

SKRIPSI

**ANALISIS PERBANDINGAN FARMAKOKINETIKA *TACROLIMUS*
MODEL LINIER DAN NONLINIER MICHAELIS-MENTEN PADA
PASIEN TRANSPLANTASI HATI**

Disusun dan diajukan oleh

INDRIANI

H211 16 311



**DEPARTEMEN FISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**ANALISIS PERBANDINGAN FARMAKOKINETIKA *TACROLIMUS*
MODEL LINIER DAN NONLINIER MICHAELIS-MENTEN PADA
PASIEN TRANSPLANTASI HATI**

SKRIPSI

*Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Sains
pada Program Studi Fisika Departemen Fisika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Hasanuddin*

**INDRIANI
H211 16 311**

**DEPARTEMEN FISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

LEMBAR PENGESAHAN

**ANALISIS PERBANDINGAN FARMAKOKINETIKA *TACROLIMUS*
MODEL LINIER DAN NONLINIER MICHAELIS-MENTEN PADA
PASIEN TRANSPLANTASI HATI**

Disusun dan diajukan oleh:

INDRIANI

H21116311

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Fisika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin pada tanggal 13 Oktober 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Prof. Dr. rer. nat. Wira Bahari Nurdin
NIP. 196709231990031001

Pembimbing Pertama,



Nur Hasanah, S.Si, M.Si
NIP. 198311222009122001

Ketua Program Studi,



Prof. Dr. Arifin, M.T
NIP. 196705201994031002

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Indriani
NIM : H21116311
Program Studi: Fisika
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Analisis Perbandingan Farmakokinetika *Tacrolimus* Model Linier dan Nonlinier Michaelis-Menten Pada Pasien Transplantasi Hati

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain dan bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau seluruh skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Oktober 2021

Yang Menyatakan,



Indriani

ABSTRAK

Tacrolimus merupakan jenis obat immunosupresif yang banyak digunakan pada pasien transplantasi hati dalam proses terapinya untuk mencegah penolakan tubuh terhadap organ baru yang ditransplantasikan. Proses perjalanan obat dalam tubuh yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi/ekskresi (ADME) disebut farmakokinetika. Tujuan dari penelitian ini, yaitu menentukan parameter farmakokinetika *tacrolimus* pasien pada proses ADME, serta membandingkan dan menganalisis model farmakokinetika linier dan nonlinier Michaelis-Menten. Metode penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data demografi pasien, menentukan 4 parameter farmakokinetika, yaitu area bawah kurva (AUC), volume distribusi (V_d), klirens (Cl) dan waktu paruh ($t_{1/2}$), serta menganalisis model linier dan nonlinier Michaelis-Menten. Hasil penelitian menunjukkan nilai parameter farmakokinetika yang berbeda pada setiap pasien dengan nilai tertinggi yaitu, area dibawah kurva (AUC) 406,83 $\mu\text{g}\cdot\text{jam}/\text{L}$, volume distribusi (V_d) 714.28 L, clirens (Cl) 4,67 L/jam/kg dan waktu paruh ($t_{1/2}$) 26,96 jam. Pada penggambaran model farmakokinetika linier dihasilkan grafik dimana dosis harian yang berbanding lurus dengan konsentrasi obat, sedangkan model nonlinier Michaelis-Menten dihasilkan kurva yang pada awal eliminasinya meningkat tajam kemudian pada konsentrasi tertentu menjadi konstan mendekati laju eliminasi maksimum. Berdasarkan karakteristik *tacrolimus* sebagai obat yang dapat jenuh, maka model yang tepat diterapkan pada pasien yaitu model nonlinier Michaelis-Menten.

Kata kunci: Farmakokinetika, Michaelis-Menten, *Tacrolimus*.

ABSTRACT

Tacrolimus is an immunosuppressive medicine that commonly used in therapy process of liver transplant patients to prevent the body from rejecting the new transplanted organ. Pharmacokinetics is a study of drugs movement in the body, including the processes of absorption, distribution, metabolism, and elimination/excretion (ADME). This research had compared and analyze the linear and nonlinear Michaelis-Menten pharmacokinetic models, as well as to identify the pharmacokinetic characteristics of tacrolimus during the ADME process. The study collected demographic information from patients, determining four pharmacokinetic parameters (area under the curve (AUC), volume of distribution (V_d), clearance (Cl), and half-life ($t_{1/2}$)), and assessed linear and nonlinear Michaelis-Menten models. The results found that the pharmacokinetic parameter values were different for each patient, with the highest values for AUC 406.83 g.hour/L, V_d 714.28 L, Cl 4.67 L/hour/kg, and $t_{1/2}$ 26.96 hours (P4). The linear pharmacokinetic model generates a graph in which the daily dose is directly proportional to the drug concentration, whereas the Michaelis-Menten nonlinear model generates a curve that increases in the beginning and then becomes constant near the maximum elimination rate at a certain concentration. Based on the characteristics of tacrolimus as a drug that can be saturated, the proper model to be applied to the patient is the Michaelis-Menten nonlinear model.

Keywords: Pharmacokinetics, Michaelis-Menten, Tacrolimus.

