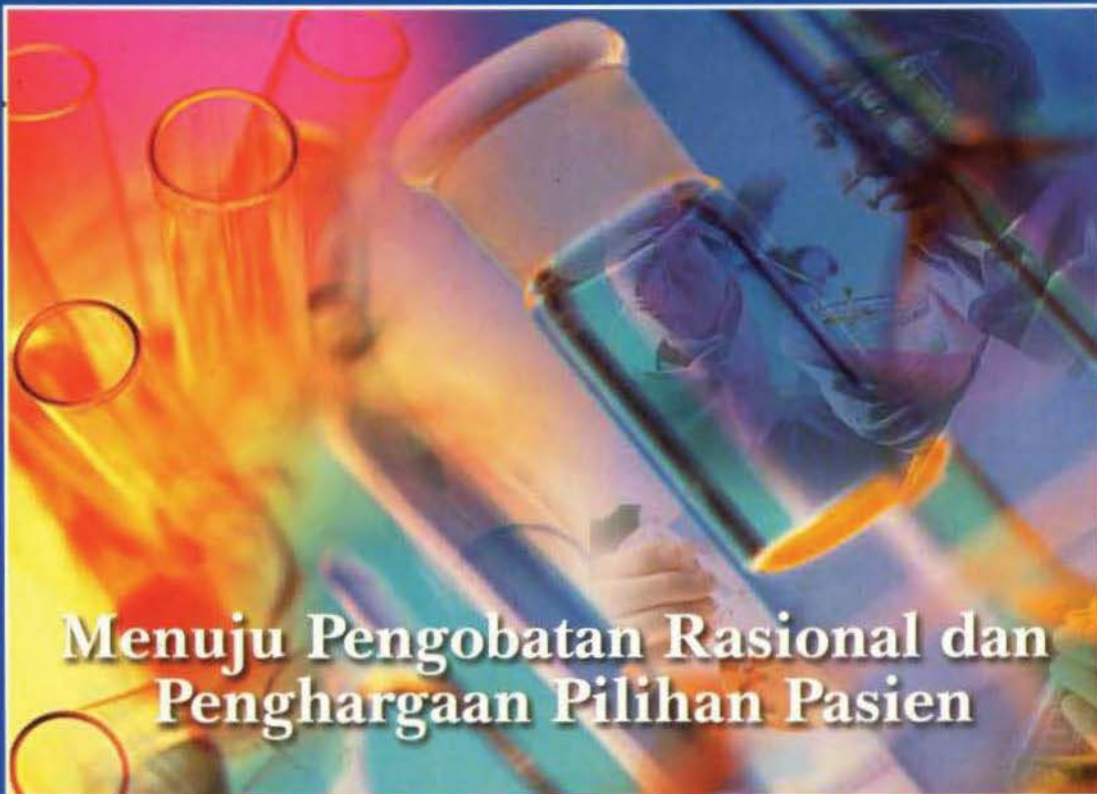




FARMASI KLINIS

(CLINICAL PHARMACY)



Menuju Pengobatan Rasional dan
Penghargaan Pilihan Pasien

Editor:

**Mohamed Aslam
Chik Kaw Tan
Adji Prayitno**

FARMASI KLINIS
(CLINICAL PHARMACY)

**Menuju Pengobatan Rasional dan
Penghargaan Pilihan Pasien**

**FARMASI KLINIS
(CLINICAL PHARMACY)
Menuju Pengobatan Rasional dan
Penghargaan Pilihan Pasien**

© 2003 UNIVERSITAS SURABAYA
Hak Cipta dilindungi oleh Undang-Undang
Diterbitkan pertama kali oleh:
Penerbit PT Elex Media Komputindo
Kelompok Gramedia - Jakarta
Anggota IKAPI, Jakarta

234030149
ISBN: 979-20-4089-7

Dilarang mengutip, memperbanyak, dan menerjemahkan sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Dicetak oleh Percetakan PT Gramedia, Jakarta
Isi di luar tanggung jawab percetakan.

DAFTAR ISI

Daftar Isi	v
Sambutan	ix
• Rektor Universitas Surabaya	ix
• Direktur Bina Farmasi Komunitas dan Klinis Departemen Kesehatan Republik Indonesia	xi
• Ketua Umum BPP ISFI	xiii
Kata Pengantar	xv
Ucapan terima kasih	xvii
Kontributor	xix

BAGIAN 1 PRATEK FARMASI KLINIS

Bab 1 Perkembangan Farmasi Klinis	3
<i>CK Tan, A. Prayitno</i>	
Bab 2 Pelaksanaan Pelayanan Farmasi Klinis	15
<i>CK Tan, Ahaditomo, A Prayitno</i>	
Bab 3 Etika dan Standar dalam Farmasi Klinis	27
<i>CK Tan, M. Aslam</i>	

BAGIAN 2 PEMANTAUAN PERESEPAN

Bab 4 Lembar Pemberian Obat Pasien Rawat Inap	43
<i>SJ Fradgley, CK Tan</i>	
Bab 5 Pemantauan Resep dan Pasien	55
<i>RL Kenward</i>	
Bab 6 Farmakokinetika Klinis	73
<i>N Parfati, FH Budisutio</i>	

Bab 7 Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki	101
<i>M Prest, FC Kristianto, CK Tan</i>	

Bab 8 Interaksi Obat	119
<i>SJ Fradgley</i>	

BAGIAN 3 PEMANTAUAN KELOMPOK PASIEN

Bab 9 Penggunaan Obat pada Gagal Ginjal	137
<i>RL Kenward, CK Tan</i>	

Bab 10 Penggunaan Obat pada Gangguan Hati	155
<i>RL Kenward, CK Tan</i>	

Bab 11 Penggunaan Obat dalam Masa Kehamilan dan Menyusui	177
<i>M Prest, CK Tan</i>	

Bab 12 Penggunaan Obat pada Anak-anak	191
<i>M Prest</i>	

Bab 13 Penggunaan Obat pada Lanjut Usia	203
<i>M Prest</i>	

BAGIAN 4 ASPEK KEFARMASIAN DAN LABORATORIUM

Bab 14 Nutrisi Parenteral Pada Orang Dewasa	219
<i>AG Eggleton, CK Tan, M Aslam</i>	

Bab 15 Terapi Parenteral	243
<i>DK Scott</i>	

BAGIAN 5 PENGOBATAN BERBASIS BUKTI (EVIDENCE-BASED MEDICINE)

Bab 16 Pengobatan Berbasis Bukti dalam Farmasi Klinis	275
<i>PJ Wiffen</i>	

Bab 17 Layanan Informasi Obat	293
<i>FC Kristianto</i>	

Bab 18 Penyusunan dan Pengembangan Formularium	311
<i>DK Scott, A Prayitno</i>	

Bab 19 Terapi Antibiotik	321
<i>R. Juwono, A. Prayitno</i>	

BAGIAN 6 PEDOMAN KLINIS

Bab 20 Pedoman Klinis	335
<i>CK Tan, M Aslam</i>	

BAGIAN 7 APPENDIKS

Appendiks 1 Singkatan dan Terminologi medis	359
<i>R. Juwono, CK Tan, Gunawan K</i>	

Appendiks 2 PIOLK Universitas Surabaya	373
<i>A Prayitno, CK Tan</i>	

Appendiks 3 Lampiran Bab 4	379
---	------------

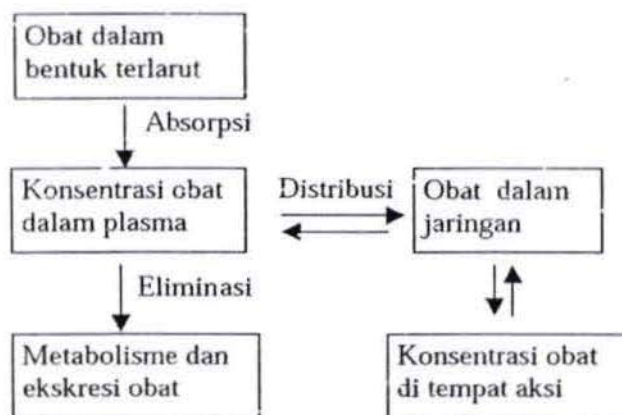
Indeks	393
---------------------	------------

Hal penting

- Parameter-parameter farmakokinetika mempengaruhi konsentrasi obat dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya juga konsentrasi obat yang dapat mencapai tempat aksi.
- Farmakokinetika klinis menggunakan pendekatan matematika untuk mengoptimalkan pemberian obat dengan memperkirakan konsentrasi obat dalam darah, terutama untuk terapi obat-obat yang rentang terapinya sempit sehingga dapat dihindari terjadinya toksisitas dan dapat ditentukan apakah dosis obat yang diberikan tersebut rasional ataukah perlu dilakukan intervensi lebih lanjut.
- Absorpsi obat adalah proses senyawa obat dipindahkan dari tempat absorpsinya ke sirkulasi sistemik. Proses ini tergantung pada tempat absorpsi itu sendiri, sirkulasi darah di tempat absorpsi dan sifat fisikokimia obat.
- Jantung, hati, ginjal, otak, dan organ-organ yang perfusinya baik menerima sebagian besar obat dalam beberapa menit pertama sesudah absorpsi. Pengiriman obat ke dalam otot, organ-organ dalam, kulit dan lemak lebih lambat, dan pada jaringan-jaringan ini dibutuhkan beberapa menit hingga beberapa jam sebelum tercapai konsentrasi tunak.
- Metabolisme adalah keseluruhan reaksi kimia biotransformasi senyawa endogen maupun senyawa eksogen.
- Ekskresi obat adalah eliminasi terakhir sirkulasi sistemik dalam tubuh melalui ginjal bersama urine, melalui empedu dan air liur ke dalam usus bersama tinja, melalui keringat, melalui kulit, dan melalui air susu ibu.
- Tiga parameter farmakokinetika yang paling penting adalah klirens, suatu ukuran kemampuan tubuh untuk mengeliminasi obat; volume distribusi, suatu ukuran volume dalam tubuh yang mengandung obat; dan ketersediaan hayati, fraksi dosis obat yang terabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik. Parameter farmakokinetika yang juga penting yaitu kecepatan ketersediaan dan distribusi obat dalam tubuh.

