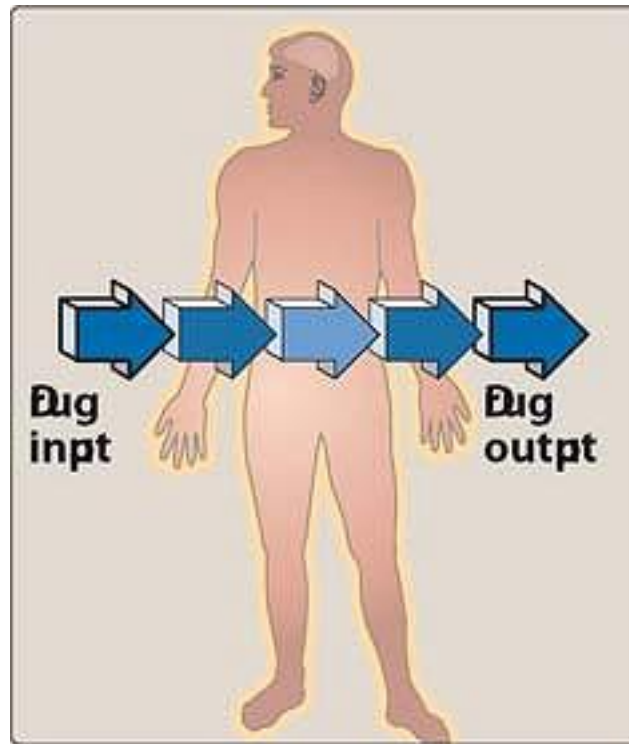
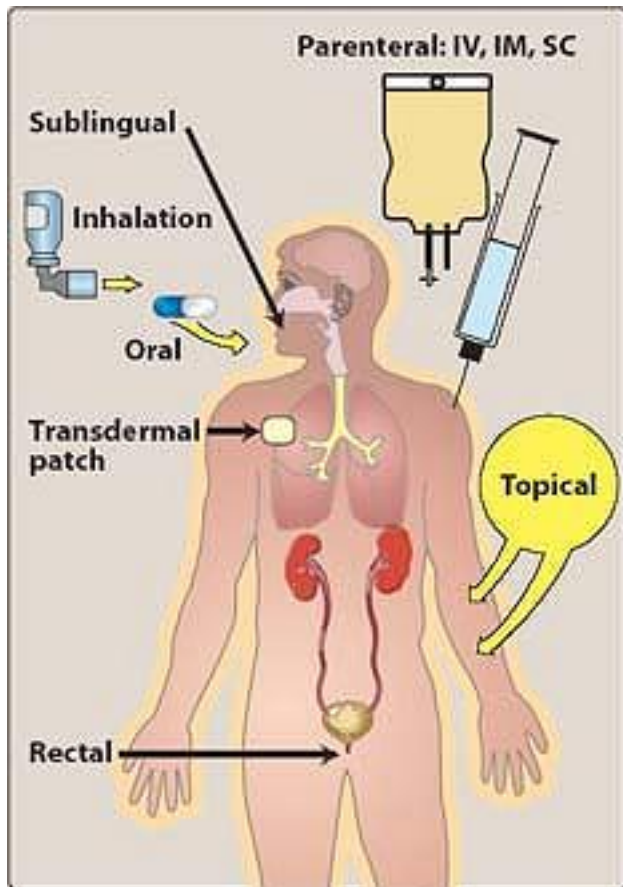


FARMAKOKINETIK

- Kinetik= pergerakan → farmakokinetik= mempelajari pergerakan obat sepanjang tubuh:
 - Absorpsi (diserap ke dalam darah)
 - Distribusi (disebarkan ke berbagai jaringan tubuh)
 - Metabolisme (diubah menjadi bentuk yang dapat dibuang dari tubuh)
 - Ekskresi (dikeluarkan dari tubuh)





Absorpsi

- Absorpsi obat meliputi proses obat dari saat dimasukkan ke dalam tubuh, melalui jalurnya hingga masuk ke dalam sirkulasi sistemik
- Pada level seluler, obat diabsorpsi melalui beberapa metode, terutama transport aktif dan transport pasif.