KATA PENGANTAR



Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat, hidayah dan petunjuk-Nya lah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “**Analisis Perbandingan Farmakokinetika Tacrolimus Model Linier dan Nonlinier Michaelis-Menten Pada Pasien Transplantasi Hati**”. Sholawat serta salam tak henti penulis hanturkan kepada Baginda Nabi Muhammad Shollallahu ‘Alaihi Wasallam sebagai suri tauladan umat muslim dan pembawa risalah Alquranul karim. Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana sains di Departemen Fisika, Fakultas MIPA, Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis mendapat banyak pelajaran dan pengalaman yang tak termuat dengan kata-kata semata. Begitu banyak hambatan yang penulis lalui untuk dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Namun begitu penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini yang disebabkan keterbatasan ilmu penulis. Alhamdulillah robbil ‘alamin, atas pertolongan-Nya penulis dapat melalui hambatan-hambatan tersebut. Skripsi ini penulis persembahkan terkhusus kepada kedua orang tua yang penulis sangat cintai dan kasihi, Ibunda **Suada Dg Bulaeng** dan Ayahanda **Rahim Dg Serang**. Terima kasih yang tak terkira kepada keduanya yang telah mencurahkan segala kasih sayang, kerja keras dan pengorbanannya sehingga penulis bisa sampai di titik ini. Tak lupa pula penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. **Prof. Dr. rer. nat. Wira Bahari Nurdin** dan Ibu **Nur Hasanah, S.Si, M.Si** selaku pembimbing penulis yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, saran dan motivasi selama melakukan penelitian dan penyelesaian skripsi ini. penulis tidak akan melalui tahap demi tahap penyelesaian skripsi ini dengan baik tanpa bimbingan beliau.
2. **Drs. Bansawang B.J. M.Si** dan **Prof. Dr. Paulus Lobo Gareso, M.Sc, Ph.d** selaku penguji yang telah memberikan masukan dan saran selama

melaksanakan seminar proposal, seminar hasil dan skripsi fisika. Begitu banyak kecacatan yang mungkin ada dalam skripsi ini tanpa masukan dan saran beliau.

3. Bapak **Prof. Dr. Arifin, MT** selaku ketua Departemen Fisika, serta seluruh **dosen pengajar di Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin** yang telah banyak memberikan bimbingan, motivasi dan tentunya ilmu yang bermanfaat bagi penulis selama menjalani masa studi hingga penyelesaian tugas akhir.
4. Bapak/ibu staf FMIPA Universitas Hasanuddin, khususnya kepada **Staf Departemen Fisika, Bapak Syukur Polannu, Ibu Rana dan Ibu Evi** yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan persoalan administrasi tugas akhir ini.
5. Keluarga besar **alm. Salani Dg Rani dan Karebaji Dg Kanang**, terkhusus kepada tante **Bungasiang Dg Empo** dan om **Syamsuddin Dg Awing** yang telah banyak memberikan bantuan materi dan dukungan yang berarti selama penulis menjalani masa perkuliahan dan jauh dari jangkauan kedua orang tua.
6. Adik-adik penulis, **Anggi Muliana, Indar Saputra dan Reynaldi** yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama menjalani perkuliahan. Mereka yang selalu menghibur penulis ketika menghadapi masa sulit dan menyemangati penulis dalam menyelesaikan tugas akhir. Terkhusus kepada **Anggi**, terima kasih karena telah pulih dari sakitnya sehingga penulis bisa bernapas dengan lega. Semoga kedepannya penulis bisa menjaga adik-adiknya dengan lebih baik.
7. Teman-teman Fisika 2016 **Angra, Arsita, Afni, Dayah Evi, Fina, Firda, Hilda, Ida, Lili, Lina, Mawar, Mute, Novi, Rara, Riri, Widy, Aii, Arif, Arya, Dedi, Ilham, Ido, Kevin, Muzul, Nugrah, Patrick, Wajan** dan terkhusus yang sama-sama berjuang di akhir, **Cahya, Ekky, Winda, Aldin dan Farras**. Terima kasih telah menjadi teman penulis dengan berbagai kisah yang dilalui bersama selama perkuliahan, menjadi teman angkatan yang penulis banggakan dan menjadi penyemangat bagi penulis menjalani proses perkuliahan serta penyelesaian tugas akhir ini. Terima kasih atas segala kebaikan yang tak bisa penulis tuliskan satu per satu.

8. Adik-adik, teman-teman, dan kakak-kakak anggota **Laboratorium Teori dan Komputasi**, terkhusus kepada **L.M. Aldin Haswari, Ade Ilham Tamara Kurniawan, Andi Anugrah CT, La Farras** dan **Nur Aryadint** yang telah banyak membantu penulis mengatasi kesulitan pada mata kuliah peminatan, mendorong penulis dengan motivasi yang akhirnya penulis bisa merasakan pengalaman berharga pertama kalinya dan menyemangati penulis dalam penyelesaian tugas akhir.
9. **Keluarga Besar HIMAFI FMIPA Unhas** yang telah memberikan pengalaman yang tak terlupakan dan menjadi wadah belajar bagi penulis di luar perkuliahan.
10. Kakak-kakak **Fisika 2015** dan adik-adik **Fisika 2017 dan 2018** khususnya **kak Mahadir Marakka, Kak Irwan, Kak Imran, Kak Uwais dan Kak Uga** yang selalu menyapa, menyemangati dan memberi keceriaan bagi penulis selama masa perkuliahan.
11. Teman-teman **KKN Reguler Gelombang 102 Desa Bontominasa, Kec. Bulukumpa, Kab. Bulukumba** khususnya kepada **Andi Nur Azizah, Sri Devi, Ika Dian Saputri, Andi Harnida, Farid Indrastata, Malik Rifki DT, Abdi Soni Ashari, dan Wardiman A Pratama** yang telah memberikan pengalaman dan keceriaan yang tak terlupakan bagi penulis.
12. Semua pihak yang penulis tidak dapat sebutkan satu per satu yang telah memberikan kontribusi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam penyelesaian karya tulis ini. Akhir kata, penulis berharap semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun para pembacanya.

