

PENDAHULUAN

Timbulnya efek farmakologik suatu obat ditentukan antara lain oleh besarnya kadar obat aktif yang mencapai reseptor (titik tangkap). Beberapa diantara obat-obatan, respon farmakologik ini ada yang dikaitkan dengan kadar obat tersebut dalam darah. Dengan demikian pada pemberian obat secara ekstravaskuler, maka kecepatan dan banyaknya obat yang dapat memasuki sirkulasi sistemik akan sangat menentukan mulai bekerjanya suatu obat dan intensitas efek farmakologiknya (1).

Dari beberapa obat yang telah dilaporkan, terdapat korelasi yang baik antara kadar obat dalam serum dan respon klinik yang diterima penderita, antara lain adalah Digoksin (2). Digoksin merupakan obat dengan "margin of safety" sempit (3), dengan kadar terapeutik dalam serum 0,5 - 2,5 ng/ml, reaksi toksik terjadi bila kadar Digoksin dalam serum > 3 ng/ml (3), selain itu Digoksin dipakai untuk pengobatan dengan masa kerja relatif agak lama.

Telah dilaporkan oleh Lindenbaum dan kawan-kawan (4,5) tentang perbedaan bioavailabilitas tablet Digoksin dari pabrik-pabrik yang berbeda dan bahkan dari batch yang berbeda pada pabrik yang sama. Peneliti lain telah melaporkan bahwa absorpsi Digoksin dalam tablet tidak sempurna, yaitu bervariasi antara 20 - 75% (6,7,8,9,10,11). Selama ini belum pernah dilaporkan bahwa penyebab perbedaan absorpsi karena perbedaan formulasi

tablet, akan tetapi diduga karena sifat dari Digoksin itu sendiri yang sukar larut.

Bioavailabilitas obat merupakan faktor yang penting untuk obat-obat yang diperlukan pada pemakaian kronik dalam usaha untuk mempertahankan absorpsi yang stabil.

Banyaknya laporan tentang variasi yang besar dari absorpsi Digoksin (4,5,6,7,8,9,10,11), menimbulkan gagasan untuk dirancang obat baru yang mempunyai absorpsi lebih baik antara lain adalah β Metil Digoksin (BMD) dan Asetil Digoksin (13).

β - Metil Digoksin (BMD) merupakan turunan semi sintetik Digoksin yang dihasilkan dari metilasi pada gugus hidroksil dari atom C₄ gugus digitoksose terminal. Modifikasi ini menyebabkan BMD diabsorpsi lebih baik dalam tubuh. Ada beberapa kemungkinan yang menyebabkan BMD mempunyai sifat yang lebih baik daripada Digoksin antara lain kelarutan BMD (46mg/100 ml pada pH 7,5, 22^o C) yang lebih besar dibandingkan Digoksin (4 mg/100 ml), sehingga laju pelarutannya relatif lebih besar. Selain itu koefisien partisi dalam lemak BMD (85,1) juga lebih besar daripada Digoksin (9,4), yang menyebabkan BMD lebih mudah menembus lapisan lemak pada dinding saluran cerna (13).

Oleh karena itu dengan dikembangkannya turunan semi sintetik Digoksin tersebut diharapkan absorpsinya lebih sempurna sehingga kadar terapeutik dalam serum dapat konstan.

Penelitian bioavailabilitas obat dengan "margin of

safety" sempit, menurut FDA adalah merupakan keharusan untuk dilaporkan datanya sebagai syarat mutu obat (14). Tablet BMD dan Tablet Digoksin sebagai produk yang telah dibuat di Indonesia atas ijin pabrik asalnya, seharusnya pula dilakukan uji bioavailabilitas pada orang Indonesia oleh pabrik yang bersangkutan. Agaknya hal ini belum pernah dilakukan disini. Oleh karena itu pada penelitian ini bertujuan untuk melakukan uji bioavailabilitas Tablet BMD dibandingkan dengan Tablet Digoksin sebagai obat yang lebih dahulu beredar dan digunakan di Indonesia, pada subyek normal dengan pemakaian oral tablet dosis tunggal. Apabila bioavailabilitas Tablet BMD lebih baik daripada Tablet Digoksin, dengan laju absorpsi yang lebih cepat dan absorpsi yang konsisten maka diharapkan dengan Tablet BMD ini dapat diatasi masalah tidak konsistensinya bioavailabilitas Tablet Digoksin. Dari data bioavailabilitas ini dapat pula digunakan untuk memprediksi kadar tunak yang akan terjadi dari obat tersebut pada penggunaan dosis ganda, sehingga sedikit banyak akan memberikan gambaran dosis ganda pada terapi.

Analisis kadar obat dalam serum dilakukan dengan metode Radioimmunoassay (RIA) dengan menggunakan "tracer" Iodine (I^{125}) dan cacahan ditentukan dengan alat pencacah gamma (15,16,17,18).