Metode absorpsi

Transport pasif

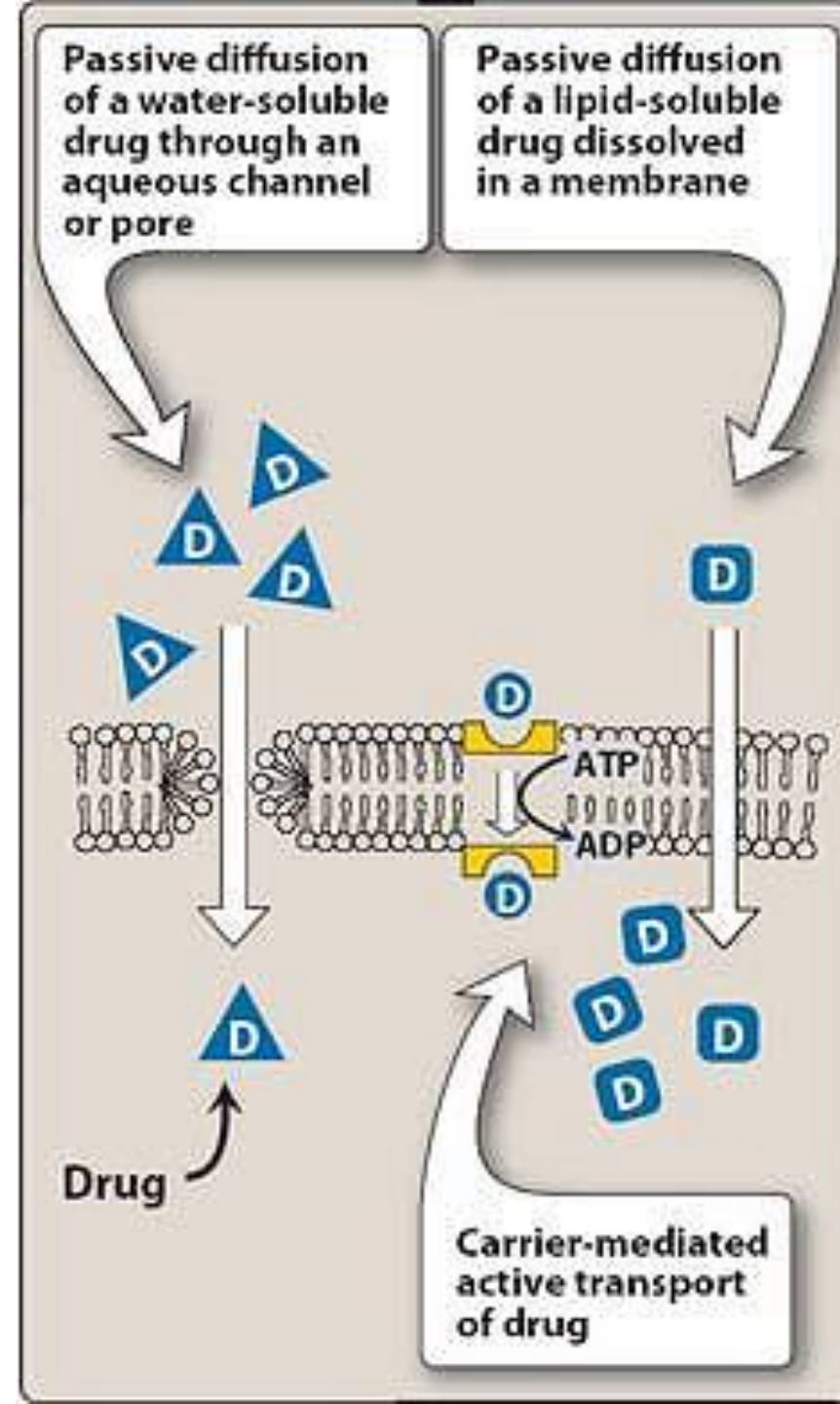
- Transport pasif tidak memerlukan energi, sebab hanya dengan proses difusi obat dapat berpindah dari daerah dengan kadar konsentrasi tinggi ke daerah dengan konsentrasi rendah.
- Terjadi selama molekul-molekul kecil dapat berdifusi sepanjang membran dan berhenti bila konsentrasi pada kedua sisi membran seimbang.

