



# FARMAKOKINETIKA

Oleh:  
Joharman, M.Si, Apt



## Farmakologi

Interaksi bahan dgn sistem kehidupan melalui proses kimia, khususnya melalui pengikatan molekul regulator dan pengaktifan atau penghambatan proses tubuh yang normal

## Lingkup Farmakologi:

### ❖ Farmakognosi :

Bentuk makroskopik & mikroskopik tumbuhan & organisme lain yg digunakan dalam pengobatan.

### ❖ Farmasi :

Cara membuat, memformulasi, menyimpan & menyediakan obat.

### ❖ Farmakoterapi:

Penggunaan obat untuk pencegahan dan penyembuhan penyakit.

### ❖ Farmakokinetik:

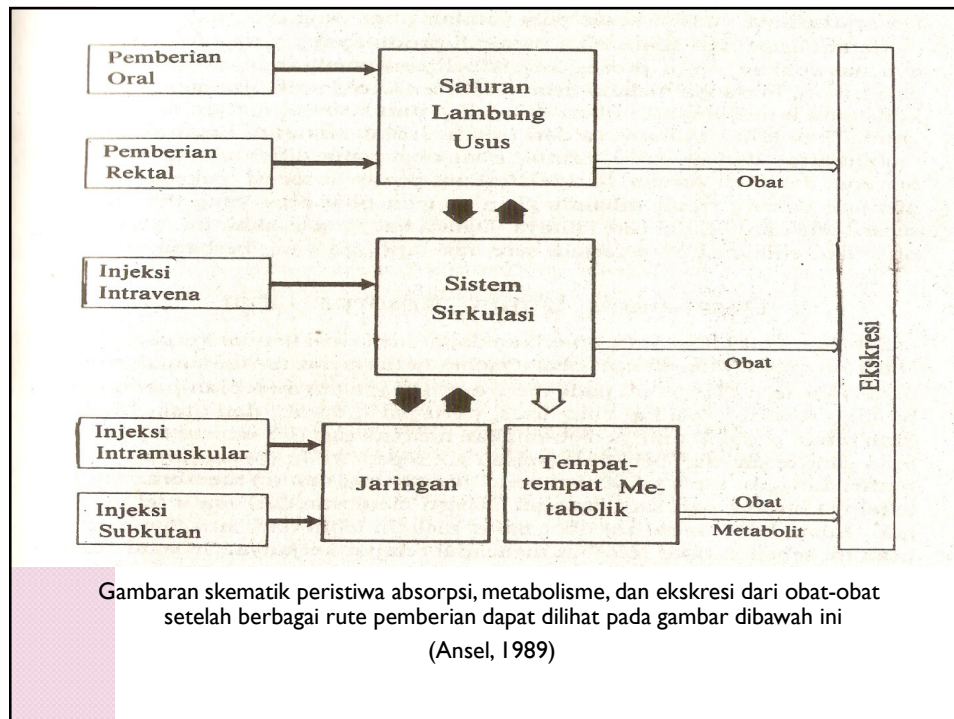
Absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat dalam tubuh

