

# **PEMANTAUAN KADAR OBAT DALAM TERAPI**

**OLEH:  
dr. KARTIKA DEWI**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN MARANATHA  
BANDUNG  
2003**

# PEMANTAUAN KADAR OBAT DALAM TERAPI

OLEH:  
dr. KARTIKA DEWI



FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN MARANATHA  
BANDUNG  
2003

## DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI .....	i
DAFTAR TABEL .....	ii
DAFTAR GAMBAR .....	iii
BAB.I. PENDAHULUAN .....	1
BAB.II. INDIVIDUALISASI TAKARAN OBAT .....	3
BAB.III. NASIB OBAT DALAM TUBUH .....	5
3.1. Penyerapan (absorpsi) obat .....	7
3.2. Pengikatan obat pada protein plasma .....	9
3.3. Metabolisme obat .....	12
3.4. Ekskresi obat .....	15
BAB.IV. PEMANTAUAN OBAT DALAM DARAH .....	16
4.1. Obat dengan takaran tunggal .....	16
4.2. Waktu paruh obat dalam darah .....	17
4.3. Obat dengan takaran ulang .....	19
BAB.V. FAKTOR PENGARUH NON PATOLOGIK LAIN TERHADAP KADAR OBAT DALAM DARAH .....	23
5.1. Usia .....	23
5.1.1. Pada bayi dan anak-anak .....	23
5.1.2. Pada manula (manusia usia lanjut/geriatrik) .....	24
5.2. Kehamilan .....	24
BAB.VI. FAKTOR PENGARUH PATOLOGIK TERHADAP KADAR OBAT DALAM DARAH .....	26
BAB.VII. KESIMPULAN .....	27
KEPUSTAKAAN .....	28

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar prosentasi pengikatan obat dengan protein plasma ..... Hal. 12

## DAFTAR GAMBAR

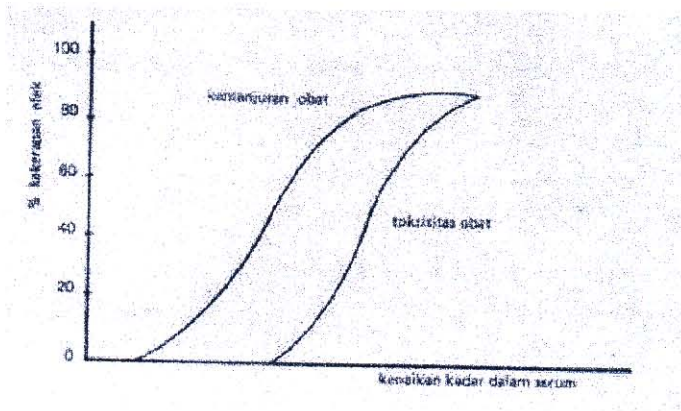
Gambar 1. Hubungan antara kemanjuran dan keracunan obat dengan kenaikan kadar dalam serum .....	Hal. 1
Gambar 2. Diagram hubungan kadar obat dalam darah dengan efek obat ....	Hal. 3
Gambar 3. Bagan nasib obat dalam tubuh .....	Hal. 6
Gambar 4. Kurva kadar dalam darah terhadap waktu .....	Hal. 16
Gambar 5. Peningkatan dan penurunan kadar dalam darah pada pemberian obat berulang, serta tercapainya <i>steady-state</i> .....	Hal. 19
Gambar 6. Peningkatan dan penurunan kadar dalam darah, dari obat yang dengan rentang waktu terlalu panjang. <i>Steady-state</i> terapeutik tidak tercapai .....	Hal. 21
Gambar 7. Kurva kadar obat dalam darah yang diberikan dengan takaran awal besar ( <i>loading dose</i> ) disusul dengan takaran pemeliharaan yang lebih kecil. Takaran awal langsung mencapai kadar efektif ...	Hal. 22

## BAB. I. PENDAHULUAN

Pemantauan kadar obat dalam plasma bertujuan untuk memantapkan manfaat pengobatan atau mencegah pengaruh obat yang tidak diinginkan.

Manfaat terapi yang optimal dapat diperoleh melalui pemantauan obat, khususnya apabila suatu obat memerlukan takaran yang di individualisasi (d disesuaikan dengan orang tertentu) dan tidak ada indikator lain yang dapat dipakai sebagai indikator keberhasilan terapi. (Finn.,dkk.1981)

Tujuan utama dalam terapi obat adalah memberikan takaran (dosis) yang keuntungannya adalah maksimal, dibandingkan dengan efek negatif/tidak diinginkan yang bisa muncul. Dengan memantau kadar obat dalam darah seringkali tujuan ini dapat tercapai. Sebagai contoh dilaporkan dalam berbagai studi klinik bahwa diperkirakan 80% dari semua penderita epilepsi dapat mencapai keadaan bebas kejang dengan penggunaan obat-obat antiepileptika masa kini, bila dilakukan pemeriksaan kadar dalam darah secara tepat dan teratur. (Morell, G.,dkk.1978). Bukan takaran (dosis) obat, yang dipakai sebagai acuan disini, karena berbagai faktor dapat menyebabkan takaran obat yang sama bekerja dengan daya yang berbeda pada organ/reseptor target yang sama.