Transport Aktif

- Transport aktif membutuhkan energi untuk menggerakkan obat dari daerah dengan konsentrasi obat rendah ke daerah dengan konsentrasi obat tinggi.

Pinositosis

- Pinositosis adalah bentuk transfer aktif yang unik dimana sel 'menelan' partikel obat. Biasanya terjadi pada obat-obat larut lemak (vit A, D, E, K).



Kecepatan Absorpsi

Apabila pembatas antara obat aktif dan sirkulasi sistemik hanya sedikit sel → absorpsi terjadi cepat → obat segera mencapai level pengobatan dalam tubuh.

- Detik s/d menit: SL, IV, inhalasi
- Lebih lambat: oral, IM topikal kulit → lapisan intestinal, otot, kulit menghambat jalan
- Lambat sekali, nerjam-jam / berhari-hari: per rektal/ sustained release.

Faktor yang mempengaruhi penyerapan:

- Aliran darah ke tempat absorpsi
- Total luas permukaan yang tersedia sebagai tempat absorpsi
- Waktu kontak permukaan absorpsi

Kecepatan Absorpsi

Diperlambat oleh nyeri dan stres

- Nyeri dan stres → mengurangi aliran darah, mengurangi pergerakan saluran cerna, retensi gaster

Makanan tinggi lemak

- Makanan tinggi lemak dan padat akan menghambat pengosongan lambung dan memperlambat waktu absorpsi obat

Faktor bentuk obat

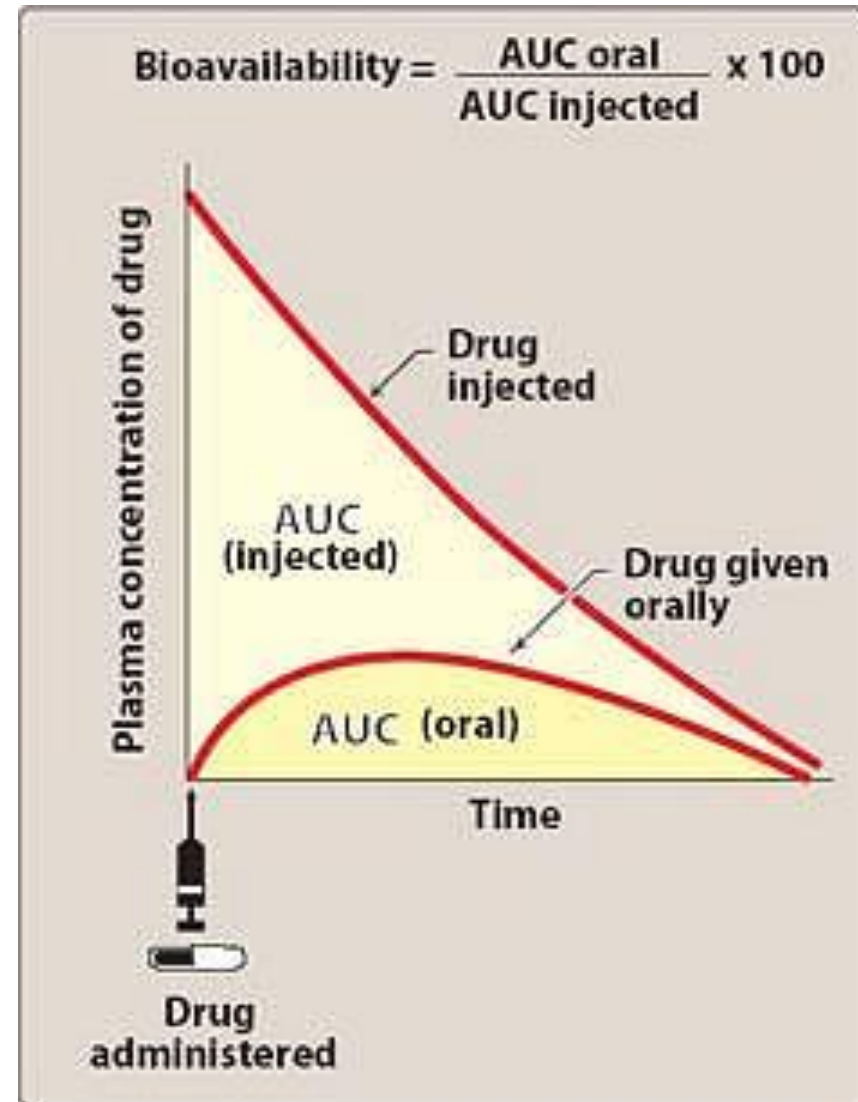
- Absorpsi dipengaruhi formulasi obat: tablet, kapsul, cairan, sustained release, dll)

