan diabaikan dalam perhitungan. Modelnya dapat digambarkan sebagai berikut:



Untuk obat yang mengikuti kinetika satu kompartemen dan diberikan melalui injeksi iv cepat, penurunan konsentrasi obat dalam plasma hanya disebabkan oleh eliminasi obat dari tubuh (dan bukan karena distribusi),

fase ini disebut fase eliminasi. **Fase eliminasi** dapat dicirikan oleh 3 parameter yaitu

- a. Konstanta laju eliminasi
- b. Waktu paruh eliminasi
- c. Klirens

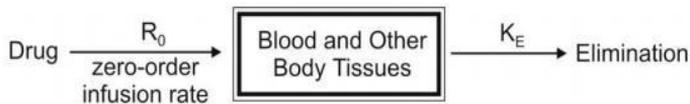
2. Model Terbuka Satu Kompartemen-Infus Intra Vena

Injeksi IV cepat tidak cocok jika obat mempunyai potensi memicu toksisitas atau bila diinginkan untuk mempertahankan konsentrasi atau jumlah obat yang stabil dalam tubuh. Dalam situasi seperti ini, obat (misalnya, beberapa antibiotik, teofilin, procainamide, dll.) diberikan dengan kecepatan konstan (orde nol) melalui infus iv. Berbeda dengan durasi infus bolus iv yang singkat (beberapa detik), durasi infus laju konstan biasanya jauh lebih lama dibandingkan waktu paruh obat.

Keuntungan infus obat orde nol meliputi

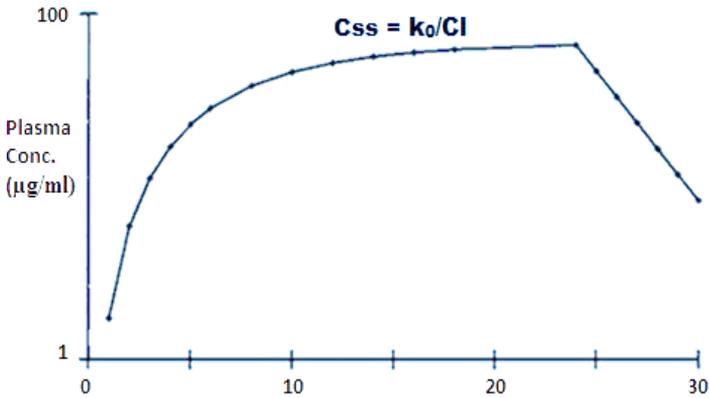
- a. Kemudahan mengontrol laju infus agar sesuai dengan kebutuhan masing-masing pasien.
- b. Mencegah fluktuasi kadar plasma maksimum dan minimum (puncak dan lembah), yang diinginkan terutama bila obat memiliki indeks terapeutik yang sempit.
- c. Obat lain, elektrolit dan nutrisi dapat diberikan secara bersamaan melalui jalur infus yang sama pada pasien sakit kritis.

Modelnya dapat direpresentasikan sebagai berikut:



Kapan pun selama infus, laju perubahan jumlah obat di dalam tubuh, dX/dt adalah selisih antara laju infus obat orde nol R_0 dan laju eliminasi orde pertama, $-K_E X$. Pada awal pemberian infus dengan kecepatan konstan, jumlah obat dalam tubuh adalah nol dan karenanya, tidak ada

eliminasi. Seiring berjalannya waktu, jumlah obat dalam tubuh meningkat secara bertahap (laju eliminasi lebih kecil dari laju infus) hingga suatu titik dimana laju eliminasi sama dengan laju infus yaitu konsentrasi obat dalam plasma mendekati nilai konstan yang disebut sebagai konsentrasi steady state.



Gambar 9. 5. Kurva waktu konsentrasi plasma setelah Infus IV

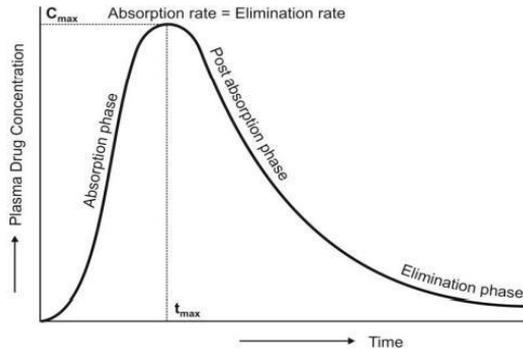
Obat yang diberikan melalui infus IV konstan menunjukkan proses input orde nol, di mana obat dimasukkan ke dalam aliran darah sedangkan proses eliminasi untuk sebagian besar obat adalah orde pertama.

3. Model Terbuka Satu Kompartemen Pemberian Ekstravaskuler

Ketika suatu obat diberikan melalui jalur ekstravaskuler (misalnya oral, im, rektal, dll.), absorpsi obat akan menentukan aktivitas terapeutiknya. Laju absorpsi dapat digambarkan secara matematis sebagai proses orde nol atau orde pertama. Sejumlah besar profil konsentrasi-waktu plasma dapat dijelaskan dengan model satu kompartemen dengan absorpsi dan eliminasi orde pertama. Namun, dalam kondisi tertentu absorpsi beberapa obat mungkin lebih baik digambarkan dengan asumsi kinetika orde nol (laju konstan). Setelah pemberian ekstravaskuler, laju perubahan jumlah

obat dalam tubuh dX/dt adalah selisih antara laju obat masuk (absorpsi) dX_{ev}/dt dan laju obat keluar (eliminasi) dX_E/dt .

Untuk obat yang mengikuti kinetika satu kompartemen, profil konsentrasi-waktu plasma dicirikan oleh fase absorpsi, fase pasca-absorpsi, dan fase eliminasi dapat dilihat pada Gambar 6

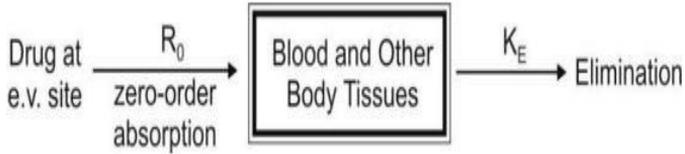


Gambar 9. 6. Fase absorpsi dan eliminasi dari profil konsentrasi-waktu plasma yang diperoleh setelah pemberian dosis tunggal obat ekstrasvaskular.

Dari Gambar dapat dilihat bahwa pada fase absorpsi, laju absorpsi lebih besar dibandingkan laju eliminasi, pada konsentrasi plasma puncak, laju absorpsi sama dengan laju eliminasi dan perubahan jumlah obat dalam tubuh adalah nol dan selama fase pasca-absorpsi, masih ada beberapa obat di tempat ekstrasvaskular yang tersisa untuk diabsorpsi dan laju eliminasi pada tahap ini lebih besar daripada laju absorpsi. Setelah penyerapan obat selesai, lajunya menjadi nol dan kurva waktu kadar plasma hanya ditandai dengan fase eliminasi.

a. Model absorpsi Orde Nol

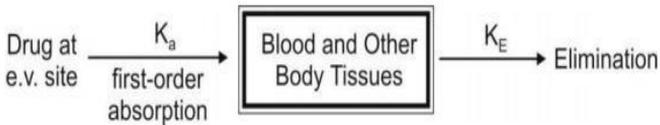
Model ini mirip dengan model infus laju konstan.



Laju absorpsi obat, seperti pada beberapa sistem penghantaran obat terkontrol, adalah konstan dan berlanjut hingga jumlah obat di tempat absorpsi (misalnya GIT) habis. Semua persamaan yang menjelaskan profil konsentrasi-waktu plasma untuk laju konstan i.v. infus juga berlaku untuk model ini.

b. Model Penyerapan Orde Pertama

Untuk obat yang masuk ke dalam tubuh melalui proses absorpsi orde pertama, didistribusikan ke dalam tubuh menurut kinetika satu kompartemen dan dieliminasi melalui proses orde pertama, modelnya dapat digambarkan sebagai berikut:



D. Model Terbuka Dua Kompartemen

Model multi kompartemen yang paling umum adalah model dua kompartemen. Dalam model seperti itu, jaringan tubuh secara luas diklasifikasikan menjadi 2 kategori yaitu

1. **Kompartemen Sentral** atau **Kompartemen 1** terdiri dari darah dan jaringan dengan perfusi tinggi seperti hati, paru-paru, ginjal, dan lain-lain yang melakukan keseimbangan dengan obat dengan cepat. Eliminasi biasanya terjadi dari kompartemen ini.
2. **Kompartemen Perifer** atau Jaringan atau **Kompartemen 2** terdiri dari jaringan dengan perfusi buruk dan keseimbangan yang lambat seperti otot, kulit, adiposa, dan

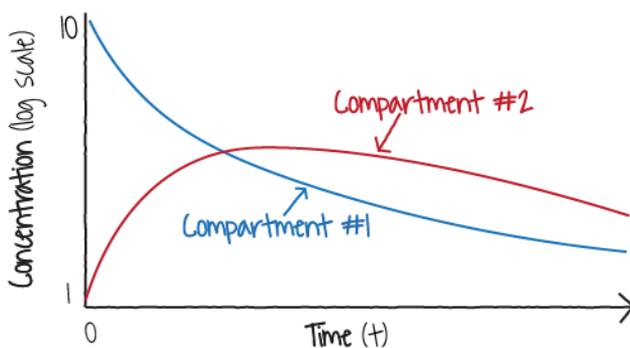
lain-lain dan dianggap sebagai gabungan dari beberapa unit fisiologis fungsional.

Klasifikasi jaringan tertentu, misalnya otak, ke dalam kompartemen sentral atau perifer bergantung pada sifat fisikokimia obat. Obat yang sangat lipofilik dapat melewati BBB dan otak kemudian dimasukkan ke dalam kompartemen sentral. Sebaliknya, obat polar tidak dapat menembus BBB dan otak dalam hal ini akan menjadi bagian dari kompartemen perifer meskipun faktanya organ tersebut memiliki perfusi yang tinggi. Konsentrasi plasma obat yang mengikuti model dua kompartemen menurun secara bieksponensial sebagai penjumlahan dari dua proses orde pertama - distribusi dan eliminasi.

Model farmakokinetik dua kompartemen menggambarkan kadar obat dalam organisme dengan menggambarkan tubuh sebagai dua kompartemen farmakokinetik (kompartemen sentral dan perifer, juga biasa disebut sebagai kompartemen 1 dan kompartemen 2, secara berurutan). Ketika jumlah obat tertentu mencapai salah satu kompartemen ini, obat tersebut didistribusikan ke seluruh kompartemen dengan segera dan homogen. Namun pergerakan dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya tidak terjadi seketika melainkan mengikuti kinetika orde pertama. Seperti pada model satu kompartemen, eliminasi obat terjadi mengikuti kinetika orde pertama. Eliminasi hanya terjadi dari kompartemen pusat. Tergantung pada terapi yang dimodelkan, penyerapan obat akan diasumsikan terjadi seketika (misalnya, bolus intravena) atau mengikuti kinetika orde nol atau pertama (misalnya, infus intravena dengan kecepatan konstan atau pemberian obat ekstravaskular). Diasumsikan juga bahwa obat awalnya memasuki kompartemen sentral, kemudian didistribusikan ke kompartemen perifer. Model dua kompartemen adalah yang paling umum dalam pemodelan farmakokinetik populasi: diperkirakan mewakili sekitar 80% model yang dipublikasikan. Dengan mengintegrasikan keseimbangan massa untuk setiap kompartemen,

dimungkinkan untuk memperoleh persamaan jumlah obat di setiap kompartemen terhadap waktu (Alan and Carolina, 2021).

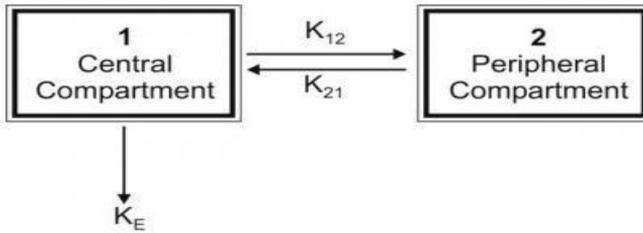
Untuk sebagian besar obat, kinetiknya perlu digambarkan setidaknya dalam model dua kompartemen. Model dua kompartemen digunakan untuk obat yang didistribusikan secara perlahan di dalam tubuh. Model ini disebut juga model dua kompartemen terbuka, dengan asumsi "terbuka" bahwa obat dapat masuk dan keluar dari tubuh. Misalnya, pemberian intravena satu kali (bolus) dalam jangka waktu singkat dapat menyebabkan obat terdistribusi dengan cepat di dalam darah dan juga ke organ dengan perfusi tinggi (melalui darah) seperti hati dan ginjal. Ini akan menjadi satu kompartemen dari model dua kompartemen. Akan ada distribusi yang lebih lambat ke bagian tubuh lain sebagai kompartemen kedua. Contohnya adalah vankomisin dan digoksin. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 8. Obat atau zat lain masuk dan didistribusikan di kompartemen pertama. Kemudian didistribusikan ke kompartemen lain. Konsentrasi di kompartemen pertama menurun seiring berjalannya waktu, sedangkan konsentrasi di kompartemen kedua meningkat, mencapai puncaknya, dan menurun seiring dengan dikeluarkannya obat dari tubuh.



Gambar 9. 7. Model terbuka dua kompartemen

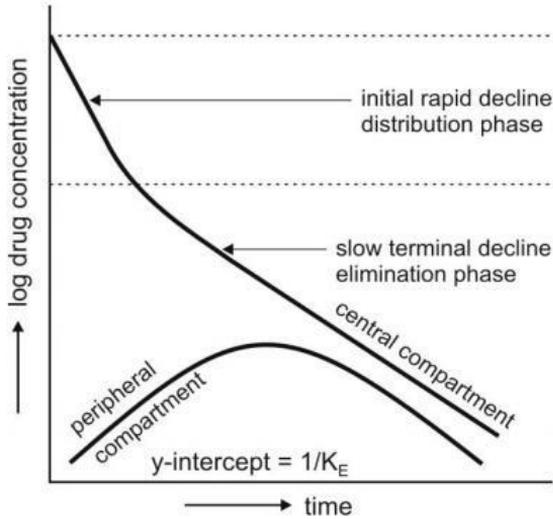
1. Model Dua Kompartemen Terbuka Injeksi Intravena Cepat (Iv Bolus)

Modelnya dapat digambarkan sebagai berikut ini dengan eliminasi dari kompartemen sentral.



Setelah bolus iv obat yang mengikuti kinetika dua kompartemen, penurunan konsentrasi plasma bersifat bieksponensial yang menunjukkan adanya *dua proses disposisi* yaitu. *distribusi dan eliminasi*.

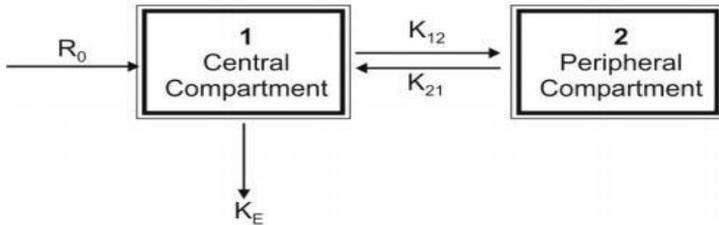
Pada Gambar 10 terlihat awalnya konsentrasi obat di kompartemen sentral *menurun dengan cepat*. Hal ini disebabkan distribusi obat dari kompartemen pusat ke kompartemen perifer. Oleh karena itu, fase di mana hal ini terjadi disebut sebagai **fase distributif**. Setelah beberapa waktu, *keseimbangan distribusi semu* tercapai antara kedua kompartemen, yang diikuti dengan hilangnya obat dari kompartemen pusat secara perlahan dan terutama karena eliminasi. Proses kedua yang lebih lambat ini *disebut sebagai fase pasca-distributif* atau **eliminasi**. Berbeda dengan kompartemen sentral, konsentrasi obat di kompartemen perifer mula-mula meningkat dan mencapai maksimum. Hal ini berkaitan dengan tahap distribusi. Setelah puncak, konsentrasi obat menurun yang berhubungan dengan fase pasca-distribusi



Gambar 9. 8. Perubahan konsentrasi obat di kompartemen sentral (plasma) dan perifer setelah pemberian bolus iv obat yang sesuai dengan model dua kompartemen.

2. Model Terbuka Dua Kompartemen Infus Intra Vena

Modelnya dapat digambarkan seperti gambar di bawah ini dengan eliminasi dari kompartemen sentral.



Konsentrasi obat dalam plasma atau kompartemen sentral yang sesuai dengan model dua kompartemen bila diberikan dengan laju konstan (orde nol) infus iv, diberikan dengan persamaan:

$$C = \frac{R_0}{V_c K_E} \left[1 + \left(\frac{K_E - \beta}{\beta - \alpha} \right) e^{-\alpha t} + \left(\frac{K_E - \alpha}{\alpha - \beta} \right) e^{-\beta t} \right] \quad (9.112)$$

Pada keadaan tunak (yaitu pada waktu tak terhingga) maka

$$C_{ss} = \frac{R_0}{V_c K_E} \quad (9.113)$$

Jika $V_c K_E = V_d \beta$. Substitusikan persamaan peroleh:

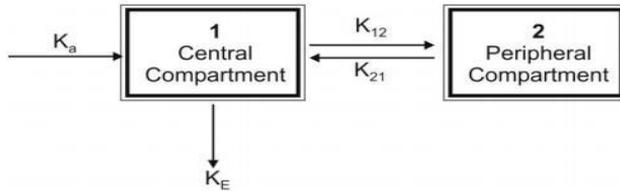
$$C_{ss} = \frac{R_0}{V_d \beta} = \frac{R_0}{Cl_T} \quad (9.114)$$

Dosis muatan $X_{0,L}$ untuk mendapatkan C_{ss} segera pada awal infus dapat dihitung dari persamaan:

$$X_{0,L} = C_{ss} V_c = \frac{R_0}{K_E} \quad (9.115)$$

Model Terbuka Dua Kompartemen-Pemberian Ekstravaskular - Absorpsi orde pertama

Modelnya dapat digambarkan sebagai berikut:



Untuk obat yang masuk ke dalam tubuh melalui proses absorpsi orde pertama dan didistribusikan menurut model dua kompartemen, laju perubahan konsentrasi obat di kompartemen pusat digambarkan dengan 3 eksponen – eksponen absorpsi, dan dua eksponen biasa yang menggambarkan disposisi obat.

Konsentrasi plasma pada setiap waktu t diberikan oleh persamaan:

$$C = Ne^{-k_2 t} + Le^{-\alpha t} + Me^{-\beta t} \quad (9.116)$$

Keterangan:

C = Eksponen absorpsi + Eksponen distribusi + Eksponen eliminasi

K_a , α dan β = konstanta laju absorpsi, distribusi dan eliminasi

L , M dan N = koefisien

DAFTAR PUSTAKA

- Alan T and Carolina, L.B (2021) The ADME encyclopedia: A comprehensive guide on biopharmacy and pharmacokinetics: One-compartment pharmacokinetic model. Springer Nature Swiss AG. 1-8.
- Gabrielsson J and Weiner D (2006) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications, Fourth Edition. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press. 1994–2010.
- Mager DE and Jusko WJ (2001) General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition. *J Pharm Pharm.* 28:507-32.
- Macheras P and Iliadis A (2016) Modeling in Bio-pharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Homogeneous and Heterogeneous Berlin, Germany: Approaches. Springer
- Shargel L, Yu AB and Wu-Pong S (2017) Applied Bio-pharmaceutics and Pharmacokinetics. 7th ed. New York, United States: Access Pharmacy.

BAB 10

REGIMEN DOSIS BARU PADA BERBAGAI RUTE PEMBERIAN OBAT

Girly Risma Firsty, M.Farm

A. Pendahuluan

H.C. Shirkey mengatakan dalam kutipannya yaitu, *“Dosage is the heart of drug therapy, it is therapy in action. Right or wrong, it is the final expression of diagnostic acumen”*. Berdasarkan pernyataan dari H.C. Shirkey tersebut, istilah dosis obat adalah jantung dari suatu terapi sudah tepat. Hal ini dikarenakan rancangan regimen dosis sangat berpengaruh terhadap keberhasilan dari suatu terapi menggunakan obat. Keberhasilan dari suatu rancangan regimen dosis obat akan memperoleh kadar obat yang dapat mencapai reseptor sehingga memberikan efek terapeutik yang optimal dan juga efek samping yang minimal (Hubeis, 1991).(Hubeis, 1991)

Regimen dosis dapat didefinisikan sebagai cara penggunaan obat terapeutik tertentu yang meliputi formulasi, cara pemberian, dosis, interval dosis, dan durasi pengobatan. Regimen dosis juga dapat didefinisikan sebagai jadwal dosis suatu agen per unit waktu, hal ini termasuk jumlah dosis per periode waktu tertentu dan waktu yang berlalu antar dosis. Sebagai contoh apabila terdapat obat yang diberikan dua kali sehari maka artinya obat tersebut diberikan setiap 6 jam, misalnya pada jam 8 pagi dan 4 sore setiap hari. Regimen obat yang benar meliputi pemberian obat dengan dosis (dosis obat) yang benar, rute pemberian yang benar, waktu pemberian yang benar, interval antar dosis (frekuensi) yang benar, dan durasi pemberian yang benar.

B. Konsep Regimen Dosis

Regimen dosis biasanya terdiri dari serangkaian dosis, diberikan pada interval tertentu dengan rute pemberian tertentu dan untuk jangka waktu tertentu. Regimen dosis umumnya harus disesuaikan secara individual, tergantung pada karakteristik pasien yang dapat mengubah farmakokinetik obat (disposisi dalam tubuh) atau farmakodinamik (efek terapeutik dan efek samping). Dalam praktik yang baik permulaan dosis dimulai dari dosis yang rendah, kemudian secara bertahap ditingkatkan sesuai dengan respons terapi.

Faktor terpenting yang mengubah farmakokinetik obat adalah insufisiensi ginjal dan penyakit hati. Sedangkan faktor terpenting yang mengubah farmakodinamik obat adalah kelainan cairan dan elektrolit, usia dan penyakit hati. Diperlukan pemantauan yang cermat untuk membantu menghindari reaksi dan interaksi obat yang merugikan selama terapi jangka panjang, terutama jika penyakitnya berubah seiring berjalannya waktu. Semakin seimbang manfaat dan kerugiannya, semakin banyak perhatian yang perlu diberikan dalam memantau terapi (Aronson and Frcp, 2005).

C. Rute Pemberian Obat

Ada berbagai macam rute pemberian obat yang berbeda. Perbedaan rute pemberian obat tersebut akan berpengaruh pada regimen dosis dan efek terapi yang dihasilkan. Jumlah obat yang dapat mencapai target terapi memiliki waktu yang berbeda tergantung dari cara pemberian obat. Pemilihan rute pemberian obat tergantung dari tujuan terapi itu sendiri, sifat obatnya serta kondisi pasien. Ada tiga kelompok rute pemberian obat: enteral (oral, sublingual, rektal), parenteral (intravena, intramuskular, subkutan), dan rute lain (inhalasi, intranasal, rektal, topikal, oral). Rute penghantaran obat yang berbeda tentunya mempunyai kelebihan dan kekurangan.

Pemberian obat oral merupakan metode pemberian obat yang paling umum dan sudah dikenal luas (Ramadhan and Lantika, 2022).

1. Enteral

a. Oral

Rute pemberian obat secara oral merupakan rute yang paling disukai karena kelebihanannya seperti kemudahan penggunaan, fleksibilitas, dan pemberian dosis yang lebih akurat. Selain dari keuntungan tersebut ada juga kelemahan dari pemberian oral diantaranya kesulitan pasien dalam menelan saat bentuk sediaan obat yaitu tablet atau kapsul. Selain itu, memiliki rasa yang tidak sehingga menyebabkan ketidakpatuhan pasien dalam minum obat terutama pada anak dan usia lanjut (Safitri, Sulistiyarningsih and Chaerunisaa, 2019). Menurut Verma et al (2007), kelemahan pemberian obat oral adalah obat mengalami *first pass effect* sehingga memerlukan waktu yang cukup lama untuk mencapai efek farmakologis yang diinginkan.

b. Sublingual

Pada rute pemberian sublingual dilakukan dengan cara obat diletakkan di bawah lidah. Ketika diletakkan di bawah lidah, obat tersebut akan hancur dan kemudian terjadi penyerapan di mulut (Rawas-Qalaji, Simons and Simons, 2007). Keuntungan penggunaan obat secara sublingual yaitu penyerapannya cepat langsung diserap pada vena mukosa. Keuntungan lain obat lebih stabil karena obat tidak masuk dalam lambung sehingga tidak dirusak oleh enzim dan asam yang ada di dalam lambung. Pada rute ini juga akan terhindar dari *first pass effect*. Kekurangan rute pemberian sublingual adalah tidak nyaman karena pada rute ini obat disimpan di bawah lidah sehingga merepotkan. Kekurangan dari rute pemberian sublingual yang lain adalah rasa tidak enak pada beberapa obat. Obat yang rasanya tidak enak dapat menimbulkan masalah karena obat tertahan di dalam mulut (Verma et al., 2007)

c. Rektal

Rute penghantaran obat melalui rektal dapat berguna untuk obat yang memiliki stabilitas, kelarutan, atau permeabilitas yang buruk setelah pemberian oral. Obat ini juga dapat digunakan jika konsumsi oral tidak dapat dilakukan – misalnya, pada pasien yang mengalami mual dan muntah, saat pasien tidak sadarkan diri, atau pada pasien yang mengalami kesulitan menelan (misalnya, pasien anak dan geriatri). Meskipun luas permukaan rektum jauh lebih kecil dibandingkan dengan usus halus, lingkungan di rektum yang kosong dianggap relatif konstan dan stabil. Hal ini mendukung proses penyerapan yang dapat direproduksi dan memiliki aktivitas enzimatik yang rendah dibandingkan dengan bagian lain dari saluran pencernaan. Selain itu, obat-obatan dapat melewati sebagian hati setelah penyerapan sistemik, sehingga mengurangi efek lintas pertama di hati. Oleh karena itu, formulasi obat rektal dapat berguna bagi obat yang: (i) mengalami metabolisme lintas pertama di hati yang tinggi, (ii) memiliki penyerapan yang terbatas di saluran cerna bagian atas, (iii) mudah terdegradasi atau tidak stabil di saluran cerna, (iv) menyebabkan iritasi pada mukosa lambung, (v) tidak dapat dengan mudah diformulasikan untuk rute pemberian lain, dan (vi) mempunyai efek lokal pada rektum atau kolon distal (Hua, 2019).

