

FARMAKOKINETIKA KLINIK

**Konsep Dasar dan Terapan dalam
Farmasi Klinik**

Oleh

Djoko Wahyono

Guru Besar Farmakologi dan Farmasi Klinik

Fakultas Farmasi

Universitas Gadjah Mada

Yogyakarta

GADJAH MADA UNIVERSITY PRESS

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I	1
PENDAHULUAN	3
Konsep Dasar Farmakodinamik	5
Rentang Terapeutik	8
Pemantauan Obat Terapeutik (<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>)	9
BAB II	23
PRINSIP DASAR FARMAKOKINETIKA	25
Model Farmakokinetika	25
Model Kompartemen	27
Kurva Kadar Obat di dalam Plasma Terhadap Waktu	29
Kecepatan dan Orde Reaksi	33
Volume Distribusi	38
Klirens (CL)	42
Model Satu Kompartemen Terbuka	45
Kecepatan Eliminasi	48
Tetapan Kecepatan Eliminasi	52
Waktu Paro Eliminasi	55
Hubungan Antar Parameter Farmakokinetika	57

BAB III	61
PEMBERIAN OBAT SECARA BERGANDA DAN INFUSI INTRAVENA	63
Pemberian Obat dengan Dosis Berganda	63
Faktor Akumulasi Obat	68
Kadar Tunak (<i>Steady State</i>) di dalam Plasma	70
Pengaruh Tetapan Kecepatan Eliminasi, Internal Pemberian, dan Dosis Terhadap Kadar Obat di dalam Plasma	80
Pengaruh Perubahan Volume Distribusi Terhadap Kadar Obat di dalam Plasma	82
Infusi Intravena	85
Dosis Inisial	90
Infusi Intravena Berganda	95
BAB IV	99
Absorpsi Obat	101
Distribusi Obat	107
Eliminasi Obat	118
Klirens Hepatik	122
<i>First-Pass Effect</i>	125
Pengaruh Penyakit dan Interaksi Obat Terhadap Metabolisme Hepatik	126
Model Dua Kompartemen Terbuka	129
Parameter Farmakokinetika Model Dua Kompartemen Terbuka	132
Volume Distribusi	136
Farmakokinetika Nonlinier	139
Eliminasi Ginjal	148
Farmakokinetika Model Independen (Non Kompartemen)	153
BAB V RISALAH BEBERAPA OBAT	161
Teofilin	163
Antibiotika Aminoglikosid	170
Vankomisin	180
Fenitoin	197
DAFTAR PUSTAKA	205

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Rentang terapeutik beberapa obat	12
Tabel 1.2	Penilaian secara farmakokinetika yang didasarkan pada kadar obat aktif di dalam darah hasil pemantauan	21
Tabel 2.1	Perubahan harga kliren (CL) karena perubahan kecepatan aliran darah (Q) dan rasio ekstraksi (E)	45
Tabel 2.2	Perbandingan antara jumlah obat di dalam tubuh, jumlah obat tereliminasi, dan persentase fraksi obat tereliminasi setelah pemberian obat hipotetik dosis 1000 mg secara intravena, kinetika eliminasi orde pertama	46
Tabel 2.3	Perbandingan antara jumlah obat di dalam tubuh, jumlah obat tereliminasi, dan persentase fraksi obat tereliminasi setelah pemberian obat hipotetik dosis 1000 mg secara intravena, kinetika eliminasi orde nol	47
Tabel 2.4	Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian 100 mg intravena, jika waktu paro eliminasi 2 jam	56
Tabel 3.1	Jumlah perkalian waktu paro ($t_{1/2}$) untuk mencapai kadar tunak	72
Tabel 3.2	Contoh akumulasi obat di dalam plasma setelah pemberian intravena infusi terhadap waktu paro eliminasi	86
Tabel 4.1	Ikatan dengan protein plasma untuk beberapa obat	112
Tabel 4.2	Macam protein plasma yang utama mengikat obat	114
Tabel 4.3	Contoh perubahan ikatan fenitoin terhadap protein plasma	114
Tabel 4.4	Beberapa penyakit yang mempengaruhi kadar protein plasma	115
Tabel 4.5	Beberapa obat yang dimetabolisme melalui Fase I dan Fase II	121
Tabel 4.6	Rasio hepatic sejumlah obat	124

Tabel 4.7	Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian dosis tertentu secara intravena	134
Tabel 4.8	Hasil perhitungan kadar ekstrapolasi dan kadar residual setelah pemberian intravena	135
Tabel 4.9	Obat-obat dengan farmakokinetika tergantung dosis (farmakokinetika nonliner)	141
Tabel 4.10	Perubahan kliren formasi tiga metabolit karena pengaruh induksi enzim	160