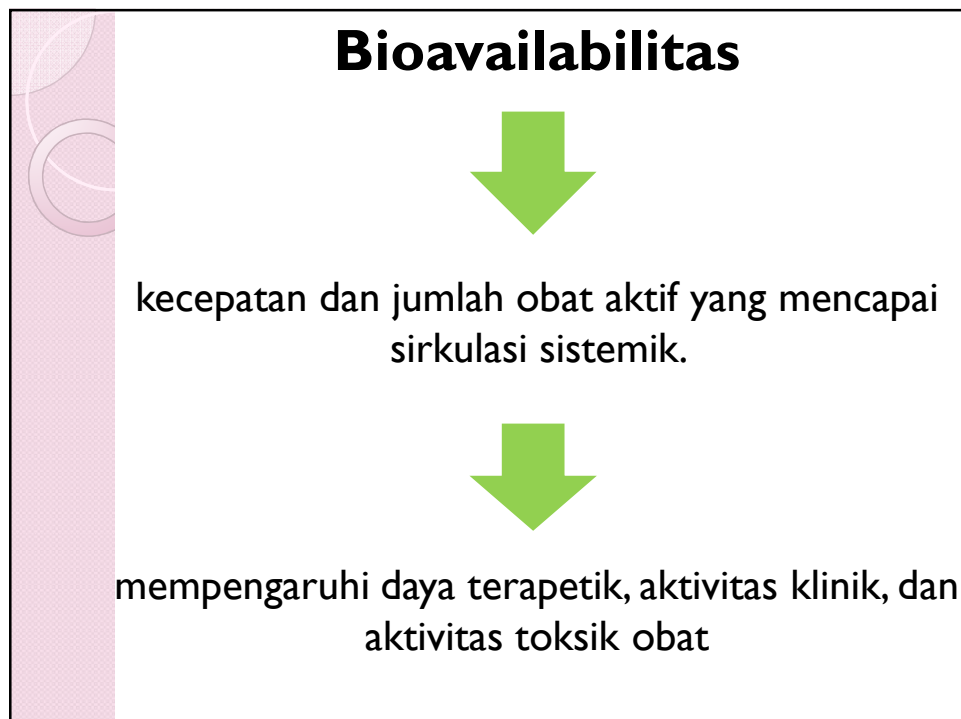
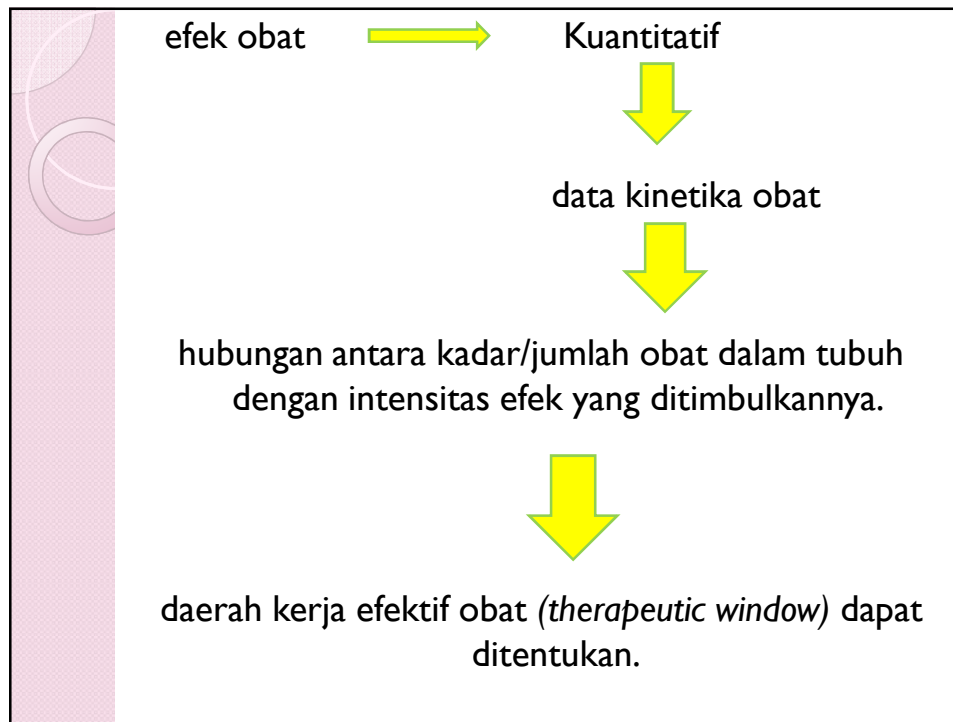
### ❖ Farmakodinamik:

Cara kerja obat, efek obat terhadap fungsi berbagai organ & pengaruh obat terhadap reaksi biokimia dan struktur organ.