2. Parenteral

a. Intravena

Suntikan intravena (IV) merupakan rute pemberian obat yang paling umum dilakukan serta dapat melewati metabolisme lintas pertama di hati. Mengingat lokasinya yang dangkal pada kulit, vena perifer memberikan akses mudah ke sistem peredaran darah dan sering digunakan dalam pemberian obat parenteral (Kim & De Jesus, 2023).

Rute pemberian obat secara intravena akan secara langsung memasukkan obat ke sirkulasi sistemik. Penggunaan rute tersebut diindikasikan bila diinginkan efek obat yang cepat, diperlukan kadar obat serum yang tepat, atau bila obat tidak stabil atau sulit diabsorpsi di saluran cerna. Pemberian secara intravena juga merupakan rute yang digunakan pada pasien dengan perubahan status mental atau mual atau muntah parah, yang sulit diberikan secara oral (Jain, 2020). Berikut merupakan keuntungan pemberian obat secara iv:

- 1) Permulaan tindakan yang cepat
- 2) Cara tindakan yang dapat diprediksi dan bioavailabilitas yang hampir lengkap
- 3) Masalah pemberian obat oral dapat diatasi dengan menghindari saluran cerna
- 4) Cara pemberian terbaik pada pasien yang mengalami koma dan sakit yang parah dan pasien tersebut tidak dapat menelan apapun secara oral

Sedangkan kekurangan pemberian obat secara intravena yaitu:

- 1) Menyebabkan rasa sakit
- 2) Kemungkinan infeksi
- 3) Penghantaran produk protein yang memerlukan tingkat berkelanjutan bisa jadi sulit.

b. Intramuskular

Injeksi intramuskular (IM) merupakan cara memasukkan obat ke dalam otot yang dipilih secara spesifik (Colas, 2016). Otot-otot besar mempunyai vaskularisasi yang baik, dan oleh karena itu obat yang disuntikkan dengan cepat mencapai sirkulasi sistemik dan kemudian ke wilayah kerja spesifik, melewati metabolisme lintas pertama. Obat-obatan dapat diberikan secara intramuskular baik untuk tujuan profilaksis (sekitar 5% untuk imunisasi) maupun untuk tujuan kuratif (terhitung lebih dari 95% dari suntikan IM) (Nicoll

and Hesby, 2002).

Namun pemberian secara intramuskular memiliki beberapa kerugian, diantaranya:

- 1) Nyeri pada lokasi penyuntikkan.
- 2) Terdapat batasan jumlah obat yang disuntikkan menyesuaikan massa otot
- 3) Degradasi peptida di tempat suntikan.
- 4) Menimbulkan komplikasi yaitu cedera saraf tepi dan menimbulkan terbentuknya hematoma serta abses di tempat suntikan.
- 5) Apabila pembuluh darah tertusuk secara tidak disengaja selama penyuntikan maka dapat dengan mudah obat langsung masuk ke dalam sirkulasi darah (Jain, 2020).

Obat yang paling umum diberikan melalui rute IM meliputi:

- 1) Antibiotik: penisilin G benzatin penisilin, streptomisin
- 2) Biologis: immunoglobulin, vaksin, dan toksoid
- 3) Agen hormonal : testosteron, medroksiprogesteron (Nicoll and Hesby, 2002)

Pemberian obat secara intramuskular

Pada obat yang diberikan secara intramuskular dapat terjadi pembentukan depot massa otot dimana tempat obat itu diserap secara perlahan. Harga Cmax atau besarnya konsentrasi obat puncak biasanya akan terlihat antara 1 sampai 2 jam (Jain, 2020).

c. Subkutan

Rute pemberian secara subkutan (SC) digunakan ketika ukuran molekul obat terlalu besar untuk diserap secara efektif di saluran usus atau ketika bioavailabilitas yang lebih baik atau tingkat penyerapan yang lebih cepat diperlukan dibandingkan dengan rute oral. Obat ini mudah diberikan dan memerlukan keterampilan minimal, sehingga pasien sering kali dapat memberikan obatnya sendiri. Obat umum yang diberikan secara

subkutan termasuk insulin, heparin, dan antibodi monoklonal (Kim & De Jesus , 2023).

Berbeda dengan pemberian IV dan IM, suntikan secara subkutan tersebut tidak terlalu menimbulkan rasa sakit, risiko infeksi pada SC lebih rendah dibandingkan dengan suntikan IV, dan apabila hal ini terjadi, umumnya infeksinya terbatas pada infeksi lokal saja, bukan infeksi sistemik. Selain itu, suntikan SC menawarkan lokasi alternatif yang lebih luas dibandingkan suntikan IM untuk pasien tersebut membutuhkan beberapa dosis (Usach *et al.*, 2019). Berikut merupakan kekurangan pemberian secara subkutan:

- 1) Tingkat penyerapan sulit dikendalikan
- 2) Timbulnya iritasi dan nyeri
- 3) Tempat suntikan harus sering diganti untuk mencegah penumpukan obat yang tidak terserap, yang dapat menyebabkan cedera jaringan (Kim & De Jesus, 2023)

3. Rute Lainnya

a. Inhalasi

Obat yang dihirup disalurkan dengan cepat melintasi area permukaan epitel saluran pernapasan yang luas. Obat yang diserap ke dalam sirkulasi pulmonal masuk langsung ke sirkulasi sistemik melalui vena pulmonalis, melewati metabolisme lintas pertama. Ukuran partikel obat yang dihirup biasanya 1 hingga 10 μm untuk penyampaian yang efektif. Kemanjuran penghantaran obat ke paru-paru tidak hanya bergantung pada ukuran partikel obat dan morfologinya tetapi juga pada fisiologi pernapasan pasien, seperti volume tidal dan kecepatan inspirasi trakea (Gonda, 2006).

Pemberian obat dengan rute inhalasi memiliki keuntungan:

- 1) Luas permukaan yang besar
- 2) Dekat dengan aliran darah
- 3) Menghindari first pass effect metabolisme di hati
- 4) Hanya dosis kecil yang cukup untuk mencapai efek

terapeutik yang setara dengan pemberian oral
Sedangkan kekurangan rute inhalasi yaitu:

- 1) Filter aerodinamis paru-paru harus diatasi.
- 2) Pembersihan partikel oleh lendir yang melapisi saluran udara.
- 3) Hanya 10–40% obat dari alat inhalasi konvensional yang benar-benar disimpan di paru-paru.

b. Intranasal

Rute pemberian obat secara intranasal menjadi pertimbangan untuk obat yang tidak efektif diberikan secara oral. Rute tersebut biasanya digunakan dalam jangka waktu yang lama dan dengan dosis yang relatif kecil. Rute intranasal digunakan dengan tujuan pengobatan yang dapat masuk ke dalam pembuluh darah dengan cepat. Kecepatan difusi senyawa melalui membran biologis seperti mukosa hidung, dapat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia senyawa tersebut. Penyerapan obat dari mukosa hidung kemungkinan besar terjadi melalui saluran air membran. Oleh karena itu, jika obat memiliki ukuran molekul kecil dalam larutan, obat tersebut akan cepat diserap melalui jalur air di dalam membran. Ketika ukuran molekul meningkat, penyerapan melalui rongga hidung menurun. Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan dan luasnya penyerapan obat melalui hidung antara lain:

- 1) Kecepatan keluarnya cairan dari hidung. Semakin tinggi laju sekresi, semakin rendah bioavailabilitas obat tersebut.
- 2) Vaskularitas hidung. Peningkatan aliran darah mempercepat penyerapan obat dan sebaliknya.
- 3) Penyakit yang menyerang selaput lendir hidung. Efek dingin pada penyerapan obat melalui hidung juga merupakan pertimbangan penting.
- 4) Keterbatasan utama pemberian intranasal adalah pembersihan mukosiliar yang cepat, yang mengurangi penyerapan obat dan oleh karena itu bioavailabilitas

obat

c. Topikal

Pemberian obat topikal adalah sistem penghantaran obat yang terlokalisasi di mana saja di tubuh melalui jalur oftalmik, rektal, vagina, dan kulit sebagai jalur topikal. Kulit adalah salah satu organ tubuh manusia yang paling mudah dijangkau untuk pemberian obat secara topikal, dan merupakan jalur utama pemberian obat topikal. Obat-obatan yang digunakan secara topikal, terutama untuk tindakan lokal, termasuk agen antiseptik, anti-jamur, anti inflamasi serta emolien kulit untuk efek perlindungan. Meskipun jalur ini juga dapat digunakan untuk penghantaran obat secara sistemik. Obat yang dioleskan secara topikal dapat berdifusi melalui kulit melalui folikel rambut, kelenjar keringat, atau kelenjar sebaceous, namun permeasi melalui lapisan ganda lipid multipel pada stratum korneum merupakan jalur yang dominan dengan kecepatan yang sangat lambat (Bhowmik *et al.*, 2012).

d. Transdermal

Penghantaran obat transdermal adalah metode pemberian obat melalui kulit untuk tujuan terapeutik sebagai alternatif rute pemberian oral, intravena, subkutan, dan transmukosa. (Jain, 2020). Jalur transdermal dapat menghantarkan obat melalui kulit. Rute ini menggunakan metode pemberian umum: formulasi aplikasi lokal seperti salep dan gel transdermal, pembawa obat seperti nanopartikel dan liposom, dan patch transdermal (Khan, 2024).

Penggunaan obat secara transdermal memiliki kelebihan dan keuntungan. Keuntungan penggunaan obat secara transdermal antara lain: (Pimple *et al.*, 2022)

- 1) Pemberian transdermal dapat meningkatkan nilai kuratif berbagai obat dengan menghindari kesulitan spesifik terkait obat tersebut.

Contoh iritasi pada gastrointestinal, penyerapan yang rendah, disintegrasi karena *first pass effect* dan hasil metabolit yang menimbulkan efek samping.

- 2) Menghasilkan jumlah plasma yang stabil tanpa fluktuasi, untuk jangka waktu yang lama.
- 3) Mudah digunakan secara mandiri.
- 4) Kepatuhan pasien lebih unggul karena banyak pasien memilih patch transdermal dibandingkan tablet oral dengan obat yang sama.
- 5) Penggunaan obat dapat dihentikan kapan saja hanya dengan melepaskan patch transdermal.

Sedangkan kekurangan dari transdermal yaitu: (Pimple *et al.*, 2022)

- 1) Obat-obatan dan perekat pada sediaan patch dapat menyebabkan ruam, iritasi lokal, eritema atau dermatitis kontak.
- 2) Hanya obat lipofilik yang berhasil menembus stratum korneum dan oleh karena itu obat tersebut harus sesuai dengan kebutuhan sifat fisikokimia untuk penetrasi.
- 3) Dosis hanya 5 mg atau kurang yang dapat disuntikkan ke dalam tubuh

D. Permulaan Kerja Obat (Onset)

Permulaan kerja obat (*onset of action*) merupakan waktu yang dibutuhkan obat untuk menghasilkan kerja. Hal ini terutama bergantung pada rute pemberian, misalnya, rute oral akan memiliki permulaan kerja yang lambat dibandingkan dengan rute intravena (Atreya and Neurath, 2009). Onset dari setiap rute pemberian obat dapat dilihat pada Tabel 1.1 berikut:

Tabel 10. 1. Onset dari Setiap Rute Pemberian Obat

Rute Pemberian	Waktu Sampai Menimbulkan Efek
Intravena	30 – 60 detik
Intraoseus	30 – 60 detik

Rute Pemberian	Waktu Sampai Menimbulkan Efek
Endotrakeal	2 - 3 menit
Inhalasi	2 - 3 menit
Sublingual	3 - 5 menit
Intramuskular	10 - 20 menit
Subkutan	15 - 30 menit
Rektal	5 - 10 menit
Oral	30 - 90 menit
Transdermal	Variabel (menit - jam)
Topikal	Variabel (menit - jam)

DAFTAR PUSTAKA

- Aronson, J. K. and Frpc, D. (2005) 'Adjusting Therapeutic Dosage Regimens to Optimise The Balance of Benefit to Harm', *CME Clinical Pharmacology*, 5(1), pp. 16-19.
- Atreya, I. and Neurath, M. F. (2009) 'Understanding the delayed onset of action of azathioprine in IBD: Are we there yet?', *Gut*, 58(3), pp. 325-326. doi: 10.1136/gut.2008.163485.
- Bhowmik, D. *et al.* (2012) 'Recent Advances In Novel Topical Drug Delivery System', *The Pharma Innovation Journal*, 1(9), pp. 12-31.
- Colas, C. (2016) 'Intramuscular injection', *Revue de l'Infirmiere*, 65(220), pp. 53-54. doi: 10.1016/j.revinf.2016.01.018.
- Gonda, I. (2006) 'Review: Systemic Delivery of Drugs to Humans via Inhalation', *Aerosol Medicine*, 19(1), pp. 47-53.
- Hua, S. (2019) 'Physiological and pharmaceutical considerations for rectal drug formulations', *Frontiers in Pharmacology*, 10(October), pp. 1-16. doi: 10.3389/fphar.2019.01196.
- Hubeis, A. A. (1991) 'Aplikasi Farmakokinetik dalam Klinik Era Baru dalam Farmakoterapi Rasional', *Pidato Pengukuhan Guru Besar Farmasi Universitas Airlangga*.
- Jain, K. K. (2020) *An Overview of Drug Delivery Systems, Methods in Molecular Biology*. doi: 10.1007/978-1-4939-9798-5_1.
- Kim J, De Jesus O. Medication Routes of Administration. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>
- Nicoll, L. H. and Hesby, A. (2002) 'Intramuscular injection: An integrative research review and guideline for evidence-based practice', *Applied Nursing Research*, 15(3), pp. 149-162. doi: 10.1053/apnr.2002.34142.

- Pimple, A. *et al.* (2022) 'a Review: Routes of Drug Administration With Their Recent Advances', *International Journal of Creative Research Thoughts*, 10(2), pp. 421–432. Available at: <https://ijcrt.org/papers/IJCRT2202174.pdf>.
- Ramadhan, M. S. and Lantika, U. A. (2022) 'Kajian Sediaan Orally Dissolving Film (ODF)', *Jurnal Riset Farmasi*, 2(2), pp. 89–96. doi: : <https://doi.org/10.29313/jrf.v2i2.1270>.
- Rawas-Qalaji, M. M., Simons, F. E. R. and Simons, K. J. (2007) 'Fast-disintegrating sublingual epinephrine tablets: Effect of tablet dimensions on tablet characteristics', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33(5), pp. 523–530. doi: 10.1080/03639040600897150.
- Safitri, I., Sulistiyarningsih, S. and Chaerunisaa, A. Y. (2019) 'Review : Superdisintegran dalam Sediaan Oral', *Farmasetika.com (Online)*, 4(3), p. 56. doi: 10.24198/farmasetika.v4i3.22945.
- Singh, R. M., Kumar, A. and Pathak, K. (2013) 'Mucoadhesive in situ nasal gelling drug delivery systems for modulated drug delivery', *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(1), pp. 115–130. doi: 10.1517/17425247.2013.746659.
- Usach, I. *et al.* (2019) 'Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site', *Advances in Therapy*, 36(11), pp. 2986–2996. doi: 10.1007/s12325-019-01101-6.
- Verma, P. *et al.* (2007) 'Routes of drug administration', *Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine*, 1(I), pp. 614–638. doi: 10.1017/CBO9780511544828.035.

BAB 11

FARMAKOKINETIKA NON LINEAR

Deniyati S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Dalam beberapa tahun terakhir, protein terapeutik telah menjadi fokus utama kegiatan penelitian dan pengembangan di industri farmasi (Meibohm, 2006). Saat ini, sekitar 100 protein terapeutik telah disetujui untuk digunakan manusia, sebagian besar merupakan produk obat turunan bioteknologi dan masih banyak lagi yang sedang dikembangkan. Kelas penting dari protein terapeutik adalah antibodi monoklonal, faktor pertumbuhan, dan sitokin. Secara umum, protein terapeutik memberikan perilaku yang sangat menarik namun terkadang luar biasa di dalam tubuh yaitu potensi terapeutiknya yang signifikan dihasilkan dari kemampuannya untuk berikatan—dengan afinitas tinggi—terhadap target spesifik seperti reseptor atau protein permukaan sel (Kuester et.al, 2006). Bagi banyak obat, protein endositosis yang dimediasi reseptor (RME) merupakan rute penting dalam penyerapan dan disposisi seluler (Mahmood et.al, 2005).

RME adalah proses pengikatan ligan endogen atau eksogen ke reseptor dan internalisasi selanjutnya dari kompleks yang dihasilkan membentuk endosom. Di dalam sel, kompleks dapat didaur ulang ke permukaan sel atau dibelah secara intraseluler (Russell-Jones, 2001; Sorkin et.al, 2002). Penyerapan yang dimediasi reseptor memainkan peran utama dalam eliminasi protein obat dari tubuh (Mahmood et.al, 2005) dan diduga menjadi sumber utama perilaku farmakokinetik non

linear (PK) yang diamati pada data klinis berbagai protein obat (Tang et.al, 2004). Ketika menganalisis data farmakokinetik praklinis/klinis dari uji coba protein obat, biasanya model empiris kompartemen 1, 2, atau 3 termasuk proses disposisi linier dan/atau nonlinier yang telah dikembangkan. Namun, karena bersifat empiris, model ini tidak memberikan pemahaman mekanistik tentang bagaimana berbagai proses perdagangan reseptor berkontribusi terhadap profil farmakokinetik secara keseluruhan, yang diharapkan dapat memandu, misalnya, optimasi timbal atau desain rejimen dosis yang lebih efisien. Yang sama pentingnya, tidak ada latar belakang teoritis mengenai kapan menggunakan berbagai model empiris yang ada untuk farmakokinetika nonlinier (Krippendorff et.al, 2009).

Model yang dikembangkan juga mencakup istilah mekanistik untuk menjelaskan fenomena nonlinier, yang paling menonjol adalah model disposisi obat yang dimediasi target (TMDD) (Mager et.al, 2005; Mager et.al, 2001; Mager, 2006). TMDD secara eksplisit memperhitungkan pengikatan target dan potensi degradasi kompleks yang dihasilkan. Meskipun awalnya dikembangkan untuk menggambarkan efek pengikatan target obat yang luas di jaringan, TMDD baru-baru ini menarik perhatian sebagai model mekanisme eliminasi jenuh untuk obat peptida dan protein spesifik, termasuk RME (Tang et.al, 2004; Mager, 2006; Lobo et.al, 2004).

TMDD adalah pendekatan umum untuk situasi di mana interaksi suatu obat dengan targetnya dianggap relevan dan mungkin mempengaruhi profil konsentrasi-waktu. Namun, hal ini tidak secara eksplisit memperhitungkan ciri-ciri khusus reseptor perdagangan manusia di dalam sel, seperti daur ulang dan penyortiran, yaitu proses dimana reseptor dan ligan ditargetkan untuk degradasi intraseluler atau didaur ulang ke permukaan untuk putaran perdagangan yang berurutan (Hendriks et.al, 2005). Berdasarkan sistem reseptor ini, model mekanistik RME umum yang terperinci yang memperhitungkan proses kinetik paling relevan dari pengikatan obat dengan

reseptor di dalam sel. Model terperinci yang berasal dari reaksi biokimia jaringan yang mendasarinya memiliki keuntungan berupa interpretasi mekanistik dari proses kinetik dan estimasi parameter. Di dalam model tingkat sel dari faktor perangsang koloni sitokin granulosit (G-CSF) dan reseptornya dimasukkan ke dalam model farmakokinetik/farmakodinamik untuk memungkinkan analisis masa hidup dan potensi logan *in vivo* (Sarkar et.al, 2003).

Namun, seringkali kelebihan ini disertai dengan kelemahan karena memuat lebih banyak parameter, misalnya dalam analisis PK populasi pada uji klinis dapat mengakibatkan kinerja yang lebih buruk dalam proses pemilihan model, karena model yang mengandung lebih banyak parameter biasanya dikenakan sanksi oleh kriteria pemilihan model yang sesuai. Meskipun pendekatan ini berlaku untuk banyak sistem reseptor secara umum, pada pendekatan ini akan menggunakan jalur sinyal reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) untuk menggambarkan pendekatan tersebut (Krippendorff et.al, 2009).

Sistem EGFR telah dipelajari secara intensif selama 20 tahun terakhir dan merupakan salah satu jalur terpenting untuk pertumbuhan dan proliferasi sel serta angiogenesis dan metastasis (De Luca et.al, 2008). Sistem EGFR terdiri dari reseptor tirosin kinase, yang diaktifkan oleh berbagai ligan seperti faktor pertumbuhan epidermal (EGF) atau faktor pertumbuhan transformasi-A (TGF- α) (Watanabe et.al, 1994; Wells, 1999; Harari, 2004). Pemodelan matematis sistem EGFR telah terbukti berguna untuk pengukuran laju konstanta (Wiley et.al, 1981) serta untuk menjelaskan dampak reseptor sebagai masukan ke kaskade sinyal (Wiley et.al, 2003; Shankaran et.al, 2007). Dari sudut pandang terapeutik, sistem EGFR telah terbukti menjadi target yang menjanjikan dalam terapi kanker (Baselga, 2001; Baselga, 2002). Beberapa agen, termasuk protein terapeutik seperti antibodi monoklonal (mAbs), telah dikembangkan untuk secara spesifik menargetkan EGFR dan beberapa diantaranya telah disetujui untuk pengobatan obat (Baselga, 2000; Goel et.al, 2002; Raymond et.al, 2000).

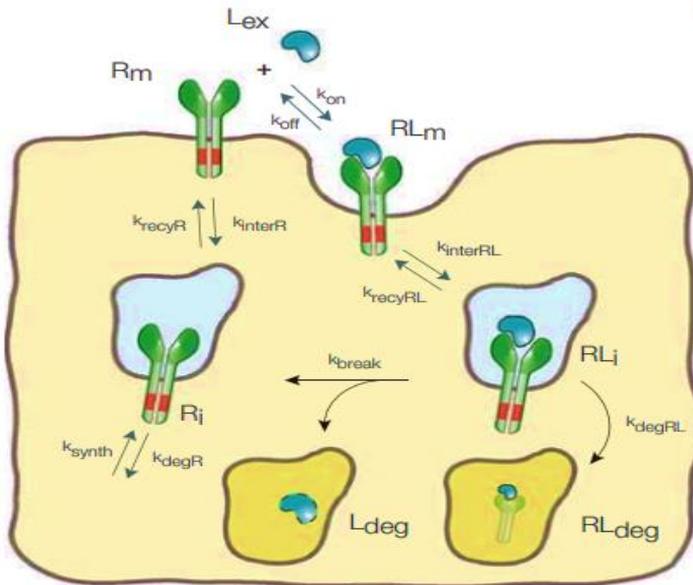
B. Jenis-Jenis Ligan

Jenis-jenis ligan pada bab 11 ini mengacu pada ligan fisiologis dan juga ligan obat secara eksogen.

1. Model Rinci RME (Model A)

Model rinci ligan RME berikut seperti yang ditunjukkan secara skematis pada gambar 11.1. ligan L terdapat di ruang ekstraseluler. Ligan berikatan secara reversibel dengan reseptor bebas RM pada membran sel dengan laju asosiasi konstanta untuk membentuk kompleks ligan reseptor RLM yang terdisosiasi dengan konstanta laju mati. Kompleks ini diinternalisasikan dengan laju konstan antara RL membentuk endosom. Kompleks ligan reseptor yang terinternalisasi RL didaur ulang ke membran dengan laju konstan daur ulang RL, terdegradasi dengan laju konstan RL ke RL, atau berdisosiasi dengan konstanta laju merusak (Krippendorff et.al, 2009).

Disosiasi menghasilkan degradasi ligan selanjutnya L dan ketersediaan reseptor R bebas di dalam sel. Reseptor intraseluler R bebas didaur ulang menjadi membran dengan laju konstan daur ulang R dan reseptor membran bebas RM diinternalisasikan dengan laju konstan antar R. Di dalam sel, reseptor R diproduksi dengan laju terdegradasi dengan laju konstan R. Berdasarkan hukum aksi massa, laju perubahan berbagai spesies molekul diberikan oleh sistem persamaan diferensial biasa (ODE) seperti yang terlihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 11. 1. Representasi Skematis Dari Model Rinci Endositosis Yang Dimediasi Reseptor (Krippendorff et.al, 2009)

Di mana NA adalah bilangan Avogadro dan VC adalah volume ruang ekstraseluler per sel. Dalam persamaan di atas, semua variabel dinyatakan dalam jumlah molekul. Semua parameter merupakan konstanta laju orde pertama dalam satuan [1/waktu], yang merupakan konstanta laju orde nol dalam satuan [molekul/waktu], dan merupakan konstanta laju orde kedua dalam satuan [1/(konsentrasi waktu)]. Faktor $1/(VCNA)$ memastikan konversi satuan dari konsentrasi molar ke jumlah molekul. Sehubungan dengan reseptor, persamaan di atas terdiri dari tiga proses keseluruhan yang meliputi

- a. Sintesis dan degradasi.
- b. Distribusi spesies reseptor yang berbeda di dalam dan antara sitoplasma dan membran sel.
- c. Interaksi ligan reseptor sehubungan dengan ligan, proses disposisinya terdiri dari tiga proses keseluruhan yaitu pengikatan pada reseptor, internalisasi kompleks ligan-

reseptor dan degradasi intraseluler (Krippendorff et.al, 2009).

2. Model RME Diperlambat

Salah satu tujuan dari bab ini adalah untuk memperoleh dan menganalisis model RME tereduksi yang menangkap dampak dinamika reseptor pada distribusi dan eliminasi ligan dan masih memungkinkan adanya mekanistik penafsiran. Sedangkan dalam interval waktu yang singkat terjadi proses redistribusi sementara antara spesies reseptor yang berbeda RM, RLM, RL dan R, hal ini biasanya diasumsikan dapat diabaikan pada skala waktu dalam farmakokinetik. Oleh karena itu, pendekatan ini bertujuan untuk mereduksi model RME secara rinci akan didasarkan pada asumsi bahwa spesies reseptor RM, RLM, RL dan R berada dalam kondisi *quasi-steady*. Untuk akhirnya mendapatkan model RME tereduksi, perlu dibuat asumsi tambahan mengenai skala waktu sintesis dan degradasi reseptor. Terdapat perbedaan dua skenario meliputi :

- a. Skala waktu sintesis dan degradasi reseptor adalah lambat dibandingkan dengan skala waktu disposisi ligan. Dalam hal ini, dapat ditetapkan secara resmi $K_{synth} = K_{degR} = K_{degRL} = 0$. Akibatnya, jumlah reseptor dalam sistem tetap konstan.
- b. Skala waktu sintesis dan degradasi reseptor adalah cepat yaitu sebanding dengan proses redistribusi spesies reseptor yang berbeda. Kedua skenario berikut ini akan digunakan untuk membangun hubungan antara model yang direduksi dan model yang dirinci (Krippendorff et.al, 2009).