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Darah adalah cairan yang paling sering diambil sebagai cuplikan untuk penetapan kadar obat di dalam badan	4
Gambar 1.2	Hubungan antara kadar obat di dalam plasma dengan kadar obat di dalam jaringan	4
Gambar 1.3	Kurva perubahan kadar obat terhadap waktu pada beberapa jaringan	5
Gambar 1.4	Hubungan antara efek obat dan kadar obat pada reseptor	6
Gambar 1.5	Hubungan antara efek farmakologi (sebagai persen dari efek maksimal) dengan kadar obat di dalam plasma	7
Gambar 1.6	Gambaran terjadinya efek toleran setelah penggunaan dosis berulang	8
Gambar 1.7	Hubungan antara kadar dan efek obat dari suatu obat hipotetik	9
Gambar 1.8	Kadar obat di dalam plasma jika dihubungkan dengan efek terapi dan efek toksik	10
Gambar 1.9	Hubungan antara kadar teofilin dengan perubahan volume respirasi (<i>forced expiratory volume = fev</i>) pada penderita asma	11
Gambar 1.10	Variabilitas kadar obat di dalam plasma pada beberapa subjek setelah pemberian dosis yang sama	13
Gambar 1.11	Proses yang menggambarkan penentuan dosis obat dengan memperhatikan pemantauan tera-petik obat ...	14
Gambar 1.12	Hubungan antara farmakodinamik dan farmakokinetika	15

Gambar 1.13	Jika kenaikan kadar obat di dalam plasma diikuti oleh kenaikan respon farmakologi, maka kadar obat di dalam plasma dapat digunakan untuk memprediksi respon yang terjadi	16
Gambar 2.1	Jumlah obat sebanyak 100 mg dimasukkan ke dalam kompartemen (bak) dengan volume 10 L, maka kadar obat yang diketemukan di dalam kompartemen adalah 10 mg/L	26
Gambar 2.2	Model kompartemen sederhana (model kompartemen satu terbuka)	28
Gambar 2.3	Model kompartemen sentral dan perifer dari organ tubuh	29
Gambar 2.4	Berbagai model kompartemen didasarkan asumsi model mammillari	29
Gambar 2.5	Ilustrasi model satu kompartemen terbuka setelah pemberian dosis tertentu (D_0 = Dosis obat; D_B = jumlah obat di dalam badan; K = tetapan kecepatan eliminasi)	30
Gambar 2.6	Kurva kadar obat di dalam plasma terhadap waktu untuk obat yang mengikuti model satu kompartemen terbuka, kinetika orde pertama	31
Gambar 2.7	Kadar obat di dalam plasma yang ditetapkan dari cuplikan darah pada waktu-waktu tertentu	31
Gambar 2.8	Prediksi hubungan kadar obat di dalam plasma terhadap waktu berdasarkan kadar obat yang ditetapkan dari cuplikan darah pada waktu-waktu tertentu ...	32
Gambar 2.9	Jika obat diberikan secara intravena bolus, eliminasi kinetika orde pertama, model satu kompartemen terbuka, maka plot logaritma normal kadar obat di dalam plasma terhadap waktu menggambarkan garis yang linier	32
Gambar 2.10	Jika kadar obat di dalam plasma terhadap waktu berbentuk linier, maka besarnya kadar obat pada waktu yang bervariasi dapat diprediksi	33
Gambar 2.11	Kaidah reaksi “ <i>Michaelis Menten</i> ”	34
Gambar 2.12	Distribusi cairan di dalam tubuh manusia	40
Gambar 2.13	Hubungan antara darah total, plasma, dan serum	41

Gambar 2.14	Penurunan kadar obat akibat eliminasi dengan volume plasma tetap dan penurunan volume akibat eliminasi dengan kadar plasma yang tetap	43
Gambar 2.15	Model kliren suatu obat dari organ eliminasi ($C_{in} = C_{av.}$; $C_{out} = C_v.$)	44
Gambar 2.16	Model satu kompartemen terbuka. D_0 = dosis obat; D_B = jumlah obat di dalam badan; K = tetapan kecepatan eliminasi	45
Gambar 2.17	Kurva kadar obat di dalam plasma terhadap waktu setelah pemberian intravena bolus, eliminasi mengikuti kinetika orde pertama satu kompartemen terbuka dan kurva semi-log kadar obat di dalam plasma terhadap waktu	48
Gambar 2.18	Kurva kadar obat di dalam plasma terhadap waktu setelah pemberian intravena bolus, eliminasi mengikuti kinetika orde nol satu kompartemen terbuka dan kurva semi-log kadar obat di dalam plasma terhadap waktu	48
Gambar 2.19	Kurva garis lurus yang memperlihatkan harga intersep dan angka arah (slop)	49
Gambar 2.20	Angka arah (slop) kurva garis lurus dapat ditetapkan dengan menggunakan 2 (dua) titik pada garis tersebut	50
Gambar 2.21	Angka arah dari kurva logaritma normal kadar obat di dalam plasma dapat dihitung jika 2 (dua) kadar obat di dalam plasma dengan waktu yang terkait diketahui ...	51
Gambar 2.22	Kecuraman angka arah (slop) obat A menggambarkan eliminasi yang lebih cepat dibanding obat B	51
Gambar 2.23	Penetapan garis lurus (skala log) dari dua kadar obat di dalam plasma yang diketahui	53
Gambar 2.24	Penetapan waktu paro eliminasi ($t_{1/2}$) suatu obat dapat dilakukan dari kurva logaritma kadar obat di dalam plasma terhadap waktu	55
Gambar 2.25	Daerah di bawah kurva (AUC) kadar obat di dalam plasma terhadap waktu	58
Gambar 2.26a	Kurva kadar obat di dalam plasma terhadap waktu dapat dibagi-bagi menjadi beberapa bentuk trapesium yang berseri	59

