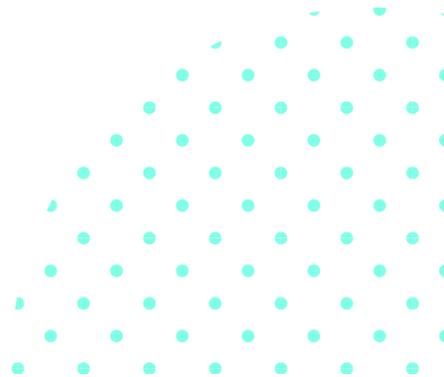


MODUL AJAR

FARMAKOKINETIKA

OLEH ADAM M. RAMADHAN, S.FARM., M.SC., APT



Kata Pengantar

Assalamualaikum wr wb

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas karunia dan petunjuknya penyusunan modul ajar dengan Farmakokinetika ini dapat diselesaikan dengan baik. Pertama-tama perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih atas kepercayaan kepada saya.

Modul ajar ini berisikan gambaran tentang farmakokinetika obat yang berkaitan dengan proses pembelajaran di Prodi S1 Farmasi dan S1 Fakultas Farmasi Klinis FF Unmul serta didalam modul ini juga disertakan evaluasi-nya.

Sekali lagi kami mengucapkan terima kasih atas terbit modul ajar ini. Semoga modul ajar ini bisa memberikan kebermanfaatan dalam proses pembelajaran.

Samarinda, 2 November 2021

Penulis

Adam M. Ramadhan, S.Farm., M.Sc., Apt

DAFTAR ISI

| | |
|-----------------------------------|----|
| Halaman Depan | i |
| Kata pengantar..... | ii |
| Tujuan Pembelajaran..... | 1 |
| Farmakokinetika | 1 |
| a. Definisi farmakokinetika | 1 |
| b. Model farmakokinetika | 2 |
| c. Parameter farmakokinetika..... | 3 |
| d. Interaksi farmakokinetika..... | 9 |
| Evaluasi..... | 11 |
| Daftar Pustaka..... | 12 |

1. Tujuan pembelajaran

Mahasiswa dapat memahami definisi farmakokinetika, model kompartemen, parameter farmakokinetika dan interaksi farmakokinetika

2. Farmakokinetika

a. Pengertian Farmakokinetika

Farmakokinetik adalah nasib obat dalam tubuh atau efek tubuh terhadap obat. Farmakokinetika mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi dari obat dan metabolitnya di dalam darah dan jaringan sebagai fungsi dari waktu. Farmakokinetik terdiri dari 4 proses, yaitu proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.

1. Absorpsi

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Laju dan jumlah absorpsi obat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: luas permukaan dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorpsi (Shargel dan Yu, 2005)

2. Distribusi

Distribusi obat adalah proses obat dihantarkan dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh. Distribusi obat yang telah diabsorpsi tergantung beberapa faktor yaitu aliran darah, permeabilitas kapiler, dan ikatan protein. Konsentrasi obat dalam darah atau plasma tergantung pada jumlah obat yang ada dalam tubuh serta seberapa luas obat itu didistribusikan

3. Metabolisme

Metabolisme atau biotransformasi obat adalah proses tubuh mengubah komposisi obat sehingga menjadi lebih larut air untuk dapat dikeluarkan dari tubuh. Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang nonpolar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu. Dengan perubahan ini obat aktif umumnya diubah menjadi inaktif, tapi sebagian dapat berubah menjadi lebih aktif, kurang aktif, atau menjadi toksik. Faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme antara lain pengaruh gen, pengaruh lingkungan, kondisi khusus seperti terkena penyakit tertentu, dan usia. Reaksi metabolisme terjadi dari reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I berfungsi untuk mengubah molekul lipofilik menjadi molekul yang lebih polar. Sedangkan,

pada rekasi fase II terjadi reaksi penggabungan (konjugasi) (Tjay dan Rahardja, 2007).

4. Ekskresi

Ekskresi obat artinya eliminasi atau pembuangan obat dari tubuh. Sebagian besar obat dibuang dari tubuh oleh ginjal dan melalui urin. Obat juga dapat dibuang melalui paru-paru, eksokrin (keringat, ludah, payudara), kulit dan traktusintestinal

b. Model Kompartemen

Tubuh dapat dikatakan sebagai suatu susunan atau sistem dari kompartemen-kompartemen yang berhubungan secara timbal balik satu dengan yang lain. Suatu kompartemen bukan suatu daerah fisiologik atau anatomik yang nyata tetapi dianggap sebagai suatu jaringan atau kelompok jaringan yang mempunyai aliran darah dan afinitas obat yang sama (Shargel dan Yu, 2005).