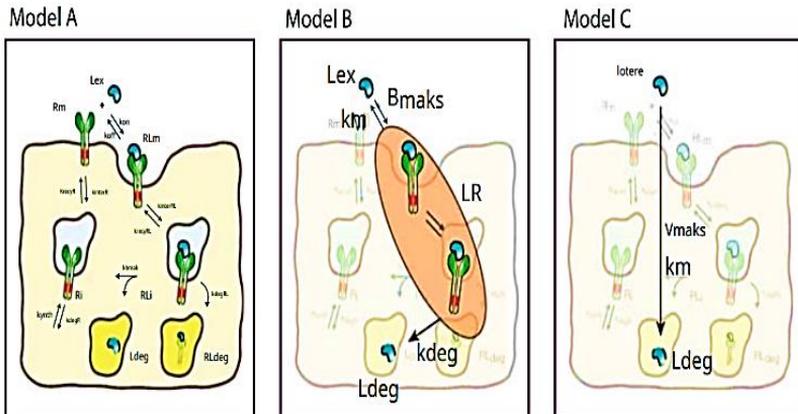
C. Model Distribusi Jenuh Diperlambat Ke Dalam Sistem Reseptor Dan Degradasi Linier (Model B)

Ide dalam menurunkan model RME tereduksi adalah dengan menggunakan asumsi kondisi kuasi-steady untuk sistem reseptor (RS). Ini mengubah persamaan diferensial (2)–(5) ke dalam persamaan aljabar untuk RM, RLM, RL dan R. Untuk

jumlah tertentu, molekul ligan ekstraseluler L , persamaan aljabar ini dapat diselesaikan secara eksplisit. Hal ini memungkinkan kita menghitung jumlah total molekul ligan dalam sistem reseptor $LRS = RLM$. RL sebagai fungsi dari jumlah ligan ekstraseluler L . Berdasarkan LRS , bilangan kompleks ligan-reseptor intraseluler dalam keadaan stabil. RL dapat dihitung, yang menentukan tingkat eliminasi. Untuk dua skenario lambat atau sintesis cepat dan degradasi reseptor, hubungan fungsional antara parameter B_{max} , K_M dan K_{deg} dan model rinci parameter RME dapat ditetapkan dalam kasus sintesis lambat dan degradasi reseptor (Krippendorff et.al, 2009).

D. Model Degradasi Jenuh Diperlambat (Model C)

Model C yang diusulkan (lihat gambar.11.2) merupakan pengurangan lebih lanjut dari Model B. Hal ini didasarkan pada asumsi tambahan bahwa jumlah ligan yang didistribusikan ke dalam sistem reseptor dapat diabaikan dibandingkan dengan jumlah total molekul ligan. Model C dapat diturunkan dari Model B dengan asumsi.

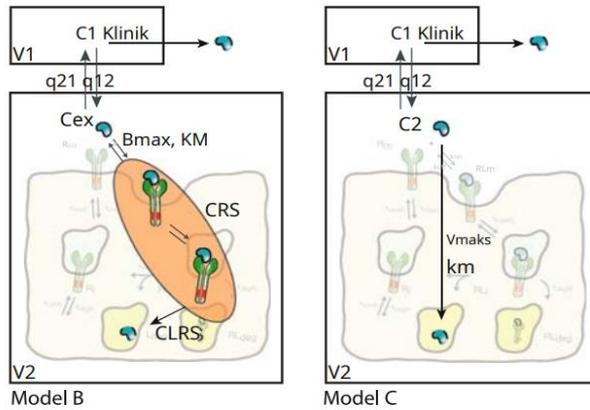


Gambar 11. 2. Model Endositosis Yang Dimediasi Reseptor Dengan Resolusi Berbeda: Model Terperinci (Model A), Model Tereduksi Dari Distribusi Jenuh Ke Dalam Sistem Reseptor Dengan Degradasi Linier (Model B), Dan Model Tereduksi Dari Degradasi Jenuh (Model C)
(Krippendorff et.al, 2009)

E. Integrasi RME Ke Dalam Model PK Kompartemen

Untuk memfasilitasi transfer model RME tereduksi ke dalam model PK kompartemen yang mendasari analisis data PK dan untuk digunakan dalam contoh interaksi reseptor protein terapeutik, secara eksplisit menyatakan sistem ODE untuk model PK dua kompartemen. Model ini terdiri dari kompartemen pusat volume V_1 (dalam satuan volume) dan konsentrasi ligan C_1 (dalam satuan massa/ volume) dari mana eliminasi linier CL_{lin} (dalam satuan volume/waktu) berlangsung dan kompartemen periferal (volume V_2 dan konsentrasi ligan total C_2), di mana eliminasi jenuh melalui endositosis yang dimediasi reseptor CL_{RS} berlangsung. Pada kompartemen perifer, dapat dibedakan lebih lanjut antara konsentrasi CRS dalam sistem reseptor dan konsentrasi ekstraseluler C . Aliran transfer antar kompartemen dilambangkan dengan Q_{12} dan Q_{21} (dalam satuan volume/waktu). Karena dalam artikel ini kami tertarik pada bagaimana merepresentasikan RME dalam model PK, sistem ODE yang disebutkan di bawah ini berdasarkan pada Model B dan C yang direduksi mewakili model PK struktural yang diusulkan yang dapat digunakan untuk estimasi parameter dalam analisis data PK nonklinis dan uji klinis (Krippendorff et.al, 2009).

Nilai parameter ditentukan dengan melakukan penyesuaian model dengan data *in vivo* tertentu. Sebagai alternatif, model ini dapat digunakan untuk meningkatkan nilai parameter RME yang diturunkan secara *in vitro* ke situasi *in vivo*. Jika Model B digunakan untuk menggambarkan eliminasi oleh RME, maka sistem ODE terlihat seperti gambar di bawah ini.



Gambar 11. 3. Dua Model Dua Kompartemen Linier Dengan Jarak Bebas Dari Kompartemen Pusat Dan RME Berdasarkan Model B (Kiri) Dan Model C (Kanan) Di Kompartemen Peripheral
(Krippendorff et.al, 2009)

Dimana dosis menunjukkan aliran massa (dalam satuan massa/waktu), misalnya infus iv selama waktu tertentu. Parameternya B_{maks} menunjukkan total kapasitas pengikatan ligan maksimal dalam massa per volume atau mol per volume, KM menunjukkan konsentrasi di mana kapasitas pengikatan setengah maksimal, CL_{lin} dan CL_{RS} menunjukkan kapasitas eliminasi total (dalam satuan volume/waktu) masing-masing di kompartemen pusat dan perifer. Dalam hal estimasi parameter, model PK memuat delapan parameter yaitu V_1 , V_2 , Q_{12} , Q_{21} , sel_{lin} , sel_{RS} , B_{maks} dan KM , ditambah variabel tambahan yang berkaitan dengan dosis (Krippendorff et.al, 2009).

F. PK Nonlinier Yang Disebabkan Oleh RME

Pada bagian ini, tingkat nonlinier dalam konteks model Michaelis Menten bertujuan untuk menguji pengaruh obat dan sifat sel pada nonlinier farmakokinetik, misalnya, afinitas obat yang berbeda terhadap reseptor yang berbeda pula. Nilai K atau tingkat internalisasi dan daur ulang obat yang berbeda dalam sel yang berbeda (Krippendorff et.al, 2009).

Hal ini dapat disimpulkan bahwa parameter spesifik ligan, sistem reseptor spesifik, dan campuran mempengaruhi tingkat nonlinier PK yaitu farmakokinetik non linear meningkat untuk obat dengan afinitas lebih tinggi dan jenis sel, yang memiliki konsentrasi reseptor lebih tinggi pada permukaan membran sel (R_0), K daur ulang (R) dan proses degradasi yang lebih cepat (kliso). Sebaliknya, nilai K mati yang lebih tinggi, K daur ulang RL dan nilai K antar R , derajat K antar R akan mengurangi tingkat nonlinier dengan menghasilkan lebih sedikit jumlah kompleks reseptor ligan intraseluler, molekul reseptor bebas, atau lebih sedikit jumlah molekul reseptor pada membran permukaan sel (Krippendorff et.al, 2009).

G. Sistem EGFR Dengan Ligan Endogen/Fisiologis

Penerapannya diilustrasikan dengan menggunakan sistem EGFR. Sifat-sifat sistem EGF/EGFR akan dianalisis menggunakan parameter yang diukur secara eksperimental untuk degradasi faktor pertumbuhan epidermal, pengikatan pada reseptor faktor pertumbuhan epidermal dan internalisasi selanjutnya (Hendriks et.al, 2005; Hendriks et.al, 2003). Mengeksplorasi EGF sebagai ligan untuk mengukur konstanta laju sistem EGFR. Karena reseptor terdegradasi sebagai akibat dari degradasi ligan, skenario cepat sintesis dan degradasi (Hendriks et.al, 2005; Hendriks et.al, 2003).

Namun, tidak semua model laju konstanta rinci RME yang diusulkan di sini adalah secara eksplisit diukur (Hendriks et.al, 2005; Hendriks et.al, 2003). Karena EGF sebagian besar terdegradasi dari kompleks reseptor EGF (Sorkin at.al, 2002) daripada dari bentuk bebas, menetapkan K merusak = 0 menghasilkan $K_{lyso} = K_{degRL}$ bukan sama dengan 0. Keadaan tunak untuk sistem reseptor sebelum pemberian ligan dan jumlah reseptor membran keadaan tunak yang diukur secara eksperimental (Krippendorff et.al, 2009).

H. Sistem EGFR Dengan Ligan Protein Eksogen/Terapeutik

Analisis interaksi obat-EGFR dilakukan dengan menggunakan data dari antibodi monoklonal zalutumumab (2F8) (Lammerts et.al, 2006). Zalutumumab adalah antibody IgG1 EGFR manusia yang berpotensi menghambat pertumbuhan tumor pada model xenograft dan telah menunjukkan hasil antitumor yang menggembirakan dalam uji klinis fase I/II (Bleeker et.al, 2004; Bastholt et.al, 2007).

I. Penyebab Potensial Farmakokinetik Non Linear

Obat yang menunjukkan perilaku farmakokinetik non linear pada konsentrasi terapeutik seringkali menimbulkan kesulitan dalam merancang regimen dosis dan menentukan hubungan antara konsentrasi obat dan efeknya. Dasar teoritis dan penyebab potensial dari farmakokinetik non linear/ketergantungan dosis ada banyak dan telah ditinjau secara luas (Mager et.al, 2001). Protein terapeutik berikatan dengan afinitas tinggi terhadap target spesifik. Bagi banyak obat protein, eliminasi oleh RME memainkan peran utama dalam eliminasi obat tersebut dari tubuh (Mahmood et.al, 2005). RME diduga menjadi penyebab utama terjadinya farmakokinetik non linear yang diamati pada data pra/klinis berbagai obat protein (Tang et.al, 2004).

Model A yang terperinci mewakili RME untuk senyawa endogen dalam sistem reaksi biokimia, termasuk pengikatan ligan ke reseptor, internalisasi kompleks selanjutnya dan akhirnya degradasi serta daur ulang, degradasi, dan sintesis reseptor. Dua model tereduksi telah diturunkan dengan asumsi bahwa proses redistribusi antar spesies reseptor R_m , RL_m , R_i berada dalam kondisi kuasi-steady. Untuk sistem EGFR telah ditunjukkan secara eksperimental (Wiley et.al, 1981). Untuk sistem reseptor lain, keadaan stabil realistis karena proses intraseluler biasanya jauh lebih cepat dibandingkan skala waktu dalam studi farmakokinetik. Sehubungan dengan farmakokinetik protein terapeutik, dua aspek RME sangat penting:

- a. Distribusi sebagai akibat pengikatan obat pada reseptor dan internalisasi kompleks selanjutnya.
- b. Eliminasi akibat endositosis (Krippendorff et.al, 2009).

Model tereduksi diturunkan berdasarkan quasi-steady state bahwa proses redistribusi reseptor jauh lebih cepat dibandingkan farmakokinetik ligan. Hal ini serupa dengan hal yang mendasari model reaksi enzim Michaelis-Menten, bahwa pembentukan kompleks, disosiasi dan transformasi katalitik jauh lebih cepat dibandingkan transformasi substrat menjadi produk. Untuk mendapatkan model tereduksi, harus membuat skala waktu sintesis dan degradasi reseptor (Krippendorff et.al, 2009).

Ada tiga skenario berbeda pada sintesis dan degradasi reseptor yaitu:

- a. Kecepatan redistribusi reseptor (atau kecepatan dipercepat).
- b. Kecepatan lebih lambat dibandingkan skala waktu farmakokinetik ligan.
- c. Pada skala waktu menengah, yakni sebanding atau lebih cepat dibandingkan ligan PK namun lebih lambat dibandingkan redistribusi reseptor (Krippendorff et.al, 2009).

Dua skenario pertama sesuai dengan skenario dipercepat dan skenario diperlambat. Berdasarkan hal ini maka untuk memperlakukan sintesis dan degradasi reseptor dengan cara yang sama seperti proses redistribusi (dalam skenario dipercepat) dan jumlah total reseptor konstan (dalam skenario diperlambat), karena pada skenario terakhir. Hal ini tidak akan berdampak pada jumlah total reseptor pada skala waktu yang diinginkan. Namun dalam skenario ketiga, sintesis dan degradasi reseptor perlu diperhitungkan dalam kaitannya dengan ODE tambahan. Kecuali asumsi lebih lanjut dibuat, hal ini memerlukan pertimbangan sistem persamaan secara penuh yang tidak cocok untuk estimasi parameter PK dalam pengujian secara klinis (Krippendorff et.al, 2009).

DAFTAR PUSTAKA

- Baselga, J. (2000) *New Therapeutic Agents Targeting The Epidermal Growth Factor Receptor*. J Clin Oncol. 18:54S-59S
- Baselga, J. (2001) *The EGFR As A Target For Anticancer Therapy – Focus On Cetuximab*. Eur J Cancer. 37(Suppl 4):S16-S22
- Baselga, J. (2002) *Why The Epidermal Growth Factor Receptor? The Rationale For Cancer Therapy*. Oncologist. 7(Suppl 4):2-8
- Bastholt, L., Specht, L., Jensen, K., Brun, E., Loft, A., Petersen, J., Kastberg, H., Eriksen, J.G. (2007) *Phase I/II Clinical And Pharmacokinetic Study Evaluating A Fully Human Monoclonal Antibody Against EGFr (HuMax-EGFr) In Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck*. Radiother Oncol. 85:24-28
- Bleeker, W.K., Lammerts Van Bueren, J.J., Van Ojik, H.H., Gerritsen, A.F., Pluyter, M., Houtkamp, M., Halk, E., Goldstein, J., Schuurman, J., Van Dijk, M.A., Van De Winkel, J.G.J., Parren, P.W.H.I. (2004) *Dual Mode Of Action Of A Human Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody For Cancer Therapy*. J Immunol. 173:4699-4707
- De Luca, A., Carotenuto, A., Rachiglio, A., Gallo, M., Maiello, M.R., Aldinucci, D., Pinto, A., Normanno, N. (2008) *The Role Of The EGFR Signaling In Tumor Microenvironment*. J Cell Physiol. 214:559-567
- Goel, S., Mani, S., Perez-Soler, R. (2002) *Tyrosine Kinase Inhibitors: A Clinical Perspective*. Curr Oncol Report. 4:9-19
- Harari, P.M. (2004) *Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition Strategies In Oncology*. Endocr Relat Cancer. 11:689-708
- Hendriks, B.S., Opreko, L.K., Wiley, H.S., Lauffenburger, D.A. (2003) *Coregulation Of Epidermal Growth Factor Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Levels And Locations: Quantitative Analysis Of HER2 Overexpression Effects*. Cancer Res. 63:1130-1137

- Hendriks, B.S., Orr, G., Wells, A., Wiley, H.S., Lauffenburger, D.A. (2005) *Parsing ERK Activation Reveals Quantitatively Equivalent Contributions From Epidermal Growth Factor Receptor And HER2 In Human Mammary Epithelial Cells*. J Biol Chem. 280:6157–6169
- Krippendorff, B. F., Kuester, K., Kloft, C., Huisinga, W. (2009) *Nonlinear Pharmacokinetics Of Therapeutic Proteins Resulting From Receptor Mediated Endocytosis*. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 36:239–260
- Kuester, K., Kloft, C. (2006) *Pharmacokinetics Of Monoclonal Antibodies*. In Meibohm B (ed) *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biotech drugs*, chapter 3. Wiley-VCH Verlag. Weinheim : 45–91
- Lammerts van Bueren, J.J., Bleeker, W.K., Bøgh, H.O., Houtkamp, M., Schuurman, J., Van De Winkel, J.G.J., Parren, P.W.H.I. (2006) *Effect Of Target Dynamics On Pharmacokinetics Of A Novel Therapeutic Antibody Against The Epidermal Growth Factor Receptor: Implications For The Mechanisms Of Action*. Cancer Res. 66:7630–7638
- Lobo, E.D., Hansen, R.J., Balthasar, J.P. (2004) *Antibody Pharmacokinetics And Pharmacodynamics*. J Pharm Sci. 93:2645–2668
- Mager, D.E. (2006) *Target-Mediated Drug Disposition And Dynamics*. Biochem Pharmacol. 72:1–10
- Mager, D.E., Jusko, W.J. (2001) *General Pharmacokinetic Model For Drugs Exhibiting Target-Mediated Drug Disposition*. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 28:507–532
- Mager, D.E., Krzyzanski, W. (2005) *Quasi-Equilibrium Pharmacokinetic Model For Drugs Exhibiting Target-Mediated Drug Disposition*. Pharm Res. 22:1589–1596
- Mahmood, I., Green, M.D. (2005) *Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Considerations In The Development Of Therapeutic Proteins*. Clin Pharmacokinet. 44:331–347

- Meibohm, B. (2006) *Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Biotech Drugs*. Wiley-VCH Verlag: Weinheim.
- Raymond, E., Faivre, S., Armand, J.P. (2000) *Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase As A Target For Anticancer Therapy*. *Drugs*. 60:15–23
- Russell-Jones, G.J. (2001) *The Potential Use Of Receptor-Mediated Endocytosis For Oral Drug Delivery*. *Adv Drug Deliver Rev*. 46:59–73
- Sarkar, C.A., Lauffenburger, D.A. (2003) *Cell-Level Pharmacokinetic Models Of Granulocyte Colony Stimulating Factor: Implications For Ligand Lifetime And Potency In Vivo*. *Mol Pharmacol*. 63:147–15
- Shankaran, H., Resat, H., Wiley, H.S. (2007) *Cell Surface Receptors For Signal Transduction And Ligand Transport: A Design Principles Study*. *PLoS Comput Biol*. 3:e101
- Sorkin, A., Von Zastrow, M. (2002) *Signal Transduction And Endocytosis: Close Encounters Of Many Kinds*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 3:600–614
- Tang, L., Persky, A., Hochhaus, G., Meibohm, B. (2004) *Pharmacokinetic Aspects Of Biotechnology Products*. *J Pharm Sci*. 93:2184–2204
- Watanabe, T., Shintani, A., Nakata, M., Shing, Y., Folkman, J., Igarashi, K., Sasada, R. (1994) *Recombinant Human Betacellulin. Molecular Structure, Biological Activities, And Receptor Interaction*. *J Biol Chem*. 269:9966–9973
- Wells, A. (1999) *EGF Receptor*. *Int J Biochem Cell Biol*. 31:637–643
- Wiley, H.S., Cunningham, D.D. (1981) *A Steady State Model For Analyzing The Cellular Binding, Internalization And Degradation Of Polypeptide Ligands*. *Cell*. 25:433–440
- Wiley, H.S., Shvartsman, S.Y., Lauffenburger, D.A. (2003) *Computational Modeling Of The EGF-Receptor System: A Paradigm For Systems Biology*. *Trends Cell Biol*. 13:43–5

BAB 12

REAKSI ORDE NOL DAN REAKSI ORDE SATU

apt. Fika Nuzul Ramadhani, M.Sc.

A. Pendahuluan

Reaksi kimia merupakan proses berubahnya pereaksi menjadi hasil reaksi. Reaksi kimia ada yang berlangsung lambat dan ada yang cepat. Pada umumnya, reaksi-reaksi yang terjadi pada senyawa anorganik biasanya berlangsung secara cepat sehingga sulit dipelajari mekanisme reaksi yang terjadi. Sedangkan reaksi-reaksi pada senyawa organik berlangsung lambat. Pembahasan tentang kecepatan (laju) reaksi disebut kinetika kimia (Michel dkk., 2009).

Kecepatan reaksi atau laju reaksi adalah perubahan konsentrasi pereaksi ataupun produk dalam suatu satuan waktu. Laju suatu reaksi dapat dinyatakan sebagai laju berkurangnya konsentrasi suatu pereaksi atau laju bertambahnya konsentrasi suatu produk. Konsentrasi biasanya dinyatakan dalam mol per liter, tetapi untuk reaksi fasa gas, satuan tekanan atmosfer, millimeter merkuri, atau pascal, dapat digunakan sebagai ganti konsentrasi.

Bagaimana laju reaksi dipengaruhi oleh perubahan konsentrasi pereaksi, tak dapat diramalkan dari persamaan reaksi keseluruhan. Hal itu haruslah ditentukan secara eksperimental. Suatu persamaan yang memberikan hubungan antara laju reaksi dan konsentrasi pereaksi disebut persamaan laju atau hukum laju. Tetapan kestabilan k dirujuk sebagai tetapan laju untuk suatu reaksi tertentu. Karena konsentrasi pereaksi berkurang dengan berlangsungnya reaksi, laju makin

berkurang. Tetapi tetapan laju k tetap tak berubah sepanjang perjalanan reaksi. Jadi, laju reaksi memberikan suatu ukuran yang memudahkan bagi kecepatan reaksi. Makin cepat reaksi makin besar harga k , makin lambat reaksi, makin kecil harga k itu.

Saat tubuh manusia mencerna zat dan obat-obatan, ia menggunakan berbagai proses metabolisme dan eliminasi. Fokus kedua dalam artikel ini adalah eliminasi kinetik nol dan orde pertama. Untuk mempermudah, pembahasan berikut akan dikhususkan pada model satu kompartemen, yang memandang tubuh manusia sebagai satu kesatuan yang homogen. Terakhir, meskipun sebagian besar obat mengalami eliminasi melalui kinetika orde pertama, pemahaman yang kuat tentang kinetika nol dan kinetika orde pertama sangat penting dalam situasi klinis, karena terdapat ketidakstabilan antara kedua jenis eliminasi dengan zat spesifik yang sama (Maafi & Maafi, 2014).

Dalam beberapa reaksi, laju reaksi tampaknya tidak bergantung pada konsentrasi reaktan. Laju reaksi orde nol ini tidak berubah seiring dengan peningkatan atau penurunan konsentrasi reaktan. Artinya laju reaksi sama dengan konstanta laju, k , reaksi tersebut. Sifat ini berbeda dari reaksi orde pertama dan reaksi orde kedua (Petrucci, 2007).

B. Reaksi Orde Nol

Kinetika orde nol selalu merupakan suatu peninggalan dari kondisi di mana reaksi berlangsung. Oleh karena itu, reaksi yang mengikuti kinetika orde nol sering disebut sebagai reaksi orde nol semu. Jelasnya, proses orde nol tidak dapat dilanjutkan setelah reaktan habis (Petrucci, 2007).

Ada dua kondisi umum yang dapat menimbulkan tingkat zero-order:

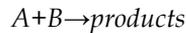
1. Hanya sebagian kecil dari molekul reaktan yang berada pada lokasi atau keadaan di mana mereka dapat bereaksi, dan fraksi ini terus-menerus diisi ulang dari kumpulan yang lebih besar.

2. Ketika dua atau lebih reaktan terlibat, konsentrasi beberapa reaktan jauh lebih besar dibandingkan konsentrasi reaktan lainnya

Situasi ini biasanya terjadi ketika suatu reaksi dikatalisis melalui pelekatan pada permukaan padat (katalisis heterogen) atau pada suatu enzim.

Reaksi yang dikatalisis enzim dalam organisme dimulai dengan menempelnya substrat ke situs aktif enzim, yang mengarah pada pembentukan kompleks enzim-substrat. Jika jumlah molekul enzim terbatas dibandingkan dengan molekul substrat, maka reaksinya mungkin tampak orde nol.

Hal ini paling sering terlihat ketika dua atau lebih reaktan terlibat. Berikut reaksinya



Pada orde pertama kedua reaktan menjadi

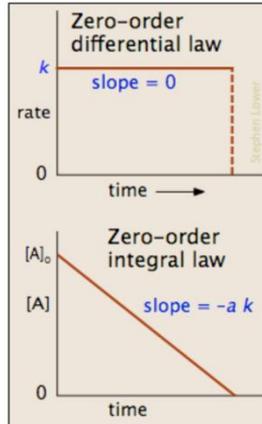
$$\text{Rate} = k [A] [B]$$

Jika B terdapat dalam jumlah yang sangat banyak, maka reaksi akan tampak berorde nol di B (dan secara keseluruhan berorde satu). Hal ini biasanya terjadi jika B juga merupakan pelarut tempat terjadinya reaksi (Petrucci, 2007).

1. Bentuk Deferensial Orde Nol

$$\text{Rate} = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^0 = k = \text{constant}$$

dimana *Rate* adalah laju reaksi dan *k* adalah koefisien laju reaksi. Dalam contoh ini, satuan *k* adalah M/s. Satuannya dapat berbeda dengan jenis reaksi lainnya. Untuk reaksi orde nol, satuan konstanta laju selalu M/s. Dalam reaksi tingkat tinggi, *k* akan mempunyai satuan yang berbeda (Petrucci, 2007).



Gambar 12. 1. Laju vs. waktu (A) dan Konsentrasi vs. waktu untuk reaksi orde nol.