Gambar 1. Hubungan antara kemanjuran dan keracunan obat dengan kenaikan kadar dalam serum. (dikutip dari: Taylor,W.et al, 1981).

Takaran tertentu akan memberikan efek yang diinginkan pada 60% pemakai tapi juga mungkin menimbulkan efek toksik pada 10% pemakai. Perlu diingat bahwa hal ini berlaku bagi obat-obat tertentu, tidak bagi setiap obat.

Beberapa obat yang dapat digunakan dengan manfaat lebih dan dipantau kadarnya dalam darah :

- amikasin
- antidepresan trisiklik
- asam asetilsalisilat
- digitaksin
- digoksin
- fenitoin
- fenobarbital
- gentamisin
- kanamisin
- kloramfenikol
- lidokain
- prokainamida
- teofilin
- primidon

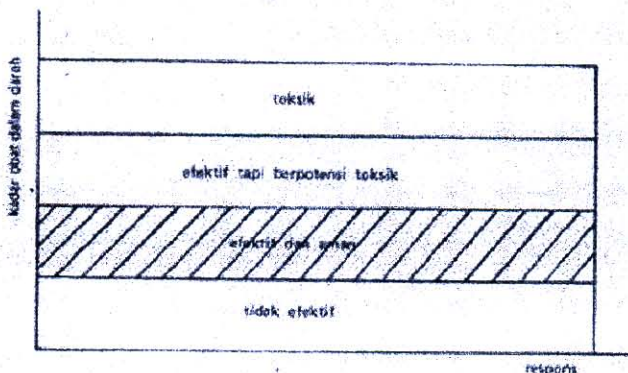
Pada masa sebelum pemantauan obat menjadi suatu kegiatan yang rutin, tidak diketahui secara pasti apakah seorang pasien menunjukkan gejala yang tak diduga akibat penyakit yang dideritanya atau akibat terapi yang diterimanya.

## BAB. II. INDIVIDUALISASI TAKARAN OBAT

Sejak dipakainya obat pada manusia untuk memodifikasi fungsi tubuh/memperbaiki keadaan patologik sampai ditemukannya metoda-metoda yang handal untuk menganalisa obat/metabolitnya dalam cairan tubuh, terdapat tenggang waktu selama beratus tahun ini di mana obat digunakan secara 'trial and error'.

Pada masa itu tidak dapat dijelaskan, mengapa obat yang sama dengan takaran yang sama dapat memberikan efek terapeutik pada sekelompok orang, efek toksik pada beberapa orang lain atau tanpa efek pada orang lain lagi. Setelah tersedia cara-cara analisis, mulai dapat dimengerti hubungan antara efek farmakologi dengan kadar obat dalam darah. Bukan saja terdapat variasi antar individu, perubahan keadaan pada satu individupun dapat mengakibatkan perubahan kadar obat dalam darah yang pada gilirannya menyebabkan modifikasi efek farmakologik. Terdapat beberapa laporan di mana nasib obat mengalami modifikasi akibat adanya keadaan patologik tertentu, atau akibat penggunaan kombinasi obat.

Dengan ditemukannya, pada umumnya korelasi antara kadar obat dalam darah dengan efek klinis yang teramati, dapat dipastikan bahwa efek farmakologik yang diinginkan hanya akan muncul bila kadar obat dalam darah mencapai nilai tertentu. Bila dilampaui kadar yang optimal, maka efek toksiklah yang dapat diperkirakan akan nampak.



Gambar 2. Diagram hubungan kadar obat dalam darah dengan efek obat.



Faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya penyimpangan-penyimpangan dalam nasib obat, sejak ia dimasukkan ke dalam tubuh sampai ia dikeluarkan lagi melalui proses-proses ekskresi, akan lebih jelas bahwa takaran (dosis) bukan merupakan tolok ukur yang baik untuk menilai keberhasilan terapi. Kegagalan terapi dapat terjadi, misalnya karena takaran yang diberikan (berdasarkan penggunaan yang lazim) ternyata tidak memberikan efek farmakologik sebagaimana diharapkan, timbulnya gejala intoksikasi pada penggunaan takaran lazim, pasien tidak mentaati aturan pakai yang telah ditetapkan, adanya modifikasi nasib obat karena pengaruh obat lain yang diberikan bersamaan, adanya modifikasi nasib obat karena perkembangan gangguan patologiknya, dan lain sebagainya.

Akibat adanya berbagai faktor penyimpangan itu, untuk obat tertentu perlu diberikan takaran yang disesuaikan khusus bagi penerima obat. Hal ini dapat dicapai dengan memeriksa kadar obat dalam darah, kemudian mengadakan perubahan seperlunya terhadap takaran dan aturan pakai sampai diperoleh efek terapeutik yang memadai.

