

Farmakokinetika Dasar

apt. Chotijatun Nasriyah, M.Farm



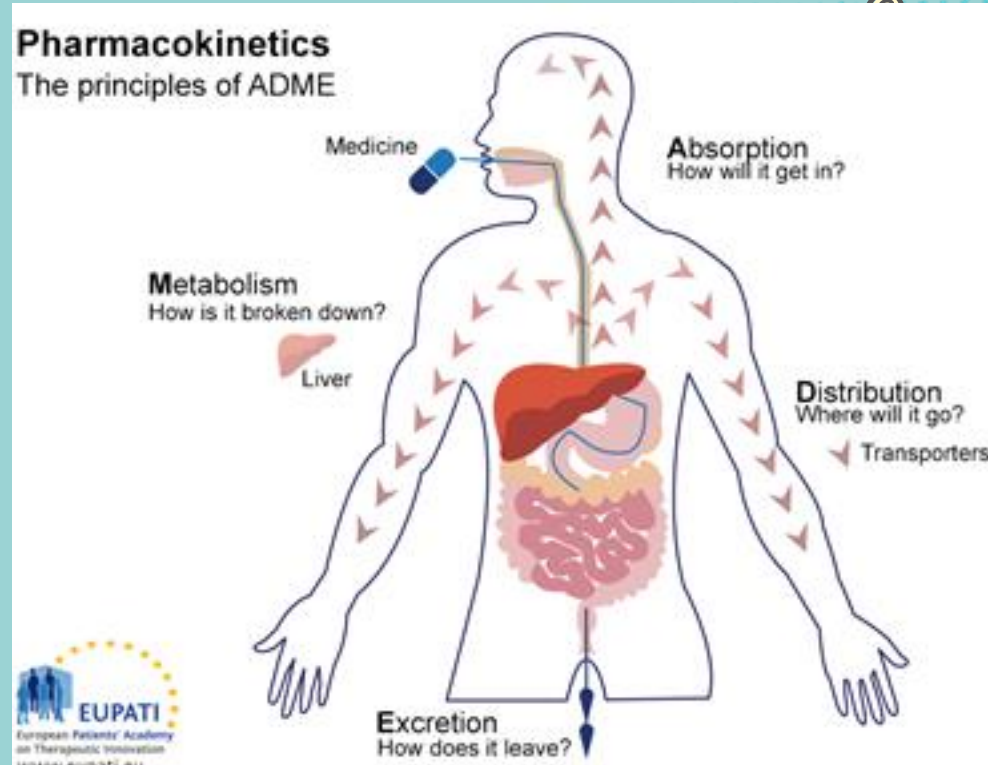
Fase Perjalanan Obat

A: Bagaimana obat bergerak dari tempat pemberian ke tempat kerja

D: Menggambarkan perjalanan obat melalui aliran darah ke berbagai jaringan tubuh

M: proses memecah obat

E : pengeluaran obat dari tubuh



Absorbsi



adalah proses masuknya obat dari tempat obat ke dalam sirkulasi sistemik (pembuluh darah)

Untuk memasuki aliran sistemik/pembuluh darah, obat harus dapat melintasi membran/barrier ----- merupakan faktor terpenting bagi obat untuk mencapai tempat aksinya (misal: otak, jantung, anggota badan lain)



Absorpsi

- **Kecepatan & efisiensi absorpsi tergantung :**
 - Kecepatan obat melarut pada tempat absorpsi
 - Derajat ionisasi
 - pH tempat absorpsi
 - Sirkulasi darah di tempat obat melarut
 - Cara pemberian.
- Membran sel : lapisan hidrofobik (tidak larut air) atau lipofilik (larut lemak)
- Zat larut lemak ---- mudah melewati membran sel

Transport obat lintas membran

- ❑ Transport aktif : membutuhkan energi, untuk menggerakkan obat dari daerah konsentrasi rendah ke daerah konsentrasi tinggi
- ❑ Transport pasif :
 - tidak membutuhkan energi,
 - tidak melibatkan karier
 - tidak ada titik jenuh
 - Kurang menunjukkan spesifisitas struktural
 - berpindah dari konsentrasi tinggi ke rendah
 - kebanyakan obat masuk sec dif pasif

Transport obat lintas membran

❑ Difusi terfasilitasi :