2. Bentuk Terintegrasi dari Reaksi Orde Nol

Integrasi hukum laju diferensial menghasilkan konsentrasi sebagai fungsi waktu. Dimulai dengan persamaan umum hukum laju (Petrucci, 2007).

$$Rate = k[A]^n$$

Pertama, tuliskan bentuk diferensial dari hukum laju dengan $n=0$

$$Rate = -\frac{d[A]^0}{dt} = k$$

Kedua, integrasikan kedua sisi persamaan.

$$\int_{[A]_0}^{[A]} d[A] = - \int_0^t k dt$$

Ketiga, selesaikan untuk $[A]$. Ini memberikan bentuk hukum tarif yang terintegrasi.

$$[A] = [A]_0 - kt$$

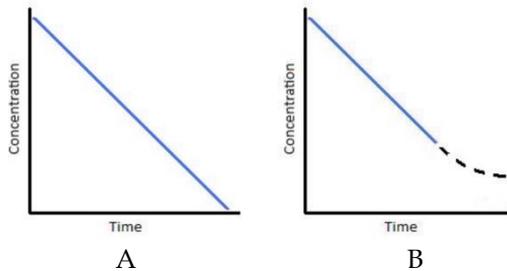
Bentuk hukum laju yang terintegrasi memungkinkan kita mengetahui populasi reaktan kapan saja setelah dimulainya

reaksi (Petrucci, 2007).
Grafik Reaksi Orde Nol

$$[A] = -kt + [A]_0$$

Persamaan, $y = mx + b$ dengan slope = $m = -k$ dan titik potong $y = b = [A]_0$

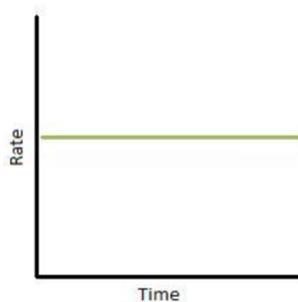
Reaksi orde nol hanya berlaku pada wilayah waktu yang sangat sempit. Oleh karena itu, grafik linier yang ditunjukkan di bawah (Gambar 2) hanya realistis dalam rentang waktu terbatas. Jika kita mengekstrapolasi garis grafik ini ke bawah untuk mewakili seluruh nilai waktu untuk reaksi tertentu, maka akan diketahui bahwa seiring berjalannya waktu, konsentrasi reaktan menjadi negatif. Kita tahu bahwa konsentrasi tidak pernah bernilai negatif, itulah sebabnya kinetika reaksi orde nol dapat diterapkan untuk menggambarkan suatu reaksi hanya dalam jangka waktu singkat dan pada akhirnya harus bertransisi ke kinetika orde lain (Petrucci, 2007).



**Gambar 12. 2. (A) Konsentrasi vs. waktu reaksi orde nol.
(B) Konsentrasi vs. waktu reaksi katalis orde nol.**

Dalam memahami dari mana grafik di atas berasal, dapat diperhatikan reaksi yang dikatalisis. Pada awal reaksi, dan untuk waktu yang singkat, laju reaksi adalah konstan; hal ini ditunjukkan dengan garis biru pada Gambar 1.2 A. Situasi ini biasanya terjadi ketika katalis jenuh dengan reaktan. Sehubungan dengan kinetika Michaelis-Menton,

titik saturasi katalis ini berhubungan dengan V_{max} . Akan tetapi, seiring dengan berjalannya waktu suatu reaksi, ada kemungkinan bahwa semakin sedikit substrat yang akan berikatan dengan katalis. Ketika hal ini terjadi, reaksinya melambat dan kita melihat grafiknya menurun (Gambar 1.2 B). Bagian reaksi ini diwakili oleh garis hitam putus-putus. Dengan melihat reaksi khusus ini, kita dapat melihat bahwa reaksi tidak berorde nol pada semua kondisi. Mereka hanya *zero-order* untuk jangka waktu terbatas (Petrucci, 2007).



Gambar 12. 3. Laju vs. waktu reaksi orde nol.

Jika memplot laju sebagai fungsi waktu, maka dapat memperoleh grafik di bawah ini (Gambar 1.3). Sekali lagi, ini hanya menggambarkan wilayah waktu yang sempit. Kemiringan grafik sama dengan k , konstanta laju. Oleh karena itu, k konstan terhadap waktu. Selain itu, kita dapat melihat bahwa laju reaksi tidak bergantung sepenuhnya pada berapa banyak reaktan yang dimasukkan (Petrucci, 2007).

3. Hubungan Antara Waktu Paruh ($t_{1/2}$) dan Reaksi Orde Nol

Waktu paruh ($t_{1/2}$), adalah skala waktu di mana setiap waktu paruh mewakili pengurangan populasi awal hingga 50% dari keadaan aslinya. Hubungan tersebut dapat direpresentasikan dengan persamaan berikut (Petrucci, 2007).

$$[A] = \frac{1}{2}[A]_o$$

Dengan menggunakan bentuk hukum laju yang terintegrasi, kita dapat mengembangkan hubungan antara reaksi orde nol dan waktu paruh.

$$[A]=[A]_o-kt$$

Substitusi menjadi

$$\frac{1}{2}[A]_o = [A]_o - kt \quad \longrightarrow \quad t_{1/2} = \frac{[A]_o}{2k}$$

Perhatikan bahwa, untuk reaksi orde nol, waktu paruh bergantung pada konsentrasi awal reaktan dan konstanta laju (Petrucci, 2007).

C. Reaksi Orde Satu

Reaksi orde pertama adalah reaksi yang berlangsung dengan laju yang bergantung secara linier hanya pada satu konsentrasi reaktan (Petrucci, 2007).

1. Representasi Diferensial

Hukum laju diferensial umumnya digunakan untuk menggambarkan apa yang terjadi pada tingkat molekul selama suatu reaksi, sedangkan hukum laju terpadu digunakan untuk menentukan orde reaksi dan nilai konstanta laju dari pengukuran eksperimental. Persamaan diferensial yang menggambarkan kinetika orde pertama diberikan di bawah ini:

$$Rate = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^1 = k[A]$$

“Rate” adalah laju reaksi (dalam satuan molar/waktu) dan k adalah koefisien laju reaksi (dalam satuan 1/waktu). Namun, satuan k bervariasi untuk reaksi non-orde pertama. Persamaan diferensial ini dapat dipisahkan, sehingga

menyederhanakan penyelesaian seperti yang ditunjukkan di bawah ini (Petrucci, 2007).

2. Representasi Integral

Pertama, tuliskan bentuk diferensial dari hukum laju

$$\text{Rate} = -\frac{d[A]}{dt} = k[A] \longrightarrow \frac{d[A]}{[A]} = -k dt$$

Kedua, integrasikan kedua sisi persamaan

$$\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = - \int_{t_0}^t k dt$$
$$\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{1}{[A]} d[A] = - \int_{t_0}^t k dt$$

Ditarik menjadi

$$\int \frac{1}{x} = \ln(x)$$

Setelah diintegrasikan

$$\ln[A] - \ln[A]_0 = -kt$$

$$\ln[A] = \ln[A]_0 - kt$$

$$\ln[A] = -kt + \ln[A]_0$$

Selanjutnya dapat disusun menjadi persamaan $y = mx + b$

$$\ln[A] = -kt + \ln[A]_0$$

Persamaannya adalah garis lurus dengan slope m:

$$mx = -kt$$

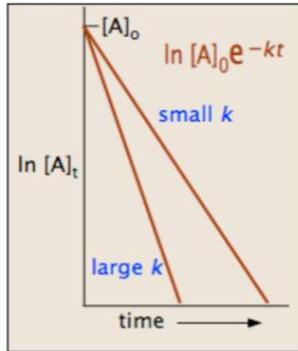
intersep b:

$$b = \ln[A]_0$$

Hukum logaritma:

$$\ln \left(\frac{[A]_t}{[A]_0} \right) = -kt$$

dimana $[A]$ adalah konsentrasi pada waktu t dan $[A]_0$ adalah konsentrasi pada waktu 0, dan k adalah konstanta laju orde pertama.



Gambar 12. 4. Profil peluruhan reaksi orde pertama dengan konstanta laju besar dan kecil

Karena logaritma bilangan tidak mempunyai satuan apa pun, hasil kali $-kt$ juga tidak mempunyai satuan. Kesimpulannya adalah satuan k pada reaksi orde satu haruslah waktu⁻¹. Contoh waktu⁻¹ antara lain s⁻¹ atau min⁻¹. Dengan demikian, persamaan garis lurus dapat diterapkan:

$$\ln[A] = -kt + \ln[A]_0$$

Untuk menguji apakah reaksi tersebut merupakan reaksi orde pertama, gambarkan logaritma natural konsentrasi reaktan versus waktu dan lihat apakah grafiknya linier. Jika grafiknya linier dan kemiringannya negatif, reaksinya pasti merupakan reaksi orde pertama.

Untuk membuat bentuk lain dari hukum laju, naikan tiap ruas persamaan sebelumnya ke eksponen, e :

$$e^{\ln[A]} = e^{\ln[A]_0 - kt}$$

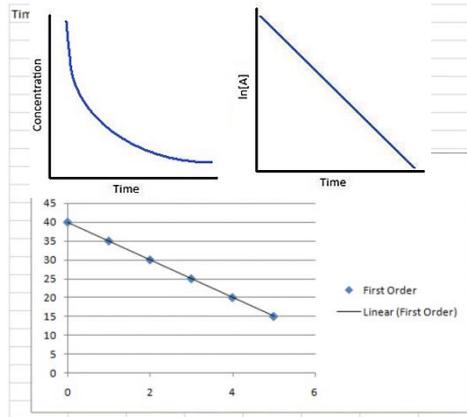
Penyederhanaan menghasilkan bentuk kedua dari hukum laju

$$[A]=[A]_0e^{-kt}$$

Bentuk hukum laju yang terintegrasi dapat digunakan untuk mencari populasi reaktan kapan saja setelah dimulainya reaksi. Gambaran $\ln[A]$ terhadap waktu untuk reaksi orde pertama menghasilkan garis lurus dengan kemiringan garis sama dengan $-k$.

Hubungan umum ini, dimana besaran berubah dengan laju yang bergantung pada nilai sesaatnya, dikatakan mengikuti hukum eksponensial. Hubungan eksponensial tersebar luas dalam sains dan banyak bidang lainnya. Konsumsi reaktan kimia atau peluruhan isotop radioaktif mengikuti hukum peluruhan eksponensial. Alasan mengapa fungsi eksponensial $y = e^x$ menggambarkan perubahan tersebut dengan sangat efisien karena $dy/dx = e^x$; yaitu, e^x adalah turunannya sendiri, sehingga laju perubahan y identik dengan nilainya pada titik manapun (Petrucci, 2007).

3. Grafik Reaksi Orde Pertama



Gambar 12. 5. $\ln[A]$ terhadap waktu untuk reaksi orde pertama menghasilkan garis lurus dengan kemiringan garis sama dengan $-k$.

4. Waktu Paruh Reaksi Orde Pertama

Waktu paruh ($t_{1/2}$) adalah skala waktu di mana populasi awal berkurang setengah dari nilai aslinya, yang diwakili oleh persamaan berikut.

Setelah satu periode waktu paruh, $t = t_{1/2}$ dan dapat ditulis

$$[A] = \frac{1}{2}[A]_o$$

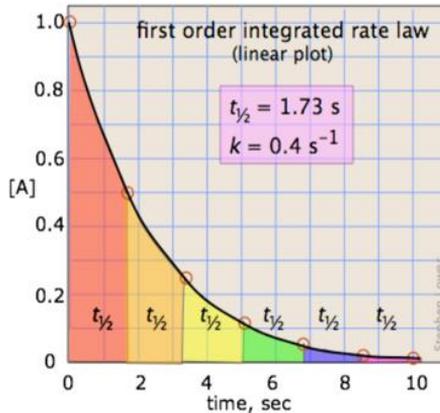
Mengambil logaritma kedua sisi (ingat bahwa $\ln e^x = x$)

$$\frac{[A]_{1/2}}{[A]_o} = \frac{1}{2} = e^{-k t_{1/2}}$$

menghasilkan

$$\ln 0,5 = -kt$$

Hubungan sederhana dengan waktu paruh



Gambar 12. 6. Waktu Paruh Ditunjukkan Secara Grafis Untuk reaksi orde pertama

Hal ini menunjukkan bahwa waktu paruh reaksi orde pertama adalah konstan.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \approx \frac{0.693}{k}$$

Pada gambar 2.2 waktu paruh tidak bergantung pada konsentrasi awal. Hal ini tidak terjadi pada orde reaksi lainnya.

Perhatikan bahwa, untuk reaksi orde pertama, waktu paruh tidak bergantung pada konsentrasi awal reaktan, yang merupakan aspek unik pada reaksi orde pertama. Implikasi praktis dari hal ini adalah waktu yang diperlukan bagi $[A]$ untuk menurun dari 1 M menjadi 0,5 M sama dengan waktu yang diperlukan bagi $[A]$ untuk menurun dari 0,1 M menjadi 0,05 M. Selain itu, konstanta laju dan waktu paruh dari proses orde pertama berbanding terbalik (Petrucci, 2007).

DAFTAR PUSTAKA

- Maafi, M., & Maafi, W. (2014). Φ -order kinetics of photoreversible-drug reactions. *International Journal of Pharmaceutics*, 471(1-2), 536-543. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.05.017>
- Michel, P., Dongmo, J., Léopold, T. N., Dongmo, P. M. J., Tatsadjieu, L. N., Tchinda Sonwa, E., Kuate, J., Zollo, P. H. A., & Menut, C. (2009). Essential oils of *Citrus aurantifolia* from Cameroon and their antifungal activity against *Phaeoramularia angolensis*. Dalam *African Journal of Agricultural Research* (Vol. 4, Nomor 4). <http://www.academicjournals.org/AJAR>
- Petrucci, R. H. (2007). *General Chemistry: Principles and Modern Applications 9th Ed* (9 ed.). Pearson Education Inc.

BAB 13 | REGIMEN DOSIS DAN FAKTOR YANG MEMPENGARUHI

apt. Monik Krisnawati, M.Sc.

A. Pendahuluan

Regimen dosis obat menjelaskan instruksi spesifik dan jadwal pemberian obat kepada pasien. Hal ini mempertimbangkan faktor-faktor seperti dosis obat, frekuensi, rute pemberian, dan durasi pengobatan. Merancang regimen dosis yang tepat bagi pasien bertujuan untuk mencapai target konsentrasi obat di tempat kerja. Biasanya, dosis awal dan interval pemberian dosis dipandu oleh rekomendasi produsen berdasarkan uji klinik yang dilakukan selama dan setelah pengembangan obat. Namun, beberapa parameter tambahan mempengaruhi rancangan regimen. Di sisi lain, kepatuhan pasien juga mempengaruhi efektifitas terapi yang diberikan.

Saat obat diberikan melalui mulut, seberapa banyak obat yang benar-benar diserap oleh tubuh dipengaruhi oleh bioavailabilitasnya. Faktor-faktor farmakokinetika memegang peranan penting dalam menentukan dosis yang tepat yang dibutuhkan oleh pasien agar obat dapat mencapai targetnya di dalam tubuh dan berinteraksi dengan reseptor yang dituju. Sementara itu, faktor-faktor farmakodinamika menentukan kekuatan efek farmakologis yang akan dihasilkan oleh obat pada reseptor tersebut.

Penjelasan atas variasi respon yang diamati pada pasien terhadap berbagai jenis obat, baik itu disebabkan oleh perbedaan besar dalam faktor-faktor farmakokinetika. Namun, beberapa obat memiliki perubahan yang lebih signifikan dalam faktor-faktor farmakodinamika, yang juga berperan penting dalam

menyebabkan variasi dalam respons pasien. Sumber variasi ini berasal dari perbedaan individual dalam kondisi fisiologis, kondisi patologis, faktor genetik, dan pengaruh lingkungan..

B. Regimen Dosis

Regimen dosis obat yakni keputusan pemberian obat mengenai formulasi, rute pemberian, dosis obat, interval dosis dan durasi obat. terapi obat yang ideal adalah mencapai dosis yang tepat, obat yang tepat, pada waktu yang tepat, pada pasien yang tepat. Pilihan regimen dosis obat untuk mencapai konsentrasi obat yang optimal pada setiap pasien didasarkan pada kemungkinan farmakokinetik pada individu tersebut. dalam hal dosis muatan, volume distribusi (V_d) merupakan penentu utama, sedangkan untuk dosis pemeliharaan, penentu terpenting adalah *clearance* (Cl)(Begg & Chin, 2012).

Waktu paruh penting untuk pemilihan interval dosis, waktu hingga keadaan stabil, dan waktu pembuangan obat dari tubuh. Meskipun pendekatan yang luas telah didefinisikan dengan baik, penerapan prinsip-prinsip ini dalam praktik klinik masih jauh dari universal. Dosis awal yang dipilih untuk suatu individu didasarkan pada perkiraan kemungkinan karakteristik farmakokinetik individu tersebut, biasanya dengan memanfaatkan keseluruhan informasi yang diketahui tentang orang lain dalam populasi yang mirip dengan individu tersebut. Nilai farmakokinetik populasi kemudian disesuaikan dengan faktor lain seperti usia, berat badan, jenis kelamin dan karakteristik lain yang mungkin membuat individu berbeda dari rata-rata anggota populasi (Dipiro et al., 2011).

Jenis-jenis regimen dosis obat (Begg & Chin, 2012) antara lain sebagai berikut.

1. Regimen Dosis Awal/Muatan

Regimen Dosis Awal/Muatan seringkali membutuhkan pemberian dosis muatan dua kali lipat dari dosis biasa pada awal terapi, terutama untuk obat-obat dengan waktu paruh eliminasi lebih dari 10 jam seperti Doxycyclin, Digoxin, dan sebagainya. Tujuan dari pemberian dosis muatan ini adalah

untuk mencapai kadar obat yang stabil dalam plasma dengan cepat, sehingga efek klinis yang diinginkan dapat tercapai lebih cepat. Setelah itu, dosis pemeliharaan yang setengah dari dosis muatan diberikan dengan interval yang sama dengan waktu paruh eliminasi obat. Namun, praktik ini memiliki risiko terutama pada obat-obatan yang memiliki kinetika absorpsi yang relatif cepat tetapi distribusinya ke dalam jaringan ekstrasvaskular lambat. Sebaiknya, lebih disarankan untuk menggunakan dosis biasa dengan interval dosis yang standar, sehingga akumulasi obat dapat terjadi secara perlahan dan terkontrol.

2. Regimen Dosis Tetap

Regimen dosis tetap adalah pendekatan umum dalam pemberian obat untuk mencapai dan mempertahankan tingkat obat yang diinginkan dalam tubuh. Dalam strategi pemberian dosis ini, sejumlah obat tertentu diberikan secara berkala, seringkali beberapa kali sehari, untuk memastikan konsentrasi obat yang konsisten dalam aliran darah.

Regimen dosis tetap dapat digunakan untuk berbagai rute pemberian, termasuk suntikan intravena (iv) dan obat oral. Untuk pemberian iv, jumlah obat yang telah ditentukan disuntikkan langsung ke pembuluh darah pada interval tertentu. Sedangkan obat oral diminum dalam bentuk tablet atau kapsul, biasanya dengan petunjuk konsumsi dalam dosis tertentu pada waktu yang ditentukan sepanjang hari. Regimen dosis tetap bertujuan untuk mencapai keadaan stabil yakni kecepatan pemberian obat sesuai dengan kecepatan eliminasi. Hal ini memungkinkan konsentrasi obat tetap dalam kisaran terapeutik, memastikan efektivitas optimal sekaligus meminimalkan risiko efek samping. Regimen dosis tetap menyederhanakan manajemen pengobatan bagi pasien, karena mereka dapat mematuhi jadwal terstruktur dan menghindari kerumitan infus berkelanjutan atau pemberian dosis yang bervariasi. Secara keseluruhan, regimen dosis tetap memberikan pendekatan pemberian obat yang praktis dan efektif serta meningkatkan

hasil terapeutik dengan aman dan nyaman.

3. Regimen Dosis Rasional: Dosis Pemeliharaan dan Dosis Pemuatan

Regimen dosis yang rasional mempertimbangkan farmakokinetik suatu obat, termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi dari tubuh. Dengan memahami faktor-faktor ini, dosis yang tepat dapat ditentukan, dan jadwal pemberian dosis dapat dirancang untuk mencapai dan mempertahankan efek terapeutik yang diinginkan sekaligus meminimalkan efek samping.

Dalam kebanyakan kasus, obat diberikan berulang-ulang atau diinfus terus menerus untuk mempertahankan konsentrasi stabil dalam tubuh. Pada kondisi stabil, laju pemberian obat diseimbangkan dengan laju eliminasi obat. Hal ini memungkinkan konsentrasi obat yang konsisten dan efektif dipertahankan seiring waktu.

Dosis pemeliharaan mengacu pada jumlah obat yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik dalam tubuh selama jangka waktu tertentu. Hal ini sering disesuaikan berdasarkan faktor-faktor seperti usia pasien, berat badan, fungsi ginjal, dan hasil terapi yang diinginkan. Dosis pemeliharaan memastikan bahwa obat tetap dalam keadaan stabil di dalam tubuh, menyeimbangkan laju eliminasi dan laju pemberian obat.

Menunggu obat untuk mencapai kondisi stabil mungkin memakan waktu terlalu lama untuk situasi yang mendesak yang memerlukan respons cepat. Dalam kasus seperti ini, konsentrasi obat yang tinggi yang disebut dosis muatan sering diberikan pada awalnya untuk mencapai tingkat terapeutik yang diinginkan dengan cepat. Dosis muatan dihitung berdasarkan volume distribusi obat (V_d), konsentrasi plasma target, dan ketersediaan hayati. Volume distribusi mewakili ruang yang tampak dalam tubuh tempat obat didistribusikan.

Setelah tingkat terapeutik target tercapai dengan dosis awal, dosis pemeliharaan diikuti untuk mempertahankan konsentrasi obat yang diinginkan dari waktu ke waktu. Pendekatan ini memungkinkan timbulnya tindakan yang cepat sambil memastikan bahwa obat tetap pada tingkat yang memadai selama durasi pengobatan yang diperlukan.

C. Dosis dan Skema Penakaran

Dosis dan skema penakaran obat sangat bergantung pada plasma half life, yang merupakan ukuran dari lamanya efek obat dalam tubuh. Oleh karena itu, nilai $t_{1/2}$ bersama dengan grafik kadar-waktu sangat penting dalam menentukan dosis dan frekuensi pemberian obat yang tepat. Dosis yang terlalu tinggi dapat menyebabkan efek toksik, sementara dosis yang terlalu rendah atau jarang dapat gagal memberikan efek yang diinginkan, bahkan dapat menyebabkan resistensi kuman pada obat golongan kemoterapeutika. (Schlossberg, 2017).

Untuk obat dengan half life yang panjang, lebih dari 24 jam, dosis pemeliharaan biasanya cukup diberikan sekali sehari, contohnya seperti digoksin. Namun, ada pengecualian untuk obat yang sangat terikat pada protein di mana kadar plasma tinggi diperlukan untuk efek terapeutiknya, seperti pada obat Fenilbutazon (dengan $t_{1/2}$ kurang dari 60 jam). Sebaliknya, obat yang mengalami metabolisme cepat dan memiliki $t_{1/2}$ pendek memerlukan pemberian hingga 3-6 kali sehari agar kadar plasma tetap tinggi, seperti oksitosin dan noradrenalin yang memiliki eliminasi yang cepat sehingga perlu diberikan melalui infus tetesan secara kontinyu. Ada juga pengecualian untuk obat hipertensi seperti reserpine yang memiliki $t_{1/2}$ sekitar 15 menit. (Begg & Chin, 2012).

Untuk penyakit kronis dengan penggunaan obat secara terus menerus, disarankan agar obat memiliki $t_{1/2}$ yang panjang sehingga penakaran tidak terlalu sering, seperti pada golongan obat antihipertensi, antidiabetik oral, dan anti epilepsi. Sementara itu, dosis oral obat yang mengalami efek first pass harus lebih tinggi dibandingkan dosis parenteral, khususnya

pada obat yang mengalami resorpsi yang sangat sedikit di usus. (Martinez et al., 2012).

D. Interval Dosis

Pengaturan interval dosis obat sebaiknya disesuaikan dengan waktu paruh eliminasi obat tersebut, yang merupakan konsep penting dalam farmakokinetika. Sebagai contoh, jika kita ambil kasus fenitoin (phenytoin), yang memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 1 hari, dosis totalnya bisa diberikan sekali atau dua kali sehari tanpa menghasilkan perbedaan yang signifikan dalam kadar rata-rata fenitoin dalam plasma, mengingat proses absorpsinya yang cenderung lambat. Oleh karena itu, memberikan fenitoin 3 kali sehari tidak diperlukan dan tidak memberikan manfaat yang signifikan dalam pencapaian kadar obat dalam darah yang stabil. (Dipiro et al., 2011).

Pada pengaturan dosis obat dengan indeks terapi yang bervariasi, strategi interval dosis juga berbeda. Misalnya, untuk antibiotika seperti penisilin yang memiliki rentang indeks terapi yang luas, interval dosis dapat diperpanjang hingga 8 kali lipat dari waktu paruh eliminasi, yang biasanya berada dalam rentang 0,75 hingga 1,00 jam. Sebaliknya, pada obat seperti digoksin yang memiliki indeks terapi yang lebih sempit, interval dosisnya justru lebih pendek, sekitar 0,59 kali dari waktu paruh eliminasi yang dapat mencapai 1,7 hari. Pendekatan ini bertujuan untuk mengendalikan fluktuasi kadar obat dalam plasma, sehingga perbedaan antara puncak dan dasar kadar obat dapat diminimalkan, dan memberikan efek terapeutik yang lebih stabil dan konsisten bagi pasien..(Begg & Chin, 2012).

Namun, memberikan obat sekali sehari tidak selalu merupakan solusi yang tepat untuk obat yang diserap dengan cepat tetapi memiliki distribusi yang relatif lambat ke dalam jaringan. Praktik ini dapat menghasilkan peningkatan risiko efek toksik karena tingginya puncak kadar obat dalam plasma. Sebagai alternatif, penggunaan sediaan obat lepas lambat yang diberikan sekali sehari bisa menjadi pilihan yang lebih baik untuk obat-obat dengan waktu paruh eliminasi yang singkat dan

indeks terapi yang sempit, seperti theophylline sustained release. Pendekatan ini memberikan keuntungan tambahan bagi pasien dengan memastikan kadar obat tetap stabil dalam tubuh sepanjang periode yang lebih panjang, mengurangi risiko efek samping yang tidak diinginkan. (Church & Church, 2011).

E. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Regimen Dosis

Dosis obat adalah inti dari terapi. Kunci keberhasilan terapi obat sangat tergantung pada perencanaan regimen dosis yang tepat. Setiap rencana dosis yang baik bertujuan untuk mencapai kadar obat yang memadai di reseptor yang dituju, sehingga respons terapeutik yang optimal dapat dicapai dengan efek samping yang minimal. Dengan kata lain, regimen dosis yang disusun dengan baik akan memastikan obat mencapai targetnya dalam tubuh dengan akurasi, sehingga memberikan manfaat terapeutik yang diinginkan tanpa menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan.