Beberapa keadaan di mana pemantauan terhadap kadar obat dalam darah paling bermanfaat :

- 1). Bila takaran obat perlu diindividualisasi, sedangkan intensitas kerja obat tidak dapat dipantau dengan baik secara klinis.
- 2). Bila obat yang digunakan mempunyai harga indeks terapi yang rendah.
- 3). Bila ada dugaan terjadinya keracunan obat.
- 4). Bila nasib obat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh faktor fisiologik/penyakit tertentu.
- 5). Bila takaran lazim ternyata tidak memberikan hasil sebagaimana yang diharapkan.
- 6). Bila ada kekuatiran pasien tidak mematuhi aturan pakai obat.
- 7). Bila ada kecurigaan penggunaan obat secara diam-diam.
- 8). Bila tanda-tanda keracunan dari obat yang digunakan sulit diketahui secara klinis.
- 9). Bila ada dugaan terjadinya aksi antar obat.
- 10). Bila ingin diketahui ketersediaan biologik dari obat.

Catatan : Ketidakpatuhan pasien merupakan sebab utama (75%) terjadinya kadar obat yang suboptimal.

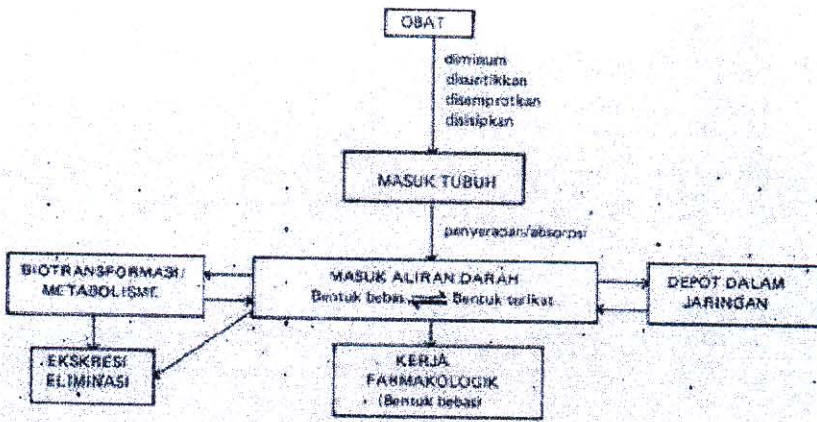
### **BAB. III. NASIB OBAT DALAM TUBUH**

Efek farmakologik suatu obat umumnya diperoleh sebagai hasil pembentukan ikatan antara obat dengan reseptor targetnya. Obat-obat antiepileptik misalnya, diduga menimbulkan pengaruh antikonvulsannya dengan berikatan pada membran saraf atau reseptor-reseptor yang berperan dalam transmisi impuls saraf, sehingga membran saraf menjadi lebih stabil terhadap rangsangan yang menimbulkan kejang (Pippenger, C.E. 1982).

Bagi kebanyakan obat, intensitas efek farmakologik berbanding lurus dengan kadar obat dalam cairan ekstraseluler, sedangkan kadar dalam cairan ekstraseluler berada dalam keseimbangan dengan kadar dalam plasma, karena itu kadar obat dalam plasma merupakan ukuran tidak langsung bagi kadar obat pada reseptor (Wartak, J., 1983).

Obat berada dalam plasma, setelah ia dimasukkan ke dalam tubuh melalui berbagai rute pemberian (lihat gambar 3), lalu mengalami penyerapan (kecuali rute intravena, yang langsung masuk aliran darah tanpa proses penyerapan/absorpsi). Selama berada dalam pembuluh darah, obat dapat membentuk ikatan dengan protein-protein plasma (terutama albumin) yang menyebabkan ketersediaannya untuk menuju reseptor akan berkurang karena tidak dapat menembus membran sel. Ikatan dengan protein plasma bersifat reversibel dan suatu saat kadar obat dalam bentuk bebas (berarti tersedia bagi efek farmakologik) akan mencapai keseimbangan dengan bentuk terikatnya.

Dari aliran darah, sebagian obat bebas akan masuk ke dalam jaringan untuk disimpan sebagai depot dan dibebaskan bila kadar dalam plasma menurun. Sebagian lagi akan memasuki organ dan mencapai reseptor targetnya untuk kemudian menimbulkan kerja farmakologiknya. Bila obat dalam penyebarannya menuju jaringan, mencapai organ di mana ia dimetabolisasi (biasanya hati), maka obat akan mengalami biotransformasi menjadi metabolit-metabolit yang tidak aktif, sama aktif atau lebih aktif daripada obat asalnya (hal yang kedua dan terakhir tidak sering terjadi). Sebagai bentuk asal atau metabolitnya, obat juga akan didistribusikan dari plasma kepada organ ekskresi (biasanya ginjal) untuk disingkirkan dari tubuh.



Gambar 3. Bagan nasib obat dalam tubuh.

Perjalanan obat yang panjang dalam tubuh ini mudah dipengaruhi oleh berbagai faktor yang menyebabkan modifikasi dengan akibat-akibat yang dapat diramalkan atau tidak dapat diduga. Faktor-faktor tersebut adalah faktor non-patologik dan keadaan patologis.