Kombinasi dengan obat lain

- Interaksi satu obat dengan obat lain dapat meningkatkan atau memperlambat tergantung jenis obat.

Bioavailabilitas

- Bioavailabilitas adalah fraksi obat yang diberikan yang sampai ke sirkulasi sistemik dalam bentuk kimia aslinya.



Faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas

- First-pass metabolisme hepar (metabolisme lintas pertama hepar)
- Solubilitas obat
- Ketidakstabilan kimiawi
- Formulasi obat

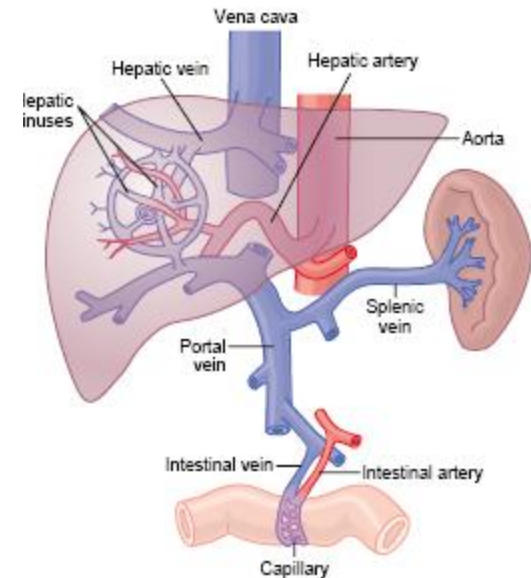
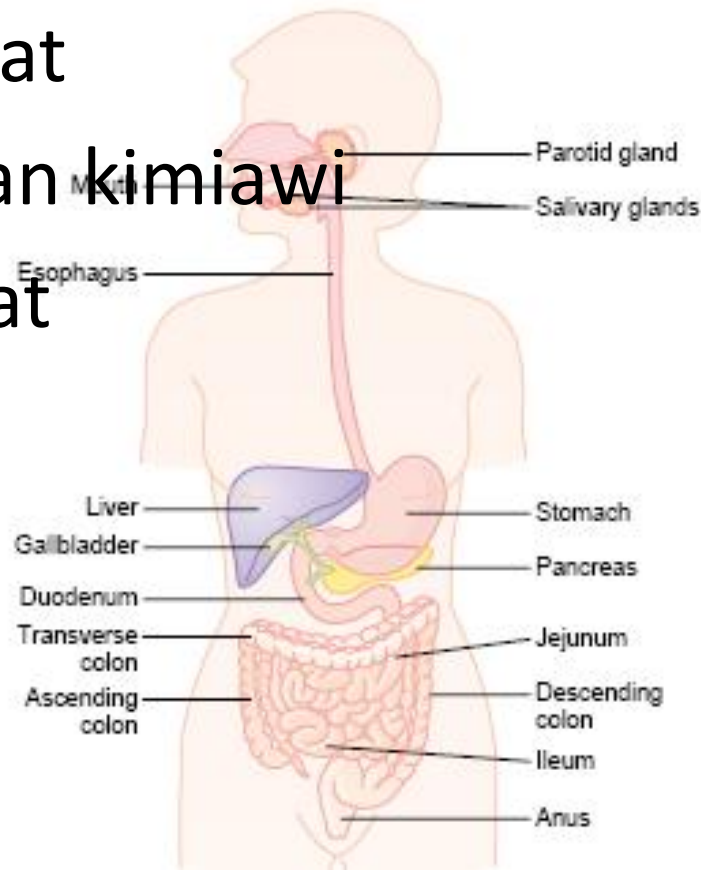
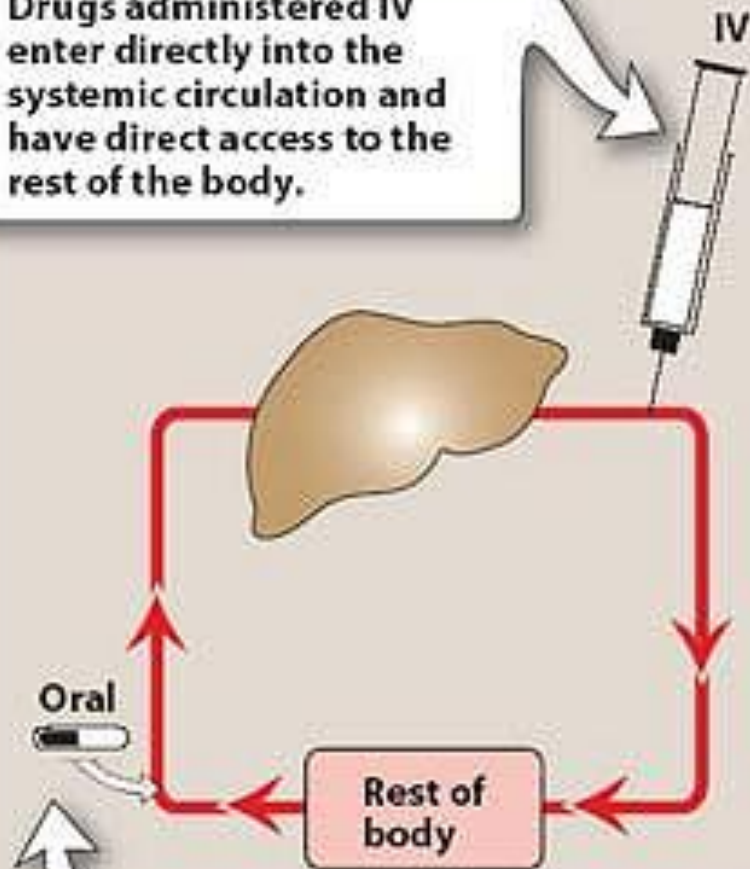