Makassar, 13 Oktober 2021



Indriani
H211163111

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
ABSTRAK	iv
ABTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Farmakokinetika	4
II.1.1 Absorpsi	4
II.1.2 Distribusi	6
II.1.3 Eliminasi	8
II.1.4 Metabolisme	9
II.2 Parameter Farmakokinetika	9
II.3 <i>Terapeutik Drug Monitoring (TDM)</i>	9
II.4 Farmakokinetika Linier dan Nonlinier	11
II.5 Farmakokinetika Klinis	13
BAB III METODE PENELITIAN	14
III.1 Waktu dan Tempat Penelitian	14
III.2 Alat dan Bahan Penelitian	14
III.3 Tahapan Penelitian	14
III.3.1 Pengumpulan dan Pengolahan Data Demografi Pasien	14
III.3.2 Penentuan Parameter Farmakokinetika	14

III.3.3 Analisis Model Farmakokinetika <i>Tacrolimus</i>	15
III.4 Bagan Alir Penelitian	17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	18
IV.1 Data Demografi Pasien	18
IV.2 Parameter Farmakokinetika	19
IV.3 Analisis Perbandingan Model Farmakokinetika <i>Tacrolimus</i>	22
BAB V PENUTUP	26
V.1 Kesimpulan	26
V.2 Saran	26
DAFTAR PUSTAKA	27
LAMPIRAN.....	30
Lampiran A. Referensi Data Demografi Pasien Transplantasi Hati ..	30
Lampiran B. Perhitungan Parameter Farmakokinetika <i>Tacrolimus</i> .	33
Lampiran C. Hasil Pengolahan Data	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Area Di Bawah Kurva (AUC)	5
Gambar II.2 Kurva Konsentrasi Plasma-Waktu	10
Gambar II.3 (a) Kurva Kadar Plasma-Waktu, (b) Area Bawah Kurva (AUC)- Dosis	12
Gambar IV.1 Grafik Nilai AUC pada 6 Pasien Terapi <i>Tacrolimus</i>	19
Gambar IV.2 Grafik Volume Distribusi Obat pada 6 Pasien Terapi <i>Tacrolimus</i>	20
Gambar IV.3 Grafik Klirens pada 6 Pasien Terapi <i>Tacrolimus</i>	21
Gambar IV.4 Grafik Laju Eliminasi	21
Gambar IV.5 Grafik Waktu Paruh pada Pasien Terapi <i>Tacrolimus</i>	22
Gambar IV.6 Model Farmakokinetika Linier <i>Tacrolimus</i>	23
Gambar IV.7 Grafik Michaelis-Menten (a) MM Awal, dan (b) MM Akhir	24

DAFTAR TABEL

Tabel IV.1 Data Demografi Pasien Tranplantasi Hati	18
Tabel IV.2 Parameter Farmakokinetika <i>Tacrolimus</i> pada 6 Pasien	19

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Transplantasi adalah proses pengangkatan suatu organ atau jaringan dari suatu organisme, kemudian diimplantasikan melalui pembedahan ke organisme lain [1]. Transplantasi organ merupakan upaya terbaik untuk menolong pasien yang memiliki kegagalan fungsi organ apabila terapi konservatif sudah tidak dapat dilakukan [2]. Saat ini, hampir 90% pasien transplantasi hati cenderung memilih obat *tacrolimus* dalam proses terapi menggantikan *sirolimus* karena memiliki tingkat kelangsungan hidup pasien yang lebih baik [3]. *Tacrolimus* adalah obat immunosupresif yang digunakan untuk mencegah penolakan tubuh terhadap organ baru yang ditransplantasikan, seperti hati, ginjal atau jantung [4]. Proses perjalanan obat dalam tubuh yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi/ekskresi disebut farmakokinetika. Ilmu farmakokinetika bertujuan untuk mengetahui hubungan antara respons toksik dengan konsentrasi obat yang dicapai pada sirkulasi sistemik sehingga dapat meningkatkan efektivitas terapi dan menurunkan efek samping dan toksisitas obat pada pasien [5]. *Tacrolimus* memiliki indeks terapeutik yang sempit dengan variabilitas farmakokinetik antar individu maupun intra individu yang cukup besar sehingga sangat penting untuk menentukan dosis yang tepat bagi pasien secara klinis.

Model farmakokinetika dapat menggambarkan hubungan kadar obat dalam plasma dan respon farmakologik pada pasien secara lebih teliti. Pemantauan konsentrasi obat dalam plasma dapat memberikan petunjuk keadaan pasien dan memungkinkan peneliti untuk mengubah dosis yang sesuai [6]. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui model farmakokinetik obat agar tercapai konsentrasi pada plasma yang sesuai dengan efek terapi dan dosis yang diinginkan. Model farmakokinetika terbagi menjadi farmakokinetika linier dan farmakokinetika nonlinier. Farmakokinetika linier menggunakan kinetika orde pertama untuk menggambarkan perjalanan aksi obat dengan anggapan bahwa parameter farmakokinetika obat tidak akan berubah bila diberi dosis yang berbeda. Namun, banyak pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat mengalami kejenuhan sehingga menyebabkan perilaku farmakokinetika nonlinier.