PENDAHULUAN

Disiplin farmakokinetika klinis pertama kali diperkenalkan pada tahun 1920 oleh Torsten Tiorell. Sedangkan istilah farmakokinetik pertama digunakan lebih dari 30 tahun yang lalu. Farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari perjalanan obat di dalam tubuh, mulai dari absorpsi, distribusi obat ke seluruh tubuh, dan eliminasi melalui proses metabolisme dan atau ekskresi (gambar 6.1).

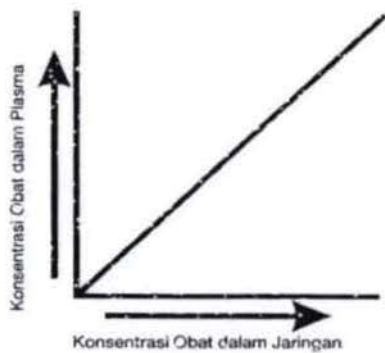


Gambar 6.1 Diagram farmakokinetika

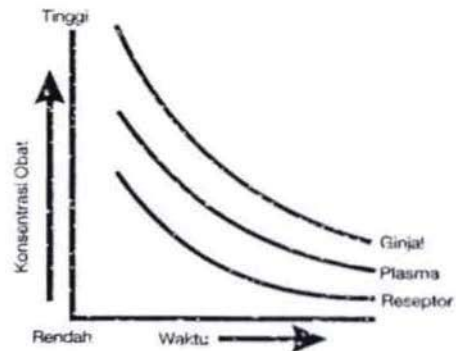
Hipotesis dasar farmakokinetika klinis adalah mengetahui hubungan antara efek farmakologis atau respons toksik dengan konsentrasi obat yang dicapai pada sirkulasi sistemik.

Pada prinsipnya penerapan farmakokinetik klinis bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapi atau menurunkan efek samping dan toksisitas obat pada pasien. Efek obat selalu dihubungkan dengan konsentrasi obat pada tempat aksinya atau reseptornya. Sedangkan tempat aksi obat dapat berada secara luas di dalam tubuh, misalnya di jaringan; oleh karena itu tidak mungkin mengukur langsung konsentrasi obat dalam jaringan. Pengukuran konsentrasi obat dalam plasma, urine, saliva, dan cairan tubuh yang mudah pengambilannya, diupayakan untuk menggambarkan prediksi hubungan antara konsentrasi obat dalam plasma dengan konsentrasi obat pada tempat aksinya (gambar 6.2 dan 6.3).

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



Gambar 6.2 Hubungan antara konsentrasi obat dalam jaringan dan plasma



Gambar 6.3 Konsentrasi obat terhadap waktu

Di dalam praktek, farmakokinetika membuat kemungkinan-kemungkinan model yang cocok untuk suatu obat setelah obat diberikan kepada pasien. Ada dua model farmakokinetika obat dalam tubuh yaitu model kompartemental dan model non kompartemental/ fisiologis/ aliran dan pada umumnya obat-obat cocok dengan model kompartemental. Pendekatan matematika digunakan dalam proses perjalanan obat dalam tubuh dengan suatu model kompartemental/ non kompartemental obat yang dipakai untuk menghitung besarnya parameter farmakokinetika dan ketersediaan hayati obat, sehingga dapat memprediksikan konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu. Selanjutnya efektivitas terapi suatu obat dapat dicapai dengan mengetahui parameter kinetika obat dan karakter respons farmakologisnya sebelum memprediksi respons dari aturan dosis obat pada pasien.

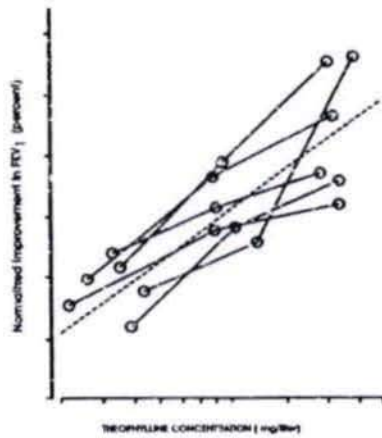
Teofilin adalah salah satu contoh obat yang dapat menjelaskan dengan baik hubungan antara farmakokinetika dan farmakodinamikanya. Apabila teofilin diberikan kepada sejumlah pasien dengan aturan dosis tertentu, konsentrasi obat dalam plasma yang dicapai mempunyai variasi yang luas antar pasien dan dari kenyataan ini yang lebih penting adalah apakah perubahan konsentrasi obat dalam plasma cukup bermakna dengan perubahan respons obat (gambar 6.4).

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

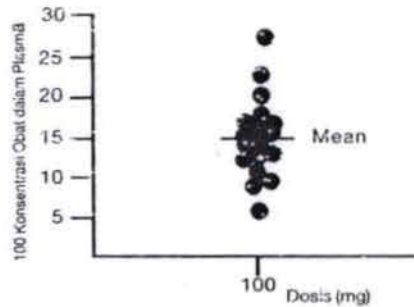
Beberapa faktor dapat menyebabkan variabilitas tercapainya konsentrasi obat dalam plasma yang berakibat pada variabilitas respons farmakologisnya:

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

Dari hasil pengukuran konsentrasi obat dalam plasma pada sejumlah pasien didapatkan konsentrasi obat dalam plasma tinggi pada pemberian dosis yang sama. Variabilitas tersebut disebabkan karena faktor ADME (gambar 6.5).



Gambar 6.4 Hubungan antara konsentrasi teofilin plasma dan perubahan *Forced expiratory volume* (FEV)



Gambar 6.5 Hubungan antara dosis dengan konsentrasi obat dalam plasma

Status penyakit (kegagalan ginjal, hati dll) sehingga klirens menjadi kecil mengakibatkan dosis dan atau interval waktu pemberian harus disesuaikan (tabel 6.1). Kondisi pasien (kegemukan, penuaan, pembengkakan, dll) juga dapat mempengaruhi aturan dosis secara individual.

Berdasarkan uraian di atas, penggunaan farmakokinetika untuk menegakkan aturan dosis dengan mengetahui status penyakit, status penderita serta hubungan antara efek terapi dan konsentrasi obat dalam plasma dalam upaya mencapai efektivitas terapi yang maksimal sangatlah diperlukan.

Tabel 6.1 Besarnya dosis dan interval waktu pemberian gentamisina dipengaruhi oleh berat badan dan klirens kreatinin pasien tersebut. Sebagai contoh, pada pasien dengan klirens

Tabel 6.1 Pedoman pengaturan dosis gentamisina (dosis yang diberikan kepada pasien pada berbagai keadaan klirens kreatinin [interval waktu pemberian]) (Campbell D 1999).

Klirens (ml/menit)	Berat badan (kg)				
	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	> 79
20 – 29	100 (24)	100 (24)	100 (24)	160 (48)	180 (48)
30 – 39	120 (24)	120 (24)	140 (24)	140 (24)	160 (24)
40 – 49	120 (24)	140 (24)	140 (24)	160 (24)	180 (24)
50 – 59	100 (12)	140 (24)	160 (24)	180 (24)	180 (24)
60 – 69	120 (12)	140 (12)	140 (12)	180 (24)	180 (24)
70 – 79	140 (12)	140 (12)	160 (12)	180 (24)	200 (24)
80 – 89	140 (12)	160 (12)	160 (12)	160 (12)	180 (12)
90 – 99	160 (12)	160 (12)	180 (12)	180 (12)	180 (12)
> 100	160 (12)	180 (12)	200 (12)	200 (12)	200 (12)

kreatinin yang sama misalnya 20 ml/menit, pasien dengan berat badan 40 kg diberi dosis tunggal 100 mg (interval waktu 24 jam) dan pasien dengan berat badan 80 kg menerima dosis berselang 180 mg (interval waktu 48 jam); pada pasien dengan berat badan sama misalnya 40 kg, bila klirens kreatininnya 20 ml/menit diberi dosis tunggal 100 mg (interval waktu 24 jam) dan bila klirens kreatininnya 100 ml/menit maka dapat diberikan dosis 160 mg dua kali sehari (interval waktu 12 jam).