Beberapa faktor non-patologik yang mempengaruhi nasib obat :

- |   |   |                                      |
|---|---|--------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rute administrasi obat</li> <li>- Cara formulasi sediaan obat</li> <li>- Sifat fisikokimia obat</li> <li>- Sifat lingkungan fisiologik di daerah absorpsi obat</li> <li>- Aksi antar obat</li> </ul> | } | <p>mempengaruhi penyerapan obat</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Induksi enzim yang memetabolisme obat</li> <li>- Inhibisi enzim yang memetabolisasi obat</li> <li>- Usia</li> <li>- Sifat genetik</li> </ul>   | } | <p>mempengaruhi metabolisme obat</p> |

- |                              |   |   |
|------------------------------|---|---|
| - Sifat fisikokimia obat     | } | mempengaruhi ikatan obat<br>dengan protein plasma |
| - Sifat protein plasma       |   |   |
| - Kadar protein plasma       |   |   |
| - Aksi antar obat .          | } | mempengaruhi<br>ekskresi obat                     |
| - Sifat fisikokimia obat     |   |   |
| - pH di daerah ekskresi obat |   |   |
| - Aksi antar obat            |   |   |

Lain-lain: usia, jenis kelamin, lingkungan dan diet, kehamilan.

Beberapa keadaan patologis yang mempengaruhi nasib obat :

- Penyakit hati
- Penyakit jantung
- Penyakit ginjal
- Penyakit paru-paru
- Penyakit kelenjar tiroid
- Malnutrisi
- Luka bakar
- Penyakit neoplastik

Beberapa proses penting yang dialami obat dalam tubuh, beserta faktor pengaruhnya untuk lebih memperjelas banyaknya kemungkinan modifikasi terhadap kerja obat. Beberapa proses utama itu adalah : penyerapan (absorpsi) obat, pengikatan obat pada protein plasma, penyebaran, metabolisme dan ekskresi obat.

### 3.1. Penyerapan (absorpsi) obat

Laju absorpsi dan banyaknya obat yang diserap tergantung pada rute pemberian, bentuk/formulasi obat, sifat fisikokimia obat, pemberian obat yang bersamaan dan khusus untuk preparat oral, keadaan saluran cerna.

Bila obat diberikan secara intravena, obat akan langsung sampai ke peredaran dalam jumlah yang sama dengan yang diberikan. Lain halnya bila obat diberikan melalui rute lain.

Melalui rute intramuskular dan subkutan, penyerapan obat mendekati sempurna, dengan laju penyerapan yang tergantung pada aliran darah setempat dan derajat ionisasi obat yang tinggi akan memperlambat laju penyerapan.

Karena penyerapan dari saluran pencernaan paling banyak dipengaruhi oleh berbagai faktor, maka pemberian obat secara oral akan mendapat perhatian utama. Secara oral, berbagai faktor dapat mempengaruhi jumlah terserap dan laju penyerapan, khususnya sifat fisikokimia obat, adanya makanan dalam lambung dan usus, keadaan serta komposisi isi saluran cerna, dan adanya obat-obatan. Telah diketahui pula bahwa modifikasi dalam formulasi/metoda produksi suatu obat dapat sangat mengubah pola penyerapan.

Beberapa faktor pengaruh terhadap penyerapan obat dari saluran pencernaan :

- Cara formulasi sediaan obat
- Sifat fisikokimia obat  
(ukuran partikel, kemampuan melarut, pKa, koefisien partisi lipida, air)
- Fungsi saluran pencernaan (motilitas, flora usus)
- Isi saluran pencernaan (pH, sekret saluran pencernaan, pembentukan senyawa kompleks)
- Kondisi mukosa saluran pencernaan (adanya mukosa yang rusak)
- Derajat perfusi saluran pencernaan
- Adanya obat lain

Penyerapan di saluran cerna terhadap tablet dan kapsul umumnya hanya dapat berlangsung bila obat tersebut dihancurkan menjadi partikel-partikel yang lebih kecil kemudian larut dalam cairan gastrointestinal. Obat dalam bentuk larutan lebih cepat diserap karena sudah ada dalam bentuk molekular yang kecil. Pelarutan molekul obat dalam cairan gastrointestinal sangat tergantung pada kondisi setempat.

Demikian pula pemindahannya menembus membran (dari lumen saluran cerna menembus membran untuk mencapai peredaran darah) sangat tergantung pada pH saluran cerna. Hampir semua obat bersifat sebagai asam lemah atau basa lemah, sedangkan pH saluran cerna sangat beraneka ragam. Pada suasana asam (pH rendah) seperti suasana yang ditemukan dalam lambung, obat-obat yang bersifat asam akan

sulit terionkan dan karena itu lebih cepat terserap. Sebaliknya, obat-obat yang bersifat basa akan lebih mudah terionkan, dan sulit diserap di lambung.

Di dalam usus, di mana pH lebih basa (5 - 7), obat yang berupa asam lemah akan lebih terionkan sehingga sulit diserap. Pada pihak lain basa lemah justru akan lebih mudah diserap ke dalam peredaran darah karena lebih banyak berada dalam bentuk nonionik. Jadi, di dalam lambung penyerapan berlangsung bagi obat-obat bersifat asam sedangkan di usus halus lebih banyak bagi obat-obat bersifat basa. Perubahan pH dapat dikatakan merupakan faktor pengaruh paling besar terhadap penyerapan obat dari saluran pencernaan, khususnya bila penyerapan berlangsung melalui proses difusi pasif.