Munculnya keanekaragaman individu pada farmakokinetik maupun farmakodinamik yang mengakibatkan sulitnya memperoleh ketepatan rancangan regimen dosis. Jika dosis obat dihitung berdasarkan berat badan individu, maka individu yang lebih berat mempunyai volume cairan tubuh yang lebih besar dibandingkan individu yang lebih ringan. Oleh karena itu, sejumlah tertentu suatu obat kurang terkonsentrasi di tubuh individu yang memiliki berat badan besar, begitu pula efek obat, dibandingkan pada tubuh orang yang lebih ringan. Secara umum, semakin besar konsentrasi obat di suatu tempat, maka semakin besar efek obat yang ditimbulkan. Oleh karena itu, jumlah obat yang diberikan harus disesuaikan dengan berat badan untuk memastikan bahwa obat yang diberikan dalam jumlah yang setara kekuatan (dosis) pada orang yang mempunyai berat badan berbeda. Misalnya jika dosis yang diinginkan adalah 0,08 mg/kg dan berat orang tersebut 80 kg, jumlah yang diperlukan adalah $0,08 \times 80 = 6,4$ mg obat.

Usia, berat badan, luas permukaan tubuh, atau gabungan dari faktor-faktor tersebut bisa dipakai untuk menghitung dosis obat anak dari dosis dewasa. Anak-anak dikelompokkan berdasarkan usianya, seperti neonatus (0-1 bulan), bayi (1 bulan - 1 tahun), anak usia 1-5 tahun, dan anak usia 6-12 tahun. Meskipun berat badan seringkali digunakan untuk menghitung dosis obat anak dalam mg/kg, pendekatan ini mungkin memberikan dosis yang terlalu rendah karena anak-anak memiliki metabolisme yang lebih cepat dan volume distribusi yang lebih besar dibandingkan orang dewasa, kecuali pada neonatus. Sebagai gantinya, penggunaan luas permukaan tubuh dianggap lebih akurat karena banyak aspek fisik yang berkaitan erat dengan luas permukaan tubuh. (Tomines, 2019).

Pada tahap neonatal, respons tubuh anak menghadapi tantangan utama karena belum matangnya beberapa fungsi farmakokinetik tubuh, di antaranya: (Dipiro et al., 2011)

1. Aktivitas biotransformasi di hati, khususnya glukuronidasi dan hidrosilasi, belum sepenuhnya efisien.
2. Fungsi ekskresi ginjal, seperti filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli, hanya mencapai sekitar 60-70% dari kapasitas normal ginjal.
3. Kapasitas ikatan protein plasma, terutama dengan albumin, cenderung rendah.
4. Kawasan perlindungan seperti sawar darah-otak dan sawar kulit masih belum berkembang secara sempurna.

Dampaknya adalah peningkatan kadar obat dalam sirkulasi darah dan jaringan pada neonatus. Selain itu, sensitivitas reseptor terhadap sejumlah obat juga menjadi lebih tinggi, yang berpotensi menyebabkan respons yang berlebihan atau bahkan efek toksik pada dosis yang biasanya diberikan berdasarkan luas permukaan tubuh. Beberapa contoh obat yang dapat terpengaruh oleh fenomena ini termasuk kloramfenikol, gentamisin, sulfonamida, dan salisilat.

Di sisi lain, pada pasien lanjut usia, terjadi perubahan respons yang dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk:

1. Perubahan utama dalam fungsi ginjal, seperti filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli, merupakan aspek penting dalam farmakokinetika pada usia lanjut. Pada usia sekitar 65 tahun, terjadi penurunan sekitar 30% dalam filtrasi glomerulus. Selain itu, terjadi penurunan dalam kapasitas metabolisme beberapa obat, penurunan kadar albumin plasma yang dapat meningkatkan kadar obat bebas, penurunan berat badan dan volume cairan tubuh yang dapat mempengaruhi distribusi obat, serta penurunan dalam absorpsi aktif. Semua perubahan ini berkontribusi pada peningkatan kadar obat dalam tubuh dan memperpanjang waktu tinggal obat dalam sirkulasi darah dan jaringan, bahkan dapat menyebabkan peningkatan hingga 50% dalam waktu paruh obat. (Viera Valencia & Garcia Giraldo, 2019b).
2. Terdapat perubahan yang signifikan dalam faktor-faktor farmakodinamika pada pasien lanjut usia. Misalnya, terjadi peningkatan sensitivitas reseptor, khususnya reseptor di otak terhadap obat-obatan yang mempengaruhi sistem saraf pusat, serta penurunan respons mekanisme kardiovaskular terhadap obat-obatan antihipertensi. Dampaknya, seringkali timbul respons yang berlebihan atau efek toksik, dan terjadi peningkatan risiko efek samping jika pasien lanjut usia diberikan dosis yang sama dengan dosis yang diberikan kepada pasien dewasa. (Dipiro et al., 2011).

Beberapa obat yang memerlukan perhatian khusus terkait dengan regimen dosis pada pasien lanjut usia termasuk digoksin, heparin, barbiturat, diazepam, INH, Verapamil, dan antidepresan. Hal ini karena respon tubuh terhadap obat-obatan tersebut dapat berbeda pada pasien lanjut usia dibandingkan dengan pasien dewasa. (Dipiro et al., 2011).

Parameter farmakokinetik obat, seperti penyerapan, distribusi, dan eliminasi, perlu dinilai pada pasien. Waktu paruh obat menentukan interval pemberian dosis, karena waktu paruh menunjukkan waktu yang dibutuhkan untuk mengurangi

konsentrasi obat hingga setengahnya. Obat dengan waktu paruh yang lebih pendek seringkali memerlukan dosis yang lebih sering untuk mempertahankan tingkat terapeutik.

Parameter pasien, seperti usia, berat badan, jenis kelamin, dan status gizi, juga dapat mempengaruhi regimen dosis obat. Kondisi patofisiologi seperti adanya penyakit saluran cerna, disfungsi ginjal, penyakit hati, atau gagal jantung kongestif dapat mengubah profil farmakokinetik normal, sehingga memerlukan penyesuaian dosis yang cermat.

Penyakit yang mempengaruhi saluran pencernaan dapat menghambat proses penyerapan obat yang diberikan secara oral dengan beberapa cara. Salah satunya adalah melalui perlambatan pengosongan lambung, percepatan waktu perjalanan obat dalam saluran pencernaan, gangguan pada penyerapan zat nutrisi, dan juga proses metabolisme obat di dalam saluran pencernaan. Sebagai contoh, ketika seseorang mengalami diare, efek dari obat seperti digoksin dapat terganggu karena proses percepatan perjalanan obat dalam saluran pencernaan. Akibatnya, waktu yang tersedia untuk obat larut dan diserap menjadi berkurang, yang pada akhirnya mengakibatkan jumlah obat yang dapat diserap oleh tubuh juga menurun. Hal ini dapat berdampak pada efektivitas pengobatan terhadap kondisi tersebut. (Viera Valencia & Garcia Giraldo, 2019a).

Gangguan pada fungsi ginjal dapat mengurangi kemampuan tubuh untuk mengeluarkan obat aktif atau metabolit aktif melalui ginjal, yang berakibat pada peningkatan kadar obat tersebut dalam darah dan jaringan. Kondisi ini mengakibatkan gangguan fungsi ginjal dapat memicu respons tubuh yang berlebihan atau bahkan efek toksik terhadap obat-obatan. Selain itu, gangguan tersebut juga berpotensi mempengaruhi ikatan protein plasma karena meningkatnya kadar ureum dan asam lemak bebas dalam sirkulasi darah. Hal ini mengakibatkan peningkatan kadar obat yang bebas dalam darah, yang dapat mengganggu keseimbangan asam-basa dan meningkatkan sensitivitas atau respons jaringan terhadap

beberapa jenis obat. Efeknya, dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan efektivitas beberapa jenis obat. Obat-obat seperti furosemide, digoxin, tiazid, aspirin, aminoglikosida, dan cimetidin adalah beberapa contoh obat yang rentan terpengaruh oleh gangguan fungsi ginjal. (Dipiro et al., 2011).

Gangguan pada fungsi jantung dapat mengakibatkan pengurangan distribusi obat dalam tubuh, serta mengganggu aliran darah ke hati dan ginjal yang merupakan organ utama untuk proses eliminasi obat. Akibatnya, kadar obat dalam darah dapat meningkat, menyebabkan terjadinya respons yang berlebihan atau efek toksik. Sebagai contoh, beberapa obat seperti lidokain, prokainamid, dan kuinidin dapat mengalami perubahan respons yang signifikan akibat gangguan pada fungsi jantung. Hal ini menunjukkan pentingnya memperhatikan pengaturan dosis obat dan monitoring secara cermat pada pasien dengan penyakit jantung untuk menghindari terjadinya efek yang tidak diinginkan (Freed, 1996).

Penyakit hati dapat menghambat proses metabolisme obat di hati dan juga sintesis protein plasma. Dampaknya, hal ini dapat meningkatkan kadar obat dalam tubuh, terutama kadar obat yang berada dalam bentuk bebas di dalam darah dan jaringan. Akibatnya, respon tubuh terhadap obat bisa menjadi berlebihan atau menyebabkan efek toksik. Perlu diperhatikan bahwa perubahan respons yang signifikan umumnya terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi hati yang parah, sementara pada pasien dengan gangguan hati ringan, perubahan respons mungkin tidak terlihat. Hal ini disebabkan oleh kapasitas adaptasi hati yang besar terhadap gangguan fungsinya. (Viera Valencia & Garcia Giraldo, 2019a).

Pada gangguan fungsi hati yang parah, terjadi peningkatan sensitivitas reseptor di otak terhadap beberapa jenis obat, seperti obat sedatif hipnotik, analgetik narkotik, diuretik boros kalium, dan obat yang dapat menyebabkan konstipasi. Pemberian obat-obat tersebut pada kondisi ini dapat memicu timbulnya ensefalopati hepatik, suatu kondisi yang mengakibatkan gangguan fungsi otak yang serius. Selain itu,

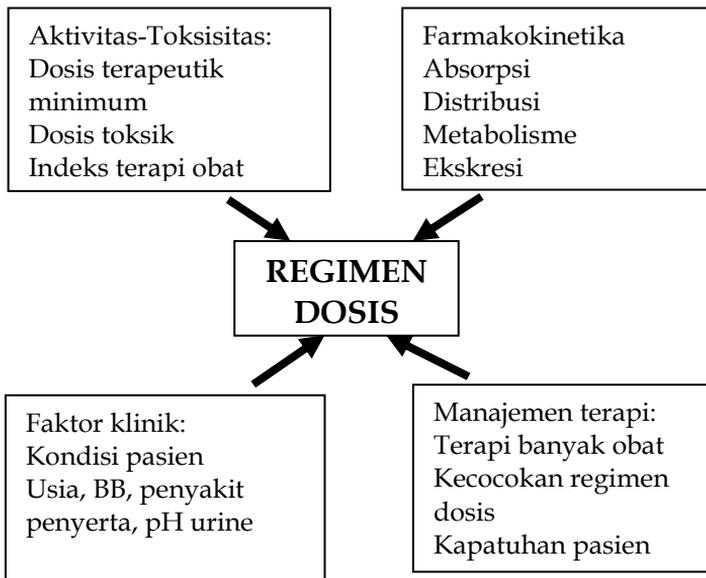
gangguan fungsi hati juga dapat menyebabkan berkurangnya sintesis faktor-faktor pembekuan darah. Hal ini dapat meningkatkan respon pasien terhadap antikoagulan oral, sehingga meningkatkan risiko terjadinya perdarahan yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, pemberian obat pada pasien dengan gangguan fungsi hati harus dilakukan dengan hati-hati dan mempertimbangkan risiko serta manfaatnya secara seksama. (Viera Valencia & Garcia Giraldo, 2019a).

Komplikasi seperti edema dan asites pada penyakit hati kronis dapat menjadi lebih serius akibat penggunaan obat-obatan tertentu yang memperparah retensi cairan. Contohnya adalah obat antiinflamasi non steroid dan kortikosteroid, yang telah terbukti dapat mempengaruhi sistem retensi cairan pada pasien dengan gangguan hati kronis. Hal ini menegaskan pentingnya pertimbangan yang cermat dalam pemilihan obat bagi pasien dengan kondisi kesehatan tertentu, serta perlunya monitoring yang intensif untuk mencegah komplikasi yang tidak diinginkan. Disamping itu juga ada obat-obat hepatotoksik. Contoh obat dengan perubahan atau peningkatan respon pada penyakit hati antara lain teofilin, antidiabetik oral, aspirin, fenilbutazon, cimetidine, kloramfenikol dan fenitoin (Dipiro et al., 2011).

Faktor gaya hidup pribadi seperti merokok, penyalahgunaan alkohol, dan obesitas diketahui mempengaruhi farmakokinetik obat. Terakhir, kepatuhan pasien memainkan peran penting dalam mencapai hasil terapeutik. Ketidakepatuhan, atau kurangnya kepatuhan terhadap regimen pengobatan yang diresepkan, dapat menghambat efektivitas pengobatan (Begg & Chin, 2012).

Oleh karena itu, penggunaan farmakokinetika dalam perencanaan regimen dosis harus disertai dengan evaluasi klinis yang menyeluruh serta pemantauan kadar obat dalam plasma yang memadai. Setelah pemilihan obat dan formulasi yang tepat dilakukan, perancangan regimen dosis yang sesuai harus mempertimbangkan beberapa faktor penting (Martinez et al., 2012), antara lain: (Martinez et al., 2012)

1. Profil farmakokinetika obat pada pasien, termasuk proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat. Setiap pasien dapat memiliki perbedaan dalam profil ini, yang mempengaruhi respons tubuh terhadap obat.
2. Karakteristik fisiologis pasien, seperti usia, ukuran tubuh (berat badan dan tinggi badan), jenis kelamin, dan status nutrisi. Faktor-faktor ini dapat memengaruhi distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat dalam tubuh.
3. Kondisi patofisiologis pasien, seperti gagal ginjal, penyakit hati, atau gangguan kardiovaskular. Kondisi kesehatan ini dapat mengubah profil normal farmakokinetika obat dalam tubuh, sehingga memerlukan penyesuaian regimen dosis.
4. Faktor genetik dari pasien juga dapat mempengaruhi respons terhadap obat dan memerlukan pertimbangan dalam perancangan regimen dosis.
5. Lingkungan di sekitar pasien, seperti kebiasaan merokok atau paparan terhadap polutan, juga dapat mempengaruhi farmakokinetika obat dalam tubuh.



Gambar 13. 1. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Regimen Dosis

F. Penutup

Analisis atas faktor-faktor yang telah diuraikan mengindikasikan pentingnya penyesuaian regimen dosis untuk mengoptimalkan respon pasien terhadap obat. Meskipun perhitungan dosis yang matang telah dilakukan, namun penyesuaian dosis tambahan masih diperlukan berdasarkan respons klinis yang teramati dan/atau monitoring kadar obat dalam plasma pasien. Ini menekankan pentingnya pendekatan yang holistik dan berbasis bukti dalam mengelola penggunaan obat untuk memastikan efektivitas terapi yang maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Begg, E. J., & Chin, P. K. L. (2012). A unified pharmacokinetic approach to individualized drug dosing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(3), 335–339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04089.x>
- Church, D. S., & Church, M. K. (2011). Pharmacology of Antihistamines. *World Allergy Organization Journal*, 4(0), S22–S27. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-4-S3-S22>
- Dipiro et al. (2011). *Pharmacotherapy Handbook* (8th ed.). McGraw-Hill Companies.
- Freed, M. D. (1996). Cardiovascular Medicine. In *Current Opinion in Pediatrics* (Vol. 8, Issue 5). <https://doi.org/10.1097/00008480-199610000-00014>
- Martinez, M. N., Papich, M. G., & Drusano, G. L. (2012). Dosing regimen matters: The importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(6), 2795–2805. <https://doi.org/10.1128/AAC.05360-11>
- Schlossberg, D. (2017). *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, edited by Schlossberg David, ASM Press, 2017. 18:32:49.
- Tomines, A. (2019). Pediatric Telehealth. In *Advances in Pediatrics* (Vol. 66). <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.04.005>
- Viera Valencia, L. F., & Garcia Giraldo, D. (2019a). Gastrointestinal and Liver Disease. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. (Vol. 2).
- Viera Valencia, L. F., & Garcia Giraldo, D. (2019b). Nutritional Management of Renal Disease. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. (Vol. 2).

BAB 14

PROFIL FARMAKOKINETIK BERDASARKAN RUTE PEMBERIAN OBAT

apt. Nidaul Hasanah, M. Clin. Pharm.

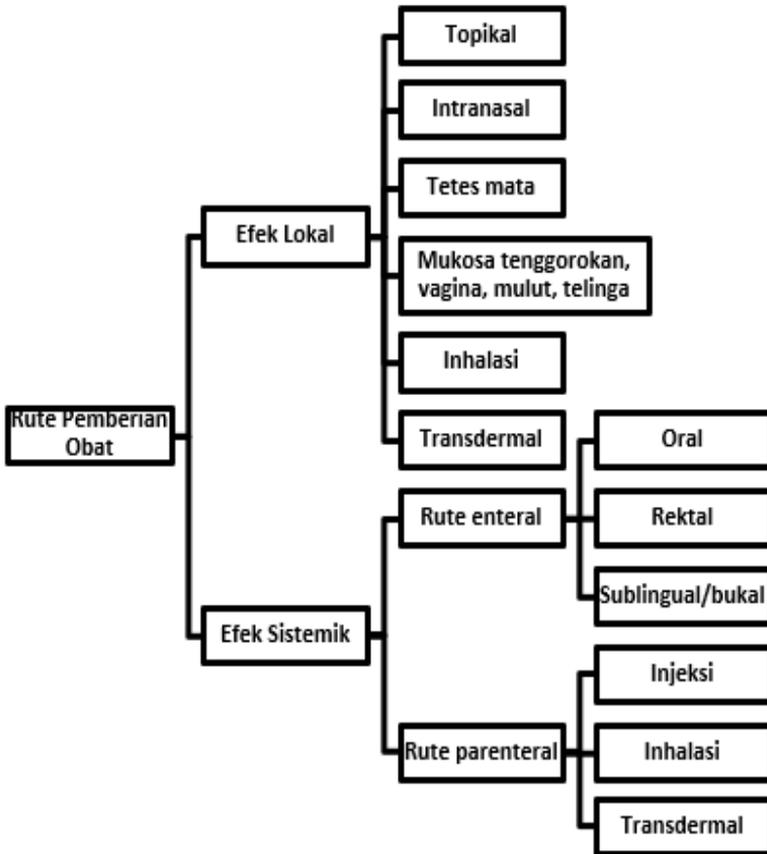
A. Pendahuluan

Rute pemberian obat didefinisikan sebagai jalur dimana obat tertentu dimasukkan atau diaplikasikan ke dalam tubuh manusia. Secara umum, pemberian obat diklasifikasikan menjadi beberapa rute berdasarkan efek dan lokasi pemberian, kenyamanan, dan profil farmakokinetik (Gambar 1, Tabel 1). Setiap rute pemberian obat memiliki karakteristik yang unik. Sehingga penting untuk memahami karakteristik berbagai rute dan teknik pemberian obat. (Bhosale and Borkar, 2021; Vinarov, *et al.*, 2021; Kim and Jesus, 2023)

B. Enteral

1. Oral

Rute penghantaran ekstrasvaskuler, terutama pemberian oral (*per oral*), merupakan cara pemberian yang paling populer, karena sifatnya yang non-invasif, relatif lebih nyaman dan hemat biaya, sehingga meningkatkan kepatuhan regimen obat. Sediaan oral menghasilkan efek sistemik dengan laju absorpsi dan konsentrasi serum bervariasi dan tidak bisa diprediksi. Absorpsi terjadi ketika obat mencapai sirkulasi sistemik, ketika obat mencapai aliran darah vena portal, dan ketika meninggalkan lumen dan melintasi membran apikal enterosit yang melapisi usus. (Shargel and Yu, 2016; Jain, 2020)



Gambar 14. 1. Rute Pemberian Obat
(*Bhosale and Borkar, 2021*)

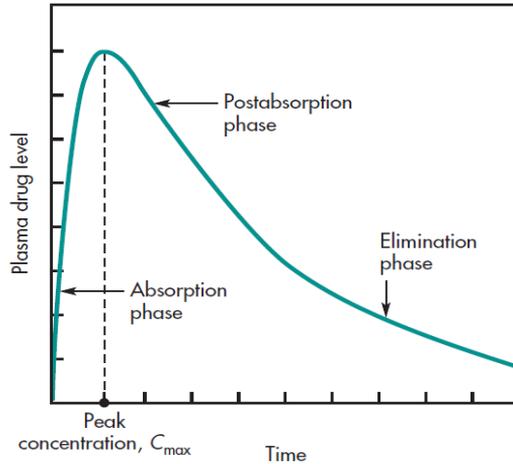
Absorpsi obat dari saluran gastrointestinal atau ekstrasvaskuler lainnya dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, lingkungan di usus kecil, bentuk sediaan, anatomi dan fisiologi lokasi absorpsi (seperti kemungkinan degradasi obat dan perbedaan kecepatan dan laju absorpsi signifikan antar dan intra pasien, luas permukaan saluran pencernaan, kecepatan pengosongan lambung, mobilitas gastrointestinal, dan aliran darah ke lokasi absorpsi). Variabilitas absorpsi obat dapat diminimalkan dengan modifikasi desain biofarmasi bentuk sediaan. (Shargel and Yu, 2016).

**Tabel 14. 1. Daftar sediaan berdasarkan rute pemberian obat
(NMRA, 2023)**

Rute Pemberian	Keterangan	Sediaan
Oral	Diberikan melalui mulut	Tablet, kapsul, tablet hisap (<i>lozenges</i>), sirup, larutan oral, suspensi oral, <i>drops</i>
Bukal	Diletakkan diantara gusi dan pipi	Tablet bukal
Sublingual	Diletakkan dibawah lidah (<i>nitrogliserin</i>)	Tablet sublingual
Rektal	Diberikan ke dalam rektum (<i>laksatif, antihemoroid</i>)	Supositoria, larutan rektal, enema, gel
Intravena	Disuntikkan kedalam pembuluh darah vena (<i>cairan IV</i>)	Injeksi dan infus IV
Intramuscular	Disuntikkan ke dalam otot (<i>antibiotik, vaksin</i>)	Injeksi IM
Subkutan	Disuntikkan ke jaringan lemak tepat di bawah kulit (<i>Insulin</i>)	Injeksi SK
Intraartikular	Disuntikkan ke dalam ruang sendi (<i>pada osteoarthritis</i>)	Injeksi intraartikular
Intraarterial	Disuntikkan ke dalam arteri (<i>vasodilator, obat trombolitik</i>)	Injeksi intra arteri
Intracavenous	Disuntikkan kedalam pangkal penis (<i>pada disfungsi ereksi</i>)	Injeksi intracavenous (<i>intracavenosal</i>)
Intraperitoneal	Pemberian dalam rongga peritoneal	Larutan dialisis peritoneal

Rute Pemberian	Keterangan	Sediaan
Intratekal	Disuntikkan langsung ke dalam ruang sum-sum tulang belakang (anestesi spinal)	Injeksi spinal
Intraocular	Diberikan kedalam mata (pada glaucoma)	Injeksi intraokular
Intrauterine	Pemberian kedalam uterus (kontrasepsi, gangguan ginekologi)	IUD
Implantasi	Disisipkan dibawah kulit (kontrasepsi hormonal)	Implant
Epidural	Disuntikkan kedalam ruang epidural (anestesi epidural)	Injeksi epidural
Intranasal	Diberikan melalui hidung (dekongestan, alergi <i>rhinitis</i>)	Semprotan dan <i>drops</i> nasal
Inhalasi	Dihirup ke saluran pernapasan melalui mulut (obat Asma)	Obat-obatan dan bubuk aerosol dalam wadah dosis terukur, kapsul bubuk kering
Ocular	Diberikan pada konjungtiva (kortikosteroid, antibiotik, antiglaukoma)	Tetes mata (larutan <i>ophthalmic</i>), salep mata
Otic	Diberikan pada atau melalui telinga	Tetes telinga
Vaginal	Diberikan kedalam vagina (antifungi)	Tablet vaginal, krim dan gel vaginal, pessarium

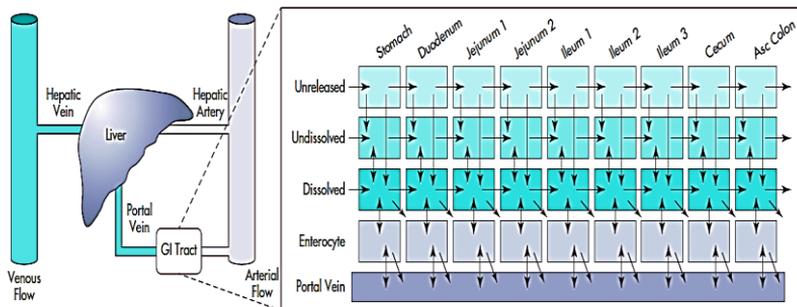
Rute Pemberian	Keterangan	Sediaan
Transdermal	<i>Patch</i> ditempel dikulit (fentanyl, nitrogliserin)	<i>Patch</i> transdermal
Perkutan	Dioleskan ke kulit (kortikosteroid, antifungi)	Salep, krim, gel, losio
Dental	Pemberian langsung di gigi	Odol gigi
Hemodialysis	Diberikan melalui cairan hemodialisis	Larutan hemodialysis
Irigasi	Pemberian untuk mandi atau menyiram, membuka luka atau rongga tubuh (untuk irigasi mata)	Larutan irigasi
Nebulisasi	Dihirup ke dalam saluran pernafasan melalui hidung dan mulut (larutan respiratori)	Larutan nebulisasi
Epidural	Disuntikkan kedalam ruang epidural (anestesi epidural)	Injeksi epidural
Intranasal	Diberikan melalui hidung (dekongestan, alergi <i>rhinitis</i>)	Semprotan dan <i>drops</i> nasal
Inhalasi	Dihirup ke saluran pernapasan melalui mulut (obat Asma)	Obat-obatan dan bubuk aerosol dalam wadah dosis terukur, kapsul bubuk kering



Gambar 14. 2. Kurva konsentrasi plasma vs waktu untuk obat dosis oral tunggal (Shargel and Yu, 2016)

Konsentrasi plasma dan jaringan *versus* waktu setelah pemberian oral dapat diprediksi berdasarkan data klinis (model kompartemen) atau anatomi fisiologi dan mekanisme (Gambar 2). Cairan membawa senyawa terlarut dan tidak larut, berpindah dari satu kompartemen ke kompartemen berikutnya melalui gerakan peristaltik. Senyawa terlarut diabsorpsi melintasi epitel saluran pencernaan. Volume cairan setiap kompartemen mempengaruhi proses transit fluida setiap kompartemen; sekresi lambung ke lambung; sekresi empedu dan pankreas ke duodenum; dan absorpsi cairan (duodenum, jejunum, ileum, usus besar).