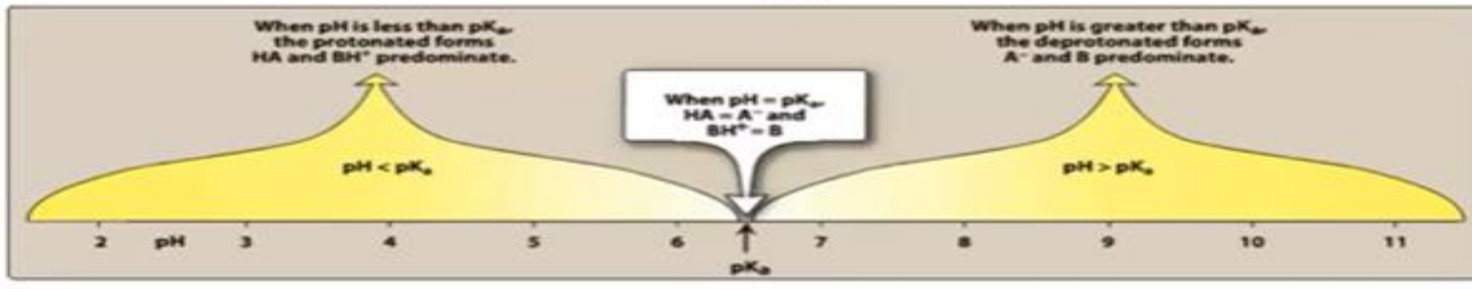
- membutuhkan suatu faktor pembawa (carrier)
- tanpa menggunakan energi shg tdk dapat melawan perbedaan kadar maupun potensial Listrik
- Ex : masuknya glukosa ke dalam sel perifer

❑ Pinositosis :

- untuk transportasi obat yg berukuran besar
- zat akan diambil oleh juluran sel membrane dan dimasukkan ke dlm sitoplasma (endositosis). Ex: vit b12
- exocytosis : zat dikeluarkan dari dalam sel. Ex: norepinefrin/noradrenalin

Efek pH pada absorpsi obat

- ▶ Banyak obat adalah asam lemah atau basa lemah.
- ▶ Obat yg berupa asam lemah → pada larutan pH rendah (asam), ia tidak terionisasi, sedangkan pada larutan pH tinggi (basa), akan lebih banyak yg terionisasi.
- ▶ Demikian sebaliknya dg yg bersifat basa lemah.
- ▶ Obat yg terionisasi akan lebih larut air → sukar diserap
- ▶ Obat dlm bentuk molekul → lebih larut lemak → mudah diserap.