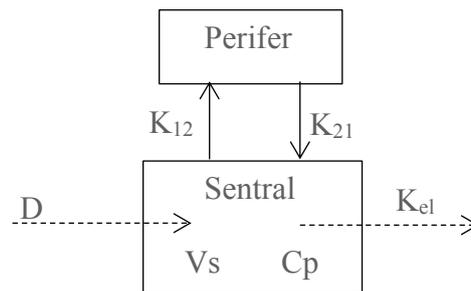
Pada model satu kompartemen terbuka, tubuh diasumsikan berupa kompartemen tunggal, dimana seluruh kompartemen tubuh dianggap sebagai kompartemen sentral. Model kompartemen satu terbuka menganggap bahwa berbagai perubahan kadar obat dalam plasma mencerminkan perubahan yang sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Tetapi, model ini tidak menganggap bahwa konsentrasi obat dalam tiap jaringan tersebut adalah sama pada berbagai waktu (Shargel dan Yu, 2005).



Gambar 2. Model satu kompartemen terbuka. D_B = obat dalam tubuh; V_d = volume distribusi; k = tetapan laju eliminasi (Shargel dan Yu, 2005).

Model kompartemen dua diasumsikan bahwa obat terdistribusi ke dalam dua kompartemen. Kompartemen kesatu, dikenal sebagai kompartemen sentral, meliputi darah, cairan ekstraselular, dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi, kompartemen-kompartemen ini secara cepat terdifusi oleh obat. Kompartemen kedua merupakan kompartemen jaringan, meliputi jaringan-

jaringan yang berkesetimbangan secara lebih lambat dengan obat. Model ini menganggap obat dieliminasi dari kompartemen sentral (Shargel dan Yu, 2005)



Gambar 3. Model kompartemen dua terbuka, D = dosis, V_s = volume kompartemen sentral (Shargel dan Yu, 2005)

c. Parameter Farmakokinetika

Parameter farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari model berdasarkan hasil pengukuran konsentrasi obat atau metabolitnya dalam cairan fisiologis seperti plasma dan urin. Konsentrasi plasma biasanya diperiksa, dan biopsi tambahan dapat diambil dari hewan dan kadang-kadang dari manusia. Parameter farmakokinetik memberikan indikasi keseluruhan perilaku obat dalam tubuh (Tillement, 2007).

Secara umum parameter farmakokinetika digolongkan menjadi parameter primer, sekunder dan turunan. Parameter primer adalah parameter farmakokinetika yang nilainya dipengaruhi oleh variable biologis seperti volume distribusi (V_d), klirensi (Cl), dan konstanta laju absorpsi (K_a). Parameter sekunder adalah parameter farmakokinetika yang nilainya bergantung pada parameter primer seperti waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) dan konstanta laju eliminasi (K_e). Parameter turunan adalah parameter farmakokinetika yang harganya tergantung dari dosis dan kecepatan pemberian obat seperti waktu maksimum (t_{maks}), kadar maksimum ($C_{p_{maks}}$), dan Area Under Curve (AUC) (Shargel dan Yu, 2005)

1. Volume Distribusi (V_d)

Volume distribusi (V_d) adalah parameter farmakokinetik yang menunjukkan masing-masing obat untuk tetap dalam plasma atau mendistribusikan kembali ke kompartemen jaringan lain. Menurut definisi, V_d adalah parameter yang menghubungkan jumlah total obat dalam tubuh dengan

konsentrasi plasma obat pada waktu tertentu. Nilai Vd dapat dihitung menggunakan rumus berikut ini (Lukman, 2014):

$$Vd = \frac{\text{dosis}}{C_0}$$

Keterangan:

Vd = Volume distribusi (L)

Dosis = Jumlah obat dalam tubuh (mg)

C₀ = Konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)