Gambar 3 mengilustrasikan sembilan kompartemen yang terdiri dari lima segmen saluran pencernaan (lambung, duodenum, jejunum, ileum, usus besar) dan empat sub kompartemen: tidak dilepaskan (*unreleased*), tidak larut (*undissolved*), terlarut (*dissolved*), dan enterosit. Antar kompartemen dan sub kompartemen saluran gastrointestinal dihubungkan dengan panah satu atau dua arah, yang menunjukkan transit obat diantara kompartemen. (Shargel and Yu, 2016)



Gambar 14. 3. Skema Absorpsi Obat Pada Saluran Pencernaan
(Shargel and Yu, 2016)

Proses absorpsi utama obat terutama terjadi di usus kecil, dan bioavailabilitas obat dipengaruhi oleh jumlah obat yang diserap melalui epitel usus. Efek lintas pertama (*first-pass effect*) merupakan pertimbangan penting pada obat rute oral. Obat dimetabolisme di hati, sehingga konsentrasi obat berkurang secara signifikan sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Saat melewati saluran pencernaan, obat bertemu dengan lingkungan yang berbeda (pH, enzim, elektrolit, fluiditas, dan sifat permukaan) yang mempengaruhi absorpsi obat.

a. pH

Terdapat variasi pH yang besar di seluruh saluran pencernaan, mulai dari mulut hingga anus. Lambung memiliki pH asam (pH 2-4), pH duodenum 5,5, pH usus kecil 6-7 di usus kecil dan pH 7-8 di ileum distal. Setelah persimpangan ileocecal, pH turun drastis menjadi 5,6 dan kemudian naik hingga pH netral selama transit di usus besar. Penggunaan polimer sebagai bahan pelapis enterik (contohnya tablet, kapsul, dan pellet) efektif menjaga zat aktif tetap utuh di lambung dan dilepaskan ke usus bagian atas.

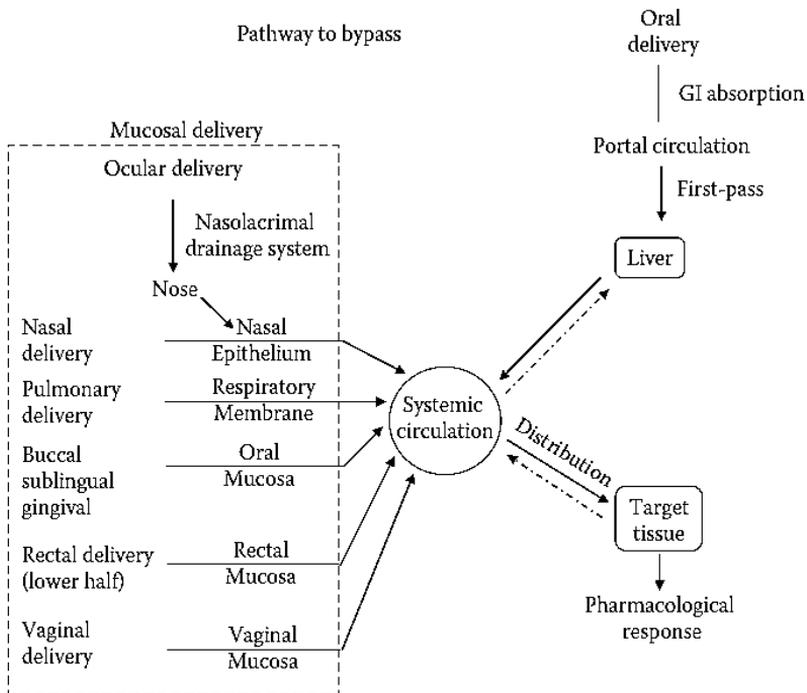
b. Lapisan mukosa

Usus halus memiliki luas permukaan epitel yang besar, terdiri dari mukosa, vili, dan mikrovili. Obat berdifusi

melalui lapisan air, lapisan mukosa, dan glikokaliks untuk mencapai mikrovili, yaitu membran sel apikal. Bioavailabilitas obat peptida dan protein oral yang rendah disebabkan oleh ukuran molekul besar dan rentan terhadap degradasi proteolitik di saluran pencernaan. Sebagian besar obat peptida dan protein bersifat hidrofilik sehingga sulit dipartisi ke dalam membran sel epitel, proses absorpsi melintasi saluran pencernaan secara difusi pasif. Berbagai alternatif sistem penghantaran obat untuk meningkatkan absorpsi obat dari usus besar dan ileum dan meminimalkan paparan obat terhadap enzim proteolitik. Sediaan salut enterik dapat menunda pelepasan obat dengan menargetkan ileum dan usus besar. Enkapsulasi menjadi bahan polimer yang terdegradasi oleh mikroflora kolon manusia untuk meningkatkan penyerapan obat dari usus. (Nomoto, *et al.*, 2021; Kim and Jesus, 2023)

2. Sublingual dan Bukal

Obat per oral mengalami eliminasi presistemik ekstensif melalui degradasi gastrointestinal dan/atau metabolisme hati. Pemberian obat melalui mukosa di berbagai rongga tubuh yang mudah diakses (Gambar 1), seperti mukosa bukal, dan sublingual lebih disukai karena menghindari efek lintas pertama. Dengan menempatkan obat langsung di bawah lidah (sublingual) atau di pipi (bukal), obat mengalami difusi pasif melalui darah vena di rongga mulut, yang melewati vena portal hepatic dan mengalir ke vena cava superior. Dibandingkan dengan jaringan sublingual, yang memiliki mukosa yang sangat permeabel dengan akses cepat ke kapiler di bawahnya, jaringan bukal kurang permeabel sehingga absorpsi obat menjadi lebih lambat. (Mahato and Narang, 2018; Kim and Jesus, 2023)



Gambar 14. 4. Berbagai rute mukosa oral yang melewati metabolisme lintas pertama di hati (Mahato and Narang, 2018)

Secara umum, absorpsi transmukosa oral lebih cepat karena kaya suplai vaskular ke mukosa, cocok untuk penghantaran obat lipofilik dengan berat molekul rendah dengan onset kerja yang cepat. Sistem penghantaran obat sublingual umumnya memiliki dua desain berbeda, yaitu tablet yang cepat hancur dan kapsul gelatin lunak yang diisi obat dalam larutan. Sistem ini menghasilkan konsentrasi obat yang sangat tinggi di daerah sublingual sebelum obat diserap secara sistemik melalui mukosa. Oleh karena itu, tablet sublingual sering digunakan untuk meredakan serangan angina akut dengan cepat.

Mukosa bukal kurang permeabel dibandingkan daerah sublingual dan umumnya tidak mampu memberikan absorpsi yang cepat. Mukosa bukal mempunyai otot polos yang luas dan mukosa yang relatif tidak bergerak, sehingga

ideal untuk penghantaran obat berkelanjutan, molekul yang kurang permeabel, dan beberapa obat peptida. Salah satu kelemahan utama sediaan bukal adalah fluks rendah yang mengakibatkan rendahnya bioavailabilitas obat, buruknya retensi obat di lokasi absorpsi, serta membutuhkan polimer bioadhesif. Durasi adhesi mukosa tergantung pada jenis dan viskositas polimer yang digunakan. Nikotin dalam sediaan permen karet saat dikunyah diserap melalui mukosa bukal. Gliseril trinitrit terbukti cukup efektif bila diberikan melalui rute ini. (Mahato and Narang, 2018)

3. Rektal

Rute rektal memungkinkan absorpsi obat secara cepat dan efektif melalui mukosa rektal yang sangat vaskular, dan merupakan alternatif bila pemberian oral tidak nyaman karena ketidakmampuan menelan atau karena efek samping gastrointestinal seperti mual dan muntah. Mirip dengan rute sublingual dan bukal, obat yang diberikan secara rektal mengalami difusi pasif dan sebagian melewati metabolisme lintas pertama. Hanya sekitar setengah dari obat yang diserap di rektum langsung menuju ke hati. Bioavailabilitas lidokain rektal pada manusia adalah 65%, dibandingkan dengan bioavailabilitas oral sebesar 30%. Rute rektal digunakan untuk memberikan diazepam kepada anak-anak yang menderita epilepsi, yang sulit mendapatkan akses intravena. Namun pemberian obat secara rektal tidak nyaman dan menyebabkan penyerapan obat tidak teratur. (Mahato and Narang, 2018; Kim and Jesus, 2023)

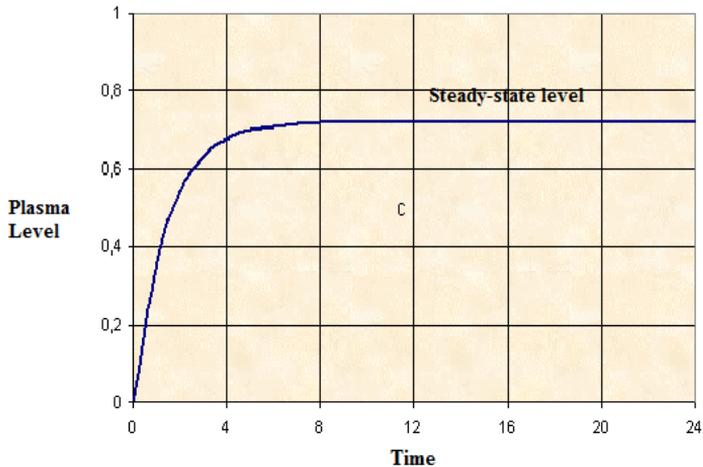
Ibuprofen merupakan analgesik dan antipiretik diformulasi dengan laju absorpsi yang cepat untuk menghilangkan rasa sakit dengan cepat dan menurunkan demam. Sebuah penelitian menjelaskan profil farmakokinetik suppositoria ibuprofen dan waktu puncak rata-rata suppositoria ibuprofen adalah sekitar 1,8 jam, yang menunjukkan laju absorpsi yang lebih lambat. Penelitian lain yang membandingkan parameter farmakokinetik ibuprofen rektal antara sediaan enema dan suppositoria menyimpulkan

bahwa T_{max} enema ibuprofen kurang dari 50%nya suppositoria ibuprofen (masing-masing median 40 menit vs. 90 menit; nilai $p=0,0003$). C_{max} dan AUC_{0-12} untuk enema ibuprofen bioekuivalen dengan suppositoria ibuprofen. Secara keseluruhan, laju absorpsi keduanya serupa, dan dapat sama-sama ditoleransi dengan baik. Dalam hal T_{max} , enema Ibuprofen diabsorpsi dua kali lebih cepat dibandingkan suppositoria ibuprofen. Oleh karena itu diprediksi enema ibuprofen memberikan efek analgesik dan antipiretik yang lebih cepat. (Prasaja, *et al.*, 2022)

C. Parenteral

1. Intravena

Intravena merupakan salah satu rute pemberian obat yang dapat menghindari metabolisme lintas pertama di hati. Obat yang diberikan melalui rute intravena dapat diberikan sekaligus (dosis bolus) atau dengan infus intravena yang lebih lambat selama waktu tertentu seperti Phenytoin yang harus diberikan secara perlahan, dosis <50 mg/menit (dianjurkan ≤ 25 mg/menit) pada orang dewasa. Obat disuntikkan perlahan melalui vena ke dalam darah dengan kecepatan konstan yang memungkinkan kontrol konsentrasi obat plasma secara tepat. Gambar 5 menunjukkan kurva waktu kadar plasma infus intravena konstan. Pada waktu nol, tidak ada obat yang ada di dalam tubuh, setelah itu kadar obat secara bertahap meningkat hingga menjadi konstan (*plateau* atau *steady state*/kondisi tunak). Ketika obat telah mencapai keadaan tunak, laju ekskresi obat dari tubuh sama dengan laju masuknya obat ke dalam tubuh. (Kim and Jesus, 2023; Ahmed, 2915)



Gambar 14. 5. Kurva waktu konsentrasi plasma selama infus obat yang diberikan dengan kecepatan konstan (Ahmed, 2915)

2. Intramuskular dan subkutan

Injeksi intramuskular diberikan pada otot deltoid, dorsogluteal, ventrogluteal, rectus femoris, atau broadus lateralis. Injeksi subkutan diberikan pada lapisan kulit yang disebut cutis, tepat di bawah lapisan dermis dan epidermis, termasuk area luar lengan atas dan perut, sekitar pusar, bagian depan paha, punggung atas, atau area bokong atas di belakang tulang pinggul. Jaringan subkutan memiliki sedikit pembuluh darah; oleh karena itu, obat yang disuntikkan mengalami absorpsi yang lambat namun berkelanjutan. Sediaan intramuskular atau subkutan harus melewati satu atau lebih membran biologis untuk mencapai sirkulasi sistemik. Jika senyawa protein dengan massa molekul $> 20.000 \text{ g/mol}$ disuntikkan intramuskular atau subkutan, pergerakan melintasi membran kapiler sangat lambat, sebagian besar absorpsi terjadi melalui sistem limfatik sehingga penghantaran obat ke sirkulasi sistemik lambat dan seringkali tidak lengkap karena metabolisme lintas pertama.

Sebuah penelitian membandingkan farmakokinetika epinefrin secara intramuskular dan subkutan. Hasilnya menunjukkan bahwa absorpsi injeksi intramuskular lebih cepat pada 8 menit pertama setelah injeksi, namun injeksi subkutan menghasilkan paparan epinefrin keseluruhan yang lebih tinggi sepanjang periode pengambilan sampel. Konsentrasi epinefrin rata-rata pada 5 dan 15 menit setelah pemberian dosis berkisar antara 70 hingga 100 pg/mL setelah injeksi intramuskular dan 50 hingga 90 pg/mL setelah injeksi subkutan. Dapat disimpulkan bahwa farmakokinetik antara suntikan intramuskular sebanding dan sama efektifnya dengan subkutan. (Kim and Jesus, 2023; Tanimoto, *et al.*, 2023)

3. Intraarterial

Rute intraarterial tidak umum digunakan untuk pemberian obat. Suntikan bahan kontras setelah tusukan arteri dilakukan untuk angiografi. Kegunaan lain dari rute ini adalah untuk pemberian agen kemoterapi. (Kim and Jesus, 2023)

D. Lain-lain

1. Intranasal

Rute obat intranasal memfasilitasi absorpsi obat melalui difusi pasif melintasi epitel pernapasan berlapis tunggal yang memiliki vaskularisasi baik langsung ke sirkulasi sistemik, dan cocok untuk peptida yang diabsorpsi buruk melalui jalur oral. Keuntungan utama rute ini adalah absorpsi dan onset aksi cepat, dan menghindari efek lintas pertama di hati dan usus. Hambatan utama absorpsi obat di mukosa hidung yaitu penghalang fisik (lendir dan epitel), penghalang temporal yang mengontrol pembersihan mukosa, dan penghalang enzimatis yang bekerja pada protein dan obat peptida. Absorpsi elektrolit lemah melalui intranasal dipengaruhi oleh derajat ionisasi (absorpsi obat intranasal lebih tinggi pada pH lebih rendah dari pKa-nya).

Sediaan intranasal harus tetap berada di rongga hidung cukup lama untuk absorpsi optimal. Bentuk sediaan yang umum pada rute ini adalah semprotan (*spray*) dan tetes hidung. Semprotan hidung menyimpan obat di bagian proksimal atrium hidung, sedangkan obat tetes hidung tersebar ke seluruh rongga hidung. Ukuran partikel semprotan hidung memiliki diameter lebih besar dari 4 μm agar bertahan di hidung dan meminimalkan partikel masuk ke paru-paru. Contoh semprotan hidung yang tersedia yaitu buserelin, desmopresin, oksitosin, dan kalsitonin. (Mahato and Narang, 2018; Kim and Jesus, 2023)

2. Inhalasi

Obat dihantarkan ke paru untuk menimbulkan aksi lokal atau secara sistemik ke lokasi lain. Profil konsentrasi-waktu dalam plasma rute sistemik memiliki beberapa kesamaan dengan rute oral atau intravena, karena konsentrasi plasma (setelah fase distribusi) berada dalam kesetimbangan dengan konsentrasi di lokasi kerja. Konsentrasi plasma obat yang bekerja secara lokal mencerminkan nasib obat tersebut setelah di absorpsi dan ekskresi dari saluran napas, bukan pada lokasi kerjanya di paru. Profil konsentrasi plasma untuk obat yang bekerja secara lokal dan sistemik tidak hanya mencerminkan obat yang diabsorpsi dari paru tetapi juga dari saluran pencernaan. Absorpsi saluran pencernaan mempengaruhi interpretasi konsentrasi plasma, terutama untuk obat yang bekerja secara lokal. Absorpsi obat hidrofilik dipengaruhi oleh manuver inspirasi selama inhalasi awal obat. Kebiasaan merokok meningkatkan permeabilitas paru dan meningkatkan absorpsi obat hidrofilik. Efektivitas penghantaran obat ke paru bergantung pada ukuran partikel, morfologi dan fisiologi pernapasan pasien (volume tidal dan kecepatan inspirasi trakea). Idealnya, partikel obat yang dihirup berukuran 1 hingga 10 μm . (Kim and Jesus, 2023; Taylor, 2023)

E. Vaginal

Rute vaginal cenderung belum banyak dieksplorasi dan jarang digunakan namun mempunyai keuntungan karena tidak melewati efek lintas pertama dan efektif untuk terapi lokal dan sistemik. Pleksus vena vagina berhubungan dengan pleksus vena vesikalis, uterus, dan rektal dan mengalir ke vena iliaka interna. Vena vagina tengah dan atas mengalir langsung ke vena cava inferior dan melewati sistem hepatoportal.

Epitel vagina permeabel terhadap berbagai zat, termasuk steroid, prostaglandin, antibiotik, estrogen, dan agen permisida. Kebanyakan steroid mudah diserap oleh epitel vagina, sehingga bioavailabilitasnya lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian per oral. Untuk obat dengan permeabilitas membran tinggi, absorpsi vagina ditentukan oleh permeabilitas lapisan difusi berair, sedangkan untuk obat dengan permeabilitas membran rendah (misalnya testosteron dan hidrokortison), absorpsi vagina ditentukan oleh permeabilitas membran. (Mahato and Narang, 2018; Kim and Jesus, 2023)

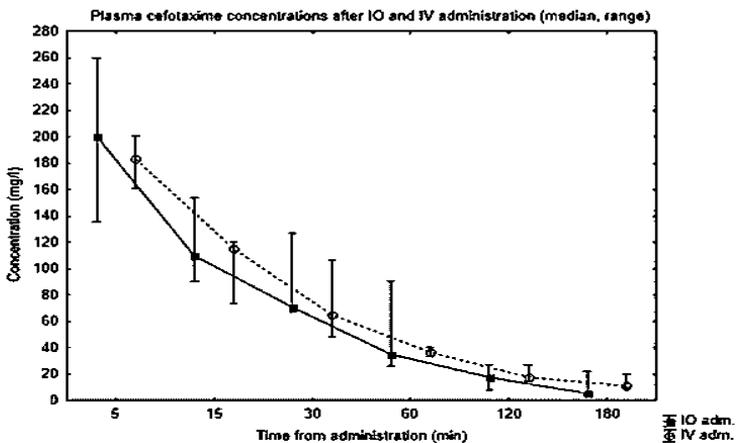
F. Transdermal

Rute transdermal dapat menghantarkan obat melalui kulit. Absorpsi obat secara perkutan umumnya terjadi akibat penetrasi langsung obat melalui stratum korneum, jaringan epidermis, dan dermis. Obat diabsorpsi ke sirkulasi sistemik ketika mencapai lapisan dermal yang tervascularisasi. Faktor utama yang mempengaruhi absorpsi perkutan yaitu sifat fisikokimia obat (berat molekul, kelarutan, koefisien partisi, sifat pembawa, dan kondisi kulit). Peningkat permeasi kimia, dan/atau iontophoresis sering digunakan untuk meningkatkan absorpsi obat secara perkutan. Secara umum, *patch* terdiri dari tiga komponen utama, yaitu segel pelindung (membentuk permukaan luar dan melindunginya dari kerusakan), komponen penampung obat (memiliki lapisan perekat untuk menahan seluruh *patch* pada permukaan kulit), lapisan pelepas (melindungi lapisan perekat selama penyimpanan dan dilepas sesaat sebelum diaplikasikan).

Difusi obat melalui matriks polimer dan sifat bioadhesif polimer menentukan laju absorpsi obat. Contoh sediaan *patch* transdermal dipasaran misalnya Estraderm® (estradiol), Testoderm® (testosteron), Alora® (estradiol), Androderm® (testosteron), dan Transderm-Scop® (scopolamine). Nicoderm® adalah patch nikotin yang melepaskan nikotin selama 16 jam, sehingga secara terus menerus menekan keinginan perokok untuk merokok. (Mahato and Narang, 2018; Kim and Jesus, 2023)

G. Intraosseus

Rute intraosseus berguna, terutama pada neonatus, untuk memberikan cairan dan obat-obatan ketika akses vena perifer dan sentral gagal. Ini juga digunakan untuk pemberian antibiotik profilaksis untuk operasi regional. Profil farmakokinetiknya serupa dengan intravena (Gambar 6) (Strandberg, *et al.*, 2015; Kim and Jesus, 2023)



Gambar 14. 6. Konsentrasi plasma sefotaksim setelah pemberian intraosseus (IO) dan intravena (IV) (Strandberg, *et al.*, 2015)

H. Okular

Obat biasanya dioleskan pada mata dalam bentuk tetes atau salep untuk aksi lokal, dieliminasi dari mata melalui drainase nasolakrimal, pergantian air mata, absorpsi kornea produktif, dan absorpsi konjungtiva nonproduktif. Terdapat

kendala adsorpsi obat pada mata, yaitu penghalang (sawar) darah-air dan penghalang (sawar) darah-retina. Sawar darah-air terdiri dari epitel siliaris, epitel permukaan posterior iris, dan pembuluh darah di dalam iris. Obat memasuki *aqueous humor* pada epitel siliaris dan pembuluh darah. Banyak zat diangkut keluar dari *vitreous humor* di permukaan retina.

Kornea dan konjungtiva ditutupi dengan lapisan tipis, yaitu lapisan air mata, yang melindungi kornea dari dehidrasi dan infeksi. Untuk obat yang diberikan melalui jalur topikal, kornea merupakan penghalang utama absorpsi obat. Kornea terdiri dari tiga bagian: epitel, stroma, dan endotel. Baik endotel maupun epitel mempunyai kandungan lipid yang tinggi sehingga dapat ditembus oleh obat dalam bentuk larut lemak yang tidak terionisasi. Stroma yang terletak di antara kedua struktur ini memiliki kandungan air yang tinggi, sehingga obat yang berhasil menembus penghalang kornea harus larut dalam lemak dan larut dalam air sampai batas tertentu.

Absorpsi obat pada mata bergantung pada ionisasi obat dan pergantian air mata. Larutan pH 5 menginduksi lebih banyak aliran air mata dibandingkan pH 8, sehingga gradien konsentrasi berkurang, dan penghantaran obat terionisasi dan nonionisasi menjadi lebih sedikit pada pH 5. Durasi kerja obat di mata dapat diperpanjang dengan mengurangi drainase (menggunakan zat penambah viskositas, suspensi, emulsi, salep, dan matriks polimer) dan meningkatkan penetrasi obat kornea (menggunakan ionofor dan liposom). Derivatisasi obat dapat digunakan untuk mengatasi rendahnya permeabilitas kornea dari obat yang larut dalam air. Kolin esterase pada epitel kornea, dapat dimanfaatkan untuk menghantarkan lebih banyak produk lipofilik teresterifikasi senyawa larut air ke mata. (Mahato and Narang, 2018)

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, (2015). Pharmacokinetics of Drugs Following IV Bolus, IV Infusion, and Oral Administration. *In: Ahmed, T. A. (ed.) Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications.* IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/49459>
- Bhosale and Borkar, (2021). Routes of Drug Administration. India: Thieme Medical Publisher. <https://www.thieme.in/image/catalog/Sample%20Chapter/Bhandari%20sample%20chapter.pdf>
- Jain, (2020). *Drug Delivery Systems.* Switzerland: Humana Press
- Kim and Jesus, (2023). *Medication Routes of Administration.* StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>
- Mahato and Narang, (2018). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery.* New York: CRC Press
- NMRA. 2023. *Route of administration* [Online]. Sri Lanka: NMRA. Available: https://www.nmra.gov.lk/images/PDF/guideline/route_of_admin.pdf.
- Nomoto, *et al.*, (2021). *Pharmacokinetic Comparison of Capsule and Tablet Formulations of Opicapone in Healthy Japanese Subjects: Phase 1 Study.* Clin Pharmacol Drug Dev, 10, 173-179. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459885/>.
- Prasaja, *et al.*, (2022). *Rectal Administration of Ibuprofen: Comparison of Enema and Suppository Form.* Drug Res (Stuttg), 72, 18-22. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416778/>.
- Shargel and Yu, (2016). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.* McGraw-Hill Education

- Strandberg, *et al.*, (2015). *Intraosseous and intravenous administration of antibiotics yields comparable plasma concentrations during experimental septic shock*. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 59, 346-353. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338763/>.
- Tanimoto, *et al.*, (2023). *Comparison of the pharmacokinetics between intramuscular and subcutaneous manual epinephrine administration*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 130, 515-516. Available: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(22\)01991-3/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(22)01991-3/fulltext).
- Taylor, (2023). *The Pharmacokinetics of Inhaled Drugs*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 36, 281-288. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851977/>.
- Vinarov, *et al.*, (2021). *Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 162. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33753215/>.

BAB 15

MENGHITUNG PERUBAHAN DOSIS SESUAI RUTE

dr. Rozi Abdullah
dr. Rozi Abdullah, MARS, SpFK

A. Pendahuluan

Pemilihan rute administrasi obat merupakan salah satu keputusan klinis paling kritis yang mempengaruhi efikasi dan keamanan pengobatan. Rute administrasi tidak hanya menentukan jalur masuknya obat ke dalam sistem tubuh tetapi juga mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat tersebut, termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, yang pada akhirnya akan mempengaruhi dosis yang diperlukan untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Perubahan dosis sesuai rute administrasi diperlukan untuk memastikan konsentrasi terapeutik obat dapat dicapai tanpa melewati batas toksisitas.

Penyesuaian dosis obat sesuai dengan rute administrasi bertujuan untuk mengoptimalkan terapi obat dan meminimalkan risiko efek samping. Sebagai contoh, obat yang diberikan secara oral sering memerlukan dosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan administrasi intravena karena efek first-pass yang dapat mengurangi konsentrasi obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Penyesuaian dosis ini membutuhkan pemahaman mendalam tentang dinamika obat dan mekanisme aksi obat yang bersangkutan, serta interaksi potensial dengan faktor-faktor fisiologis pasien.