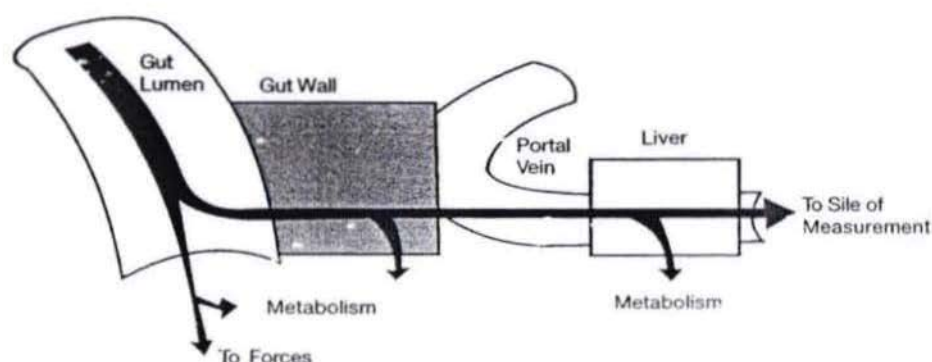
ABSORPSI

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

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

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

Contoh lain yang mempengaruhi laju absorpsi sebagai akibat dari faktor ionisasi adalah aspirin; aspirin bersifat asam, dalam lambung dengan pH rendah, berada dalam bentuk yang tidak terionkan sehingga absorpsi aspirin cepat. Proses absorpsi obat pada pemberian oral dapat dilihat pada gambar 6. 6.



Gambar 6.6 Proses absorpsi obat pada pemberian oral

Pada awalnya proses yang terjadi adalah disintegrasi, disolusi sehingga obat berada dalam keadaan terlarut (pada bentuk sediaan padat). Dalam lumen saluran cerna kemungkinan obat mengalami peruraian karena pH lambung, enzim, flora pada saluran cerna, dan komponen lainnya. Selanjutnya proses penembusan obat ke dinding saluran cerna (absorpsi) menuju sirkulasi sistemik, pada tahap penembusan ini kemungkinan obat mengalami metabolisme. Metabolisme obat pada proses absorpsi ini dapat terjadi di hati melalui vena porta sebelum masuk ke sirkulasi sistemik, peristiwa ini diberi istilah *first-pass effect* (metabolisme lintas pertama). Berkurangnya obat selama proses absorpsi sehingga menyebabkan jumlah obat yang sampai ke sirkulasi sistemik berkurang dari dosis yang diberikan, dikatakan obat tersebut mengalami eliminasi presistemik.

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

$$\begin{aligned} \text{Ketersediaan hayati absolut} = F_{abs} &= \frac{\text{Jumlah obat yang masuk ke ss}}{\text{Dosis obat dalam sediaan}} \\ &= \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}} \end{aligned}$$

ss = sirkulasi sistemik atau dapat dijabarkan $F = 1 - F' - F''$

F' = hilangnya obat sebelum masuk ke ss karena metabolisme lintas pertama

F'' = hilangnya obat sebelum masuk ke ss karena non metabolisme lintas pertama

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

- formulasi obat antara lain karakteristik pembawa, pH sediaan, ukuran partikel, perbedaan bentuk kristal.
- metode pabrikasi (granulasi basah dan kering, lama pengadukan, lama pemanasan, pembentukan dispersi)
- karakteristik tempat absorpsi (pH lingkungan, volume media, luas permukaan tempat absorpsi, aliran darah dan kecepatan pengosongan lambung)
- karakteristik obat (kelarutan, disolusi, pKa, koefisien partisi, habit, dan lain-lain)
- mekanisme absorpsi obat

Berbagai bentuk sediaan obat, kaplet, kapsul, serbuk, suspensi, larutan, atau bentuk sediaan pemberian ekstra vaskuler lainnya kemungkinan mempunyai ketersediaan hayati berbeda dikarenakan faktor satu dan faktor lainnya di atas baik secara sendiri-sendiri atau bersama-sama.

Sediaan bentuk oral merupakan sediaan yang paling banyak berada di pasaran, selain pemakaiannya lebih mudah juga lebih praktis dibawa dan mungkin juga lebih ekonomis. Kekurangan bentuk sediaan oral berupa keterbatasannya dalam mengabsorpsi semua obat karena obat mempunyai karakteristik yang berbeda, misalnya polaritasnya tinggi, berat molekulnya besar, stabilitasnya pada saluran cerna; muntah akibat iritasi pada mukus saluran cerna, ketidakteraturan absorpsi karena adanya makanan atau obat lainnya.

Injeksi parenteral (iv) mempunyai keuntungan dibandingkan sediaan oral atau ekstra vaskuler lainnya. Ketersediaan hayati lebih dapat dipastikan, sehingga mula kerja obat dan lama kerja obat juga lebih dapat ditegakkan. Pada kasus gawat darurat, pemberian parenteral lebih efisien, misalnya pada keadaan pasien tidak sadar, tidak kooperatif atau tidak dapat menerima apa pun dari mulut. Obat dalam bentuk parenteral ini juga mempunyai kekurangan antara lain aseptis harus dijaga, nyeri yang menyertai injeksi dan bagi pasien tidak mungkin menggunakannya sendiri serta faktor biaya. Di bawah ini adalah contoh karakteristik cara pemberian sediaan obat yang dapat disesuaikan dengan keadaan pasien dan status penyakit (tabel 6.2)

Tabel 6.2 Karakteristik berbagai cara pemberian sediaan obat (Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB 1996)

Rute	Pola Absorpsi	Kegunaan	Keterbatasan
Intravena	Tidak ada absorpsi Memberikan efek dengan segera	Pada keadaan gawat darurat. Memungkinkan titrasi dosis. Diperlukan untuk obat-obat peptida dan protein dengan berat molekul tinggi.	Meningkatkan risiko efek samping. Harus menginjeksikan larutan dengan perlahan-lahan. Tidak sesuai untuk larutan yang berminyak atau zat-zat yang tidak larut.
Subkutan	Cepat, untuk larutan dalam air Lambat, untuk sediaan cadangan	Sesuai untuk larutan yang volumenya besar dan untuk zat yang mengiritasi bila dilarutkan. Sesuai untuk suspensi yang tidak larut dan untuk implantasi lempengan padat.	Tidak sesuai untuk larutan bervolume besar. Kemungkinan timbul rasa nyeri atau kematian sel akibat zat-zat yang mengiritasi.
Intramuskular	Cepat, untuk larutan dalam air Lambat, untuk sediaan cadangan	Sesuai untuk larutan yang volumenya cukup besar (<i>moderat</i>), larutan yang berminyak dan larutan yang mengiritasi.	Hindari selama pengobatan dengan antikoagulan. Dapat mempengaruhi interpretasi <i>diagnostic tertentu</i> , misalnya <i>creatine kinase</i> .
Oral	Tidak tetap tergantung pada banyak faktor	Penggunaannya mudah dan ekonomis; biasanya lebih aman.	Membutuhkan kerja sama pasien. Ketersediaan hayati obat-obat yang sulit larut tidak menentu dan tidak lengkap, absorpsinya lambat atau dimetabolisme secara luas oleh hati dan/atau usus.

DISTRIBUSI

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

- karakteristik jaringan (aliran darah, koefisien partisi, kelarutannya dalam lemak)
- status penyakit yang dapat mempengaruhi fisiologi
- ikatan obat-protein

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

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

Obat-obat dapat terakumulasi di dalam jaringan dengan konsentrasi yang lebih tinggi dari pada di dalam sirkulasi sistemik, yaitu akibat perbedaan pH, ikatan dengan komponen intrasellular, atau partisi ke dalam lemak. Obat-obat yang terakumulasi di dalam jaringan dapat digunakan sebagai cadangan yang dapat memperpanjang lama kerja obat. Sebagai contoh adalah tiopental intravena, obat yang kelarutannya dalam lemak tinggi, pada pemberian dosis ganda akumulasi obat di lemak dan jaringan lain dapat menjadi cadangan dalam jumlah besar dan cadangan ini dapat mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma dan otak sehingga mempunyai masa kerja lebih lama.

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

Besarnya distribusi obat di dalam tubuh diberi istilah volume distribusi (Vd). Volume distribusi obat adalah volume di mana obat tersebut terlarut di dalam tubuh. Parameter farmakokinetika Vd ini mengaitkan hubungan antara jumlah obat dalam plasma dengan konsentrasi obat dalam plasma; di dalam praktek Vd dipakai untuk menentukan dosis muatan (DL). Suatu cara untuk menghitung Vd obat adalah dengan mengukur konsentrasi obat dalam plasma langsung setelah pemberian ($t = 0$) setelah pemberian obat secara intravena.

$$Vd = \frac{\text{Jumlah obat yang masuk ke ss (Do)}}{\text{Konsentrasi obat awal dalam plasma (Cpo)}}$$

Dilihat dari persamaan di atas, dengan dosis yang sama apabila Vd besar maka konsentrasi obat dalam plasma menjadi kecil, sebaliknya apabila Vd kecil maka konsentrasi obat dalam plasma menjadi besar.