## Farmakokinetik

mempelajari kinetika absorpsi, distribusi dan eliminasi (yakni, ekskresi dan metabolisme) obat pada manusia atau hewan untuk meramalkan efek perubahan-perubahan dalam takaran, rejimen takaran, rute pemberian, dan keadaan fisiologis pada penimbunan dan disposisi obat





## ABSORPSI

- Difusi pasif
- Melalui mekanisme transpor khusus

## DIFUSI PASIF

- Perbedaan konsentrasi
- Hukum *Fick's pertama*, yaitu:
  - $(dc/dt) = K_a (C_1 - C_2)$

Dimana:

$C_1$  = Kons obat pada tempat absorpsi

$C_2$  = Kons obat pada sisi membran

$K_a$  = Konstanta pembanding

$dc/dt$  = Laju difusi

$K_a$  tergantung koef difusi obat, ketebalan & luas membran serta permeabilitas membran terhadap obat

*Lanjutan:*

- Sifat membran lipoid >>> sangat permeabel terhadap zat-zat yang larut dalam lemak.
- Membran mengandung pori yg berisi air yg dpt menyebabkan lewatnya air & zat yg tidak larut lemak (BM 20.000-30.0000)
- Ukuran pori berbeda tiap membran

*Lanjutan:*

- Sebagian besar obat merupakan asam atau basa organik lemah.
- Membran lebih permeabel thd bentuk tidak terion karena:
  1. kelarutan bentuk tak terion > dlm lemak
  2. sifat muatan membran banyak menghasilkan pengikatan & penolakan obat terion.
  3. ion-ion menjadi dihidrasi melalui penggabungan dengan molekul- molekul air (partikel yang lebih besar daripada molekul yang tidak terdisosiasi).

### Persamaan Henderson-Hasselbalch:

Untuk suatu asam :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{Kons garam (terion)}}{\text{Kons asam (tak terion)}}$$

Untuk suatu basa :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{Kons basa (tak terion)}}{\text{Kons garam (terion)}}$$

### Mekanisme Transpor Khusus

Asam amino & glukosa membentuk kompleks obat dgn pembawa.

- ❖ Transpor aktif
- ❖ Difusi dengan bantuan (*facilitated diffusion*)

## Faktor bioavailabilitas obat:

### 1. Faktor fisiologik yg berkaitan dgn absorpsi:

- pH medium
- Adanya pori-pori
- Banyaknya vili dan mikrovili yang ada di daerah duodenum dan usus halus
- Sifat kapiler membran sel.
- Jumlah pembawa
- Waktu transit obat dalam saluran cerna
- Gerakan peristaltik dari duodenum
- Aliran (perfusi) darah dari saluran cerna
- Adanya makanan dan obat lain didalam saluran cerna
- Adanya penyakit

### 2. Faktor farmasetik:

#### 1) Sifat Fisikokimia Obat

- Ukuran Partikel
- Luas permukaan efektif obat
- Bentuk geometrik
- Kelarutan Obat
- Bentuk kimia obat, yaitu garam, asam atau basa serta bentuk anhidrous atau hidrous
- Polimorf obat
- Konstanta Disosiasi
- Lipofilisitas
- Stabilitas Obat

#### 2) Faktor Formulasi

Untuk oral, bioavailabilitasnya < 100%:

1. Obat diabsorpsi tidak sempurna
2. Eliminasi lintas pertama (*First-Pass Elimination*)

Absorpsi dinding usus >>> vena porta  
>>> hati

Dimetabolis di dinding usus atau dalam vena porta.

hati dapat mengekskresikan obat ke dalam empedu.

3. Laju absorpsi

## DISTRIBUSI

- Distribusi melalui cairan tubuh relatif > mudah & cepat dibandingkan eliminasi pengeluaran.
- Ikatan dgn protein darah yg bersifat reversibel. contoh spironolakton 90%, penisillin G 60%, & amoksisillin hanya 20% terikat.
- Obat tertentu bisa menembus plasenta & ke jaringan & darah fetus. Cth gas anestetik, barbiturat umumnya, sulfonamid, salisilat, quinin, meperidin, morfin dan obat lainnya.

## METABOLISME OBAT (BIOTRANSFORMASI)

- Biotransformasi sebelum ekskresi.
- Perubahan kimia dalam tubuh menjadi :
  1. senyawa > mudah larut dalam air
  2. > mudah terionisasi
  3. Kurang mampu mengikat protein plasma & jaringan
  4. Kurang mampu disimpan dalam jaringan lemak
  5. Kurang mampu menembus membran sel,
  6. Senyawa kurang aktif sehingga menjadi kurang toksis dan lebih mudah diekskresikan.
- Reaksi kimia yang terlibat oksidasi, reduksi, hidrolisis, dan konjugasi.