Penghitungan perubahan dosis sesuai rute administrasi membutuhkan pemahaman yang mendalam tentang farmakologi obat dan interaksi kompleks antara obat dan fisiologi manusia. Subbab ini bertujuan untuk mengeksplorasi metodologi dan pertimbangan klinis dalam menyesuaikan dosis obat berdasarkan rute administrasi, dengan fokus pada prinsip farmakokinetik dan farmakodinamik yang berperan dalam proses penyesuaian dosis.

Sub Bab ini akan dimulai dengan tinjauan teoritis tentang farmakokinetik dan farmakodinamik, diikuti oleh pembahasan mendalam tentang faktor-faktor yang mempengaruhi penyesuaian dosis sesuai rute administrasi. Selanjutnya, akan disajikan analisis kasus dan contoh aplikatif untuk memperjelas bagaimana teori diterjemahkan ke dalam praktek klinis. Dengan menyajikan tinjauan literatur yang komprehensif, makalah ini bertujuan untuk memberikan panduan yang berharga bagi praktisi kesehatan dalam mengoptimalkan terapi obat melalui penyesuaian dosis yang tepat.

B. Pembagian Rute Administrasi Obat

Rute administrasi obat merupakan salah satu aspek fundamental dalam praktek kedokteran dan farmasi, yang secara signifikan mempengaruhi profil farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Pembagian rute administrasi obat dapat dikategorikan berdasarkan cara obat diberikan ke dalam tubuh, yang masing-masing memiliki karakteristik unik yang mempengaruhi penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat (Buxton & Benet, 2023). Berikut adalah penjelasan lebih detail mengenai pembagian rute administrasi obat:

1. **Rute Oral:** Rute oral (melalui mulut) adalah cara paling umum untuk pemberian obat. Obat yang diberikan secara oral mudah digunakan, nyaman, dan umumnya lebih aman dibandingkan dengan rute lain. Namun, obat harus melewati saluran pencernaan dan metabolisme first-pass di hati, yang dapat mengurangi bioavailabilitasnya.

2. **Rute Parenteral:** Rute parenteral meliputi administrasi obat melalui injeksi atau infus, yang melibatkan beberapa sub kategori seperti intravena (IV), intramuskular (IM), dan subkutan (SC). Rute ini menghindari metabolisme first-pass dan menawarkan bioavailabilitas hampir 100%, membuatnya ideal untuk obat yang memerlukan onset aksi cepat atau ketika pasien tidak dapat mengonsumsi obat secara oral.
3. **Rute Topikal:** Rute topikal melibatkan aplikasi obat langsung ke permukaan kulit atau membran mukosa. Rute ini umumnya digunakan untuk efek lokal, meskipun beberapa obat dapat diserap ke dalam sirkulasi sistemik. Rute topikal mencakup krim, salep, dan tetes mata.
4. **Rute Inhalasi:** Rute inhalasi digunakan untuk obat yang dihirup melalui mulut atau hidung ke dalam paru-paru. Rute ini menawarkan keuntungan onset aksi yang cepat dan pengurangan efek samping sistemik, terutama digunakan untuk pengobatan kondisi pernapasan seperti asma.
5. **Rute Rektal dan Vaginal:** Rute rektal (melalui anus) dan vaginal digunakan ketika rute lain tidak praktis atau ketika efek lokal di area tersebut diinginkan. Obat yang diberikan melalui rute ini dapat menghindari metabolisme first-pass sebagian dan cocok untuk pasien yang muntah atau tidak sadar (Williams, 2022).

Setiap rute administrasi memiliki keunggulan dan keterbatasan yang mempengaruhi keputusan klinis dalam pemilihan obat dan dosis yang tepat untuk pasien, dengan mempertimbangkan kondisi spesifik dan kebutuhan terapeutik mereka.

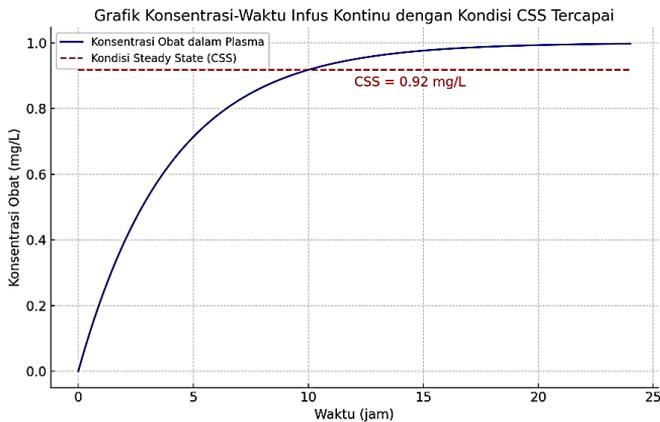
C. Pentingnya Pemilihan Rute Administrasi dalam Terapi

Pemilihan rute administrasi dalam pengobatan merupakan aspek penting yang mempengaruhi keefektifan dan keamanan terapi obat. Rute administrasi obat tidak hanya menentukan bagaimana obat tersebut diintroduksi ke dalam tubuh, tetapi juga mempengaruhi laju dan tingkat penyerapannya, distribusi, metabolisme, dan cara ekskresinya.

Berikut ini adalah poin-poin yang berkaitan dengan pentingnya pemilihan rute administrasi dalam terapi:

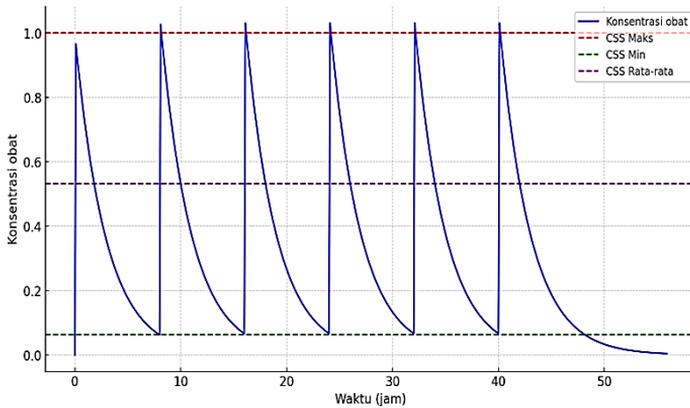
- 1. Efikasi dan Kecepatan Onset:** Rute administrasi mempengaruhi kecepatan onset aksi obat dan efikasinya. Misalnya, obat yang diberikan melalui rute intravena (IV) mencapai sirkulasi sistemik dengan cepat, menawarkan onset aksi yang hampir seketika, yang sangat penting dalam kondisi darurat. Sebaliknya, obat yang diberikan secara oral memerlukan waktu lebih lama untuk diserap ke dalam sirkulasi sistemik karena harus melewati saluran pencernaan, yang mungkin lebih sesuai untuk pengobatan jangka panjang.
- 2. Bioavailabilitas:** Bioavailabilitas, atau proporsi obat yang mencapai sirkulasi sistemik, secara langsung dipengaruhi oleh rute administrasi. Rute parenteral, seperti IV, menghindari efek first-pass metabolisme di hati, sehingga menawarkan bioavailabilitas 100%. Di sisi lain, obat oral dapat mengalami penurunan signifikan dalam bioavailabilitas karena degradasi di saluran pencernaan dan metabolisme first-pass.
- 3. Efek Samping dan Keamanan:** Rute administrasi juga mempengaruhi profil efek samping obat. Obat topikal dan inhalasi cenderung memiliki efek samping sistemik yang lebih rendah dibandingkan dengan obat oral atau parenteral karena konsentrasi obat yang lebih rendah mencapai sirkulasi sistemik. Namun, rute tertentu mungkin menimbulkan risiko spesifik, seperti iritasi lokal atau risiko infeksi pada situs injeksi.
- 4. Kenyamanan dan Kepatuhan Pasien:** Kenyamanan pasien dan kemudahan penggunaan adalah faktor penting dalam pemilihan rute administrasi. Rute oral umumnya dianggap paling nyaman dan mudah, yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap rencana pengobatan. Rute yang memerlukan pengawasan klinis, seperti IV, mungkin lebih menantang dalam hal logistik dan kenyamanan pasien (Williams, 2022).

5. Infus Kontinu Dan Dosis Berulang: Pemberian obat secara infus terus-menerus atau dosis yang diulang-ulang akan menyebabkan konsentrasi obat dalam darah meningkat secara bertahap hingga mencapai titik di mana konsentrasi obat menjadi konstan. Pada titik ini, yang disebut keadaan stabil atau *steady state*, jumlah obat yang dibuang oleh tubuh setiap saat sama dengan jumlah obat yang diberikan, sehingga konsentrasi obat dalam darah tidak bertambah lagi. Keadaan stabil ini umumnya tercapai setelah waktu yang setara dengan empat sampai lima kali waktu paruh obat ($t_{1/2}$) (Setiawati, 2016).



Gambar 15. 1. grafik konsentrasi-waktu untuk infus kontinu

Pada gambar 13.1 merupakan contoh pemberian suatu obat secara infus kontinu, grafik memperlihatkan hubungan konsentrasi obat-waktu, pada obat dengan waktu paruh 2 jam kondisi *steady state* (css) tercapai sekitar 10 jam. Kondisi steady state ditandai dengan garis putus-putus merah dan tercapai pada nilai konsentrasi 0,92 mg/l.



Gambar 15. 2. Grafik konsentrasi-waktu untuk dosis berulang

Grafik 15.2 menunjukkan profil konsentrasi obat setelah pemberian dosis berulang dengan kondisi *steady state* (css). Garis merah putus-putus menunjukkan css maksimum, garis hijau putus-putus menunjukkan css minimum, dan garis oranye putus-putus menunjukkan rata-rata css (css avg). Berdasarkan grafik diatas terlihat bahwa konsentrasi obat setelah setiap dosis tidak pernah turun di bawah garis css minimum sebelum dosis berikutnya diberikan. Sehingga obat dapat bekerja secara optimal karena konsentrasi obat minimum tercapai di dalam darah.

D. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Perubahan Dosis Antara Rute Pemberian yang Berbeda

Perubahan dosis antara rute pemberian yang berbeda merupakan aspek penting dalam farmakoterapi, yang bertujuan untuk mencapai efikasi maksimal dengan risiko minimal. Beberapa faktor kunci mempengaruhi kebutuhan akan perubahan dosis ketika obat diberikan melalui rute yang berbeda. Faktor-faktor ini mencakup bioavailabilitas, efek lintas pertama, karakteristik fisikokimia obat, profil farmakokinetik dan farmakodinamik, serta kondisi pasien.

1. **Bioavailabilitas:** Bioavailabilitas mengacu pada fraksi dan kecepatan obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk aktif. Perbedaan bioavailabilitas antara rute

administrasi merupakan faktor utama yang mempengaruhi perubahan dosis. Misalnya, obat yang diberikan secara oral sering memiliki bioavailabilitas lebih rendah dibandingkan dengan rute intravena karena metabolisme lintas pertama di hati dan masalah penyerapan di saluran pencernaan (Shargel, Wu-Pong & Yu, 2012).

Bioavailabilitas atau ketersediaan sistemik, yang dilambangkan dengan F , merupakan bagian dari dosis obat yang berhasil mencapai sirkulasi darah sistemik dalam bentuk aktif. Apabila obat aktif diberikan melalui injeksi intravena (IV), maka F bernilai 100%. Namun, jika obat disuntikkan dalam bentuk turunan yang perlu diubah menjadi bentuk aktif di dalam tubuh, maka F menunjukkan bagian yang berubah menjadi bentuk aktif tersebut, seperti kloramfenikol sukcinat, hidrokortison natrium sukcinat, atau klindamisin fosfat (Setiawati, 2016).

Ketika obat diberikan secara oral, F umumnya kurang dari 100%, dan nilainya tergantung pada berapa banyak obat yang mampu menembus dinding saluran pencernaan (jumlah obat yang diserap) serta sejauh mana obat mengalami eliminasi presistemik (metabolisme fase pertama) di mukosa usus dan hati. Obat-obat yang mengalami eliminasi presistemik yang signifikan antara lain propranolol, metoprolol, levodopa, klorpromazin, morfin, propoksifen, verapamil, dan diltiazem (Setiawati, 2016).

Tingkat bioavailabilitas obat yang diberikan secara oral digambarkan dengan perbandingan area di bawah kurva konsentrasi terhadap waktu (AUC) setelah pemberian oral dibandingkan dengan AUC setelah pemberian IV. Perbandingan ini disebut bioavailabilitas oral dan merepresentasikan bioavailabilitas absolut dari obat oral tersebut (Setiawati, 2016).

$$\text{Bioavailabilitas absolut obat oral} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC IV}}$$

2. **Efek Lintas Pertama** (*First-Pass Effect*): Efek lintas pertama merujuk pada metabolisme signifikan suatu obat di hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik ketika diberikan secara oral, yang mengurangi jumlah obat aktif yang tersedia. Untuk obat dengan efek lintas pertama yang signifikan, dosis oral harus disesuaikan lebih tinggi dibandingkan dengan dosis untuk rute yang menghindari hati, seperti intravena (IV) atau sublingual (SL).
3. **Karakteristik Fisikokimia Obat**: Sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan dan stabilitas, juga mempengaruhi pilihan rute administrasi dan dosis. Obat yang kurang larut dalam air mungkin memerlukan formulasi khusus atau rute pemberian alternatif untuk meningkatkan bioavailabilitasnya.
4. **Profil Farmakokinetik dan Farmakodinamik**: Perbedaan dalam distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat antar rute administrasi dapat mempengaruhi konsentrasi obat pada tempat aksi dan durasi efeknya. Hal ini memerlukan penyesuaian dosis untuk memastikan efikasi terapeutik sambil meminimalkan risiko efek samping (Jones, 2013).
5. **Kondisi Pasien**: Karakteristik individu pasien, seperti usia, berat badan, fungsi ginjal dan hati, serta keadaan penyakit komorbid, dapat mempengaruhi metabolisme dan eliminasi obat, sehingga memerlukan penyesuaian dosis antar rute pemberian (Williams & Lemke, 2014).

Memahami dan mempertimbangkan faktor-faktor ini penting dalam proses pengembangan obat dan pengelolaan terapi pasien untuk memastikan pemberian dosis yang tepat melalui rute yang paling sesuai.

E. Prinsip Menghitung Perubahan Dosis Sesuai Rute Rute

Menghitung perubahan dosis sesuai rute administrasi obat adalah proses krusial dalam farmakologi klinis untuk memastikan efikasi terapeutik sambil meminimalkan risiko efek samping. Prinsip dasar di balik perhitungan ini melibatkan pemahaman tentang bioavailabilitas, efek lintas pertama,

farmakokinetik, dan farmakodinamik obat. Berikut adalah penjelasan lebih detail tentang prinsip-prinsip ini:

1. **Bioavailabilitas dan Efek Lintas Pertama:** Bioavailabilitas (F) mengacu pada proporsi obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk tidak berubah. Untuk menghitung dosis yang sesuai antara rute administrasi yang berbeda, perbedaan dalam bioavailabilitas harus diperhitungkan. Rumus umum yang digunakan adalah: (Shargel, Wu-Pong & Yu, 2012)

$$D_{baru} = \frac{D_{lama} \times F_{lama}}{F_{baru}}$$

dimana:

D_{baru} adalah dosis pada rute baru

D_{lama} adalah dosis pada rute lama

F_{lama} adalah bioavailabilitas pada rute lama, dan F_{baru} adalah bioavailabilitas pada rute baru

2. **Efek lintas pertama (First-Pass Effect)** terutama berpengaruh pada obat yang diberikan secara oral, di mana sebagian besar obat dimetabolisme di hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Hal ini mengurangi jumlah obat yang tersedia untuk efek terapeutik, sehingga dosis oral seringkali lebih tinggi dibandingkan dengan dosis intravena.
3. **Farmakokinetik dan Farmakodinamik:** Perhitungan dosis juga harus mempertimbangkan perbedaan dalam farmakokinetik (bagaimana tubuh mempengaruhi obat) dan farmakodinamik (bagaimana obat mempengaruhi tubuh) antara rute administrasi. Hal ini termasuk perbedaan dalam laju penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat. Perhitungan ini memerlukan pemahaman mendalam tentang profil farmakokinetik dan farmakodinamik obat untuk masing-masing rute administrasi (Jones, 2013).
4. **Kondisi Pasien:** Kondisi fisiologis dan patologis pasien juga berpengaruh pada pemilihan dosis. Misalnya, pada pasien dengan gangguan fungsi hati, metabolisme obat dapat

berkurang, sehingga memerlukan penyesuaian dosis untuk obat dengan eliminasi hepatic yang signifikan (Williams & Lemke, 2014).

Menghitung perubahan dosis sesuai rute membutuhkan pendekatan individualisasi berdasarkan karakteristik obat dan kondisi pasien. Pemahaman yang mendalam tentang prinsip-prinsip ini memungkinkan praktisi kesehatan untuk mengoptimalkan terapi obat dan memaksimalkan manfaat bagi pasien.

F. Pengaruh Rute Administrasi terhadap Efikasi dan Keamanan Obat

Rute administrasi obat memainkan peran penting dalam menentukan efikasi dan keamanan terapeutik obat tersebut. Pilihan rute administrasi dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, profil farmakokinetik dan farmakodinamiknya, serta kondisi klinis pasien. Pengaruh rute administrasi terhadap efikasi dan keamanan obat meliputi aspek-aspek seperti bioavailabilitas, kecepatan onset aksi, distribusi dalam tubuh, metabolisme, dan eliminasi.

1. Pengaruh terhadap Efikasi Obat

- a. **Bioavailabilitas** adalah salah satu faktor kunci yang dipengaruhi oleh rute administrasi. Misalnya, obat yang diberikan secara intravena (IV) memiliki bioavailabilitas 100%, memastikan bahwa seluruh dosis langsung masuk ke sirkulasi sistemik dan dapat bekerja secara efektif. Sebaliknya, obat yang diberikan secara oral mungkin memiliki bioavailabilitas yang lebih rendah karena metabolisme lintas pertama di hati, yang dapat mengurangi konsentrasi obat yang efektif mencapai sirkulasi sistemik.
- b. **Onset aksi** juga sangat dipengaruhi oleh rute administrasi. Rute IV memungkinkan onset aksi yang hampir seketika, penting dalam kondisi darurat atau ketika **diperlukan** efek terapeutik segera. Rute oral, di sisi lain, memerlukan waktu lebih lama untuk efek obat

termanifestasi karena proses pencernaan dan absorpsi.

2. Pengaruh terhadap Keamanan Obat

- a. **Distribusi dan metabolisme obat** juga dipengaruhi oleh rute administrasi. Rute tertentu dapat meningkatkan risiko efek samping tertentu. Misalnya, obat yang diberikan secara oral dapat mempengaruhi saluran pencernaan, menyebabkan efek samping seperti mual atau iritasi gastrointestinal. Sebaliknya, obat yang diberikan secara IV menghindari sistem pencernaan tetapi dapat meningkatkan risiko reaksi sistemik atau infeksi di lokasi injeksi.
- b. **Eliminasi obat** juga berbeda tergantung pada rute administrasi, yang dapat mempengaruhi durasi efek terapeutik obat dan risiko akumulasi obat, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi organ tertentu seperti ginjal atau hati.

Pemilihan rute administrasi yang tepat penting untuk memaksimalkan efikasi dan keamanan terapeutik obat. Untuk itu, penting untuk mengetahui sifat obat dan kondisi pasien. Rute administrasi harus dipilih berdasarkan tujuan terapeutik, kebutuhan pasien, dan profil risiko-benefit obat.

G. Contoh Perhitungan Perubahan Dosis Sesuai Rute

Untuk memberikan contoh perhitungan perubahan dosis sesuai rute, kita akan menggunakan obat fiktif "X" sebagai contoh. Asumsikan bahwa "X" memiliki bioavailabilitas 40% ketika diberikan secara oral dan bioavailabilitas 100% ketika diberikan melalui rute intravena (IV). Kita ingin mengkonversi dosis oral yang direkomendasikan sebesar 100 mg menjadi dosis IV yang setara (Ansel, 2012). Berikut ini adalah langkah yang perlu dilakukan dalam penyesuaian dosis:

1. Langkah 1: Identifikasi Bioavailabilitas untuk Masing-Masing Rute

Bioavailabilitas oral (F_{oral}) = 40%

Bioavailabilitas IV (F_{IV}) = 100%

2. Langkah 2: Tentukan Dosis Oral yang Direkomendasikan

Dosis oral direkomendasikan = 100 mg

3. Langkah 3: Lakukan Konversi Dosis

Untuk mengkonversi dosis dari oral ke IV, kita menggunakan rumus:

$$\text{Dosis IV} = \text{Dosis Oral} \times (F_{\text{oral}} / F_{\text{IV}})$$

Berikut ini adalah contoh jika kita isi nilai yang diketahui ke dalam rumus:

$$\text{Dosis IV} = 100 \text{ mg} \times (40\% / 100\%)$$

4. Langkah 4: Hitung Dosis IV yang Setara

$$\text{Dosis IV} = 100 \text{ mg} \times 0.4 = 40 \text{ mg}$$

Dengan demikian, dosis IV yang setara untuk mencapai efikasi yang sama dengan dosis oral 100 mg obat X adalah 40 mg.

Contoh di atas adalah ilustrasi sederhana tentang bagaimana menghitung perubahan dosis antara rute administrasi berdasarkan perbedaan bioavailabilitas. Penting untuk dicatat bahwa dalam praktek klinis, keputusan tentang penyesuaian dosis harus selalu berdasarkan bukti ilmiah yang solid, rekomendasi dari lembaga pengatur seperti FDA atau EMA, dan pertimbangan individual terhadap kondisi pasien. Selain itu, faktor-faktor lain seperti efek samping, interaksi obat, dan kondisi medis pasien harus dipertimbangkan sebelum membuat penyesuaian dosis.

Contoh lain, untuk mengilustrasikan perhitungan perubahan dosis dari oral ke injeksi intramuskular (IM), kita akan menggunakan obat hipotetis B. Obat ini memiliki bioavailabilitas oral (F_{oral}) sebesar 50% dan bioavailabilitas melalui rute injeksi intramuskular (F_{IM}) sebesar 80%. Misalkan dosis oral yang diberikan adalah 200 mg. Tujuan kita adalah untuk menentukan dosis setara yang diperlukan jika obat diberikan melalui injeksi IM. Secara lebih singkat, dapat kita hitung sebagai berikut:

1. Langkah 1: Menghitung Dosis yang Setara

Untuk mencapai konsentrasi serum yang sama melalui kedua rute, kita menggunakan rumus dasar untuk menyesuaikan

dosis berdasarkan perbedaan bioavailabilitas:

$$\text{Dosis IM} = \text{Dosis Oral} \times (F_{\text{oral}} / F_{\text{IM}})$$

Dengan $D_{\text{oral}} = 200 \text{ mg}$,

$F_{\text{oral}} = 0.50$, dan

$F_{\text{IM}} = 0.80$, kita substitusi nilai-nilai tersebut:

$$D_{\text{IM}} = 200 \times 0,50 / 0,80$$

2. Langkah 2: Penyesuaian Berdasarkan Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Dosis IM yang dihitung harus dipertimbangkan dalam konteks farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Farmakokinetik obat melalui rute IM mungkin berbeda dari rute oral karena perbedaan dalam laju penyerapan dan profil pelepasan obat. Misalnya, obat yang diberikan melalui IM mungkin diserap lebih lambat atau lebih cepat tergantung pada formulasi obat dan aliran darah di lokasi injeksi.

Farmakodinamik juga penting karena efek obat pada target biologis mungkin berbeda tergantung pada kecepatan dan pola pelepasan obat ke dalam sirkulasi sistemik. Perhitungan ini memberikan estimasi awal yang harus disesuaikan berdasarkan respons klinis pasien dan pemantauan terapeutik jika diperlukan. Sekarang, mari kita lakukan perhitungan untuk menentukan dosis IM yang setara.

Berdasarkan perhitungan tersebut, dosis setara yang diperlukan untuk injeksi intramuskular (IM) adalah 125 mg. Ini menunjukkan bahwa untuk mencapai konsentrasi serum yang sama dengan 200 mg obat yang diberikan secara oral (dengan bioavailabilitas 50%), dosis 125 mg diperlukan jika obat diberikan melalui rute IM dengan bioavailabilitas 80%.

Contoh ini menunjukkan pendekatan untuk menghitung perubahan dosis dari rute oral ke injeksi intramuskular dengan mempertimbangkan perbedaan dalam bioavailabilitas. Dalam prakteknya, keputusan tentang penyesuaian dosis harus selalu didasarkan pada pertimbangan klinis yang komprehensif, termasuk efikasi dan profil keamanan obat, serta karakteristik individu pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C. (2012) *Pharmaceutical calculations*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Buxton, I.L.O. & Benet, L.Z. (2023) Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. In: L.L. Brunton, B.A. Chabner, & B.C. Knollmann (eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th edition. New York, McGraw-Hill. p.
- Jones, D. (2013) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Action and Elimination. In: L. Brunton, B. Chabner, & B. Knollmann (eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition. New York, McGraw-Hill. p.
- Setiawati, A. (2016) Farmakokinetik Klinik. In: S. Gunawan (ed.). *Farmakologi dan Terapi*. 6th edition. Jakarta, FKUI. pp. 876-885.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. & Yu, A.B.C. (2012) *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 6th edition. New York, McGraw-Hill.
- Williams, D.A. & Lemke, T.L. (2014) *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 7th edition. Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Williams, J. (2022) Advantages and Disadvantages of Rectal and Vaginal Routes of Drug Administration. *Drug Delivery Perspectives*. 33 (4), 250-263.

BAB 16 | MENGHITUNG PERUBAHAN DOSIS SESUAI RUTE

Apt. Rahmadhani T Angganawati, M.Farm.Klin

A. Pendahuluan

Bagi tenaga kesehatan, mengevaluasi setiap obat yang diresepkan untuk setiap pasien adalah hal yang penting. Beberapa faktor harus dipertimbangkan seperti: rekomendasi dosis dari produsen dengan kondisi masing-masing pasien, obat lain yang mereka pakai, dan faktor tambahan lainnya yang mempengaruhi cara mekanisme kerja obat seperti adanya disfungsi organ. Beberapa faktor dari pasien seringkali mempengaruhi dosis obat dan dapat meningkatkan kemungkinan efek samping atau kegagalan pengobatan. Kondisi pasien yang dapat mempengaruhi pengobatan meliputi:

1. Usia
2. Berat Badan
3. Disfungsi organ

B. Penyesuaian Dosis Obat Pada Pasien Pediatri

Usia merupakan pengaruh utama terhadap disposisi obat. Dalam berbagai kajian pustaka disebutkan bahwa anak-anak tidak boleh diperlakukan sebagai miniatur orang dewasa. Perbedaan fisiologi tubuh akan mempengaruhi fase farmakokinetika obat di dalam tubuh. Terapi obat di pediatri berfokus pada perancangan dan persepahan rejimen dosis optimal untuk mengobati atau menyembuhkan penyakit pada pasien anak-anak termasuk bayi yang lahir setelah usia kehamilan 22 minggu (normalnya 38 hingga 40 minggu) hingga dewasa muda berusia 18 tahun (Burris *et al*, 2016). Proses

Absorbsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME) obat pada neonatus, bayi, dan anak-anak semuanya dipengaruhi oleh perubahan ukuran tubuh dan proses maturasi (Waalewijn *et al*, 2019). Faktor fisiologis pasien anak yang mempengaruhi profil farmakokinetiknya dideskripsikan pada tabel 1.