Ikatan obat-protein secara umum adalah reversibel, dapat merupakan ikatan ionik (kationik, anionik), ikatan hidrogen, gaya van der Waals, ikatan lipofilik, tetapi dapat juga merupakan ikatan ireversibel (ikatan kovalen). Ikatan obat-protein yang ireversibel ini tidak dikehendaki karena dapat menyebabkan toksisitas bahkan kasus karsinogenik. Pengetahuan karakteristik ikatan obat-protein perlu dipahami karena mempunyai konsekuensi pada perubahan konsentrasi obat bebas yang akhirnya dapat berdampak pada efek terapi obat; konsentrasi obat bebas meningkat dapat menyebabkan timbulnya toksisitas pada pasien. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi besarnya ikatan obat-protein adalah kuantitas dan kualitas protein; kuantitas dan sifat fisiko-kimia obat; interaksi obat; afinitas obat-protein, pH lingkungan; status penyakit. Parameter dasar dari ikatan obat-protein tersebut adalah besarnya asosiasi/afinitas antara obat-protein (K_a) dan jumlah tempat ikatan obat per molekul protein (n) yang akan terlihat pada besarnya fraksi obat bebas dan fraksi obat terikat.

Penerapan ikatan obat-protein di klinis sangat penting terutama untuk obat-obat yang fraksi obat terikat protein besar (di atas 70%) dan rentang konsentrasi terapinya sempit. Sebagai contoh fenitoin terikat dengan protein plasma 95%, adanya pelepasan obat bebas 5% menyebabkan konsentrasi obat bebas naik 100%, hal ini dapat menyebabkan toksisitas. Tetapi pada obat kloramfenikol yang terikat dengan protein plasma 50%, adanya pelepasan obat bebas 5%, konsentrasi obat bebas hanya naik 10%.

Adanya perubahan besarnya ikatan obat-protein tersebut mengakibatkan perubahan volume distribusi obat dan selanjutnya berakibat pada perubahan konsentrasi obat dalam plasma; apabila volume distribusi obat meningkat maka konsentrasi obat dalam plasma menjadi kecil dan sebaliknya. Hal tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut:

$$Vd = Vp + Vt \left(\frac{fp}{ft} \right)$$

Vp = volume plasma; Vt = volume jaringan; fp = fraksi obat bebas dalam plasma;

ft = fraksi obat bebas dalam jaringan

Ikatan obat-protein secara umum adalah non spesifik artinya satu tempat ikatan obat pada protein dapat diduduki oleh lebih dari satu obat, dan mempunyai kinetika non linier.

Fenitoin dan asam valproat mempunyai ikatan yang besar dengan protein plasma pada tempat ikatan yang sama. Pemberian bersama obat tersebut akan menyebabkan pendesakan fenitoin dari albumin karena afinitas (K_a) asam valproat lebih besar dari pada fenitoin, sehingga fraksi obat bebas fenitoin meningkat. Dilihat dari persamaan di atas dengan meningkatnya fraksi obat bebas tersebut maka volume distribusi fenitoin meningkat yang dapat menyebabkan penurunan konsentrasi fenitoin total di dalam plasma.

Contoh lainnya dalam praktek adalah penggunaan bersama kuinidin dan digoksin. Digoksin terikat dengan protein plasma dalam jumlah yang tidak berarti (sekitar 25%), sedangkan kuinidin terikat 70 - 90% pada protein plasma dan α -1- asam glikoprotein. Digoksin secara normal mempunyai volume distribusi yang besar 4-7 liter/kg yang menggambarkan distribusi ke jaringan yang sangat ekstensif. Digoksin secara nyata dikaitkan dengan jaringan otot jantung yaitu digambarkan perbandingan antara konsentrasi digoksin dalam jaringan otot jantung dengan plasma 70 : 1. Apabila obat ini digunakan bersama-sama dengan kuinidin, maka konsentrasi digoksin dalam jaringan akan berkurang, karena afinitas (K_a) kuinidin dengan protein lebih besar dari pada digoksin dan dikaitkan dengan persamaan di atas maka akan terjadi penurunan V_d digoksin.

ELIMINASI

Eliminasi obat-obat sebagian besar melalui hati dan ginjal, meskipun masih ada beberapa jalur eliminasi lainnya misalnya ekskresi secara bilier.

Parameter farmakokinetika pada tahap eliminasi adalah klirens (Cl), tetapan laju eliminasi (K), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$ eliminasi) obat. Klirens adalah suatu ukuran penghilangan obat dari plasma atau volume darah yang mengandung obat yang terbersihkan dari obat setiap satuan waktu yang dinyatakan dengan volume per waktu. Klirens total suatu obat merupakan penjumlahan semua jalur klirens :

$$Cl = Cl_{\text{hepatik}} + Cl_{\text{ginjal}} + Cl_{\text{non ginjal}}$$

Cl = klirens total obat = klirens obat

Cl hepatik = klirens obat melalui jalur metabolisme

Cl ginjal = klirens obat melalui jalur ginjal

Cl non ginjal = klirens obat melalui jalur non ginjal (bilier, dll)

$$Cl_{\text{organ}} = Q \left(\frac{C_{p \text{ in}} - C_{p \text{ out}}}{C_{p \text{ in}}} \right)$$

Cl organ = klirens obat pada organ

Q = aliran darah yang menuju organ

$C_{p \text{ in}}$ = konsentrasi obat plasma yang masuk dalam organ

$C_{p \text{ out}}$ = konsentrasi obat plasma yang keluar dari organ

$$\left(\frac{C_{p \text{ in}} - C_{p \text{ out}}}{C_{p \text{ in}}} \right) = ER = \text{Ekstraksi Rasio Hepatik}$$

Perhitungan klirens obat menggunakan cara pemberian intravena yaitu:

$$Cl = Vd \times K$$

Metabolisme

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

Faktor-faktor yang mempengaruhi biotransformasi obat adalah:

Genetik, lingkungan, fisiologis, karakteristik obat, interaksi obat, status penyakit, keadaan penderita, usia dan kebiasaan pasien (perokok, peminum), serta lingkungan. Adanya perubahan dari faktor-faktor tersebut akan terlihat pada perubahan V_{maks} (laju reaksi maksimum enzim-obat), K_M (tetapan Michaelis Mentens) selanjutnya akan mengubah harga klirens hepatic, k_m (tetapan laju metabolisme obat), klirens total dan $t_{1/2}$ eliminasi obat.

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

Model-model tersebut mempertimbangkan tiga faktor :

- kemampuan hati itu sendiri untuk memetabolisme obat-obat bebas dari plasma secara ireversibel (klirens intrinsik)
- fraksi obat bebas dalam plasma
- aliran darah menuju hati

$$Cl_H = \frac{Q \cdot f_p \cdot Cl_{int}}{Q + f_p \cdot Cl_{int}}$$

Cl_{int} = klirens intrinsik

Pada obat-obat yang besarnya klirens intrinsik lebih besar dari pada aliran darah dengan menggunakan persamaan di atas maka perubahan klirens hepatic sangat dipengaruhi oleh perubahan aliran darah, tetapi kurang dipengaruhi oleh perubahan klirens intrinsik.

Sebaliknya apabila besarnya klirens intrinsik lebih kecil dari pada aliran darah maka perubahan klirens hepatic sangat dipengaruhi oleh perubahan klirens intrinsik.

$$\begin{aligned} Cl_{int} > Q \dots Cl_H &= \frac{Q \cdot fp \cdot Cl_{int}}{Q + fp \cdot Cl_{int}} & \frac{Q \cdot fp \cdot Cl_{int}}{fp \cdot Cl_{int}} &= Q \\ Cl_{int} < Q \dots Cl_H &= \frac{Q \cdot fp \cdot Cl_{int}}{Q + fp \cdot Cl_{int}} & \frac{Q \cdot fp \cdot Cl_{int}}{Q} &= fp \cdot Cl_{int} \end{aligned}$$

Beberapa contoh klirens intrinsik obat diberikan di bawah ini, tetapi tidak terdapat pembagian yang jelas di antara kelompok di bawah ini (Dipiro *et al* 1996):

Klirens intrinsik tinggi	Klirens intrinsik sedang	Klirens intrinsik rendah
propranolol	aspirin	warfarin
lidokain	kuinidin	fenitoin
propoksifen	desipramin	isoniazid
isoproterenol	nortriptilin	teofilin
morfin		
tolbutamid		
nitrogliceril		
diazepam		
meperidin		
fenilbutazon		

Obat-obat tertentu dan polutan lingkungan dapat menginduksi sintesa sitokrom P_{450} sehingga menyebabkan peningkatan klirens hepatic dan konsentrasi obat dalam plasma menjadi turun. Pemberian fenobarbital bersama teofilin adalah contoh kasus di atas. Fenobarbital mampu menginduksi sintesa enzim pemetabolisme teofilin, sehingga klirens teofilin meningkat dan konsentrasi teofilin dalam plasma turun.

Sebaliknya pada proses inhibisi enzim, akan mengakibatkan klirens obat menurun dan konsentrasi obat dalam plasma meningkat; hal ini perlu dimonitor karena kemungkinan efek samping atau toksisitas dapat terjadi.

Perbedaan genetik dikarenakan polimorfisa genetik pada individu merupakan faktor dasar penyebab perbedaan biotransformasi antar individu dalam populasi. Berdasarkan perbedaan biotransformasi obat, secara umum biotransformasi obat dibedakan dalam dua golongan yaitu pemetabolisme cepat dan pemetabolisme lambat. Obat-obat yang eliminasi utamanya hanya melalui metabolisme, besarnya klirens obat lebih menunjukkan variasi antar individu dibandingkan obat yang eliminasi utamanya melalui ekskresi ginjal.