Gambar 2.26b	Luas daerah di bawah kurva (AUC) dari masing-masing trapesium dapat dihitung	59
Gambar 2.26c	Luas AUC dari daerah sisa (C_n s.d. C_∞)	60
Gambar 3.1	Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian intravena dosis pertama	63
Gambar 3.2	Kadar maksimum yang dihasilkan setelah pemberian intravena dosis ke-2	64
Gambar 3.3	Kadar maksimum setelah dosis ke-2 (C_{mak2}) merupakan penjumlahan dari sisa kadar setelah dosis ke-1 (C_{mini}) dengan kadar setelah dosis ke-2 (besarnya = C_{mak1})	66
Gambar 3.4	Kadar maksimum setelah dosis ke-3 (C_{mak3}) adalah penjumlahan dari sisa dosis ke-2 (C_{min2}) dengan kadar setelah dosis ke-3 (C_{mak1})	67
Gambar 3.5	Setelah pemberian berulang dengan dosis dan interval yang konstan akan terjadi akumulasi kadar obat di dalam plasma	70
Gambar 3.6	Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian berulang	71
Gambar 3.7	Kadar tunak obat di dalam plasma akan lebih cepat tercapai untuk obat dengan waktu paro eliminasi lebih pendek	71
Gambar 3.8	Pada keadaan tunak, waktu yang dibutuhkan untuk mengeliminasi 1 x (kali) dosis adalah sama dengan waktu interval pemberian	73
Gambar 3.9	Penambahan dosis dengan interval pemberian tetap tidak akan mempercepat tercapainya kadar tunak obat di dalam plasma, tetapi memperbesar kadar tunak yang tercapai	73
Gambar 3.10	Pada pemberian dengan dosis tetap dengan interval pemberian diturunkan, maka akan terjadi kenaikan kadar tunak obat di dalam plasma	74
Gambar 3.11	Pada terapi, kadar puncak dan palung dipertahankan pada daerah rentang terapeutik	74
Gambar 3.12	Kadar rata-rata obat di dalam plasma setelah pemberian intravena dosis berganda	79

Gambar 3.13	Kurva kadar obat di dalam plasma terhadap waktu setelah pemberian intravena dosis berganda	80
Gambar 3.14	Perubahan kadar obat di dalam plasma terhadap waktu karena penurunan harga K	81
Gambar 3.15	Perubahan kurva kadar obat di dalam plasma terhadap waktu karena penurunan interval pemberian	81
Gambar 3.16	Perubahan kurva kadar obat di dalam plasma terhadap waktu setelah penambahan dosis	82
Gambar 3.17	Pengaruh perubahan volume distribusi terhadap kadar tunak obat di dalam plasma	83
Gambar 3.18	Pengaruh perubahan kliren terhadap kadar tunak obat di dalam plasma	84
Gambar 3.19	Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian secara infusi intravena dengan kecepatan konstan	85
Gambar 3.20	Setelah infus dihentikan, kadar obat di dalam plasma akan turun mengikuti kinetika eliminasi orde pertama	89
Gambar 3.21	Kadar obat di dalam plasma setelah dosis intravena bolus	91
Gambar 3.22	Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian infusi intravena dengan kecepatan konstan	91
Gambar 3.23	Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian dosis inisial intravena bolus dan infusi intravena	92
Gambar 3.24	Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian dua kali infusi intravena durasi pendek dengan interval pemberian sebesar τ	96
Gambar 4.1	Proses absorpsi obat dari gastrointestinal (GI)	101
Gambar 4.2	Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian oral dosis tunggal	102
Gambar 4.3	Kadar obat di dalam plasma terhadap waktu	102
Gambar 4.4	Penetapan tetapan kecepatan eliminasi K dengan menggunakan angka arah (slop) dari fase terminal kadar obat di dalam plasma terhadap waktu	103
Gambar 4.5	Kadar obat di dalam plasma terhadap waktu setelah pemberian oral	105