Perilaku farmakokinetika nonlinier ini juga disebut farmakokinetika yang tergantung dosis. Farmakokinetika linier menggunakan model kompartemen sedangkan farmakokinetika nonlinier menggunakan model Michaelis-Menten.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh L. Huang, *et.al* (2020) model farmakokinetika Michaelis-Menten lebih baik dibandingkan model kompartemen satu dalam menggambarkan perilaku farmakokinetika *tacrolimus* pada pasien anak-anak pada tingkat populasi. C. Xiaojung, *et. al.* (2020) juga melakukan penelitian model farmakokinetika populasi untuk *tacrolimus* pada pasien dewasa dengan mengevaluasi berbagai model yang telah ada sebelumnya dan hasilnya menunjukkan bahwa model Michaelis-Menten merupakan model terbaik dibandingkan model kompartemen satu dan kompartemen dua dengan eliminasi orde pertama pada farmakokinetika linier. Namun pada hasil penelitian kedua ini lebih fokus menjelaskan metode *Bayesian Forecasting* [7,8].

Berdasarkan uraian penelitian di atas, maka pada penelitian ini akan diselidiki perbandingan farmakokinetika linier *tacrolimus* menggunakan model kompartemen satu dengan eliminasi orde pertama dan farmakokinetika nonlinier menggunakan kinetika Michaelis-Menten pada pasien transplantasi hati dewasa pada tingkat klinik atau individu.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana menentukan parameter farmakokinetika *tacrolimus* pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi?
2. Bagaimana perbandingan model farmakokinetika linier dan nonlinier Michaelis-Menten pada pasien transplantasi hati dengan terapi obat *tacrolimus*?
3. Bagaimana analisis model farmakokinetika *tacrolimus* yang tepat untuk diterapkan pada pasien transplantasi hati?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan parameter farmakokinetika *tacrolimus* pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi.
2. Membandingkan model farmakokinetika linier dan nonlinier Michaelis-Menten pada pasien transplantasi hati dengan terapi obat *tacrolimus*.
3. Menganalisis model farmakokinetika *tacrolimus* yang tepat untuk diterapkan pada pasien transplantasi hati.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Farmakokinetika

Farmakokinetika saat ini didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari proses perjalanan obat mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme sampai obat diekskresikan oleh tubuh. Studi farmakokinetika yang fokus mempelajari perjalanan obat pada tingkat individu disebut farmakokinetika klinis. Tujuan utama farmakokinetika klinis yaitu menerapkan prinsip farmakokinetika untuk manajemen terapeutik obat yang aman dan efektif pada pasien individu [9].

Farmakokinetika juga dapat diartikan sebagai ilmu yang mempelajari hubungan kuantitatif antara dosis obat yang diberikan dengan konsentrasi di dalam plasma atau darah maupun jaringan yang diamati. Aspek teoritis farmakokinetika melibatkan pengembangan model farmakokinetika yang memprediksi hubungan dosis obat dan konsentrasinya di dalam plasma setelah pemberian obat [10,11]. Model farmakokinetika juga dapat digunakan untuk memperkirakan waktu paruh eliminasi yang memberikan informasi tentang sifat dasar obat dan memprediksi hubungan konsentrasi dan waktu obat pada dosis yang berbeda. Melalui pertimbangan farmakokinetika dokter dapat menentukan pilihan obat, dosis, rute, frekuensi administrasi dan durasi terapi untuk mencapai tujuan terapeutik tertentu [11].

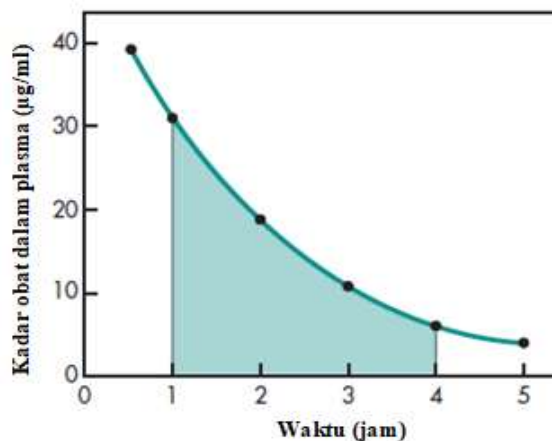
II.1.1 Absorpsi

Absorpsi obat adalah proses senyawa obat dipindahkan dari tempat absorpsinya ke dalam sirkulasi sistemik. Proses ini tergantung pada karakteristik tempat absorpsi, aliran darah di tempat absorpsi, sifat fisika-kimia obat dan karakteristik produk (bentuk sediaan). Berbagai bentuk sediaan obat dengan cara pemberiannya menentukan tempat absorpsi obat. Terdapat tujuh macam mekanisme absorpsi obat, tetapi pada umumnya dikelompokkan menjadi dua, yaitu mekanisme difusi pasif dan transport aktif [12].

Agar obat dapat memberikan efek farmakologisnya, pertama-tama obat tersebut harus masuk ke dalam tubuh di serap ke aliran darah dan diangkut atau di distribusikan ke tempat kerjanya. Absorpsi menggambarkan kecepatan dan sejauh

mana obat meninggalkan tempat pemberiannya dan memasuki sirkulasi umum. Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi adalah faktor fisikokimia obat, keadaan fisik obat, situs penyerapan, konsentrasi obat dan luas permukaan penyerap [11].