Ekskresi obat secara bilier

Sistem bilier terdiri dari hati, kantung empedu dan pembuluh-pembuluh darah yang terkait. Obat-obat yang diekskresi di dalam empedu mempunyai berat molekul lebih besar 500, mempunyai gugus polar yang kuat. Obat atau metabolit yang disekresi ke dalam empedu bersama asam empedu akhirnya akan sampai pada usus dua belas jari. Selanjutnya obat atau metabolitnya dikeluarkan melalui tinja atau direabsorpsi kembali ke sirkulasi sistemik. Obat yang diekskresi melalui kantung empedu sebagai konjugat glukuronida akan mengalami hidrolisis di dinding usus oleh enzim β -glukuronidase menjadi obat kembali. Siklus obat atau metabolit diekskresi melalui bilier kemudian direabsorpsi kembali dalam bentuk obat disebut siklus enterohepatik. Proses ini dapat mengakibatkan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$ eliminasi) obat menjadi lebih panjang dan konsentrasi obat dalam plasma dapat lebih dipertahankan.

Ekskresi

Ekskresi obat adalah eliminasi terakhir obat atau metabolit dari sirkulasi sistemik melalui ginjal bersama urine, melalui empedu dan air liur ke dalam usus bersama tinja, melalui keringat, melalui kulit dan air susu ibu. Obat-obat yang kurang larut dalam air, sulit untuk diekskresi melalui jalur di atas, obat-obat tersebut dimetabolisme lebih dahulu sehingga berubah menjadi bentuk polar dan selanjutnya diekskresi.

Ginjal adalah organ yang paling penting untuk ekskresi obat dan metabolitnya. Mekanisme ekskresi ginjal ada tiga yaitu filtrasi glomerulus, sekresi aktif tubuler, dan reabsorpsi tubuler. Proses filtrasi glomerulus adalah linier, dan karakteristik obat-obat yang melalui proses tersebut adalah mempunyai BM di bawah 300, polar, yang diekskresi hanya obat bebas, obat yang dalam bentuk terionkan dan tidak terionkan dan tergantung pada laju filtrasi glomerulus (*glomerulus filtration rate* = GFR) serta curah jantung/aliran darah. Karena mekanisme ini hanya obat-obat bebas yang dapat diekskresi maka adanya perubahan konsentrasi obat bebas dalam plasma akan mempengaruhi besarnya klirens. Mekanisme sekresi tubuler aktif menunjukkan kinetika non linier, memerlukan pembawa (*carrier*) serta obat dalam bentuk bebas dan terikat dengan protein dapat melalui proses ini (mengakibatkan klirens ginjal obat besar), sehingga adanya perubahan konsentrasi obat bebas tidak mempengaruhi klirens obat melalui proses ini. Pembawa untuk obat ini secara umum dapat dikatakan non spesifik karena hanya ada dua tipe yaitu pembawa untuk obat-obat golongan asam lemah dan pembawa obat-obat basa lemah. Dalam praktek adanya pemberian obat multi farmasi dan obat tersebut mekanisme ekskresinya sekresi tubuler aktif akan terjadi kompetisi untuk memperebutkan pembawa sehingga mengakibatkan klirens obat yang satunya menjadi lebih kecil. Pemberian penisilin dan probenesid, kedua obat tersebut mekanisme ekskresinya sekresi tubuler aktif, bersifat asam lemah sehingga terjadi kompetisi untuk memperebutkan pembawa yang berakibat pada penurunan klirens ginjal penisilin. Peristiwa ini dipakai dalam terapi untuk memperpanjang lama kerja penisilin.

Suatu obat yang eliminasinya hanya melalui filtrasi glomerulus, didapatkan hubungan antara klirens obat dengan filtrasi glomerulus/klirens kreatinin, seperti pada gambar 6.7.

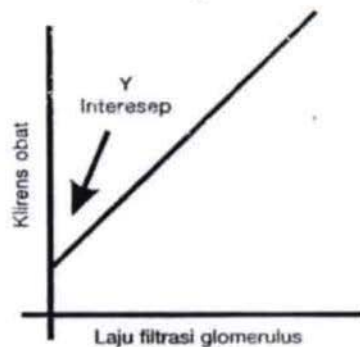
Klirens = slope x GFR atau klirens kreatinin.



Gambar 6.7 Hubungan antara GFR dengan klirens obat

Bilamana obat diekskresi selain melalui jalur filtrasi glomerulus juga melalui jalur lainnya, maka didapatkan hubungan seperti pada gambar 6.8.

Klirens = slope x GFR + intersep



Gambar 6.8 Hubungan antara GFR dengan klirens obat dengan mekanisme non ginjal

Dalam praktek klinis apabila terjadi kegagalan ginjal total, pada pemberian obat yang eliminasinya hanya melalui ginjal maka klirens sama dengan nol; tetapi pada obat yang eliminasinya melalui ginjal dan non ginjal, klirens obat tidak sama dengan nol, besar klirens sama dengan intersep.

Selain persamaan di atas, mengetahui hubungan antara tetapan laju eliminasi (K) dengan klirens kreatinin juga dapat dipakai untuk memprediksikan eliminasi suatu obat pada penderita dalam upaya menentukan aturan dosis.

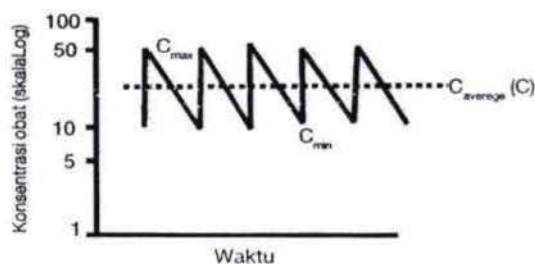
$K = \text{slope} \times \text{klirens kreatinin} + \text{intersep}$

Mekanisme reabsorpsi tubuler dipengaruhi oleh pKa obat, pH lingkungan, zat yang mempengaruhi ekskresi urine dan fraksi yang tidak terionkan. Keasaman atau kebasahan urine mempengaruhi fraksi obat yang tidak terionkan, apabila fraksi obat yang tidak terionkan meningkat maka reabsorpsi tubuler meningkat dan akhirnya klirens ginjal menjadi kecil. Begitu juga pada kombinasi obat di mana salah satu obat mempunyai efek diuretik (obat a) dan obat lainnya mempunyai ekskresi reabsorpsi tubuler (obat b), maka klirens ginjal obat b menjadi lebih besar karena tidak sempat direabsorpsi tubuler. Sebagai contoh alkalinisasi urine dapat menghasilkan ekskresi asam salisilat sebesar 4 - 6 kali, karena fraksi obat dalam bentuk tidak berubah berkurang dari 1% menjadi 0,04%.

Ekskresi obat melalui air susu ibu penting, bukan karena jumlah yang tereliminasi tetapi karena obat-obat yang diekskresi merupakan sumber yang potensial memberikan efek yang tidak diinginkan pada bayi yang baru lahir. Ekskresi melalui paru-paru penting terutama untuk eliminasi gas-gas anestesi dan uap; kadang-kadang, sejumlah kecil obat atau metabolit diekskresi melalui rute ini juga.

DOSIS GANDA

Uraian di atas mendiskusikan parameter farmakokinetika obat pada pemberian dosis tunggal. Tetapi situasi klinis pada umumnya membutuhkan efek terapeutik pada periode terapi yang lebih panjang; situasi seperti ini membutuhkan pemberian dosis ganda. Tujuan pemberian dosis ganda adalah untuk mempertahankan efek terapeutik dengan menjaga konsentrasi obat dalam plasma pada rentang konsentrasi terapi. Untuk maksud tersebut disusun suatu persamaan dengan tujuan menghitung konsentrasi obat dalam plasma dalam berbagai waktu. Profil konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu pada pemberian iv dapat dilihat pada gambar 6.9.



Gambar 6.9 Konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu pada pemberian dosis ganda

Sebelum keadaan *Steady state* (tunak) pada pemberian dosis yang ke n maka konsentrasi obat dalam plasma maksimum ($C_{p_{maks\ n}}$) dan minimum ($C_{p_{min\ n}}$) pada pemberian iv bolus adalah sebagai berikut:

$$C_{p_{maks}} = \frac{D_0 (1 - e^{-nKt})}{V_d (1 - e^{-Kt})}$$

$$C_{p_{min}} = \frac{D_0 (1 - e^{-nKt})}{V_d (1 - e^{-Kt})} e^{-Kt}$$

t = interval waktu pemberian

Untuk mengetahui adanya akumulasi pada pemberian obat sebelum keadaan tunak menggunakan persamaan di bawah ini:

$$\text{Faktor akumulasi} = R = \frac{(1 - e^{-nKt})}{(1 - e^{-Kt})}$$

Pada pemberian dosis selanjutnya, dalam waktu tertentu akan terjadi keadaan tunak yaitu: laju obat masuk ke sistemik sama dengan laju obat keluar dari sistemik (laju eliminasi), maka $C_{p_{maks}}$ pada tiap interval mempunyai harga yang sama demikian juga $C_{p_{min}}$ pada setiap interval. Keadaan ini dicapai pada 90% obat mencapai keadaan tunak, yang membutuhkan waktu $3,32 \times t_{1/2}$ eliminasi; 95% mencapai keadaan tunak dibutuhkan $4,32 \times t_{1/2}$ eliminasi; dan 99% mencapai keadaan tunak dibutuhkan waktu $6,65 \times t_{1/2}$ eliminasi.