Figure 62-6

Drugs administered IV enter directly into the systemic circulation and have direct access to the rest of the body.



Drugs administered orally are first exposed to the liver and may be extensively metabolized before reaching the rest of body.

Hepar

Obat yang diserap oleh usus halus ditransport ke hepar sebelum beredar ke seluruh tubuh.

Hepar memetabolisme banyak obat sebelum masuk ke sirkulasi. Hal ini yang disebut dengan efek first-pass.

Metabolisme hepar dapat menyebabkan obat menjadi inaktif sehingga menurunkan jumlah obat yang sampai ke sirkulasi sistemik → dosis obat yang diberikan harus banyak.

Distribusi

- Distribusi obat adalah proses obat dihantarkan dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh.
- Distribusi obat yang telah diabsorpsi tergantung beberapa faktor:
 - Aliran darah
 - Permeabilitas kapiler
 - Ikatan protein

Aliran darah

Setelah obat sampai ke aliran darah, segera terdistribusi ke organ berdasarkan jumlah aliran darahnya. Organ dengan aliran darah terbesar:

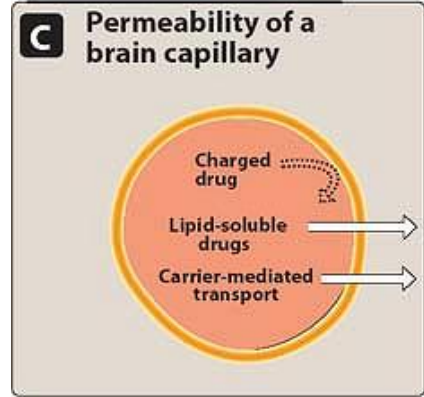
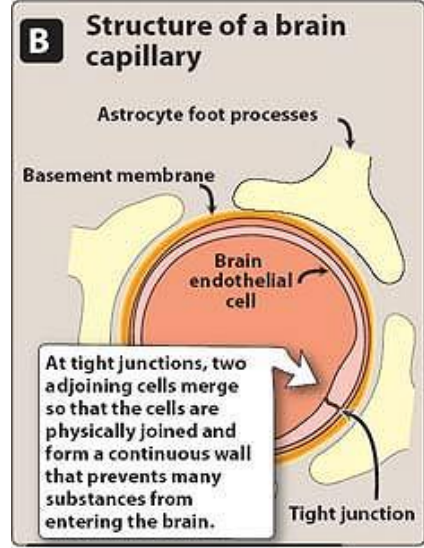
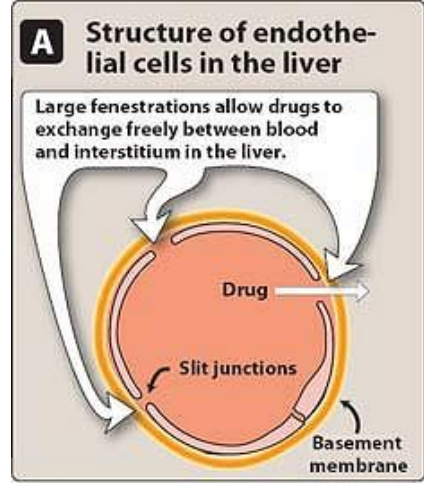
- jantung
- Hepar
- Ginjal

Distribusi ke organ lain kulit, lemak dan otot lebih lambat

Permeabilitas Kapiler

Tergantung:

- Struktur kapiler
- Struktur Obat



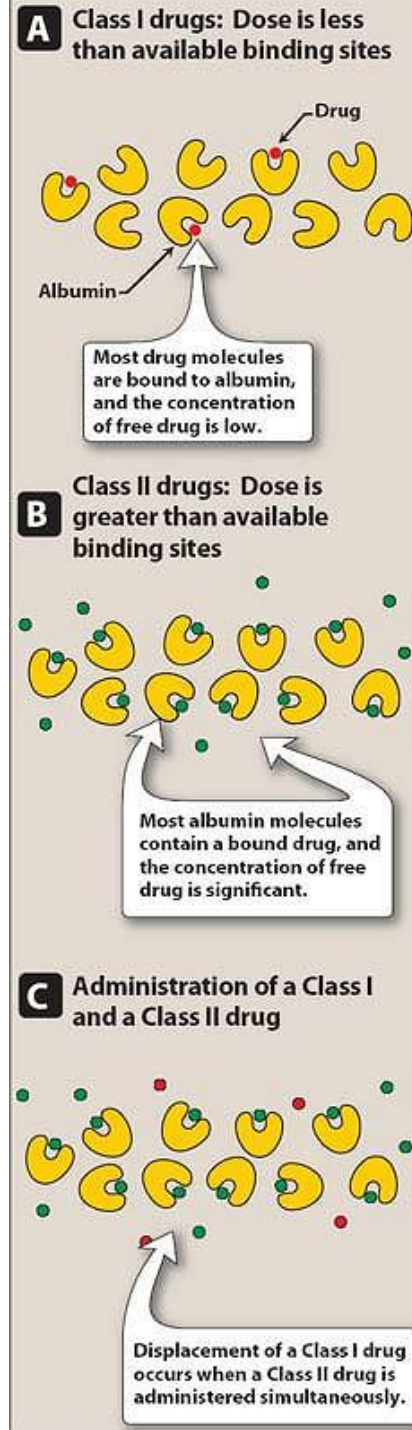
Ikatan dengan protein

Obat beredar di seluruh tubuh →
berkontak dengan protein >
Dapat terikat atau bebas.

Obat yang terikat protein tidak
aktif dan tidak dapat bekerja.

Hanya obat bebas yang dapat
memberikan efek.

Obat dikatakan berikatan protein
tinggi bila >80% obat terikat
protein



Metabolisme

Metabolisme /biotransformasi obat adalah proses tubuh merubah komposisi obat sehingga menjadi lebih larut air untuk dapat dibuang keluar tubuh.