Bioavailabilitas (ketersediaan hayati) obat merupakan ukuran besarnya obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Parameter farmakokinetika yang menggambarkan laju absorpsi adalah K_a (tetapan laju absorpsi), t_{maks} (waktu obat mencapai konsentrasi puncak) dan $C_{p_{maks}}$ (konsentrasi obat mencapai maksimum). Sedangkan, parameter yang menggambarkan besarnya obat yang mencapai sirkulasi sistemik adalah AUC (luas area di bawah kurva) obat dalam plasma dan F (fraksi obat terabsorpsi). Untuk menghitung area di bawah kurva (AUC) sering digunakan rumus trapesium sebagai suatu metode numerik. Contohnya pada gambar II.1 menunjukkan eliminasi suatu obat dari plasma setelah pemberian suatu injeksi intravena tunggal [10].



Gambar II.1 Area Di Bawah Kurva (AUC) [10].

Area atau luas daerah antara jarak-jarak waktu dapat dihitung dengan rumus berikut [10].

$$[AUC] = \frac{C_{n-1} + C_n}{2} (t_n - t_{n-1}) \quad (2.1)$$

Selama proses absorpsi, dosis obat dapat berkurang di beberapa bagian tubuh yang terdiri dari 3 proses, yaitu fraksi absorpsi (F_a), bioavailabilitas usus (F_g) dan bioavailabilitas hati (F_h). Bioavailabilitas keseluruhan dinyatakan sebagai berikut [8].

$$F = F_a \cdot F_g \cdot F_h \quad (2.2)$$

Berbagai bentuk sediaan obat kaplet, kapsul, serbuk, suspensi, larutan, atau bentuk sediaan pemberian ekstrasvaskuler lainnya mempunyai ketersediaan hayati yang berbeda. Hal ini disebabkan karena beberapa faktor seperti formulasi obat, metode fabrikasi, karakteristik tempat absorpsi, karakteristik obat dan mekanisme obat. Karakteristik tempat absorpsi merupakan faktor yang dipengaruhi oleh pH lingkungan, volume media, luas permukaan tempat absorpsi, aliran darah dan kecepatan pengosongan lambung. Kekurangan bentuk sediaan oral yaitu keterbatasannya dalam mengabsorpsi semua obat [12].

II.1.2 Distribusi

Distribusi obat adalah tahapan farmakokinetika setelah proses absorpsi obat mencapai sirkulasi sistemik. Obat didistribusikan ke berbagai bagian tubuh melalui aliran darah. Beberapa faktor yang mempengaruhi distribusi obat antara lain, karakteristik jaringan (aliran darah, koefisien partisi, kelarutannya dalam lemak), status penyakit yang dapat mempengaruhi fisiologi dan ikatan obat-protein [12]. Hanya obat tak terikat (fraksi bebas) yang berada dalam kesetimbangan di seluruh tubuh. Saat beredar dalam darah, obat-obatan mungkin terikat secara reversibel ke beberapa protein plasma, misalnya senyawa basa sering berikatan dengan α -1-asam glikoprotein, senyawa asam mengikat albumin. Tingkat pengikatan protein plasma bervariasi antar obat. Fraksi pengikat protein yang diterbitkan hanya berlaku pada kisaran konsentrasi tertentu, biasanya pada konsentrasi terapeutik. Pengikatan protein plasma membatasi jumlah obat memasuki jaringan. Ikatan protein plasma obat relatif tidak sehingga obat dan zat endogen harus bersaing untuk situs pengikatan. Perpindahan obat dari situs pengikatan oleh zat lain dapat menyebabkan toksisitas dengan meningkatkan fraksi bebas [11].

Pada awal distribusi, obat mengikuti aliran darah menuju jaringan atau organ yang mempunyai perfusi tinggi dengan darah seperti jantung, paru-paru, ginjal dan hati sehingga cepat terjadi keseimbangan dengan sirkulasi sistemik. Keseimbangan yang terjadi antara darah dan organ tersebut dapat dikelompokkan dalam kompartemen yang sama dan disebut sebagai kompartemen sentral. Jika obat bersifat polar maka obat hanya akan terdistribusi sampai pada tahap ini dan dikelompokkan dalam obat yang mengikuti model kompartemen satu. Pada tahap

selanjutnya, obat akan terdistribusi ke jaringan lemak, tulang, otot, kulit dan jaringan ikat yang mempunyai perfusi lebih rendah. Obat-obat yang tidak larut dalam lemak atau tidak sesuai karakteristiknya dengan jaringan-jaringan di atas tidak mengalami distribusi pada tahap ini. Selanjutnya, obat-obat yang mempunyai kelarutan cukup dalam lemak dan mempunyai kesesuaian karakteristik dengan jaringan atau organ tertentu, maka obat akan terdistribusi ke dalamnya sehingga terjadi keseimbangan dengan sirkulasi sistemik (model kompartemen dua atau tiga).

Besarnya distribusi obat di dalam tubuh diberi istilah volume distribusi (V_d). Volume distribusi obat adalah volume dimana obat tersebut terlarut di dalam tubuh. Volume distribusi merupakan parameter farmakokinetik yang penting karena menentukan dosis muatan yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat tertentu segera setelah dosis diberikan. Namun, sangat jarang untuk mengetahui volume distribusi yang tepat untuk pasien. Oleh karena itu diberikan dosis awal untuk menghitung volume distribusi dalam tubuh setelah pemberian obat. Volume distribusi rata-rata diukur pada pasien dengan demografi yang hampir sama seperti usia, berat badan, jenis kelamin, dan lain-lain, serta kondisi medis ginjal, gagal hati dan gagal jantung. Parameter farmakokinetika V_d ini mengaitkan hubungan antara jumlah obat dalam plasma dengan konsentrasi obat dalam plasma. Suatu cara untuk menghitung volume distribusi obat (V_d) adalah dengan mengukur konsentrasi obat dalam plasma langsung setelah pemberian obat secara intravena ($t=0$) Definisi volume distribusi obat adalah

$$V_d = \frac{D_0}{C_0} \quad (2.3)$$

Dimana D_0 dan C_0 masing masing adalah jumlah obat yang masuk ke sistem sirkulasi dan konsentrasi obat awal dalam plasma. Dilihat dari persamaan (2.3), dengan pemberian dosis yang sama apabila V_d besar maka konsentrasi obat di dalam plasma menjadi kecil, begitupun sebaliknya.