Berdasarkan persamaan di atas obat dengan Vd tinggi memiliki kecenderungan untuk meninggalkan plasma dan memasuki kompartemen ekstrasvaskular tubuh, yang berarti bahwa dosis obat yang lebih tinggi diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma yang diberikan. (Vd tinggi artinya lebih banyak distribusi ke jaringan lain). Sebaliknya, obat dengan Vd rendah memiliki kecenderungan untuk tetap dalam plasma yang berarti dosis obat yang lebih rendah diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma yang diberikan. (Vd rendah artinya distribusi kurang ke jaringan lain)

2. Klirens (CL)

Klirens didefinisikan sebagai parameter yang menunjukkan nilai volume cairan yang mengandung obat dikeluarkan sepenuhnya per satuan waktu. Total klirens tubuh (CLT) adalah jumlah dari klirens ginjal, klirens hepatic, dan klirens karena rute eliminasi lainnya. Nilai klirens dapat dihitung menggunakan rumus berikut ini (Turfus, 2017):

$$CL = \frac{0,693 \times Vd}{t_{1/2}} \dots\dots\dots (1)$$

$$CL = Vd \times k \dots\dots\dots (2)$$

$$CL = \frac{\text{dosis}}{AUC} \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan:

CL = Klirens (mL.menit⁻¹ atau L.jam⁻¹)

k = konstanta laju eliminasi (menit⁻¹ atau jam⁻¹)

t_{1/2} = waktu paruh eliminasi (menit atau jam)

Vd = Volume distribusi (mL atau L)

AUC = Area under curve (mg.jam.L⁻¹)

Jadi, klirens dapat digunakan untuk memperkirakan dosis yang harus diberikan untuk memberikan tingkat paparan senyawa (AUC) yang diperlukan untuk efek terapeutik

3. Konstanta laju absorpsi (Ka)

Konstanta laju absorpsi (Ka) adalah nilai yang digunakan dalam farmakokinetik untuk menggambarkan laju masuknya obat ke dalam sistem. Ka dinyatakan dalam satuan waktu⁻¹. Nilai Ka dapat dihitung menggunakan rumus berikut ini (Murphy, 2017):

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

Keterangan:

Ka = Tetapan laju absorpsi (menit⁻¹ atau jam⁻¹)

t_{1/2a} = Waktu paruh penyerapan (menit atau jam)

4. Konstanta Laju Eliminasi (Kel)

Konstanta laju eliminasi (kel) adalah fraksi obat yang dieliminasi per satuan waktu. Kel dapat dihitung menggunakan rumus berikut ini:

$$K_{el} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Kel bukan parameter farmakokinetik independen karena tergantung pada klirens dan Vd, sehingga Kel juga dapat dihitung menggunakan rumus berikut ini:

$$K_{el} = \frac{CL}{V_d}$$

Keterangan:

Kel = konstanta laju eliminasi (menit⁻¹ atau jam⁻¹)

t_{1/2} = waktu paruh eliminasi (menit atau jam)

CL = Klirens (mL.menit⁻¹ atau L.jam⁻¹)

Vd = Volume distribusi (mL atau L)

5. Waktu Paruh ($t_{1/2}$)

Waktu paruh ($t_{1/2}$) adalah waktu yang dibutuhkan untuk konsentrasi obat dalam plasma berkurang 50%. Waktu paruh tergantung pada konstanta laju (k), yang berkaitan dengan V_d dan klirens (CL)

Nilai $t_{1/2}$ dihitung dari nilai k menggunakan rumus berikut ini:

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

Nilai $t_{1/2}$ juga dapat ditentukan melalui V_d dan CL :

$$t_{1/2} = 0,693 \times \frac{V_d}{CL}$$

Keterangan:

$t_{1/2}$ = Waktu paruh (menit atau jam)

k = Konstanta laju (menit^{-1} atau jam^{-1})

V_d = Volume distribusi (mL atau L)

CL = Klirens (L.jam^{-1})

Dengan demikian, waktu paruh ditentukan oleh V_d dan CL . Peningkatan CL akan menurunkan $t_{1/2}$ karena molekul obat dibersihkan dari darah pada tingkat yang lebih tinggi. Peningkatan V_d akan meningkatkan $t_{1/2}$, karena jaringan adalah depot untuk obat, sehingga V_d yang lebih tinggi meningkatkan jumlah obat dalam jaringan.