Obat dapat dimetabolisme melalui beberapa cara:

- Menjadi metabolit inaktif kemudian diekskresikan
- Menjadi metabolit aktif → memiliki kerja farmakologi tersendiri → bisa dimetabolisme lanjutan
- Beberapa obat diberikan dalam bentuk tidak aktif kemudian setelah dimetabolisme baru menjadi aktif (=prodrugs)

Metabolisme terjadi di:

- Hepar
- Ginjal
- Membran usus

Metabolisme

Kondisi Khusus

- Beberapa penyakit tertentu dapat mengurangi metabolisme, al. penyakit hepar seperti sirosis.

Pengaruh Gen

- Perbedaan gen individual menyebabkan beberapa orang dapat memetabolisme obat dengan cepat, sementara yang lain lambat.

Pengaruh Lingkungan

- Lingkungan juga dapat mempengaruhi metabolisme, contohnya:
 - Rokok
 - Keadaan stress
 - Penyakit lama
 - Operasi
 - Cedera

Usia

- Perubahan umur dapat mempengaruhi metabolisme, bayi vs dewasa vs orangtua

Ekskresi

Ekskresi obat artinya eliminasi/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 taraktus intestinal

Waktu Paruh

Waktu paruh adalah waktu yang dibutuhkan sehingga setengah dari obat dibuang dari tubuh.

Faktor yang mempengaruhi waktu paruh adalah absorpsi, metabolisme dan ekskresi.

Waktu paruh penting diketahui untuk menetapkan berapa sering obat harus diberikan.

→ Satu obat diberikan dalam 4 jam obat terbuang habis dari tubuh → diberikan berulang mencapai steady state (pemberian obat ~ ekskresi obat)

Onset, puncak, and durasi

Onset:

- Waktu dari saat obat diberikan hingga obat terasa kerjanya.
- Sangat tergantung rute pemberian dan farmakokinetik obat

Puncak

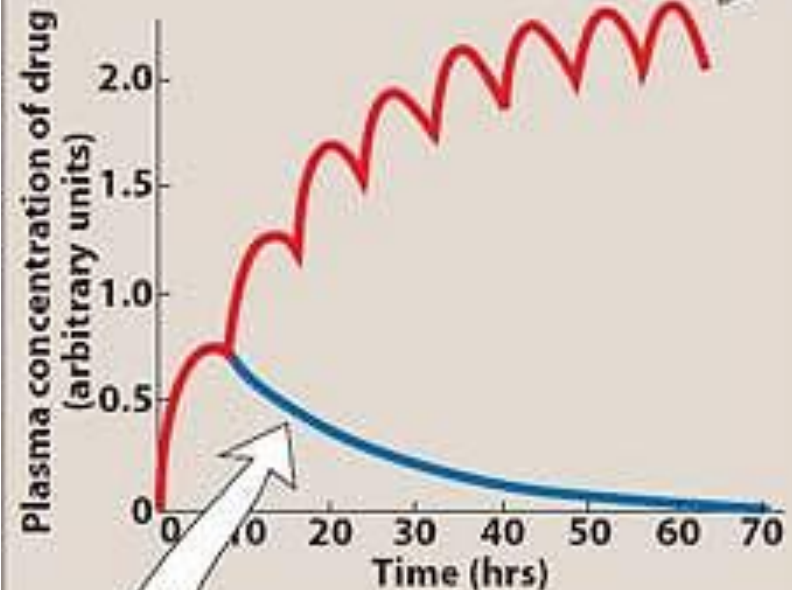
- Setelah tubuh menyerap semakin banyak obat maka konsentrasinya di dalam tubuh semakin meningkat
- Namun konsentrasi puncak ~ puncak respon

Durasi

- Durasi kerja adalah lama obat menghasilkan suatu efek terapi

REPEATED FIXED DOSE

Repeated oral administration of a drug results in oscillations in plasma concentrations that are influenced by both the rate of drug absorption and the rate of drug elimination.