Penerapan ikatan obat di klinis sangat penting terutama untuk obat-obat yang fraksi obat terikat protein besar (di atas 70%) dan rentang konsentrasi terapinya sempit. Sebagai contoh, fenitoin terikat dengan protein plasma 95%. Adanya pelepasan obat bebas 5% menyebabkan konsentrasi obat bebas naik 100% yang dapat menyebabkan toksisitas. Ikatan obat-protein secara umum adalah

nonspesifik artinya satu tempat ikatan obat pada protein dapat diduduki oleh lebih dari satu obat dan mempunyai kinetika nonlinier.

II.1.3 Eliminasi

Eliminasi obat sebagian besar melalui hati dan ginjal, meskipun masih ada beberapa jalur eliminasi lainnya misalnya secara bilier [12]. Obat dikeluarkan dari tubuh sebagai senyawa induk atau metabolit. Organ ekskresi terpenting adalah ginjal. Obat juga dapat diekskresikan dalam asi meskipun jumlahnya kecil. Ekskresi obat dan metabolitnya melibatkan tiga proses, yaitu filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubular pasif dan reabsorpsi tubular aktif. Jumlah obat yang memasuki tubulus ginjal tergantung pada laju filtrasi glomerulus dan fraksi obat yang terikat protein plasma [11].

Parameter farmakokinetika pada tahap eliminasi adalah klirens (Cl), tetapan laju eliminasi (K), dan waktu paruh eliminasi obat ($t_{1/2}$). Klirens adalah suatu ukuran penghilangan obat dari plasma setiap satuan waktu yang dinyatakan dengan volume per waktu.

$$Cl = \frac{dD_u/dt}{c_p} \leftrightarrow ClC_p = \frac{dD_u}{dt} \quad (2.4)$$

Kasus obat oral dalam paparan sistemik (AUC) sangat penting dalam penggunaan klinik yang diekspresikan sebagai berikut:

$$AUC = Dosis \cdot F_{oral} / Cl_{tot} \quad (2.5)$$

Klirens obat merupakan parameter farmakokinetika yang paling penting karena secara klinik akan digunakan untuk menghitung dosis yang harus diberikan agar dapat mencapai efek terapi yang diinginkan. Klirens adalah ukuran eliminasi obat per satuan waktu, sedangkan waktu paruh adalah waktu yang dibutuhkan untuk mengeliminasi obat menjadi setengah dari konsentrasinya. Jika proses laju eliminasi merupakan fungsi dari konsentrasi obat, maka:

$$-\frac{dc}{dt} = kc$$
$$-\frac{dc}{c} = kdt$$

$$\begin{aligned} \ln c &= \ln c_0 - kt \\ \ln(0.5 c_0) - \ln c_0 &= -k_1 t_{1/2} \\ \ln 0.5 / -k &= t_{1/2} \\ t_{1/2} &= 0.693/k \end{aligned} \quad (2.6)$$

Untuk proses laju orde pertama, harga waktu paruh selalu konstan atau tidak bergantung pada konsentrasi awal obat.

II.1.4 Metabolisme

Metabolisme adalah keseluruhan reaksi kimia biotransformasi baik pada zat-zat endogen maupun zat-zat eksogen yang terjadi secara enzimatik. Metabolisme obat mempunyai tujuan dasar mengubah zat dari aktif menjadi tidak aktif dan dari kurang polar menjadi polar, sehingga dapat dengan mudah diekskresi melalui urine. Proses metabolisme paling besar terjadi di hati, meskipun dapat juga di kulit, paru-paru, sitosol, mitokondria dan membran plasma [12].

II.2 Parameter Farmakokinetika

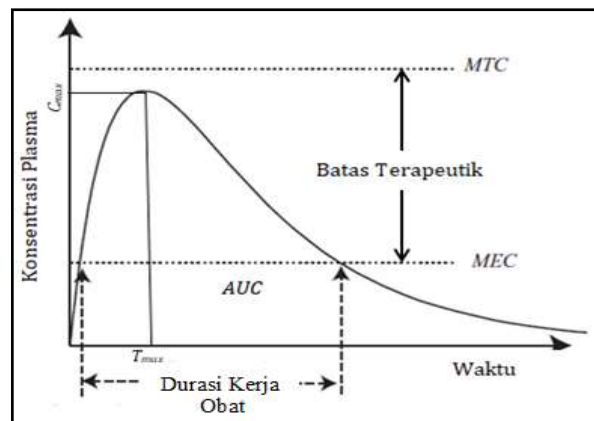
Farmakokinetika mengasumsikan bahwa ada hubungan antara konsentrasi obat dalam darah dan respon farmakologis atau toksik. Parameter farmakokinetika digunakan untuk menjelaskan berbagai proses farmakokinetika. Beberapa faktor yang mempengaruhi parameter farmakokinetika, yaitu penyakit yang diderita pasien, kelainan genetik atau interaksi obat sehingga memerlukan modifikasi regimen dosis untuk mempertahankan kondisi terapeutik. Parameter yang paling penting dalam farmakokinetika yaitu tetapan laju absorpsi (kecepatan obat diserap oleh tubuh), volume distribusi (ukuran dari volume tubuh yang jelas tersedia untuk menempati obat), klirens (kemampuan tubuh untuk menghilangkan obat) dan waktu paruh (ukuran laju eliminasi obat dari darah) [11].