Rute pemberian

1st

i.v

BA 100%, tidak perlu penyerapan,
langsung ke sistemik

2nd

p.o

sebagian terserap, first pass
metabolism

Faktor yang mempengaruhi absorpsi

1. Aliran darah

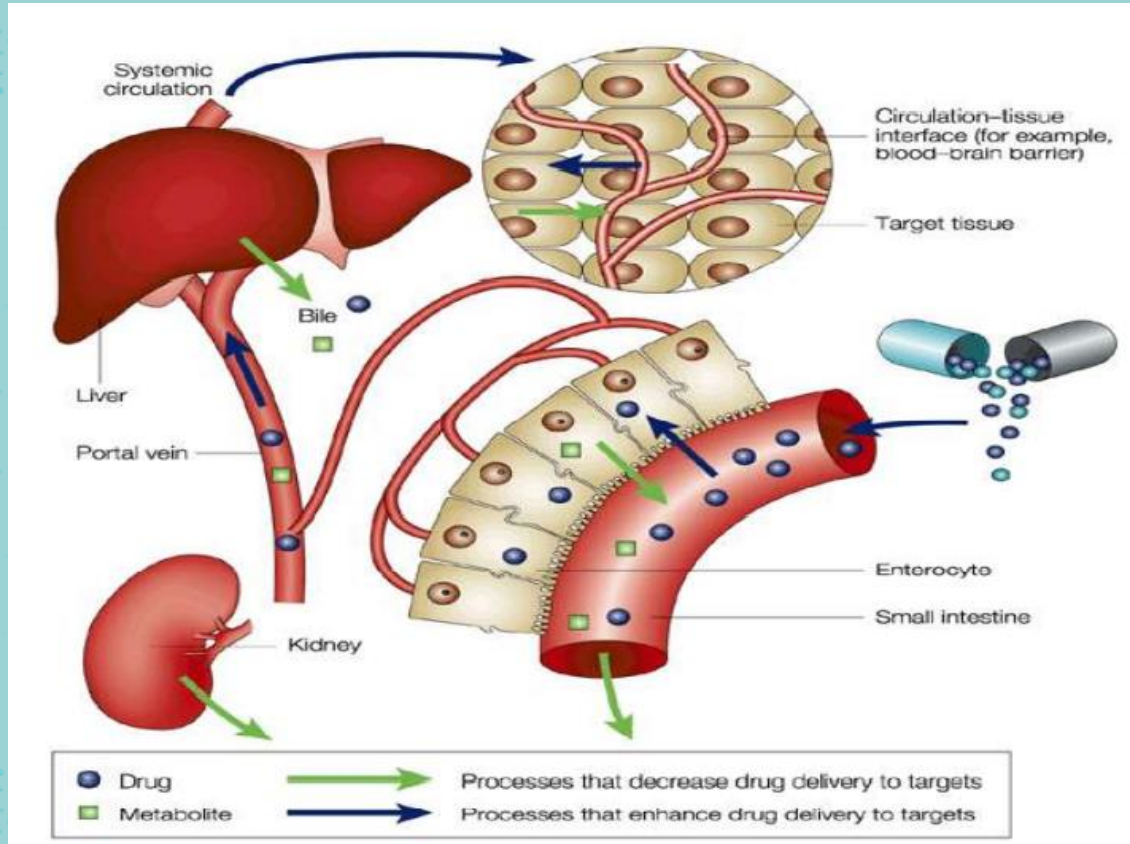
1. Aliran darah ke usus jauh lebih banyak dari pada aliran darah ke lambung; jadi absorpsi dari usus lebih baik dari lambung.
2. Sub lingual > sub kutan

2. Luas permukaan absorpsi

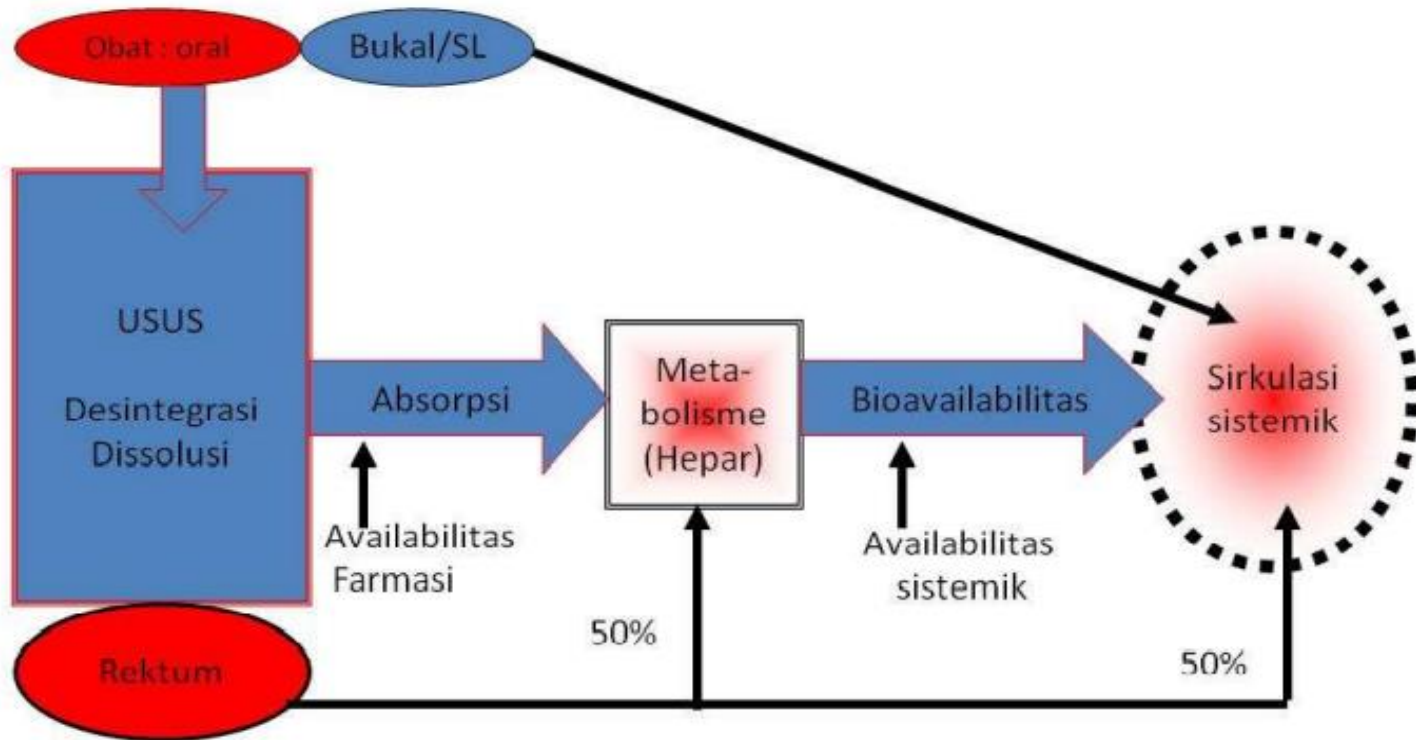
Karena usus memiliki permukaan yg kaya dengan mikrovili maka usus mempunyai luas permukaan kira-kira 1000 kali luas permukaan lambung, sehingga absorpsi usus lebih baik dari lambung.