6. Waktu Puncak (t_{maks})

Waktu puncak (t_{maks}) adalah waktu di mana tubuh menunjukkan konsentrasi plasma maksimum (C_p) maks. T_{maks} terjadi ketika laju absorpsi (K_a) sama dengan laju eliminasi (K). Nilai t_{maks} dapat dihitung menggunakan rumus berikut ini :

$$t_{maks} = \frac{\ln\left(\frac{K_a}{k}\right)}{K_a - K}$$

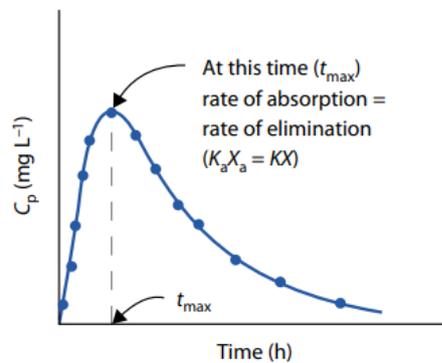
Keterangan:

t_{maks} = Waktu mencapai kadar maksimum (jam)

K_a = konstanta laju absorpsi (jam^{-1})

K = konstanta laju eliminasi (jam^{-1})

Persamaan diatas menunjukkan bahwa waktu puncak tergantung pada, atau dipengaruhi oleh konstanta laju penyerapan dan eliminasi. Oleh karena itu, faktor apa pun yang mempengaruhi konstanta laju penyerapan eliminasi akan mempengaruhi nilai waktu puncak. Namun, waktu puncak selalu terlepas dari dosis obat yang diberikan.



Gambar 1.5 Grafik Waktu Puncak (t_{maks})

7. Kadar Maksimum ($C_{p_{maks}}$)

Kadar maksimum ($C_{p_{maks}}$) adalah kadar tertinggi yang terukur dalam darah atau serum atau plasma yang terjadi ketika waktu sama dengan t_{max} . Kadar maksimum dapat dirumuskan (Jambhekar dan Breen, 2012):

$$(C_p)_{maks} = \frac{K_a \cdot F \cdot X_0}{V (K_a - K)} (e^{-k \cdot t_{maks}} - e^{-k_a \cdot t_{maks}})$$

Keterangan:

$(C_p)_{maks}$ = Kadar puncak (mg/L)

K_a = Konstanta laju absorbs (menit^{-1} atau jam^{-1})

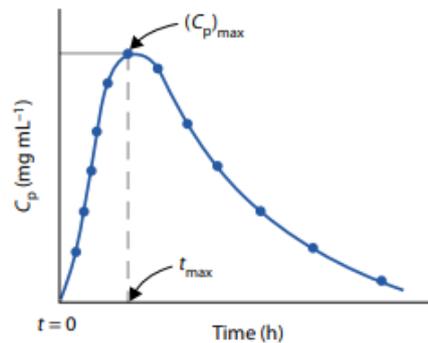
F = fraksi atau persentase dari dosis yang diberikan yang tersedia untuk mencapai sirkulasi umum (%)

X_0 = dosis obat yang diberikan (mg)

K = Konstanta laju eliminasi (menit^{-1} atau jam^{-1})

t_{maks} = Waktu puncak (jam)

Kadar puncak dapat digunakan untuk menentukan bioavailabilitas komparatif dan / atau bioekivalensi antara dua produk (bentuk sediaan yang sama dan atau berbeda) tetapi mengandung entitas kimia yang sama atau agen terapeutik, dapat digunakan untuk menentukan keunggulan antara dua bentuk sediaan yang berbeda atau dua rute pemberian yang berbeda (Jambhekar dan Breen, 2012)



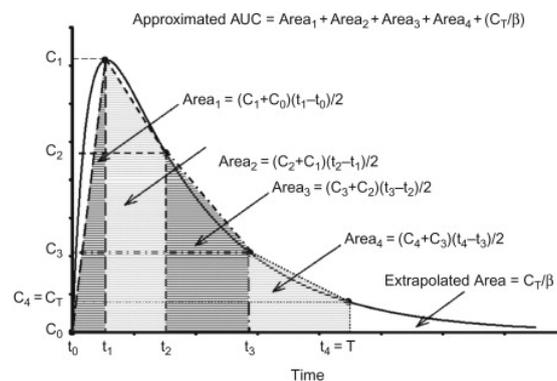
Gambar 1.6 Grafik Kadar Puncak ($C_{p\text{maks}}$) (t_{maks})

8. Area Under Curve (AUC)

Area Under Curve (AUC) adalah AUC adalah permukaan dibawah kurva (grafik) yang menggambarkan naik turunnya kadar plasma sebagai fungsi waktu. Nilai AUC dapat dihitung menggunakan rumus berikut ini :

$$AUC = \frac{(C_1 + C_2) \times (t_2 - t_1)}{2}$$

AUC dapat digunakan untuk membandingkan kadar masing-masing plasma obat bila penentuan kecepatan eliminasinya tidak mengalami perubahan (Tjay dan Rahardja, 2007).