Tabel 16. 1. Faktor fisiologis pasien anak yang mempengaruhi profil farmakokinetiknya

Absorbsi	Distribusi	Metabolisme	Ekskresi
<ul style="list-style-type: none"> • pH lambung bayi netral saat lahir, tetapi turun menjadi 1-3 dalam waktu 24-48 jam setelah lahir. • Pada neonatus, waktu pengosongan lambung adalah lebih luas dibandingkan dengan orang dewasa. • Waktu transit di usus pada neonatus lebih pendek, karena motilitas usus dan gerak peristaltik masih terbatas • Sekresi empedu dan cairan pankreas masih terbatas 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Blood Brain Barrier</i> (BBB) belum terbentuk sempurna • Berbagai faktor mempengaruhi kadar PBP (<i>Plasma Binding Protein</i>) • Total cairan tubuh tinggi (80-90%) sehingga mempengaruhi volume distribusi obat 	Perbedaan kadar isoenzim sitokrom P450 (CYP450)	<ul style="list-style-type: none"> • Saat lahir, aliran darah ginjal hanya 5-6% dari curah jantung • 15-25% pada usia satu tahun dan mencapai nilai dewasa setelahnya berumur dua tahun.

Perubahan pH lambung akan berdampak pada kemampuan absorpsi obat. Absorpsi dan ketersediaan hayati obat-obat yang asam lemah yang diberikan secara oral (seperti fenitoin, asetaminofen, fenobarbital) dapat menurun pada anak usia kurang dari satu tahun. Ketersediaan hayati sediaan enteral fenitoin adalah 75% pada anak-anak kurang dari sebulan dan

anak-anak kurang dari setahun. Selama periode neonatal, waktu pengosongan lambung lebih lama dibandingkan dengan orang dewasa. Sehingga menyebabkan sebagian proses absorpsi dapat tertunda atau bahkan terjadi tidak sempurna pada pasien anak usia kurang dari sebulan. Dalam hal ini penggunaan obat-obat seperti fenobarbital, digoxin, amoxicillin, rifampisin dan sulfonamid pada pasien anak perlu dipantau mengingat proses absorpsinya yang dapat tertunda. Pada pasien anak, sekresi empedu dan cairan pankreas masih terbatas. Hal tersebut dapat mengakibatkan penyerapan vitamin yang larut dalam lemak (vitamin D dan E) berkurang (Bereda, G, 2022).

BBB pada neonatus masih belum sempurna, sehingga memungkinkan meningkatkan akses obat ke sistem saraf pusat. Dengan demikian resiko toksisitas meningkat. Dalam hal ini, memungkinkan peningkatan penetrasi obat-obat tertentu untuk mencapai konsentrasi yang lebih tinggi di otak. Umumnya, obat-obatan yang bersifat asam dapat berikatan dengan albumin, sedangkan obat dasar berikatan dengan globulin, glikoprotein $\alpha 1$ dan lipoprotein yang merupakan suatu PBP. Pada anak-anak, fraksi obat bebas umumnya, lebih tinggi. Hal tersebut dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti konsentrasi protein pengikat menurun, gangguan fisiologis dan patologis pada bilirubin, serta adanya sejumlah konsentrasi plasma asam lemak bebas di periode neonatal. Konsentrasi lemak non-esterifikasi dapat menurunkan pengikatan obat, dan juga meningkatkan kadar bilirubin yang secara kompetitif akan mengikat albumin (Bereda, G, 2022).

Dosis anak-anak tergantung pada usia, berat badan, status kesehatan, sistem pernapasan, dan tahap perkembangan sistem tubuh untuk metabolisme obat (enzim hati) dan eliminasi (ginjal). Perhitungan dosis sangat penting untuk mencapai hasil yang optimal. Rumus perhitungan dosis pediatrik bervariasi tergantung faktor-faktor seperti umur, berat badan, luas permukaan tubuh. Berbagai rumus perhitungan dosis dapat digunakan seperti rumus *Young* yang dapat diterapkan dengan jika berat badan pasien tidak diketahui. Menurut Bereda (2022),

untuk anak kurang dari satu tahun formula terbaik adalah Fried dan Clark. Secara klinis, telah banyak ilmuwan yang memberikan berbagai rumus perhitungan dosis obat untuk pasien anak, seperti Rumus Dilling, Rumus Crowling, dan rumus Webster yang berbasis usia pasien (Bereda, 2022).

C. Penyesuaian Dosis Obat Pada Pasien Geriatri

Mengoptimalkan terapi obat merupakan bagian penting dalam merawat pasien geriatri. Proses peresepan suatu obat merupakan hal yang kompleks dan mencakup: memilih obat sesuai indikasinya, menentukan dosis dan jadwal yang sesuai dengan status fisiologis pasien, memantau efektivitas dan toksisitas, memberikan edukasi kepada pasien tentang efek samping obat. Banyak obat perlu digunakan dengan hati-hati karena perubahan profil farmakokinetik (ADME) dan farmakodinamik (efek fisiologis obat) yang berkaitan dengan usia (Rochon, 2023). Hal tersebut merupakan dasar dari farmakoterapi pasien geriatri. Dampak perubahan fisiologi pasien geriatri terhadap profil farmakokinetika dapat dilihat pada tabel 2.

Peningkatan pH lambung dapat menurunkan penyerapan kalsium dan meningkatkan risiko sembelit. Oleh karena itu, pada geriatri suplementasi kalsium sebaiknya diberikan dalam bentuk garam kalsium (contoh: kalsium sitrat) yang lebih mudah larut dalam pH yang tidak terlalu asam. Contoh lain dari perubahan absorpsi dengan peningkatan pH lambung adalah terjadi efek pelepasan zat aktif yang lebih cepat untuk sediaan salut enterik. Hal tersebut dapat meningkatkan risiko efek samping gastrointestinal. Perlambatan motilitas gastrointestinal dapat memperlama pergerakan obat melalui lambung ke usus kecil. Untuk obat yang diserap di usus kecil bagian atas, seperti asetaminofen, motilitas gastrointestinal yang melambat dapat menunda penyerapan, onset obat, serta mengurangi konsentrasi kadar puncak dan efek farmakologisnya (Ruscin & Linnebur, 2022).

Tabel 16. 2. Faktor fisiologis pasien anak yang mempengaruhi profil farmakokinetiknya

Absorpsi	Distribusi	Metabolisme	Ekskresi
<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan luas permukaan tempat absorpsi (usus kecil) • Penurunan waktu pengosongan lambung • Peningkatan pH lambung 	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan rasio cairan tubuh • Penurunan kadar albumin • Peningkatan kadar glikoprotein $\alpha 1$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan aktivitas enzim CYP450 • Penurunan mekanisme glukuronidasi dan sulfasi 	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan klirens kreatinin • Penurunan laju filtrasi glomerulus

Obat-obat yang larut dalam lemak akan mengalami peningkatan volume distribusi sehingga berpotensi mengurangi efektivitas obat. Peningkatan volume distribusi juga berpotensi meningkatkan waktu paruh eliminasi (Burris *et al*, 2016; Ruscini & Linnebur, 2022). Selain itu, konsentrasi fraksi obat bebas akan meningkat untuk obat-obat yang memiliki afinitas tinggi terhadap protein plasma. Dibandingkan dengan kelompok usia yang lebih muda, subjek geriatri lebih rentan terhadap efek samping yang dimediasi obat karena berkurangnya aktivitas koenzim sitokrom P450 dan mekanisme glukuronidasi/sulfasi (Burris, *et al*, 2016; Bhaskar *et al*, 2022). Berkurangnya aktivitas CYP 450 menyebabkan penurunan metabolisme hepatis sehingga dapat meningkatkan kadar zat aktif di dalam darah yang beresiko meningkatkan toksisitas obat. Penurunan laju filtrasi glomerulus dan klirens kreatinin menyebabkan penurunan eliminasi obat, sehingga untuk beberapa jenis obat diperlukan penurunan dosis (Burris, *et al*, 2016; Bhaskar *et al*, 2022).

Tabel 16. 3. Perubahan profil farmakokinetika obat fase eliminasi

(Ruscin & Linnebur, 2022)

Kelas terapi	Penurunan metabolisme hepatic	Penurunan ekskresi di ginjal
Analgsik/antiinflamasi	Diklofenak Ibuprofen Naproksen Morfin	Morfin Oksikodon
Antidiabetes	-	Glimepirid Gliburid Metformin Sitagliptin
Antimikroba	-	Amikasin Gentamisin Streptomisin Tobramisin Siprofloksasin Levofloksasin Nitrofurantoin Trimetoprim
Obat-obat kardiovaskular	Amlodipin Nifedipin Verapamil Diltiazem Propranolol Quinidin Warfarin	Captopril Enalapril Lisinopril Digoksin Apixaban Rivaroxaban Enoxaparin Heparin
Diuretik	-	Amilorid Furosemid Hidroklorotiazid Spironolakton
Obat-obat psikoaktif	Alprazolam Diazepam Nortriptilin Imipramin	Risperidon

D. Penyesuaian Dosis Pada Pasien Dengan Disfungsi Organ

Disfungsi organ atau kegagalan fungsi organ merupakan situasi yang mana organ tertentu kehilangan kemampuannya untuk menjalankan fungsi yang diinginkan. Kesalahan dosis obat sering dijumpai pada pasien dengan kegagalan sistem organ, sehingga menimbulkan efek samping. Dosis obat atau regimen dosis perlu diubah berdasarkan kondisi tubuh. Penyesuaian dosis merupakan hal yang penting jika terjadi kegagalan sistem organ. Pengurangan dosis atau perpanjangan interval pemberian dosis dilakukan untuk menjaga kesesuaian dosis (Choudhary et al, 2021). Berbagai kondisi patologis mengharuskan penyesuaian dosis obat dengan tujuan untuk meningkatkan efektivitas obat dan/atau untuk menurunkan resiko toksisitasnya. Dua contoh kondisi disfungsi organ yang sangat berpengaruh terhadap kadar zat aktif di dalam tubuh adalah disfungsi organ hepar dan ginjal.

1. Penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan hepar

Hepar adalah bagian penting dari tubuh manusia yang berperan penting dalam metabolisme dan eliminasi berbagai obat (Ueno dan Komatsu, 2017). Penyesuaian dosis pada pasien dengan disfungsi hati adalah hal yang penting untuk dilakukan, karena pada pasien dengan disfungsi hati akan ada lebih banyak obat yang akan terakumulasi berlebihan dalam tubuh. Hal tersebut mungkin disebabkan karena metabolit obat aktif tidak dapat dinonaktifkan melalui jalur biotransformasi di hepar sehingga dapat menyebabkan masalah serius yang merugikan (Almazroo dkk., 2017). Beberapa jenis obat yang perlu penyesuaian pada pasien dengan gangguan hepar termuat dalam tabel 3.

2. Penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal

Efek dari banyak obat dapat berubah pada gangguan ginjal terutama bila suatu obat dieliminasi melalui ginjal. Dosis obat harus diubah pada penyakit ginjal sesuai dengan perkiraan penurunan klirens obat. Beberapa faktor pasien juga mempengaruhi keputusan penyesuaian dosis obat, seperti derajat keparahan penyakit ginjal. Ada beberapa

faktor obat yang perlu dipertimbangkan untuk menyesuaikan dosis termasuk ekskresi obat dan indeks terapeutik. Estimasi fungsi ginjal sangat membantu dalam menentukan dosis obat yang diekskresi melalui ginjal. Peningkatan klirens obat menyebabkan konsentrasi obat menurun. Penurunan klirens obat menyebabkan konsentrasi obat meningkat, sehingga efek obat bisa meningkat pula. Untuk menghindari bahaya, dosis obat harus dikurangi pada pasien dengan penyakit ginjal (Kyriakopoulos & Gupta, 2023).

Pada pasien dengan gangguan ginjal, dosis obat yang dieliminasi melalui ginjal harus disesuaikan berdasarkan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pasien. Dalam perhitungan LFG dapat digunakan persamaan Cockcroft-Gault, MDRD (*Modification Diet in Renal Disease*), atau CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaborative*) (Kyriakopoulos & Gupta, 2023).

Persamaan Cockcroft-Gault	$\frac{(140 - \text{usia}) - BB}{72 \times \text{SrCr}} \times F$
------------------------------	---

Usia = dalam satuan tahun

BB = dalam satuan kg

SrCr = Kadar Serum Kreatinin

F = 1 (jika laki-laki)

F = 0,85 (jika perempuan)

MDRD	$LFG = 186 \times \left(\frac{SrCr}{88,4} \right) \times usia$ $LFG = 186 \times \left(\frac{SrCr}{88,4} \right) \times usia \times F \times R$
------	---

Usia = dalam satuan tahun

SrCr = Kadar Serum Kreatinin

F = 1 (jika laki-laki)

F = 0,742 (jika perempuan)

R = 1,21 (ras kulit hitam)

(Kyriakopoulos & Gupta, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. (2017). Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis* 21:1-20
- Bereda G. Pediatrics: pharmacokinetics and dose calculation. *J Pediatr Neonatal Care*. 2022;12(2):96–102. DOI: 10.15406/jpnc.2022.1
- Bhaskar, M, Telessy IS, & Buttar, HS. (2022). *Biomedical Translational Research*. Singapore: Springer Nature Singapore.
- Burris, JF, Tortorici, MA, Mandic, M, Neely, M, & Reed, MF (2016). Dosage Adjustments Related to Young or Old Age and Organ Impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56(12)
- Kyriakopoulos, C & Gupta, V. (2023). Renal Failure Drug Dose Adjustment. USA: NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560512/> diakses tanggal 24 Februari 2024
- Ruscini JM, & Linnebur, SA. (2022). Pharmacokinetics in Older Adults. USA: Merck & Co. <https://www.msdmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-older-adults/pharmacokinetics-in-older-adults> diakses tanggal 24 Februari 2024
- Ueno T, & Komatsu M. (2017) Autophagy in the liver: functions in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14:170-184
- Waalewijn, H, Turkova, Anna, Rakhmanina, Natella, Cressey, Tim R. & Penazzato, Martina *et al.* (2019) Optimizing Pediatric Dosing Recommendations and Treatment Management of Antiretroviral Drugs Using Therapeutic Drug Monitoring Data in Children Living With HIV. *Therapeutic Drug Monitoring* 41(4):p 431-443, August 2019. | DOI: 10.1097/FTD.0000000000000637

BIODATA PENULIS



Salman, S.Si, M.Farm dilahirkan di Kota Lhokseumawe Provinsi Aceh, 9 April 1985. Pendidikan sarjana S-1 diperoleh pada Jurusan Kimia Fakultas MIPA, Universitas Syiah Kuala. Kemudian melanjutkan pendidikan S2 di Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, dengan bidang peminatan Sains dan Teknologi Farmasi. Saat ini penulis mengabdikan diri sebagai dosen di Universitas Tjut Nyak Dhien Medan, dan mendapat amanah jabatan sebagai Wakil Rektor II, disela-sela kesibukan sebagai dosen, penulis juga disibukkan menjadi editor di beberapa jurnal, penulis juga disibukkan dengan kegiatan sebagai peneliti independen dan juga konsultan formulasi untuk produk obat herbal, kosmetik dan makanan. Penulis memfokuskan riset di bidang *polymeric drug delivery system* terutama untuk *hydrocolloid polymer* dan *Naturapolyceutics*. Beberapa artikel penelitian telah diterbitkan pada jurnal internasional terindeks Scopus dan jurnal nasional.



apt. Firawati, S.Si.,M.Si. kelahiran 19 Desember 1986 di Ujung Pandang, bersuku Makassar, merupakan dosen di Universitas Indonesia Timur sekaligus apoteker di RSIA Catherine Booth Makassar. Profesi ganda yang ditekuni ini membuatnya selalu semangat dalam berkarya dan berbakti untuk kesehatan di Indonesia.



apt. Deni Setiawan, M.Clin.Pharm lahir di Batulicin, pada 5 Desember 1991. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Gadjah Mada. Pria yang kerap disapa Deni ini adalah anak dari pasangan Marhani Aspul (ayah) dan Sugiatri (ibu). **Deni Setiawan** telah tercatat sebagai salah satu dosen di Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Lambung Mangkurat. Ia telah menulis beberapa buku dalam Ilmu Farmasi dan mempublikasikan beberapa jurnal penelitian yang berkaitan dengan obat-obatan.



Nuradi, S.Si., M.Kes. lahir di Bilokka Sidrap, pada Tanggal 1 Oktober 1967. Lulusan Universitas Airlangga (UNAIR) Tahun 2003. Laki-laki yang kerap disapa Adi ini adalah anak dari pasangan Ahmad Dahlan (ayah) dan IMattauwape (ibu). Dosen Poltekkes Kemenkes Makassar pada Jurusan Teknologi Laboratorium Medis.



apt. Muzayyidah, S. Farm., M. Si. lahir di Kota Palu pada 14 Agustus 1990, ia adalah anak bungsu dari dua bersaudara, buah dari pasangan H. Abd. Rahim, HS (alm.) dan Hj. Murhani Djufri. Idha panggilan akrabnya, terlahir dalam keluarga akademisi. Ayahnya seorang dosen di salah satu PTAIN di Makassar, sedangkan ibunya adalah seorang guru di madrasah tsanawiyah. Ia memulai pendidikan dasarnya di SDN Inpres Bumi Bahari dan melanjutkannya di SMP Al Azhar Kota Palu. Selepas lulus SMP pada 2005, ia hijrah ke Kota Makassar dan menyelesaikan pendidikannya di MAN 2 Makassar. Berasal dari keluarga yang menjunjung tinggi ilmu pengetahuan, ia pun meneruskan pendidikan dengan berkuliah di Program Studi Farmasi UIN Alauddin Makassar dan berhasil meraih gelar sebagai sarjana dengan predikat IPK tertinggi saat itu. Tak berhenti sampai disitu, setelah sarjana diraih, ia memutuskan untuk mengambil kuliah profesi apoteker di Universitas Hasanuddin. Pada 2014, setelah menyangang apoteker, ia mencoba berbagai pengalaman kerja di ranah pelayanan kefarmasian seperti apotek, klinik, hingga rumah sakit. Wanita yang hobby membaca ini kemudian memutuskan menempuh pendidikan lagi pada 2017-2019 dengan mengambil magister konsentrasi Farmasi Klinik di Universitas Hasanuddin. Saat ini, ia aktif sebagai dosen di Program Studi S1 Farmasi Universitas Megarezky.



Samsidar Usman, S.Farm., M.Kes.

Seorang Perempuan yang lahir di Makassar, pada tanggal 27 Juli 1982. Sebagai Lulusan Magister Biomedik-Farmakologi tercatat di Universitas Hasanuddin tahun 2009. Saat ini merupakan Dosen aktif yang mendedikasikan dirinya dalam dunia pendidikan di Universitas Indonesia Timur sejak tahun 2010. Mengampu beberapa mata kuliah, diantaranya Farmakokinetik, Dasar-Dasar Imunologi, Biosintesis Antibiotik, Toksikologi, Biofarmaseutika, Patofisiologi dan Farmakoterapi Kardiovaskuler dan Respirasi. Aktif Menulis artikel pada jurnal terakreditasi SINTA.



Prof. Dr. Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO.,

lahir di Surabaya, pada 1 April 1973. Wanita yang kerap disapa Rima ini merupakan seorang istri dan ibu dari 2 putra. Sosok ini tercatat sebagai dosen Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah Surabaya, anggota Departemen Biologi Oral yang mengampu minat Ilmu Farmakologi.



dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK. Lahir di Bandung,

pada tanggal 21 Juli 1974. Dosen di FK UKI sejak tahun 2018. Ketua Tim PPRA dan KFT di RS Swasta di Jawa Barat. Lulusan dokter (S1) FK UKI, Lulusan Spesialis Farmakologi Klinik (Sp. FK) FK UI. Anak dari pasangan Drs. Partogi L. Tobing (Ayah, Alm) dan Sjahwinar Arbain (Ibu, Alm), Rony saragih (Suami, Alm), dan memiliki 2 anak. Aktif berpartisipasi dalam kegiatan sosial di bidang kesehatan di lingkungan gereja dan masyarakat.



apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si lahir di Padangsidempuan, pada 4 April 1989. Lulusan Universitas Sumatera Utara. Penulis adalah anak dari pasangan Edy Chaniago (ayah) dan Mardiani Sikumbang (ibu). Saat ini penulis sebagai dosen S1 Farmasi di Institut Kesehatan Helvetia Medan.



Girly Risma Firsty, M.Farm lahir di Tegal, pada 13 Juni 1998. Anak pertama dari tiga bersaudara dari Ayah bernama Bapak Dr. Suriswo, M.Pd dan Ibu Rochikmah, S.Pd.SD. Menyelesaikan gelar Sarjana Farmasi di STIKes Bhakti Mandala Husada Slawi Tahun 2020, lulusan Magister Farmasi di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta (UAD) Tahun 2023. Sekarang menjadi dosen tetap di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Bhakti Mandala Husada Slawi.



Deniyati S.Farm., M.Si, lahir di Palama Donggo, pada 10 Desember 1992. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin. Wanita yang kerap disapa Yati ini adalah anak dari pasangan H. Ibrahim Bin Usman (ayah) dan Aminah Binti Ahmad (ibu). **Deniyati** bukanlah orang baru di dunia literasi. Ia aktif dalam menulis jurnal, menulis buku ajar dan *book chapter*. Ia juga merupakan seorang Dosen Pengampu Mata Kuliah Farmakologi dan Biofarmasetika. Dalam waktu kurang dari 6 bulan pada tahun 2023, Yati berhasil menulis 13 buku.



apt. Fika Nuzul Ramadhani, M.Sc. Lahir di Manokwari, pada 3 April 1991. Penulis merupakan dosen Jurusan Farmasi Fakultas Olahraga dan Kesehatan Universitas Negeri Gorontalo. Penulis menempuh pendidikan S1 di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta (2008-2012) serta mengambil program *double degree* untuk program Profesi Apoteker dan Magister Farmasi (2012- 2014) pada universitas yang sama. Penulis terdaftar sebagai anggota Ikatan Apoteker Indonesia sejak tahun 2014



apt. Monik Krisnawati, M.Sc. lahir di Bantul, pada 11 Maret 1984. Penulis tercatat sebagai lulusan Universitas Gadjah Mada. Penulis juga memiliki pengalaman pendidikan di lingkungan TNI AU yakni Pendidikan kualifikasi khusus kesehatan penerbangan. Wanita yang kerap disapa Monik ini adalah anak tunggal dari pasangan Drs. Wardo (ayah) dan Almarhumah Dwi Anggonowati (ibu). Penulis adalah dosen tetap Program Studi D3 Farmasi Politeknik Kesehatan TNI AU Adisutjipto.

Buku Kesehatan Penerbangan merupakan karya perdana penulis dengan beberapa dosen Politeknik Kesehatan TNI AU Adisutjipto. Buku tersebut merupakan salah satu buku referensi kesehatan, utamanya tentang Kesehatan Penerbangan. Buku Farmakognosi: Menelusuri Obat dari Alam, Mikrobiologi dan Virologi merupakan buku ajar lain hasil tulisan penulis. Buku Farmakokinetika ini merupakan karya keempat penulis.



apt. Nidaul Hasanah, M. Clin. Pharm., lahir di Rumbai (Pekanbaru), 13 Januari 1983, merupakan anak terakhir dari pasangan Anwar Umar (Ayah) dan Leily Syofyan (Ibu). Penulis tercatat sebagai Apoteker Klinis lulusan Universitas Gadjah Mada, D.I. Yogyakarta. Sebagai seorang praktisi,

sehari-harinya penulis bertugas memberi asuhan kefarmasian di RRI ICU, dan RRI Neurologi RSUD Indrasari, Rengat – Riau. Selain itu, penulis juga aktif mengajar di Program S1-Farmasi STIKes Har-Kausyar – Rengat, mengampu beberapa mata kuliah dari berbagai bidang peminatan farmasi, seperti bidang farmakologi, bidang farmakoterapi terapan dan bidang farmasetika.



dr. Rozi Abdullah, MARS, SpFK lahir di Padang Laweh, 15 Maret 1986. dr. Rozi tercatat sebagai lulusan S1 - Pendidikan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Sumatera Barat. dr. Rozi menyelesaikan pendidikan Magister Administrasi Rumah Sakit di Universitas Respati Indonesia pada tahun 2023, dan pendidikan spesialis Farmakologi Klinik pada awal tahun 2024. dr. Rozi merupakan anak kelima dari Bapak Jamuar Khati Majo Endah dan Ibu Jasmanidar, dan telah menikah dan memiliki 5 orang anak bersama dr. Fika Tri Anggraini, M.Sc, PhD. dr. Rozi merupakan Staff Pengajar di Departemen Farmakologi dan Terapeutika Universitas Andalas. dr. Rozi pernah menulis book chapter nasional dengan topik "Perhitungan Dosis". Penelitian dr. Rozi terkait analisis evaluasi kualitatif dan kuantitatif penggunaan antibiotik empiris di ruang rawat intensif RSCM.



apt. Rahmadhani Tyas Angganawati, M.Farm.Klin, lahir di Solo tahun 1993. Penulis menyelesaikan pendidikan sekolah dasar dan sekolah menengah di kota Solo. Pada tahun 2014, penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Muhammadiyah Surakarta. Kemudian melanjutkan studi Profesi Apoteker pada institusi yang sama. Pada tahun 2016, penulis melanjutkan pendidikan S2 Farmasi Klinik di Universitas Airlangga Surabaya selama 2 tahun. Berlatar Belakang dari keluarga Guru, penulis sangat mencintai dunia pendidikan. Karena kecintaannya terhadap

dunia pendidikan, penulis memilih untuk mengabdikan diri sebagai Dosen. Penulis aktif dalam mengajar dan pernah mengabdikan pada beberapa institusi perguruan tinggi farmasi, diantaranya Fakultas Farmasi UMS (2014-2016), Prodi D3 Farmasi Politeknik Indonusa Surakarta (2019-2020), Prodi S1 Farmasi STIKes Bogor Husada (2021-sekarang).