Perhitungan konsentrasi obat dalam plasma keadaan tunak dilakukan dengan persamaan berikut ini:

$$C_{p_{maks}} = \frac{D_0}{V_d (1 - e^{-Kt})} \quad C_{p_{min}} = \frac{D_0}{V_d (1 - e^{-Kt})} e^{-Kt}$$

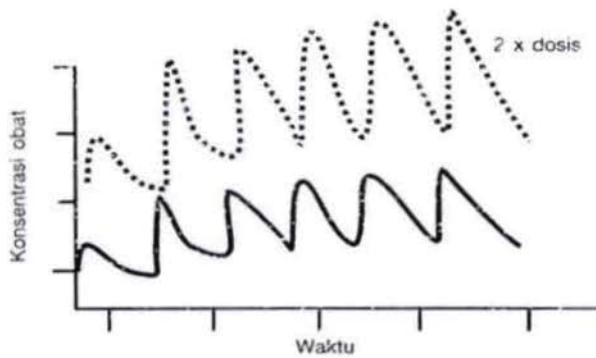
$C_{p_{maks}}$ = konsentrasi obat maksimum keadaan tunak

$C_{p_{min}}$ = konsentrasi obat minimum keadaan tunak

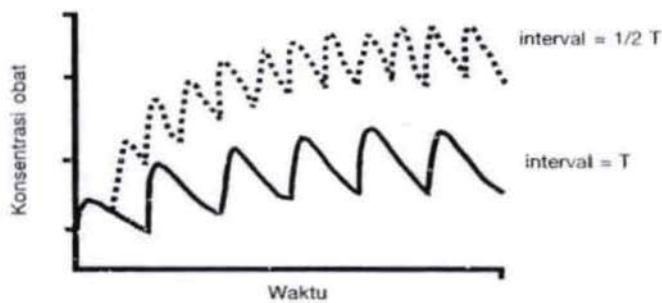
Untuk mencapai waktu keadaan tunak membutuhkan waktu yang cukup lama, hal ini menyebabkan mula kerja obat menjadi tidak dapat segera tercapai; kerugian tersebut dapat diatasi dengan memberikan dosis muatan. Konsentrasi obat dalam keadaan tunak dapat diperbesar dengan dua metode yaitu memperbesar dosis setiap interval atau dosis pemeliharaan dan memperpendek interval waktu pemberian (gambar 6.10 dan 6.11).

Beberapa faktor yang harus diperhatikan pada pemberian dosis ganda:

- farmakokinetika obat (ketersediaan hayati, V_d , klirens, K , $t_{1/2}$ eliminasi, ikatan obat protein, dan lain-lain)
- rentang konsentrasi terapi, efek samping, dan toksisitas
- faktor akumulasi



Gambar 6.10 Kurva konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu dengan dosis pemeliharaan diperbesar



Gambar 6.11 Kurva konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu dengan interval waktu pemberian diperpendek

- stabilitas konsentrasi obat dalam plasma pada rentang konsentrasi terapi
- hubungan konsentrasi obat dalam plasma dengan respons farmakodinamik

Persamaan disusun untuk memprediksi faktor akumulasi pada keadaan tunak :

$$\text{Faktor akumulasi} = R = \frac{1}{(1 - e^{-kt})} = \frac{C_{P_{\text{maks}} -}}{C_{P_{\text{maks}}}} = \frac{C_{P_{\text{min}} -}}{C_{P_{\text{min}}}}$$

Akumulasi tidak terjadi apabila t mendekati $t_{1/2}$ sehingga rasio D_{av} terhadap D_0 kurang lebih 1,44 dapat dijelaskan dari persamaan berikut:

$$\frac{D_{av}}{D_0} = \frac{F \cdot 1,44 \cdot t_{1/2}}{t}$$

Sebagai contoh apabila obat mempunyai $t_{1/2}$ eliminasi 12 jam dan $t = 6$ jam, maka rasio $D_{av} / D_0 = 2,88$; artinya pada keadaan tunak D_{av} hampir 3 kali D_0 . Tetapi apabila $t = 12$ jam, maka $D_{av} / D_0 = 1,44$; artinya pada keadaan tunak $D_{av} = 1,44 D_0$ (keadaan ini dapat dikatakan tidak terjadi akumulasi).

Parameter lain yang bermanfaat dalam pemberian dosis ganda adalah konsentrasi obat rata-rata dalam plasma pada keadaan tunak (Cp_{av}). Karena Cp_{av} tidak tergantung pada suatu model farmakokinetika maka Cp_{av} akan sangat membantu untuk praktek para klinisi; Cp_{av} ini bukan merupakan rata-rata aritmatik atau geometrik. Beberapa metode matematik dapat digunakan untuk menghitung Cp_{av} , biasanya yang dipakai adalah :

$$Cp_{av} = \frac{AUC_{0-t}}{t} \qquad Cp_{av} = \frac{D_0}{Cl \cdot t}$$

Konsentrasi obat tunak rata-rata (Cp_{av}) dirancang pada rentang konsentrasi terapi, sehingga perhitungan dosis yang direncanakan :

$$D_0 = Cp_{av} \cdot Cl \cdot t$$

Apabila dosis dan interval waktu diubah tetapi tetap menghasilkan rasio dosis dan interval waktu sama (D_0/t), maka harga Cp_{av} akan sama. Perubahan tersebut walaupun menghasilkan Cp_{av} yang sama, tetapi menghasilkan Cp_{maks} dan Cp_{min} berbeda.

Pemberian dosis ganda pada rute ekstra vaskuler (ev) mempunyai prinsip dasar sama dengan pemberian intravena. Bedanya pada pemberian ev ada proses absorpsi yang harus diperhitungkan pengaruhnya terhadap konsentrasi obat dalam plasma. Ketersediaan hayati yang kecil akan menghasilkan konsentrasi obat dalam plasma kecil.

$$Cp_{av} = \frac{AUC_{ev}}{t} \qquad Cp_{av} = \frac{F \cdot D_0}{Cl \cdot t}$$

AUC_{ev} adalah AUC dosis tunggal atau AUC interval keadaan tunak.

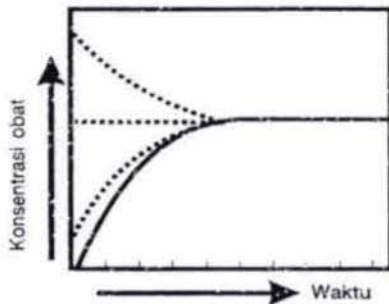
Perhitungan Cp_{maks} dan Cp_{min} disajikan dalam persamaan berikut :

$$Cp_{maks} = \frac{F \cdot D_0 \cdot e^{-k \cdot tp}}{Vd (1 - e^{-k \cdot t})} \qquad Cp_{min} = \frac{F \cdot ka \cdot D_0}{Vd (ka - k)(1 - e^{-k \cdot t})} e^{-k \cdot t}$$

tp = waktu obat mencapai konsentrasi puncak setelah keadaan tunak.

PEMBERIAN INFUS

Untuk beberapa obat seperti lidokain, teofilin, penjagaan konsentrasi obat dalam plasma pada rentang terapeutik harus dikendalikan dengan fluktuasi yang kecil. Pemberian secara



Gambar 6.12 Profil pemberian obat secara infus

intravena infus pada obat tersebut adalah yang paling cocok pada pasien yang kritis, karena pada pemberian iv infus tidak terjadi fluktuasi (gambar 6.12).

Konsentrasi obat dalam plasma yang dihasilkan pada pemberian tersebut dapat ditentukan dengan mengetahui laju infus (k_0), klirens, volume distribusi dan K seperti ditunjukkan pada persamaan di bawah ini.

Konsentrasi obat dalam plasma sebelum keadaan tunak :

$$C_{pt} = \frac{k_0}{Cl} (1 - e^{-kt})$$

C_{pt} = konsentrasi obat dalam plasma pada waktu t setelah pemberian infus.

Konsentrasi obat dalam plasma pada keadaan tunak dipengaruhi oleh dua faktor yaitu laju infus dan klirens obat.

$$C_{p\infty} = \frac{k_0}{Cl} \quad C_{p\infty} = \text{konsentrasi obat dalam plasma keadaan tunak}$$

Pada keadaan tunak konsentrasi obat dalam plasma berbanding lurus dengan laju infus (k_0). Apabila laju infus naik dua kalinya, maka konsentrasi obat dalam plasma naik dua kali juga. Adanya perubahan klirens karena penyakit menjadi lebih kecil 50%, maka konsentrasi obat dalam plasma akan naik dua kalinya, sebagai koreksi maka laju infus diturunkan menjadi 50% dari awalnya, agar konsentrasi obat dalam plasma tetap.

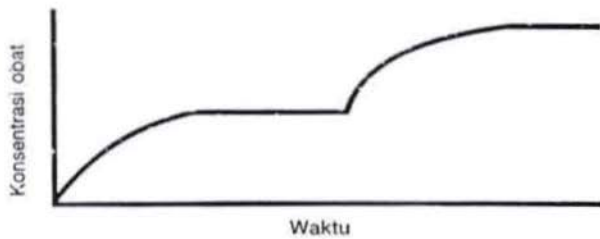
Laju infus dapat diubah pada waktu proses pengobatan, menjadi lebih besar atau lebih kecil, sehingga keadaan tunak yang baru akan dicapai. Misalnya pasien mendapat infus teofilin 30 mg/jam, konsentrasi tunak yang dicapai 7,5 mg/l dan keadaan tunak dicapai pada 25 jam setelah pemberian ($t_{1/2}$ eliminasi = 5 jam). Jika laju infus kemudian dinaikkan menjadi 60 mg/jam, maka konsentrasi tunak obat menjadi 15 mg/l dan keadaan tunak yang baru dicapai 25 jam kemudian (gambar 6.13).