Gambar 1. 7 Grafik Area Under Curve (AUC)

d. Interaksi farmakokinetika

Interaksi farmakokinetik merupakan interaksi yang terjadi dalam proses ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi). Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat yang diberikan dapat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lainnya sehingga dapat menyebabkan peningkatan atau pengurangan jumlah obat yang tersedia dalam memberikan efek farmakologi (Hendera, 2018). Interaksi farmakokinetik sering dipertimbangkan berdasarkan informasi masing-masing obat dan diidentifikasi dengan mengendalikan manifestasi klinis pasien serta perubahan konsentrasi obat serum

Asupan makanan atau minuman selain air juga dapat mempengaruhi profil farmakokinetik. Contoh paling menonjol dari efek obat-farmakokinetik spesifik makanan adalah interaksi antara jus jeruk dan obat-obatan seperti cyclosporine dan felodipine). Interaksi dapat terjadi melalui mekanisme yang berbeda, termasuk penghambatan metabolisme CYP3A4

1. Interaksi Pada Proses Absorpsi

a. Penyerapan gastro-intestinal

Beberapa faktor dapat memengaruhi penyerapan obat melalui mukosa saluran cerna. Faktor pertama adalah perubahan pH lambung pH lambung antara 2,5 dan 3. Oleh karena itu, obat yang mampu meningkatkan pH lambung (yaitu, antasida, antikolinergik, inhibitor pompa proton (PPI) atau H₂-antagonis) dapat berubah kinetika dari obat yang diberikan bersama lainnya. Sebaliknya, konsumsi obat yang menyebabkan penurunan pH lambung (mis., Pentagastrin), mungkin memiliki efek sebaliknya.

Faktor kedua yang mempengaruhi penyerapan obat adalah pembentukan kompleks. Dalam hal ini, tetrasiklin dalam saluran pencernaan dapat bergabung dengan ion logam (mis., Kalsium, magnesium, aluminium, besi) untuk membentuk kompleks yang tidak terserap dengan baik. Akibatnya, obat-obatan tertentu (mis. Antasida, sediaan yang mengandung garam magnesium, sediaan aluminium dan kalsium yang mengandung zat besi) dapat secara signifikan mengurangi penyerapan tetrasiklin.

Faktor ketiga yang mempengaruhi penyerapan obat adalah gangguan motilitas. Obat-obatan yang mampu meningkatkan transit lambung (mis., Metoclopramide, cisapride atau cathartic) dapat mengurangi waktu kontak antara obat dan area penyerapan mukosa yang menginduksi penurunan penyerapan obat (misalnya, persiapan pelepasan terkontrol atau obat yang dilindungi entero)

b. Modulasi P-glikoprotein (P-gp) usus

P-gp memainkan peran protektif yang mempengaruhi difusi obat trans membran sehingga mengurangi penyerapannya atau meningkatkan ekskresi atau membatasi distribusi jaringan (Lukman, 2014).

2. Interaksi pada Proses Distribusi

Dua obat yang berikatan tinggi dengan protein atau albumin bersaing untuk mendapatkan tempat pada protein atau albumin di dalam plasma. Dari banyak protein plasma yang berinteraksi dengan obat-obatan, yang paling penting adalah albumin, α 1-asam glikoprotein, dan lipoprotein. Obat-obatan asam biasanya lebih banyak terikat pada albumin, sedangkan obat-obatan dasar biasanya lebih banyak terikat pada α 1-asam glikoprotein, lipoprotein, atau keduanya. Tingkat pengikatan protein plasma, yang dinyatakan oleh rasio konsentrasi obat terikat/konsentrasi obat bebas. Obat-obatan yang memiliki tingkat ikatan protein plasma yang tinggi berpotensi lebih besar untuk dipindahkan oleh obat dengan afinitas yang lebih besar untuk tempat pengikatan yang sama. Contohnya yaitu diklofenak dengan warfarin