3. Waktu kontak pada permukaan absorpsi.

- Jika suatu obat bergerak melalui kontak cerna dengan sangat cepat, seperti pada keadaan diare maka obat tidak diabsorpsi dengan baik.
- Latihan fisik, stres memperpanjang waktu pengosongan lambung.
- Adanya makanan dalam lambung akan melarutkan obat dan memperlambat pengosongan lambung.



Proses Absorpsi



Bioavailabilitas (BA)

- ❑ Ketersediaan hayati dinyatakan sebagai fraksi dari obat yg diberikan yg masuk ke sirkulasi sistemika dalam suatu bentuk yg secara kimiawi berubah
- ❑ Obat secara per oral: BA bisa kurang dari 100% karena disebabkan 2 hal:
 - absorpsinya yg tidak lengkap
 - eliminasi first-pass
- ❑ Setelah pemberian scr oral, suatu obat bisa diabsorpsi secara tidak lengkap, ex: hanya 70% dosis digoksin yg mencapai sirkulasi sistemik, disebabkan krn kurangnya absorpsi ml usus, dan sebagian digoksin mengalami metabolisme oleh bakteri di usus.

Data BA untuk menentukan

- ☐ Jumlah atau bagian obat yang diabsorpsi dari bentuk sediaan.
- ☐ Kecepatan obat diabsorpsi
- ☐ Masa kerja obat berada dalam cairan biologik atau jaringan, bila dihubungkan dengan respon pasien.
- ☐ Hubungan antara kadar obat dalam darah dengan efektivitas terapi atau efek toksik.

Faktor yg mempengaruhi BA

1. Metabolisme first-pass pada hati.

Jika obat dimetabolisme dengan cepat oleh hati, jumlah obat yang tak berubah (*unchanged drug*) yg masuk sirkulasi sistemik berkurang (propanolol dan lidokain)

2. Kelarutan obat

1. Obat-obat yg sangat hidrofilik kurang diabsorbsi karena ketidakmampuannya menembus membran sel yang kaya lipid.
2. Obat-obat yg sangat hidrofobik juga diabsorbsi kurang karena tidak dapat masuk ke permukaan sel.
3. Untuk suatu obat supaya mudah diabsorbsi harus bersifat hidrofobik, tetapi mempunyai kelarutan tertentu di dalam air.

Faktor yg mempengaruhi BA

3.. STABILITAS SECARA KIMIAWI

1. Penisilin G tidak stabil dalam pH isi lambung.
2. Insulin bisa dihancurkan dalam saluran cerna

4. SIFAT FORMULASI OBAT

Absorpsi obat bisa diubah oleh faktor-faktor yang tidak berhubungan dengan sifat kimia obat.

Sebagai contoh, ukuran partikel, bentuk polimorfisme kristal dapat mempengaruhi kemudahan pemecahan obat, dan karena itu mengubah kecepatan absorpsi.