Motilitas usus juga mempengaruhi besar kecilnya penyerapan obat. Motilitas usus yang tinggi mengurangi kesempatan obat untuk diserap sehingga kadar dalam darah yang dicapai juga tidak tinggi. Tidak adanya makanan dalam saluran cerna sering akan mempercepat laju absorpsi obat, dan obat dapat mencapai kadar puncak lebih cepat dibandingkan dalam keadaan saluran cerna tidak kosong. Aliran darah yang besar di sekeliling saluran cerna, memungkinkan juga penyerapan yang lebih cepat dari obat memasuki peredaran darah.

### **3.2. Pengikatan obat pada protein plasma**

Selama perjalanannya dalam tubuh, obat dapat mengikatkan diri pada berbagai komponen jaringan, misalnya eritrosit dalam darah. Akan tetapi pengikatan obat yang paling bermakna adalah pada protein-protein plasma, yakni prealbumin, albumin, alfablobulin, betaglobulin dan gamaglobulin. Albumin, yang mencakup  $\pm$  50% dari protein plasma total, juga paling banyak mengikat obat. Kekuatan ikatan obat dengan protein tergantung pada afinitas obat terhadap protein yang bersangkutan, berarti obat dengan afinitas yang tinggi terhadap protein plasma dapat diikat oleh protein plasma dalam jumlah besar. Bila terjadi pengikatan oleh protein plasma, hasil ikatan akan berupa molekul besar yang tidak mampu lagi berdifusi melalui membran sel sehingga obat tidak dapat lagi disebarkan (didistribusikan) ke organ-organ dan jaringan-jaringan, dengan demikian terhalang untuk menimbulkan efek farmakologik. Karena ikatan obat-protein plasma berupa ikatan yang reversibel, selalu akan dicapai keseimbangan antara obat dalam bentuk bebas dengan obat dalam bentuk terikat. Oleh

sebab itu, bila obat bebas sudah dipindahkan dari peredaran darah memasuki jaringan lain, jumlah obat terikat akan berkurang sampai suatu saat ia akan habis sama sekali, baik dalam bentuk bebas maupun dalam bentuk terikat.

Modifikasi terhadap ikatan obat-protein plasma dapat diakibatkan oleh beberapa hal. Jumlah protein plasma yang tersedia bagi pengikatan merupakan faktor pengaruh penting. Apabila kadar obat dalam darah meningkat, maka ikatan obat-protein plasma juga akan meningkat sampai suatu saat tercapai kejenuhan di mana jumlah protein plasma (tepatnya lokasi untuk pengikatan pada protein plasma) sudah penuh terikat sehingga obat yang tersisa akan beredar dalam bentuk bebas. Peningkatan kadar obat di atas titik jenuh ini akan menimbulkan peningkatan pula dalam efek farmakologik yang mungkin pula toksik. (Pada taraf di mana protein plasma sudah mencapai kejenuhan, kenaikan kadar obat total yang relatif sedikit akan menaikkan kadar obat bebas yang relatif besar sehingga efek toksik bisa muncul).

Adanya obat lain yang diberikan bersama-sama, yang mempunyai afinitas lebih besar terhadap protein plasma dibandingkan obat pertama, dapat mengusir obat yang pertama dari ikatannya dengan protein plasma. Dalam hal demikian obat pertama, sebagian atau seluruhnya, akan terbebas dari ikatannya dengan protein plasma dan tersedia bagi distribusi lebih lanjut. Keadaan demikian yang tidak diperhitungkan sebelumnya akan mengakibatkan meningkatnya efek farmakologik dengan kemungkinan timbulnya efek yang tidak diinginkan.

Kedua faktor di atas (jumlah protein dan obat lain yang diberikan bersamaan) akan sangat terasa pengaruhnya terhadap obat-obat yang terikat pada protein plasma dalam jumlah besar. Bila suatu obat dalam keadaan normal sudah terikat pada protein plasma dalam jumlah besar, misalnya fenitoin yang terikat sebesar 90%, maka sisa obat yang berada dalam bentuk bebas hanya 10%. Berarti hanya 10% yang dapat diteruskan ke reseptor targetnya untuk menimbulkan efek. Apabila kemudian terjadi penggeseran ikatan obat ini sebesar 10% saja (akibat adanya obat lain yang lebih kuat mengikat protein plasma), maka tersedia lagi fenitoin dalam bentuk bebas sebanyak 10%, sehingga kadar fenitoin bebas total menjadi 20%, yang berarti dua kali lipat kadar fenitoin bebas normal. Akibatnya obat ini akan sampai ke reseptor targetnya dalam jumlah dua kali lipat. Karena kadar obat dalam darah berbanding lurus dengan

respon farmakologik, maka dapat dibayangkan respon farmakologik yang timbul akibat pelipatan kadar dalam darah sebanyak dua kali ini.

Sebagai pedoman umum, bagi obat-obat yang terikat pada protein plasma sebanyak 80% atau lebih, perubahan kecil saja dalam kadar obat bebas akan sangat mempengaruhi efek farmakologik yang ditunjukkan (Martin, E.W., 1978).