Apabila infus dihentikan, maka profil penurunan konsentrasi obat dalam plasma seperti pada pola kurva obat pemberian dosis tunggal iv, yaitu merupakan fase eliminasi, seperti pada persamaan di bawah.

$$C_{pt} = C_{p^*} e^{-kt}$$

t = waktu setelah infus dihentikan

C_{p^*} = konsentrasi obat dalam plasma pada waktu infus dihentikan



Gambar 6.13 Profil konsentrasi obat dalam plasma pemberian infus dengan mengubah laju infus lebih cepat

Dosis ganda pemberian obat secara infus

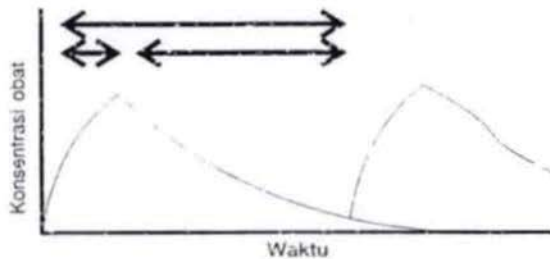
Pemberian secara iv bolus mempunyai keuntungan yaitu efek terapi obat dapat segera tercapai karena pemberiannya cepat; tetapi pada kebanyakan obat dapat meningkatkan risiko efek samping. Untuk menghindari risiko tersebut, pada umumnya pemberian iv bolus memakan waktu 30 - 60 menit atau lebih lama. Metode ini pada prinsipnya merupakan kombinasi iv dosis ganda dan infus, sehingga profil konsentrasi obat dalam plasma tidak mirip dengan pemberian dosis ganda iv bolus. Pendekatan matematis dipakai untuk mengetahui konsentrasi obat dalam plasma maksimum dan minimum pada keadaan tunak.

$$C_{P_{maks t}} = \frac{k_0}{Vd K} \frac{(1 - e^{-kt})}{(1 - e^{-kt'})} \quad C_{P_{min t}} = \frac{k_0}{Vd K} \frac{(1 - e^{-kt})}{(1 - e^{-kt'})} e^{-kt'}$$

$$t' = t - t \quad t = \text{lama pemberian iv}$$

DOSIS MUATAN

Waktu untuk mencapai keadaan tunak obat adalah 4 - 7 kali $t_{1/2}$ eliminasi. Jika efek obat diinginkan segera tercapai, maka dibutuhkan waktu yang lama untuk mencapai konsentrasi terapi. Untuk mengatasi hal tersebut dosis muatan (*loading dose* = DL) diberikan pada waktu



Gambar 6.14 Profil konsentrasi obat dalam plasma pada pemberian dosis ganda iv infus

awal pengobatan, baik pada pemberian infus, dosis ganda iv bolus maupun dosis ganda pemberian ev agar obat cepat memberikan efek (gambar 6.14).

Dosis muatan pada berbagai cara pemberian:

Pemberian infus: $DL = k_0/K$ atau $DL = C_p \cdot V_d$

Pemberian dosis ganda iv bolus: $DL = C_{p_{maks.}} \cdot V_d$

Pemberian dosis ganda ev: $DL = \frac{V_d \cdot C_{p_{av}}}{S \cdot F}$

S = ekivalensi bahan aktif

Pemberian dosis muatan yang menghasilkan konsentrasi obat dalam plasma di bawah konsentrasi tunak, sama saja dengan pasien tersebut tidak mendapatkan dosis muatan; efek terapi tidak segera tercapai karena konsentrasi obat di bawah konsentrasi terapi dan keadaan tunak juga tidak segera tercapai. Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai keadaan tunak, sama dengan pemberian obat tanpa dosis muatan (4-7 kali $t_{1/2}$).

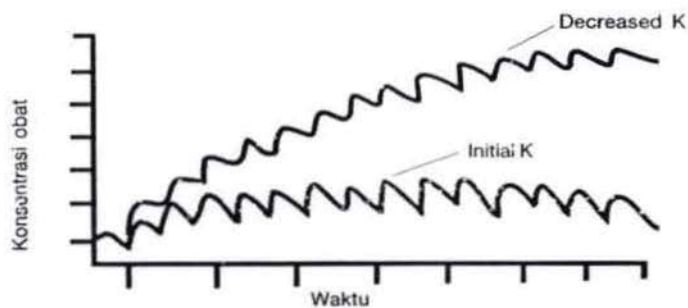
Begitu juga pada pemberian dosis muatan yang menghasilkan konsentrasi plasma lebih tinggi dari pada konsentrasi terapi atau konsentrasi tunak, obat tidak langsung mencapai keadaan tunak, dibutuhkan waktu 4-7 kali $t_{1/2}$ juga; tetapi pada waktu awal, obat telah memberikan efek terapi namun perlu diwaspadai kemungkinan obat mencapai konsentrasi toksik. Sebagai contoh, waktu paruh lidokaina biasanya lebih dari 1 jam. Aritmia yang terjadi sesudah infark miokardial tampak mengancam jiwa, dan seseorang tidak dapat menunggu 4 hingga 6 jam untuk mencapai konsentrasi terapeutik lidokaina dengan kecepatan infus obat yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi ini. Dosis muatan cenderung besar dan sering kali diberikan secara parenteral dan cepat; hal ini dapat berbahaya bila efek toksik terjadi pada obat yang keseimbangan konsentrasi dalam plasma dan pada tempat aksi tercapai dengan cepat.

EFEK TETAPAN LAJU ELIMINASI, INTERVAL WAKTU PEMBERIAN DAN DOSIS TERHADAP KONSENTRASI OBAT DALAM PLASMA

Apabila suatu obat diberikan dalam dosis ganda intravena pada pasien dengan status kelainan ginjal/hati yang mengakibatkan perubahan klirens menjadi lebih kecil, maka harga K akan menurun. Sebagai akibat dari perubahan tersebut maka $C_{p_{maks}}$ menjadi lebih besar dan perbedaan $C_{p_{maks}}$ dan $C_{p_{min}}$ menjadi lebih rendah (fluktuasi kecil) dapat dilihat pada gambar 15.

Jika K menurun maka $t_{1/2}$ eliminasi menjadi lebih panjang, akibatnya waktu untuk mencapai keadaan tunak lebih lama. Konsep ini penting untuk merancang aturan dosis obat pada pasien yang mengalami gangguan organ tempat eliminasi utama obat-obat tersebut.

Contoh lain pada perancangan aturan dosis yang kurang tepat, di mana interval waktunya diperkecil 50% dari semestinya, maka konsentrasi obat dalam plasma pada keadaan tunak akan meringkat. Waktu untuk mencapai keadaan tunak sama, karena harga K atau $t_{1/2}$ sama dengan sebelumnya.



Gambar 6.15 Efek penurunan K pada konsentrasi obat dalam plasma

Bagaimana apabila dosis dinaikkan? Dengan kenaikan dosis maka $C_{p_{maks}}$ dan $C_{p_{min}}$ akan naik. Pemberian dosis kecil dengan interval waktu yang sering akan menghasilkan konsentrasi obat dalam plasma keadaan tunak lebih tidak fluktuasi, sehingga lebih efektif. Pemberian dosis dalam jumlah besar dengan interval waktu lebih panjang, menghasilkan konsentrasi obat dalam plasma keadaan tunak lebih fluktuasi, rentang $C_{p_{maks}}$ dengan $C_{p_{min}}$ lebar. Hal ini dapat menyebabkan konsentrasi obat masuk dalam rentang konsentrasi toksik pada waktu sesaat setelah pemberian berikutnya, dan $C_{p_{min}}$ di bawah konsentrasi terapi (sesaat sebelum pemberian dosis berikutnya). Tetapi pemberian dosis yang sering dalam praktek tidak praktis, sehingga dengan menggunakan persamaan di atas, juga dengan pertimbangan penderita, dapat dibuat aturan dosis yang efektif dan dapat diterima.

EFEK VOLUME DISTRIBUSI, KLIRENS TERHADAP KONSENTRASI OBAT DALAM PLASMA

Volume distribusi dan klirens dapat berubah besarnya tanpa ada keterkaitan antar keduanya (independen). Meskipun demikian pada beberapa status penyakit dapat mengubah klirens dan volume distribusi. Sebagai contoh pengaruh kegagalan ginjal terhadap konsentrasi aminoglikosida dalam plasma. Klirens ginjal aminoglikosida akan menurun pada pasien kegagalan ginjal dan Vd dapat meningkat karena akumulasi cairan yang terjadi pada kegagalan ginjal oligurik.