Faktor yg mempengaruhi BA obat p.o

❑ **Faktor Obat**

- Sifat-sifat fisikokimia obat
- Formulasi Obat

❑ **Faktor Penderita**

- pH saluran cerna,
- kecepatan pengosongan lambung
- waktu transit dalam saluran cerna
- kapasitas absorpsi
- metabolisme dalam lumen saluran cerna

❑ **Interaksi dalam Absorpsi di Saluran Cerna**

- adanya makanan
- perubahan pH saluran cerna (antasid)

Formulasi dan sifat kimia obat

- Bentuk sediaan obat : tablet, kapsul, pil, dan sirup, memengaruhi absorpsi obat
- Teknologi penghantaran : nanopartikel dan liposome, dapat meningkatkan penetrasi obat dan efisiensi penyerapan
- pH, ukuran partikel, koefisien partisi lemak-air obat memengaruhi absorpsi obat.

Distribusi



penyebaran obat keseluruhan tubuh
mengikuti sistem peredaran darah



Faktor yang mempengaruhi distribusi

Aliran darah

- Kecepatan aliran darah kapiler sangat bervariasi sebagai output jantung yang tidak sama ke berbagai organ
- Aliran darah ke otak, hati dan ginjal > otot rangka

Permeabilitas Kapiler

- Struktur kapiler → struktur kapiler sangat bervariasi dalam hal fraksi membran basalis yang terlihat diantara celah sempit antara sel-sel endotel
- Struktur obat → sifat kimia obat sangat mempengaruhi kemampuannya untuk menembus membran sel

Pengikatan oleh Protein

- Pengikatan yg reversibel pd protein plasma membuat obat dalam bentuk yg tidak dapat berdifusi dan memperlambat transfernnya keluar dari kompartemen vaskuler.

Sifat kimia obat

- ▶ Sifat kimia obat sangat mempengaruhi kemampuannya untuk melewati sel membran.
- ▶ Obat-obat hidrofobik yang memiliki distribusi electron yang seragam dan tidak ada muatan total, dapat dengan mudah melewati membran sel.
- ▶ Obat-obat hidrofilik → tidak dapat menembus membran dan harus masuk melalui slit junction (celah-celah).

Hydrophilic drugs	Hydrophobic (lipophilic) drugs
Promethazine	Diazepam
Diclofenac	Thiopental
Ketoprofen	Nifedipine

Metabolisme



proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi dalam tubuh dan dikatalisis oleh enzim ----- menjadi suatu metabolitnya



Metabolisme

- ✓ Organ : liver/hepar
- ✓ Hasil : Lebih atau kurang aktif, inaktif, atau tidak berubah, dalam kaitannya dengan aktivitasnya → umumnya menjadi bentuk yang kurang aktif
- ✓ Pada proses ini molekul obat diubah menjadi lebih polar ---
--- mudah di ekskresi melalui ginjal