Contoh untuk kelompok ini adalah antikoagulan oral bishidroksikumarin yang 99% terikat pada plasma dan hanya 1% terdapat dalam bentuk bebas (Martin, E.W., 1978). Untuk obat-obat yang terikat kurang dari 80%, dibutuhkan perubahan pengikatan yang lebih bermakna untuk dapat menimbulkan perubahan pada efek farmakologiknya.

Pengikatan pada protein plasma juga perlu mendapat perhatian apabila suatu obat diberikan pada bayi baru lahir dan pasien manula (manusia usia lanjut/geriatri) karena berkurangnya obat yang diikat oleh protein plasma. Gagal ginjal akut dan kronik juga mengubah pola ikatan dengan protein plasma.

Faktor pengaruh terhadap ikatan obat-protein plasma :

- Jumlah protein yang tersedia
- Jumlah obat yang tersedia
- Afinitas obat untuk protein
- Obat yang diberikan bersamaan
- Usia
- Gangguan fungsi ginjal
- Status nutrisi
- Luka bakar

Metoda analisis yang sampai sekarang tersedia untuk penggunaan secara rutin, baru mampu untuk menentukan kadar total obat, baik yang bebas maupun yang terikat. Penetapan kadar obat bebas, baru dapat dilaksanakan untuk kepentingan khusus seperti penelitian, yakni memakai antara lain metoda dialisis keseimbangan atau ultrafiltrasi dan filtrasi gel.



Tabel 1. (Pippenger, C.E., 1982)

<b>DAFTAR PROSENTASI PENGIKATAN OBAT DENGAN PROTEIN PLASMA</b>	
<b>Obat</b>	<b>% Terikat</b>
<b>Antiarritmia</b>	
- Digoksin	20 – 40
- Disopiramida	10 – 80
- Lidokain	60 – 70
- Prokainamida	15
- Propanolol	90 – 96
- Kinidin	80 – 90
<b>Antibiotika</b>	
- Amikasin	0 – 11
- Gentamisin	0 – 10
- Kloramfenikol	60 – 80
- Tobramisin	0 – 10
<b>Antidepresansia</b>	
- Litium karbonat	0
- Nortriptilin	93 – 95
- Amitriptilin	82 – 96
- Imipramin	80 – 95
- Desipramin	73 – 92
<b>Antiepileptika</b>	
- Primidon	0 – 10
- Fenobarbital	45 – 50
- Asam valproat	90 – 95
- Fenitoin	87 – 93
- Karbamazepin	65 – 85
- Etosuksimida	0
<b>Lain-lain</b>	
- Asetosal	50 – 90
- Asetaminofen	20 – 30
- Teofilin	55 – 65
- Metotreksat	50 – 70

### 3.3. Metabolisme obat

Tubuh memiliki beberapa mekanisme untuk mencegah kerusakan oleh bahan asing (termasuk obat) yang memasukinya. Salah satunya adalah dengan cara mengubah bentuk bahan asing tersebut menjadi bahan yang tidak merusak. Proses

metabolisasi yang menyangkut berbagai reaksi kimia ini terjadi terutama di hati, selain itu juga di usus, ginjal, paru-paru.

Secara umum, bahan yang dianggap asing oleh tubuh akan mengalami biotransformasi (perubahan bentuk secara biologik) melalui reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis, konyugasi, deaminasi, demetilasi dan metilasi. Tujuannya adalah membentuk senyawa yang lebih terionkan, lebih larut air (kurang larut lemak, kurang mampu mengikat protein), karenanya lebih sulit menembus membran sel dan berkurang kemungkinannya untuk menimbulkan efek farmakologik.

Selain menurun kemampuannya untuk didistribusikan, bentuk larut air juga lebih mungkin diekskresikan melalui ginjal dan sistem hepatobiliari, salah satu cara lagi untuk mempercepat penyingkiran obat dari tubuh. Tanpa mekanisme penyingkiran suatu obat lipofilik yang tidak dimetabolisasi dapat mencapai waktu-paruh 100 tahun.

Pada umumnya, proses biotransformasi membuat obat menjadi tidak aktif. Adakalanya, suatu obat diubah bentuknya menjadi sama aktif dengan obat asalnya, misalnya fenasetin menjadi asetaminofen, amitriptilin menjadi nortriptilin.

Dalam hal demikian, tersedianya metoda analisis untuk pemeriksaan metabolit aktif sangat menguntungkan. Laju metabolisme dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yaitu : - Genetik

- Induksi enzim mikrosoma hati
- Inhibisi enzim mikrosoma hati

Di antaranya yang terpenting adalah faktor genetik dan aksi antar obat. Dalam hal faktor genetik diketahui adanya populasi yang memetabolisasi obat dengan cepat dan yang memetabolisasi dengan lambat (*fast metabolizers & low metabolizers*). INH merupakan contoh obat yang dimetabolisasi dengan laju yang berbeda oleh beberapa populasi karena polimorfisme asetiltransferase. Pemberian INH pada populasi ini dengan takaran lazim dapat menimbulkan efek toksik.