II.3 *Terapeutik Drug Monitoring (TDM)*

Perbedaan antar pasien dalam hal absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat membuat beberapa rumah sakit menetapkan adanya pelayanan pemantauan terapeutik obat (TDM). Tidak semua obat harus dipantau konsentrasinya dalam darah. Beberapa alasan perlunya dilakukan pemantauan obat terhadap pasien yaitu ada korelasi antara respons dan konsentrasi, ada kisaran

konsentrasi plasma yang luas antar subjek untuk dosis tertentu, obat tersebut memiliki jangkauan terapeutik yang sempit dan adanya respon farmakologis dari pasien yang tidak mudah dinilai.

Pada Gambar II.2 menunjukkan kurva konsentrasi obat terhadap waktu yang didasarkan pada observasi bahwa ada hubungan antara konsentrasi plasma dan respon terapeutik. Suatu konsentrasi obat yang di bawahnya obat tersebut tidak menghasilkan efek pada pasien disebut *minimum effect concentration* (MEC). Sebaliknya, suatu konsentrasi yang di atasnya obat memiliki efek toksik disebut *minimum toxic concentration* (MTC). Rentang diantara MEC dan MTC ini mendefinisikan kisaran dimana konsentrasi obat harus dipertahankan (jarak terapeutik) [14].



Gambar II.2 Kurva Konsentrasi Plasma-Waktu [15].

Konsentrasi obat dalam plasma dianggap berada dalam kesetimbangan dengan obat-obat yang berada di jaringan, maka MEC mencerminkan konsentrasi obat yang diperlukan oleh reseptor untuk menghasilkan efek farmakologik yang diinginkan. Demikian pula MTC menyatakan konsentrasi obat yang diperlukan untuk mulai menghasilkan suatu efek toksik. Durasi kerja obat menunjukkan selisih antara waktu mula kerja obat dan waktu yang diperlukan obat turun kembali ke MEC [15].

Faktor farmakokinetika yang menyebabkan variabilitas konsentrasi obat dalam plasma adalah interaksi obat-obat, status penyakit pasien, keadaan fisiologis (usia, berat badan, jenis kelamin), variasi absorpsi obat dan perbedaan kemampuan pasien untuk memetabolisme dan menghilangkan obat. Pemantauan obat terapeutik mengoptimalkan terapi obat pasien dengan menentukan

konsentrasi obat dalam plasma untuk memastikan tingkat obat yang cepat dan aman dalam jarak terapi. Manfaat utama dari pemantauan obat terapeutik adalah memaksimalkan efek terapi dan meminimalisir efek toksik yang ditimbulkan [14]. Jangkauan terapi sangat berguna secara klinis terutama dalam membantu dokter menentukan dosis optimal obat yang memiliki rentang terapeutik yang sempit dan variabilitas antar pasien yang luas [15].

II.4 Model Farmakokinetika Linier dan Nonlinier

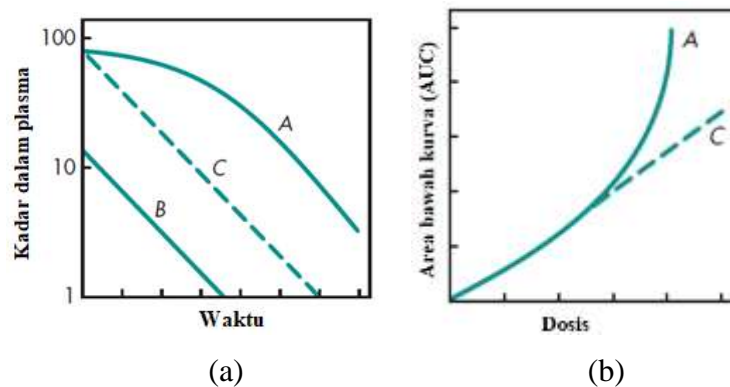
Perilaku nonlinier umumnya terjadi pada manusia karena sistem dinamisnya yang kompleks. Secara khusus, sistem nonlinier adalah suatu sistem dimana *output* tidak berbanding lurus dengan *input*. Model nonlinier membantu menjelaskan beberapa hasil yang belum memadai dijelaskan menggunakan model linier. Namun tidak semua obat bersifat nonlinier, jadi pemodelan linier tidak boleh ditinggalkan. Kedua model ini digunakan untuk memahami secara lengkap tentang perilaku sistem khususnya dalam kasus dinamika sistem kompleks. Jadi, diyakini bahwa pemodelan linier dan nonlinier akan menjadi pelengkap peran dalam menjelaskan secara sederhana perilaku sistem kompleks yang terwujud di dalam sistem manusia [10].