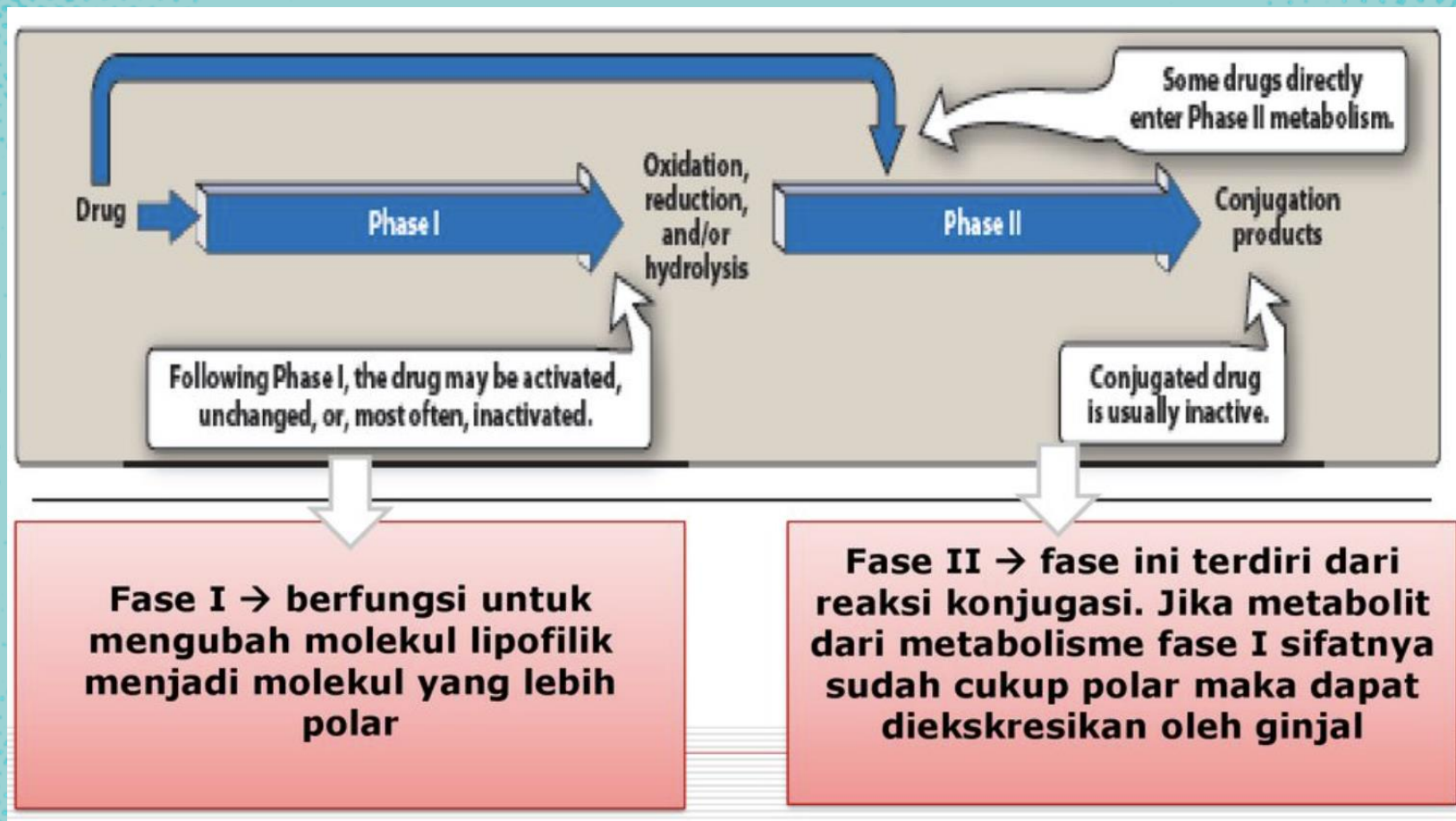
Tipe Metabolisme

Nonsynthetic Reactions (Reaksi Fase I)

- ☐ Oxidasi, reduksi, hydrolysis, alkilasi, dealkilasi
 - Metabolitnya bisa lebih aktif/tidak dari pada senyawa asalnya
 - Umumnya tidak dieliminasi dari tubuh kecuali dengan adanya metabolisme lebih lanjut

Synthetic Reactions (Reaksi Fase II)

- ☐ Konjugasi (glukoronidasi, sulfatasi)
- ☐ Penggabungan suatu obat dengan suatu molekul lain
- ☐ Metabolitnya pada umumnya lebih larut dalam air dan mudah diekskresikan



Faktor yg mempengaruhi Metabolisme

a. Fungsi hati

b. Umur

Bayi belum semua enzim hati terbentuk, maka reaksi metabolisme lebih lambat, terutama pembentukan glukoronid

c. Genetik

Ada orang yang tidak memiliki faktor genetik tertentu, mis enzim untuk asetilasi sulfadiazin/INH akibatnya perombakan obat ini lambat sekali.

Di hati, INH terutama mengalami asetilasi, dan pada manusia kecepatan metabolisme ini dipengaruhi oleh faktor genetik. INH dapat menimbulkan ikterus dan kerusakan hati yang fatal akibat terjadinya nekrosis multilobular

d. Pemakaian obat lain

Rifampisin mengurangi efek pil kontrasepsi

Fenobarbital mengurangi efek antikoagulasi

Ekskresi

Merupakan akhir aktivitas obat

Dapat terjadi melalui beberapa jalur

Harus diperhatikan bila ekskresi terjadi via plasenta atau ASI

- ❑ Obat akan dieliminasi dari dalam tubuh dalam bentuk metabolitnya atau bentuk tidak berubah
- ❑ Organ ekskresi utama adalah ginjal → urin
- ❑ Namun bisa juga melalui : paru-paru, keringat, air liur, feses, ASI