3. Interaksi pada Proses Metabolisme

Keluarga enzim CYP memainkan peran dominan dalam biotransformasi sejumlah besar obat. Pada manusia, ada sekitar 30 isoform CYP, yang bertanggung jawab untuk metabolisme obat, tetapi hanya 6 dari 30 isoform keluarga CYP1, 2 dan 3 (yaitu, CYP1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 dan 2E1) yang terutama terlibat dalam metabolisme obat hati. Berbagai macam obat yang melewati biotransformasi oksidatif yang dimediasi CYP bertanggung jawab atas sejumlah besar interaksi obat yang signifikan secara klinis selama beberapa terapi obat. Banyak interaksi obat yang terkait dengan penghambatan atau induksi enzim CYP.

Interaksi obat yang melibatkan inhibisi enzim menyebabkan peningkatan kadar obat dalam plasma melalui penurunan metabolisme, yang dapat menimbulkan efek samping atau toksisitas signifikan. Contohnya yaitu amlodipine dengan ketokonazol, omeprazole dengan clopidogrel. Sedangkan interaksi obat yang melibatkan induksi enzim (sejumlah besar obat lipofilik) menyebabkan aktivasi transkripsi yang mengarah pada peningkatan sintesis lebih banyak protein enzim CYP. Efek induksi dapat meningkatkan jumlah P450 yang ada dan mempercepat oksidasi dan pembersihan obat, sehingga menyebabkan penurunan kadar obat dalam plasma serta efikasi obat. Contohnya yaitu amlodipine dengan aprobarbital, amlodipine dengan rifapentine

4. Interaksi pada Proses Eliminasi

Ginjal adalah organ yang bertanggung jawab untuk menghilangkan obat-obatan dan metabolitnya. Interaksi dapat terjadi karena mekanisme persaingan pada tingkat sekresi tubular aktif, di mana dua atau lebih obat menggunakan sistem transportasi yang sama.

Interaksi juga dapat terjadi selama reabsorpsi tubular. Banyak obat, ketika dalam bentuk terionisasi dalam urin, melewati difusi dalam sel tubular. Perubahan pH urin, yang diinduksi secara farmakologis, mempengaruhi keadaan ionisasi obat-obatan tertentu dan karena itu dapat mempengaruhi penyerapan kembali dari tubulus ginjal. Secara khusus, jika pH urin bersifat basa, penyerapan obat-obatan asam berkurang, sementara, dengan adanya pH asam, penyerapan obat-obatan basa berkurang. Contohnya yaitu amoksisilin dengan metotreksat

3. Evaluasi

Bentuk evaluasi dalam modul ini berisi tentang teori dan perhitungan, adapun evaluasinya adalah sebagai berikut :

- a. Jelaskan mengenai model-model kompartemen ?
- b. Suatu obat diberikan melalui infus IV dengan kecepatan tetap 50 mg/jam kepada subyek selama 4 jam. Dari pustaka diketahui waktu paruh = 8 jam dan volume distribusi obat = 5 L. berapa kadar obat dalam darah 4 jam sejak pemberian infus (C_4) ?

4. Daftar pustaka

1. Hakim, Lukman. 2014. Farmakokinetika. Yogyakarta :Bursa Ilmu.
2. Jambhekar, Sunil S; Breen, Philip J.2012.Basic Pharmacokinetic 2nd edition: Pharmaceutical Press
3. Murphy, John E. 2017. Clinical Pharmacokinetics 6th edition: American Society of Health-System Pharmacists, Inc
4. Shargel, Leon & Yu, A., 2005, Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi kedua, Fasich, Siti Sjamsiah, Penerjemah. Surabaya: Airlangga University Press,
5. Tjay, T.H. & Rahardja, 2007, Obat-Obat Penting, Edisi Keenam, Jakarta: PT. Elex Media Komputindo
6. Tillement, J-P., and D. Tremblay.2007 Clinical Pharmacokinetic Criteria for Drug Research. Elsevier 11-30.
7. Turfus, S. C., Delgoda, R., Picking, D., & Gurley, B. J. 2017. Pharmacokinetics Pharmacognosy.:Elsevier Inc