Terdapat beberapa kondisi yang dapat meningkatkan atau menurunkan Vd. Volume distribusi dari obat-obat yang terdistribusi terutama dalam air tubuh, akan meningkat pada pasien dengan kondisi yang dapat mengakibatkan akumulasi cairan, misalnya gagal ginjal, gagal jantung kongestif, gagal hati dengan asites, proses inflamasi. Sebaliknya dehidrasi akan menyebabkan penurunan Vd obat. Obat yang sangat kuat terikat pada protein plasma misalnya fenitoin, akan mempunyai Vd lebih besar apabila pada pasien gagal ginjal atau pendesakan ikatan protein. Sebaliknya digoksin akan mempunyai Vd lebih kecil pada pasien kegagalan ginjal, karena terjadi peningkatan fraksi obat bebas di dalam jaringan.

Perubahan dalam Vd akan secara langsung mempengaruhi konsentrasi obat dalam plasma keadaan tunak. Apabila Vd menjadi kecil 50%, maka konsentrasi obat dalam plasma akan meningkat dua kalinya, sebagai tindak lanjut dosis dikurangi setengahnya.

Sejumlah kondisi dapat meningkatkan atau menurunkan klirens obat. Perubahan aliran darah ke ginjal atau hati dapat mengakibatkan perubahan klirens. Apabila Vd, dosis, interval dosis semuanya tetap, tetapi klirens menjadi lebih besar, maka konsentrasi obat dalam plasma pada keadaan tunak menjadi lebih kecil, selanjutnya koreksi dilakukan dengan meningkatkan dosis atau interval waktu diperkecil. Sebaliknya apabila klirens lebih kecil, maka konsentrasi obat dalam plasma pada keadaan tunak menjadi lebih besar, koreksi yang dilakukan adalah dosis diperkecil atau interval waktu diperpanjang, sesuai dengan persamaan di bawah ini.

$$Do(GL) = \frac{Do(N)}{Cl(N)} Cl(GL)$$

Do (GL) = dosis pada gagal ginjal; Do (N) = dosis pada ginjal normal
Cl (N) = klirens pada ginjal normal; Cl (GL) = klirens pada gagal ginjal

Atau apabila dosis tetap, interval waktu berubah

$$t(GL) = \frac{Cl(N)}{Cl(GL)} \cdot t(N)$$

Klirens obat dapat berubah karena interaksi obat. Misalnya pada interaksi obat pada proses metabolisme terutama fase I sistem enzim sitokrom P₄₅₀ obat-obat yang dimetabolisme oleh enzim yang sama akan berkompetisi satu dengan yang lain pada tempat ikatan enzim tersebut, oleh karenanya terjadi penurunan kecepatan metabolisme obat yang afinitasnya lebih rendah, sehingga klirens menjadi lebih kecil. Sebagai contoh, antibiotika golongan makrolida dan antifungi turunan azol menghambat eliminasi sejumlah obat melalui kompetisi pada enzim CYP3A4. Penghambatan metabolisme pada CYP3A4 obat-obat seperti warfarin, karbamazepin, siklosporin dan midazolam oleh eritromisin dihubungkan dengan toksisitas obat induk. Penghambatan biotransformasi fenitoina oleh dikumarol sering dihubungkan dengan *ataxia* dan mengantuk.

Model dan optimalisasi pengaturan dosis

Bila diperlukan pengobatan jangka panjang, faktor farmakodinamik harus dipertimbangkan: bagaimanakah efek obat yang diinginkan dan akan dicapai? Jika efek obat dapat dengan mudah diukur (misalnya tekanan darah), dapat digunakan sebagai petunjuk dosis dan pendekatan *trial and error* optimalisasi dosis baik secara praktis dan bijaksana, rasio $C_{p_{maks}}$ dan $C_{p_{min}}$ diperkecil dengan menggunakan pendekatan matematis sebagai berikut:

$$\frac{C_{p_{maks}}}{C_{p_{min}}} = \frac{1}{e^{-kt}}$$

Target level

Untuk beberapa obat, efek obat sulit diukur (atau bila obat diberikan untuk tujuan profilaksis). Toksisitas dan kurangnya efikasi keduanya berbahaya dan/atau rentang terapi sempit. Pada kondisi ini, dosis harus dititrasi dengan hati-hati dan strategi *target level* pantas dilakukan. Konsentrasi tunak obat dalam plasma yang diinginkan ditentukan dan dosis yang akan diberikan dihitung agar dapat mencapai nilai tersebut.

Dosis pemeliharaan

Pada banyak situasi klinis, obat diberikan dalam satu seri pengulangan dosis atau infus yang terus-menerus untuk mempertahankan konsentrasi tunak obat dalam plasma dalam rentang terapi. Jadi, perhitungan dosis pemeliharaan yang sesuai merupakan tujuan akhir. Untuk mempertahankan konsentrasi tunak, kecepatan pemberian obat disesuaikan. Jika dokter mengetahui konsentrasi obat yang diinginkan, klirens, dan ketersediaan obat pada pasien-pasien tertentu, dosis dan interval dosis dapat dihitung.

$$\text{Dosis pemeliharaan} = \frac{CL \cdot C_{p_{av}} \cdot t}{S \cdot F}$$

Monitoring dosis terapi

Kegunaan terbesar dari pengukuran konsentrasi obat (pada keseimbangan) adalah untuk memperkirakan dosis pemeliharaan obat yang dapat memberikan obat dengan konsentrasi yang diinginkan.

RINGKASAN

- Farmakokinetika menggambarkan perjalanan obat dalam tubuh. Farmakokinetika meliputi beberapa proses, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.
- Absorpsi obat adalah proses senyawa obat dipindahkan dari tempat absorpsinya ke sirkulasi sistemik.
- Metabolisme adalah keseluruhan reaksi kimia biotransformasi baik zat-zat endogen maupun senyawa eksogen.
- Ekskresi obat adalah eliminasi terakhir dari sirkulasi sistemik dalam tubuh melalui ginjal bersama urine, melalui empedu dan air liur ke dalam usus bersama tinja, melalui keringat, melalui kulit, dan melalui air susu ibu.
- Farmakokinetika klinis berguna untuk melihat hubungan antara efek farmakologis atau respons toksik obat dan konsentrasi obat yang dapat dicapai dalam sirkulasi sistemik.

Dengan mempelajari farmakokinetika klinis kita dapat melakukan individualisasi dosis, yaitu pemberian dosis yang sesuai dengan kondisi masing-masing pasien.

TANYA-JAWAB

Pertanyaan

1. Sebutkan faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi.
2. Sebutkan kegunaan mengetahui distribusi obat
3. Sebutkan faktor-faktor yang mempengaruhi biotransformasi obat.
4. Apa yang terjadi apabila ada perubahan klirens?
5. Bagaimana upaya meningkatkan konsentrasi tunak obat untuk mencapai efek terapi?
6. Bagaimana upaya optimalisasi aturan dosis?

Jawaban

1. Proses absorpsi tergantung pada tempat absorpsi itu sendiri, sirkulasi darah di tempat absorpsi dan sifat fisikokimia obat.
2. Mengetahui distribusi obat berguna untuk mengetahui model kompartemen yang digunakan, mengetahui perubahan konsentrasi obat dalam plasma, menghitung dosis pemeliharaan dan muatan.
3. Faktor-faktor yang mempengaruhi biotransformasi obat adalah genetik, lingkungan (termasuk penggunaan obat bersamaan dengan obat lain, paparan dengan polutan lingkungan dan kimia industri), dan fisiologis (penyakit, kondisi, dan usia).

4. Perubahan klirens dapat mengakibatkan perubahan konsentrasi obat dalam plasma, perubahan waktu mencapai keadaan tunak, perubahan dosis, perubahan interval waktu pemberian, perubahan akumulasi.
5. Ada dua cara yaitu memperbesar dosis pemeliharaan atau memperpendek waktu pemberian.
6. Beberapa pertimbangan diperlukan : hubungan antara farmakokinetika dan farmakodinamika, keadaan pasien, status penyakit, tidak terjadi akumulasi, rentang konsentrasi terapi dapat dipertahankan, mengetahui parameter farmakokinetika.

KEPUSTAKAAN

Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB 1996 Pharmacokinetics. In: Hardman JG, Limbird LE (eds) The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edn. The McGraw-Hill Companies Inc, USA, pp. 3 - 26

Campbell D 1999 A clinical pharmacokinetics service . Hospital Pharmacist volume6: 206-208

Dipiro JT, Blouin RA, Pruemmer JM, Spruill WJ 1996 Concepts in Clinical Pharmacokinetics, 2nd edn. ASHP Inc.

Evans WE 1986 Applied Pharmacokinetics - General Principles of Applied Pharmacokinetics, 2nd edn. Applied Therapeutics Inc, Spokane WA

Gibaldi M, Perrier D 1982 Pharmacokinetics, 2nd edn. Revised and expanded. Marcel Dekker Inc., New York and Basel.

Ritschel WA, Kearns GL 1999 Handbook of Basic Pharmacokinetics, 5th edn. American Pharmaceutical Association, Washington

Rowland M, Tozer TN 1989 Clinical Pharmacokinetics, 2nd edn. Lea & Febiger, Philadelphia

Sherwood L 1993 Human Physiology from cells to systems, 2nd edn. West Publishing Company, St. Paul

Shargel L, Yu ABC 1999 Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 4th edn. Prentice-Hall International Inc, London.

Walker R, Edwards C 1994 (Eds) Clinical Pharmacy and Therapeutics 1st edn. Churchill Livingstone, Edinburgh

Winter ME 1992 Basic Clinical Pharmacokinetics, 2nd edn. Applied Therapeutics, Vancouver.