Kebanyakan obat dimetabolisasi di fraksi mikrosoma hati. Enzim-enzim yang berada di sini bekerja secara khas untuk reaksi tertentu. Berarti enzim tertentu dapat memetabolisasi kelompok obat yang dimetabolisasi dengan reaksi yang sama. Karenanya, dalam satu kelompok obat, obat yang satu dapat bersaing dengan obat

yang lain, mengakibatkan perubahan pola metabolisme dari salah satu atau masing-masingnya.

Enzim yang bertugas mengubah bentuk obat, yang terutama terdapat di daerah mikrosoma hati, dapat juga dirangsang produksinya atau dihambat oleh obat-obatan, baik yang diberikan bersamaan maupun yang diberikan sebelumnya.

Beberapa obat yang menginduksi enzim mikrosoma hati :

- |                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| - Aminopirin    | - Haloperidol     |
| - Antihistamin  | - Kortison        |
| - Barbiturat    | - Meproamat       |
| - Difenhidramin | - Nikotin         |
| - Etanol        | - Pestisida (DDT) |
| - Fenasetin     | - Prednisolon     |
| - Fenitoin      | - Prednison       |
| - Griseofulvin  | - Tolbutamid      |

Beberapa obat yang menginhibisi enzim mikrosoma hati :

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| - Antikolinesterase | - Kloramfenikol     |
| - Androgen          | - Klordiazepoksida  |
| - Estrogen          | - Klorpropamida     |
| - INH               | - Kontraseptik oral |
| - Inhibitor MAO     | - Kumarin           |
| - Kinakrin          | - Senyawa anabolik  |
| - Klofibrat         |                     |

Suatu obat yang berpotensi menginduksi enzim, mengakibatkan tersedianya enzim khas dalam jumlah besar ataupun meningkatkan aktivitasnya, akibatnya obat yang dimetabolisasi dengan cara yang sama akan lebih cepat dimetabolisasi sehingga mengurangi efek farmakologiknya. Sebaliknya bila terjadi inhibisi enzim mikrosoma hati, akan timbul peningkatan intensitas efek dari obat yang dimetabolisasi melalui cara/oleh enzim yang sama. Kadang-kadang suatu obat menginduksi enzim sedemikian hingga obat itu sendiri mengalami percepatan metabolisme.

### 3.4. Ekskresi obat

Cara lain tubuh untuk menyingkirkan obat adalah dengan mengekskresikannya. Berbagai jalan dapat ditempuh, melalui urin, feses, keringat, air ludah, empedu, paru-paru, air mata, air susu, akan tetapi jalan terpenting adalah melalui urin. Sekalipun beberapa obat (dan metabolitnya) dikeluarkan melalui cairan empedu, namun karena sebagian akan terserap kembali di usus, maka ekskresi melalui feses masih kurang penting dibandingkan ekskresi melalui urin.

Kebanyakan obat bebas yang mencapai ginjal, dapat menembus saringan glomerulus. Obat yang terikat pada protein, atau yang berbobot molekul tinggi, tidak mampu melampaui glomerulus, dan akan tetap berada dalam aliran darah. Setelah menembus glomerulus, obat dalam filtrat glomerulus dapat mengalami penyerapan kembali dalam tubulus, sedangkan menuju arah sebaliknya, dapat terjadi proses sekresi obat dari aliran darah memasuki tubulus dengan mekanisme transpor aktif.

Jumlah akhir obat yang disingkirkan melalui urin, ditentukan oleh tiga proses di atas. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi penyerapan kembali dalam tubulus adalah kelarutan dalam lemak dan pH urin.

Beberapa faktor yang mempengaruhi ekskresi obat melalui ginjal :

- Bobot molekul obat
- Kelarutan obat dalam lemak
- pH urin
- Aksi antar obat
- Gangguan fungsi ginjal

Bila fungsi ginjal terganggu pada seseorang, kadar obat dalam plasma dapat meningkat, misalnya pada pasien uremik atau pasien gagal jantungkongestif.

Obat yang diberikan bersamaan, juga dapat mempengaruhi ekskresi obat, antara lain dengan cara mengubah pH urin, dengan demikian mengubah derajat ionisasi obat, dan melalui kompetisi untuk sistem transport aktif yang sama.

## BAB. IV. PEMANTAUAN OBAT DALAM DARAH

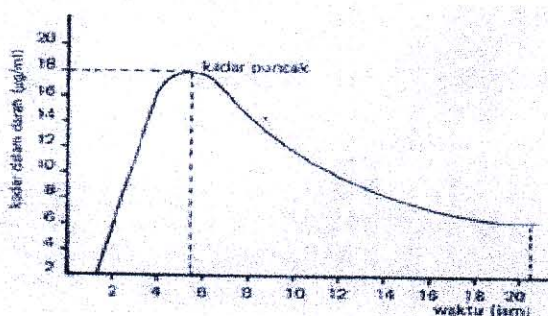
Apabila obat memasuki aliran darah, kadarnya dalam darah dapat diukur dari waktu ke waktu. Dengan mengukur kadar ini dapat diketahui bagaimana ia menaik atau menurun, dan gambaran ini biasanya berbanding lurus dengan efek terapeutik obat, awal kerja obat, intensitas efek farmakologik dan lamanya efek berlangsung.