### Lanjutan:

Contoh biotransformasi yang terjadi dalam tubuh:

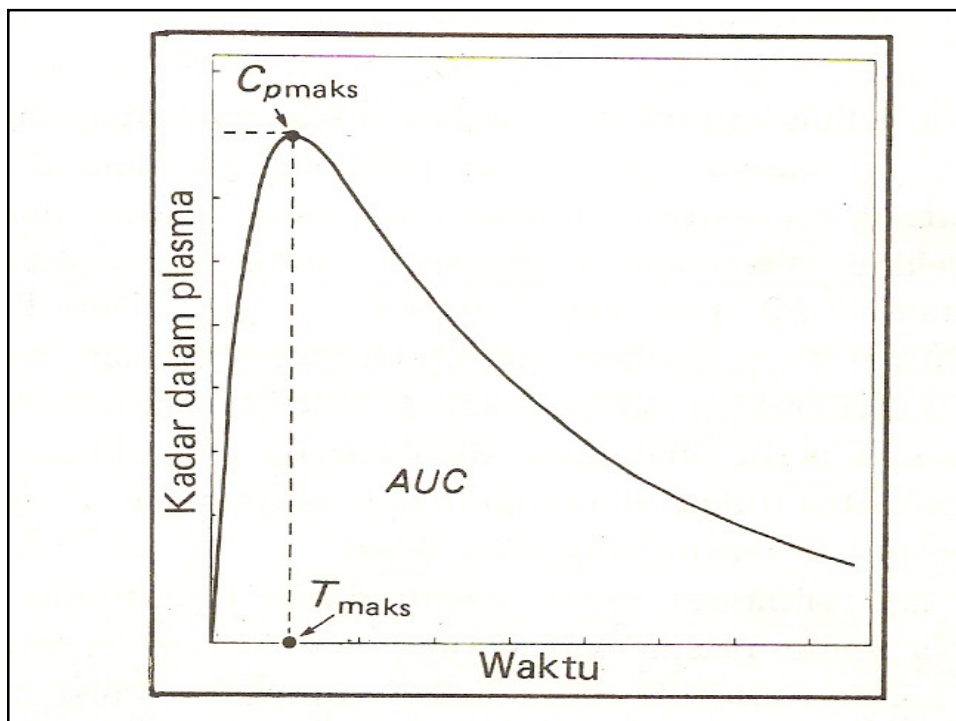
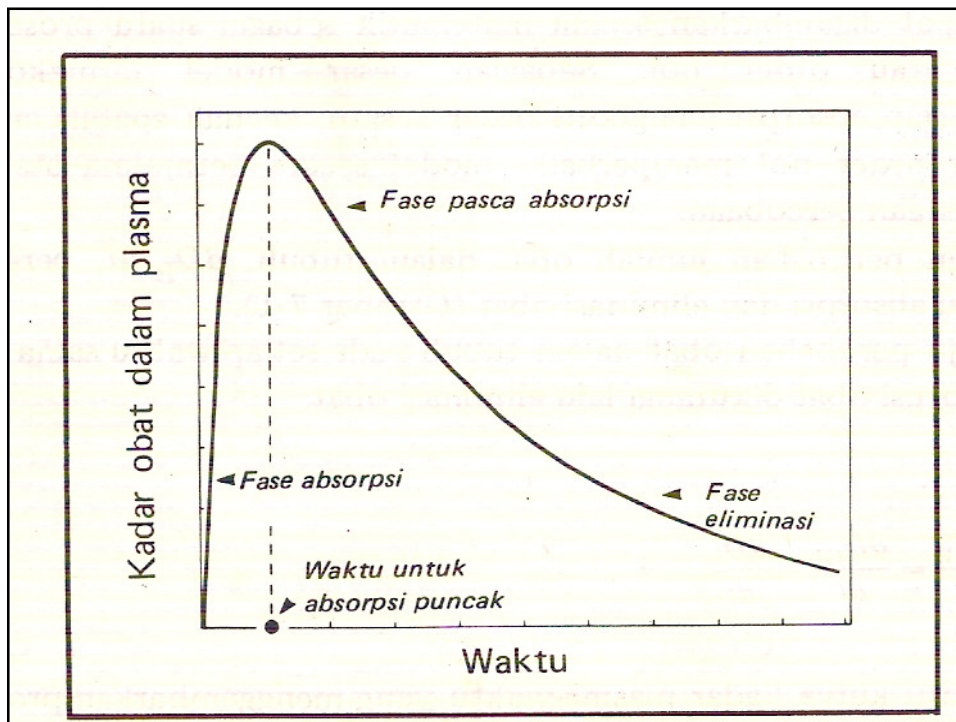
1. Salisilamid (aktif)  $\xrightarrow{\text{Konjugasi}}$  Salisilamid glukuronida (tidak aktif)
2. Fenasetin (aktif)  $\xrightarrow{\text{de-etilasi}}$  Asetaminofen (aktif)  $\xrightarrow{\text{konjugasi}}$  Asetaminofenglukuronida (tidak aktif)
3. Prontosil Sulfanilamid (tidak aktif)  $\xrightarrow{\text{reduksi}}$  Sulfanilamid (aktif)  $\xrightarrow{\text{asetilasi}}$  Asetilsulfanilamid (tidak aktif)