Parameter eliminasi

Klirens (Cl)

**Tetapan laju
eliminasi (K)**

**Waktu paruh
eliminasi ($t_{1/2}$
eliminasi)**

Administrasi

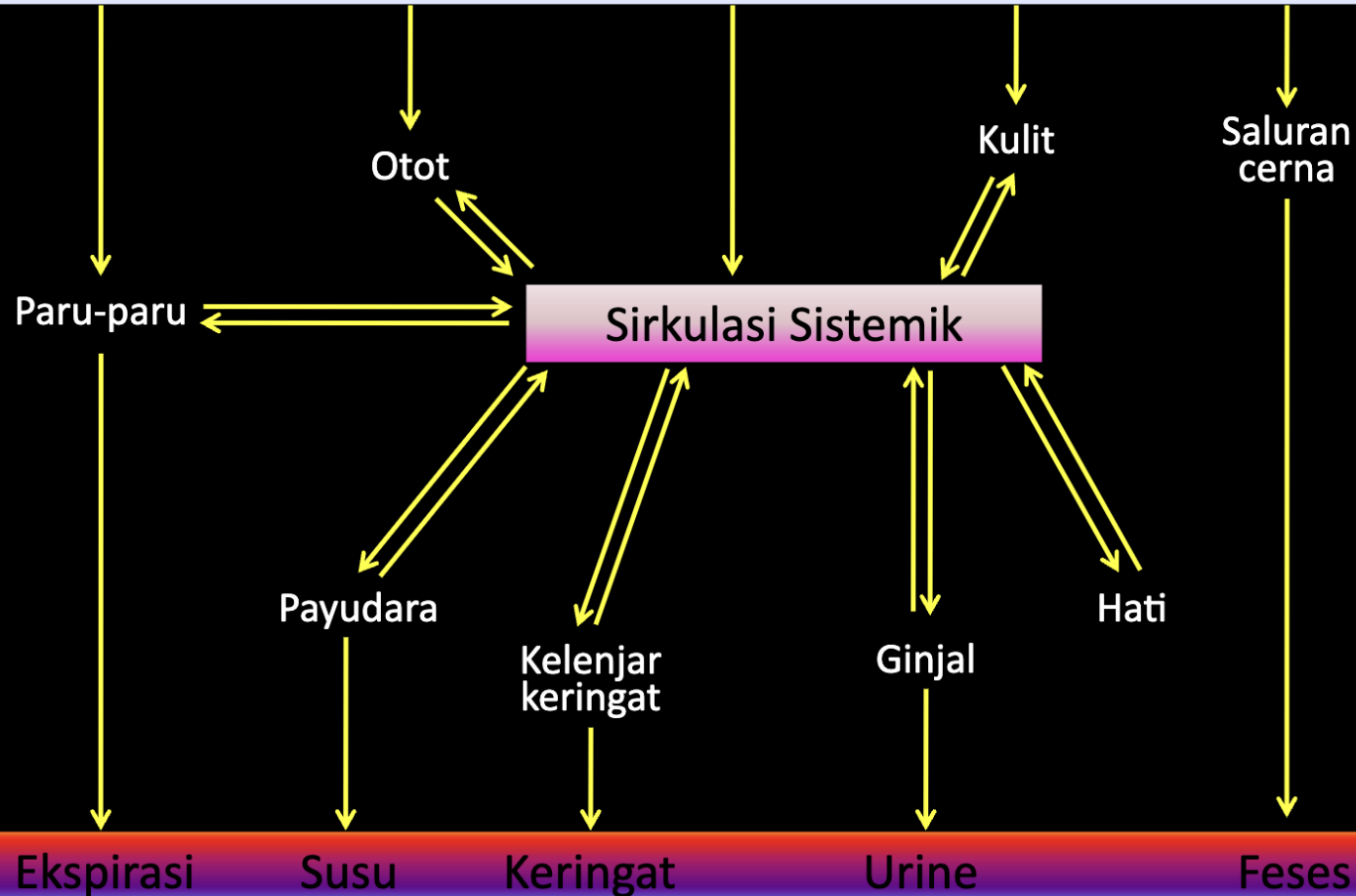
Inhalasi

Intramuskular

Intravena

Perkutan

Oral/rektal



Ekspirasi

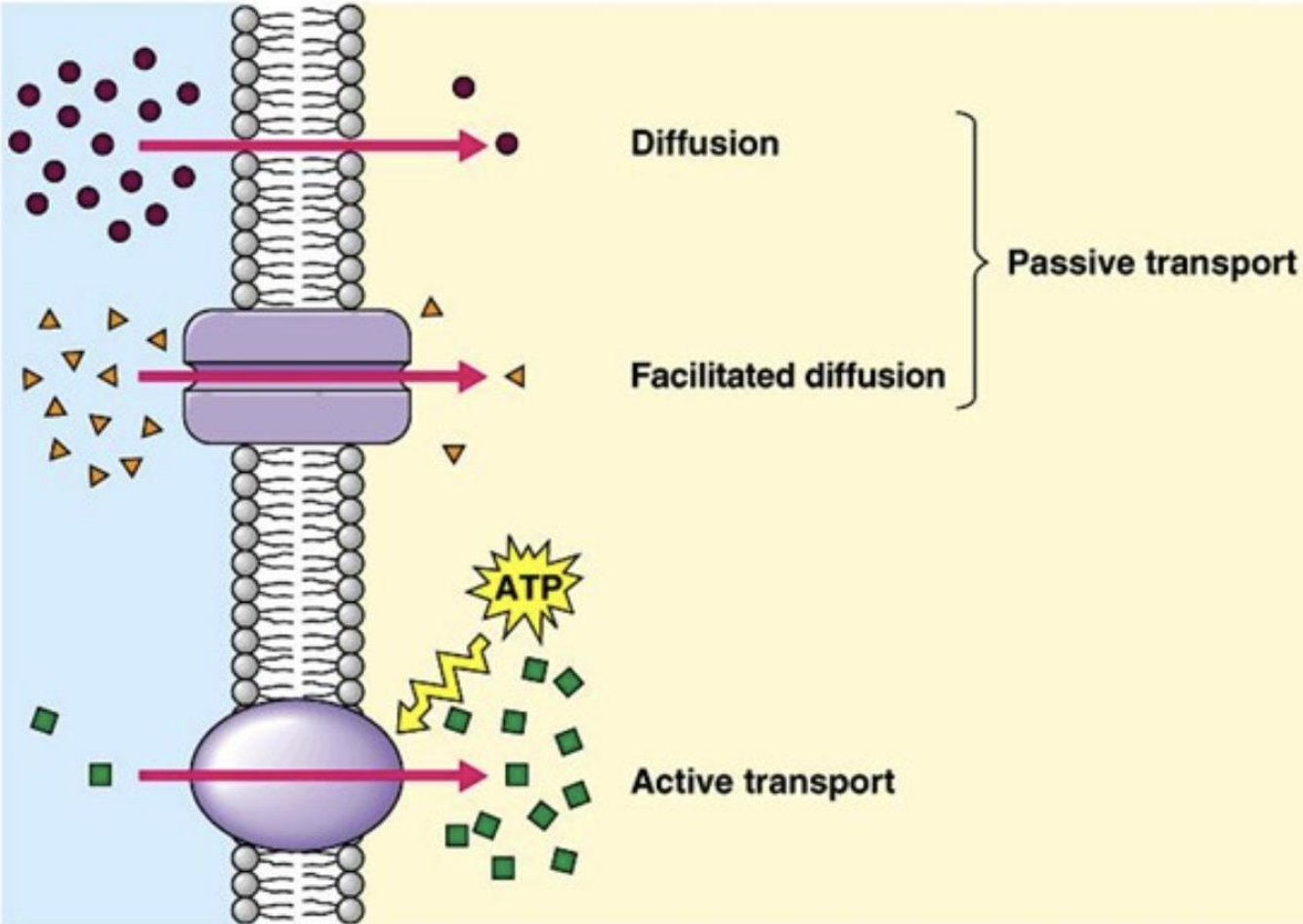
Susu

Keringat

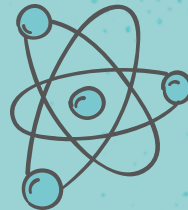
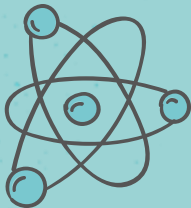
Urine

Feses

Transport Transeluler



Thanks!



CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, infographics & images by **Freepik** and illustrations by **Stories**