Farmakokinetika linier menggunakan kinetika orde pertama yang sederhana untuk menggambarkan perjalanan aksi obat. Model linier ini beranggapan parameter farmakokinetika obat tidak akan berubah bila dosis yang berbeda atau dosis ganda diberikan. Penyimpangan profil dari farmakokinetika linier yang teramati pada dosis tunggal pada obat yang sama disebut sebagai farmakokinetika yang tergantung dosis atau farmakokinetika nonlinier. Banyak dari proses absorpsi, distribusi, eliminasi dan metabolisme obat yang melibatkan sistem enzim. Salah satu proses tersebut dapat menjadi jenuh untuk beberapa obat yang diberikan pada kadar terapeutik. Dalam banyak hal, pengamatan farmakokinetika yang utama adalah adanya perubahan dalam tetapan laju eliminasi. Obat-obat yang menunjukkan kinetika penjumlahan biasanya menunjukkan karakteristik sebagai berikut.

1. Eliminasi obat tidak mengikuti kinetika orde pertama tetapi mengikuti kinetika eliminasi nonlinier.
2. Waktu paruh eliminasinya menjadi lebih besar bila dosis dinaikkan.

3. Area di bawah kurva (AUC) tidak sebanding dengan jumlah obat yang berada dalam sistemik.
4. Komposisi metabolit suatu obat dapat dipengaruhi oleh perubahan dosis.

Tetapan laju eliminasi obat dengan karakter di atas dapat berubah pada dosis yang lebih besar sehingga sulit untuk memperkirakan konsentrasi obat dalam darah yang didasarkan atas suatu dosis yang kecil. Konsentrasi obat dalam darah dapat naik dengan cepat segera setelah proses eliminasi jenuh. Gambar II.3 (a) menunjukkan kurva plasma-waktu untuk kinetika yang dapat jenuh. Bila diberikan dosis yang besar, diperoleh kurva A dengan fase eliminasi awal yang lambat diikuti eliminasi obat yang lebih cepat pada konsentrasi dalam darah yang lebih rendah. Pada dosis obat yang kecil teramati kinetika orde pertama (kurva B) karena tidak terjadi kejenuhan kinetik. Jika data farmakokinetik hanya diperkirakan dari kadar darah yang digambarkan oleh kurva B, maka pada kenaikan dosis 2 kali akan memberikan profil dalam darah yang disajikan oleh kurva C [10].



Gambar II.3 (a) Kurva Kadar Plasma-Waktu, (b) Area Bawah Kurva (AUC)-Dosis [10].

Untuk menentukan apakah suatu obat mengikuti kinetika yang bergantung dosis, maka obat diberikan pada berbagai tingkat dosis dan dibuat kurva kadar plasma-waktu untuk tiap dosis tersebut. Kurva akan menunjukkan slop yang sejajar jika obat mengikuti kinetika tidak bergantung dosis. Dengan cara lain, suatu proses eliminasi yang dapat mengalami kejenuhan dapat digambarkan dengan area bawah kurva (AUC) vs dosis yang ditunjukkan pada gambar II.3 (b). Kurva A mewakili kinetika yang bergantung dosis atau kinetika yang dapat mengalami kejenuhan, sedangkan kurva C mewakili kinetika yang tidak

bergantung dosis. Eliminasi obat melalui suatu proses yang dapat jenuh atau nonlinier digambarkan oleh kinetika Michaelis-Menten berikut ini [7].

$$MM = \frac{dC_T}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C_T}{K_{MM} + C_T} \quad (2.7)$$

Dimana C_p merupakan konsentrasi obat dalam plasma, sedangkan V_{max} dan K_m masing-masing adalah eliminasi maksimum dan tetapan Michaelis yang nilainya bergantung pada sifat obat dan proses enzimatik yang terlibat [7].

II.5 Farmakokinetika Klinis

Farmakokinetika klinis adalah penerapan metode farmakokinetika untuk terapi obat dalam perawatan pasien. Farmakokinetika klinis melibatkan pendekatan multidisiplin untuk strategi dosis yang dioptimalkan secara individual berdasarkan keadaan penyakit pasien dan pertimbangan khusus pasien. Selama proses pengembangan obat, sejumlah besar pasien terdaftar dalam uji klinis untuk menentukan efektivitas dan regimen dosis yang optimal. Bersama dengan data keamanan dan khasiat serta informasi pasien lainnya, FDA (*Food and Drug Administration*) menyetujui label yang menjadi sisipan pada obat. Pelabelan yang disetujui merekomendasikan rejimen dosis awal yang tepat untuk populasi pasien umum dan mungkin memiliki rekomendasi tambahan untuk populasi khusus pasien yang memerlukan regimen dosis yang disesuaikan. Regimen dosis yang direkomendasikan ini menghasilkan respons farmakologis yang diinginkan pada sebagian besar populasi pasien yang diantisipasi. Namun, variasi intra dan antar individu akan sering menghasilkan subterapeutik (konsentrasi obat di bawah MEC) atau respons toksik (konsentrasi obat di atas MTC) yang kemudian mungkin memerlukan penyesuaian rejimen dosis [10].

Konsentrasi obat dan kondisi klinis dianjurkan harus dipantau secara rutin untuk menyesuaikan pengobatan dan mengurangi reaksi yang merugikan [13]. Perbedaan usia, jenis kelamin, genetik, dan etnis juga dapat menyebabkan perbedaan farmakokinetika yang dapat mempengaruhi hasil terapi obat. Studi tentang perbedaan farmakokinetik obat dalam berbagai kelompok populasi disebut farmakokinetika populasi. Farmakokinetika klinis juga diterapkan pada pemantauan obat terapeutik (TDM) untuk obat yang sangat manjur, seperti obat dengan kisaran terapeutik yang sempit, untuk mengoptimalkan kemanjuran dan mencegah toksisitas yang merugikan [10].