## Faktor metabolisme obat:

1. Perbedaan individu
2. Faktor genetik
3. Diet & faktor lingkungan
4. Umur dan jenis kelamin
5. Interaksi antarobat
6. Interaksi antara obat dgn senyawa endogen
7. Penyakit

## EKSKRESI (ELIMINASI) OBAT

- Ginjal >> larut air
- Feses >> tdk diabsorpsi
- empedu >> reabsorpsi saluran lambung-usus minimal.
- Paru-paru >> obat mudah menguap.
- Kelenjar keringat, air liur, dan susu.



## Parameter farmakokinetik oral:

### 1. Tetapan Laju Absorpsi (Ka) dan Waktu Paruh Absorpsi ( $t_{1/2a}$ )

$$K_a \text{ (waktu}^{-1}\text{)} = 2,303 \times (-\text{slope}) \text{ atau}$$

$$K_a \text{ (waktu}^{-1}\text{)} = 2,303 \times (-b)$$

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

### 2. Tetapan kecepatan eliminasi (Ke) dan waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2e}$ )

$$K_e \text{ (waktu}^{-1}\text{)} = 2,303 \times (-\text{slope}) \text{ atau}$$

$$K_e \text{ (waktu}^{-1}\text{)} = 2,303 \times (-b)$$

$$t_{1/2e} = 0,693/K_e$$

### 3. Waktu yang diperlukan untuk mencapai kadar maksimum ( $t_{maks}$ )

$$T_{maks} = \frac{\ln (K_a/K_e)}{K_a - K_e}$$

4. Kadar maksimum dalam darah ( $C_{p_{maks}}$ )

$$C_{p_{maks}} = C_p^o (e^{-K_e \cdot t_{maks}} - e^{-K_a \cdot t_{maks}})$$

5. Volume distribusi ( $V_d$ )

$$D_o \times F \times K_a$$

$$V_d =$$

$$\frac{C_p^o (K_a - K_e)}{K_a - K_e}$$

## 6. Area di bawah kurva (AUC)

a. AUC 0 - n jam :  $\frac{1}{2} \times \text{alas} \times \text{tinggi}$

b. AUC  $n_{l-1} - n_x$  dihitung dengan rumus

$$\frac{C_{n-1} + C_n}{2} (t_n - t_{n-1})$$

c. AUC  $n_x - \infty$  dihitung dengan rumus

$$\frac{C_{p_{n_x}}}{K_e}$$

7. Klirens total ( $Cl_{tot}$ )

$$Cl_{tot} = Vd \cdot Ke$$

8. Volume kompartemen sentral ( $Vp$ )

$$Vp = \frac{D_o}{Ke \times [AUC]_{\infty}}$$

## 9. Jumlah obat terabsorpsi, % obat terabsorpsi, &amp; % tidak terabsorpsi

a. Jumlah obat terabsorpsi

$$\frac{A_b}{A_{b\infty}} = \frac{C_p + Ke [AUC]_t}{Ke [AUC]_{\infty}}$$

b. Persen obat terabsorpsi

$$\% \text{ terabsorpsi} = \frac{A_b}{A_{b\infty}} \times 100\%$$

c. Persen obat tidak terabsorpsi :  
100% - % obat terabsorpsi

## GUNA FARMAKOKINETIKA

### 1. Bidang farmakologi

- a. Mekanisme kerja obat dalam tubuh, khususnya untuk mengetahui senyawa yang mana yang sebenarnya bekerja dalam tubuh; apakah senyawa asalnya, metabolitnya atau kedua-duanya.
- b. Hubungan antara kadar/jumlah obat dalam tubuh dengan intensitas efek yg ditimbulkannya.

*Lanjutan:*

### 2. Bidang farmasi klinik

- a) Memilih *route* pemberian obat yang paling tepat.
- b) Menghitung aturan dosis yang tepat untuk setiap individu (*dosage regimen individualization*).