Gambar 4.6a	Regresi linier antara kadar obat di dalam plasma terhadap waktu pada fase terminal (fase eliminasi) dengan angka arah (slop) tetapan kecepatan eliminasi $K/2,303$	106
Gambar 4.6b	Regresi linier antara kadar obat residual di dalam plasma terhadap waktu dengan angka arah (slop) tetapan kecepatan absorpsi $Ka/2,303$	107
Gambar 4.7	Pada saat tertentu, kadar suatu obat dapat ditemukan di dalam plasma dan di dalam jaringan secara bersamaan	108
Gambar 4.8	Hanya obat bebas (yang tidak terikat protein) yang dapat berinteraksi dengan reseptor dan menimbulkan efek farmakologi	112
Gambar 4.9	Skema distribusi ikatan obat dengan protein plasma atau protein jaringan	113
Gambar 4.10	Bagan konsep metabolisme obat	118
Gambar 4.11	Kurva kadar obat di dalam plasma terhadap waktu dengan metabolisme utama melalui hepar	119
Gambar 4.12	Kadar metabolit Y di dalam plasma (dari obat X) ketika tetapan kecepatan eliminasi metabolit Y (K_r) lebih besar dibanding tetapan kecepatan metabolisme (K_m) obat X	119
Gambar 4.13	Kadar metabolit Y di dalam plasma (dari obat X) ketika tetapan kecepatan eliminasi metabolit Y (K_r) lebih kecil dibanding tetapan kecepatan metabolisme (K_m) obat X	120
Gambar 4.14	Konsep model dua kompartemen terbuka	130
Gambar 4.15	Kurva kadar obat di dalam plasma setelah pemberian secara intravena model dua kompartemen terbuka	131
Gambar 4.16	Metode residual untuk menetapkan tetapan kecepatan eliminasi β dan tetapan kecepatan distribusi α	133
Gambar 4.17	Penetapan kurva linier kadar residual skala logaritmik terhadap waktu, dengan angka arah (slop) - $\alpha/2,303$...	133
Gambar 4.18	Kurva kadar obat di dalam plasma (skala logaritmik) terhadap waktu setelah pemberian intravena pada model satu kompartemen terbuka berbentuk mono-eksponensial	135

Gambar 4.19	Kurva kadar obat di dalam plasma (skala logaritmik) terhadap waktu setelah pemberian intravena pada model dua kompartemen terbuka berbentuk bieksponensial	136
Gambar 4.20	Kinetika obat nonlinier. Dosis rendah (B) eliminasinya linier. Pada dosis tinggi (A) eliminasinya tidak linier, menggambarkan ada saturasi	140
Gambar 4.21	Hubungan antara kecepatan eliminasi dan kadar obat di dalam plasma. Kenaikan kadar obat di dalam plasma diikuti oleh kenaikan kecepatan eliminasi sampai pada kadar tertentu yang memberikan kecepatan eliminasi maksimum	142
Gambar 4.22	Plot antara dosis terhadap dosis/kadar tunak di dalam plasma mengikuti prinsip <i>Michaelis Menten</i>	144
Gambar 4.23	Waktu untuk mencapai kadar tunak tergantung dosis yang diberikan. Makin besar dosis, makin lama waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kadar tunak	147
Gambar 4.24	Eliminasi obat dari dalam tubuh meliputi metabolisme dan ekskresi	148
Gambar 4.25	Hubungan antara Kliren obat dengan Kecepatan Filtrasi Glomerulus, jika obat diekskresi hanya melalui filtrasi glomerulus	151
Gambar 4.26	Hubungan antara Kliren obat dengan Kecepatan Filtrasi Glomerulus, jika obat diekskresi tidak hanya melalui filtrasi glomerulus	152
Gambar 4.27	Hubungan antara tetapan kecepatan eliminasi dengan kliren aminoglikosid	153
Gambar 4.28	Kurva kadar obat di dalam plasma terhadap waktu setelah pemberian intravena berbentuk eksponensial ..	155
Gambar 4.29	Kurva AUMC, yang diperoleh dari plot kadar obat di dalam plasma x waktu, terhadap waktu pengambilan cuplikan	156
Gambar 4.30	Perhitungan AUC menggunakan metode trapesoid	157
Gambar 4.31	Jalur metabolit dari suatu obat induk ($m_{1, 2, 3}$ = metabolit 1, 2, dan 3; $m_{1,2,3,u}$ = jumlah metabolit $m_{1, 2, dan 3}$ di dalam urin)	159

Gambar 5.1 Kadar obat di dalam plasma setelah pemberian dosis inisial secara intravena bolus lambat. Garis putus-putus menggambarkan penyederhanaan menjadi model satu kompartemen terbuka 180