SINGLE FIXED DOSE

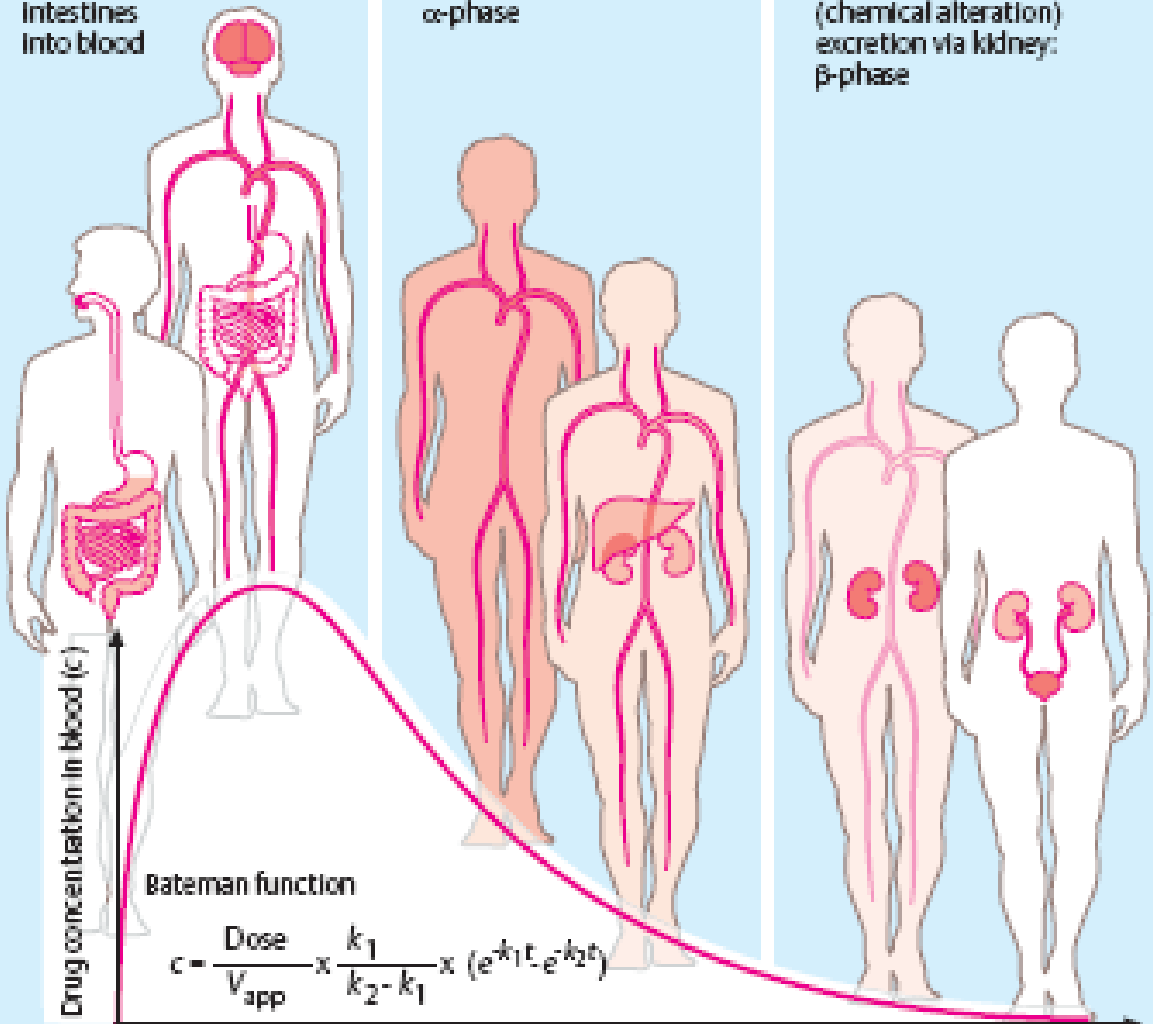
A single dose of drug given orally results in a single peak in plasma concentration followed by a continuous decline in drug level.

A. Time course of drug concentration

Absorption
Uptake from
stomach and
intestines
into blood

Distribution
into body
tissues:
 α -phase

Elimination
from body by
biotransformation
(chemical alteration)
excretion via kidney:
 β -phase



Drug concentration in blood (c)

Bateman function

$$c = \frac{\text{Dose}}{V_{\text{app}}} \times \frac{k_1}{k_2 - k_1} \times (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

Time (t)

B. Mode of application and time course of drug concentration