- c) Menyusunan aturan dosis yang rasional.
- d) Menerangkan mekanisme interaksi obat,

*Lanjutan:*

### **3. Bidang toksikologi**

Farmakokinetika dapat membantu menemukan sebab-sebab terjadinya efek toksik dari pemakaian suatu obat.

## **Interaksi Obat:**

**Interaksi Farmasetika**  
**Interaksi Farmakokinetika**  
**Interaksi Farmakodinamika**

## INTERAKSI OBAT

*Polimedicine*

*Polipharmacy*

Pengobatan sendiri

Kurangnya pengetahuan

### Pengaruh penderita thd interaksi :

- Umur penderita
  - Bayi/balita → proses metabolik belum sempurna
  - Lansia:
    - Sering sakit
    - Menderita penyakit kronis
    - Fungsi ginjal menurun
    - Diet seringkali tidak memadai
- Farmakogenetik
  - \* *Fast acetylators* → umumnya orang Timur
  - \* *Slow acetylators* → umumnya orang Barat
- \* Perbedaan respon:
  - Prokainamid
  - Fenilbutazon
  - Nortriptilin

### Lanjutan

- Penyakit
- Fungsi hati penderita
- Fungsi ginjal
- Kadar protein
- pH urine
- Diet penderita

### Pengaruh obat thd interaksi:

- Dosis obat
- Pemberian obat berganda
- Bentuk sediaan obat
- Jangka waktu pemberian obat
- Cara meminum obat
- Urutan pemberian obat

## Berdasarkan pengaruhnya:

- |                                                                                                                                                                                                                                |   |                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Menguntungkan</li> <li>○ * Efektivitasnya meningkat</li> <li>○ * Toksisitas menurun</li> <li>○ Merugikan</li> <li>○ Efektivitasnya menurun</li> <li>○ Toksisitas meningkat</li> </ul> | } | <p>Sinergisme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adisi</li> <li>- Potensiasi</li> <li>- Antagonisme</li> <li>- Inhibisi</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Hasil interaksi, antara lain:

- Memperkuat : depresi SSP dgn sedatif hipnotik
- Menghambat : tetrasiklin + antasida (Ca/Al)
- Inaktivasi : gentamisin + penisillin
- Memperpanjang masa kerja : probenesid + penisillin

## MEKANISME INTERAKSI

### Mengubah absorpsi:

- mempunyai daerah permukaan yang luas dari obat yang dapat diabsorpsi
- mengikat atau kelasi
- mengubah pH lambung
- mengubah motilitas saluran pencernaan

### Mengubah distribusi obat:

- kompetisi terhadap pengikatan protein plasma
- pemindahan dari tempat pengikatan jaringan

### *Lanjutan*

- Metabolisme dirangsang atau dihambat oleh terapi yang bersamaan.
- Ekskresi obat tertentu di ginjal yang bersifat asam lemah atau basa lemah dapat dipengaruhi oleh obat-obat lain yang mempengaruhi pH urin.