Dalam hal pemberian takaran berulang, pemeriksaan kadar obat sewaktu-waktu bermanfaat untuk menetapkan takaran obat dan rentang waktu (*interval*) antar pemberian obat.

### 4.1. Obat dengan takaran tunggal

Obat yang diberikan sebagai takaran tunggal, akan muncul dalam darah beberapa saat setelah memasuki tubuh, panjangnya tenggang waktu sejak masuk tergantung pada rute pemberiannya. Sekali obat ini sudah memasuki aliran darah, kadarnya akan meningkat sampai suatu saat mencapai kadar puncak. Kecepatannya mencapai kadar puncak dan tingginya kadar puncak yang dicapai tergantung pada laju dan derajat penyerapan, penyebaran, metabolisme dan ekskresi.

Pada awalnya, laju penyerapan melebihi laju metabolisme maupun ekskresi sehingga kenaikan kadar cepat terjadi (lihat gambar 4). Kemudian metabolisme dan ekskresi mulai mengambil peran, sehingga kenaikan mulai lambat dan satu saat akan dicapai titik puncak setelah mana terjadi penurunan kadar dalam darah. Pada masa setelah titik puncak ini, laju dan derajat penyerapan lebih rendah daripada laju dan derajat penyebaran, metabolisme dan ekskresi. Kadar obat dalam darah akan menurun terus sampai suatu saat akan menghilang total. Gambar 4 menampilkan kurva khas dari obat yang diberikan dengan takaran tunggal secara ekstravaskular.



Gambar 4. Kurva kadar dalam darah terhadap waktu (Taylor, W.J., et al., 1981)

Hubungan antara kadar obat dalam darah dengan efek terapeutik adalah sebagai berikut :

Pada dasarnya, suatu obat dapat menimbulkan efek bila mencapai suatu kadar efektif terendah (MEC = *Minimum Effektive Concentration*). Selama kadar dalam darah sama atau lebih tinggi dari kadar efektif terendah, obat mampu melakukan kerja farmakologiknya. Semakin jauh kadar obat berada di atas kadar efektif terendah, semakin kuat efek farmakologiknya. Pada puncak kadar darah, efek farmakologik juga mencapai puncaknya.

Cakupan (*range*) kadar efektif dari beberapa obat, adalah sebagai berikut :

Nama obat	Jangkauan kadar efektif
- Asam valproat	50 – 100 mg/L
- Digitoksin	10 – 30 µg/L
- Digoksin	0.5 – 2.0 µg/L
- Etosuksimida	50 – 100 mg/L
- Fenitoin	10 – 20 mg/L
- Fenobarbital	10 – 50 mg/L
- Karbamazepin	5 – 12 mg/L
- Kinidin	2 – 5 mg/L
- Lidokain	1.2 – 5.0 mg/L
- Litium	0.9 – 1.4 mEq/L
- Nortriptilin	50 – 140 µg/L
- Primidon	6 – 12 mg/L
- Prokainamida	4 – 10 mg/L
- Propranolol	40 – 100 µg/L
- Salisilat	200 – 400 mg/L
- Teofilin	10 – 20 mg/L

#### 4.2. Waktu paruh obat dalam darah

Pada gambar 4, bagian kanan kurva yakni setelah tercapai puncak kadar dalam darah, melukiskan laju penyingkiran obat dari tubuh. Semakin curam garis yang terbentuk, semakin besar laju penyingkirannya (metabolisme dan ekskresi berlangsung cepat). Dalam kondisi baku, tiap obat memiliki kurva khas yang berlaku

bagi dirinya sendiri, dengan keragaman antar individu dalam cakupan (*range*) tertentu. Untuk memudahkan peramalan lama kerja obat dalam praktek sehari-hari, diambil suatu nilai yang dapat dianggap mewakili laju penyerapan (absorpsi) dan laju penyingkiran (eliminasi), yaitu waktu paruh obat ( $t_{1/2}$ ). Waktu paruh suatu obat adalah waktu yang dibutuhkan obat tubuh untuk menyingkirkan obat dari darah sehingga menjadi setengah/separuh dari kadar asalnya.

Maka, obat yang mempunyai waktu paruh 5 jam, akan dikurangi kadarnya dalam darah dari 20  $\mu\text{g/ml}$  menjadi 10  $\mu\text{g/ml}$  dalam waktu 5 jam. Dalam 5 jam berikutnya, akan disingkirkan lagi 5  $\mu\text{g/ml}$ , kemudian 2,5  $\mu\text{g/ml}$  dalam 5 jam lagi, dst, dst, sampai kadar dalam darah relatif nihil.

Dengan memanfaatkan prinsip deret ukur, kita bisa berbicara dalam prosen sebagai berikut : pada awal, kadar obat dalam darah katakanlah 100%, pada  $1 \times t_{1/2}$  tersisa 50%, seterusnya 25%, 12,5%, 6,25%, 3,13%, 1,56%, 0,78%, 0,39%, 0,19%, dan pada  $10 \times t_{1/2}$  tersisa hanya 0,09% dari seluruh kadar obat yang terserap. Berarti dalam waktu 10 kali waktu paruh, obat dapat dikatakan sudah habis tersingkirkan dari tubuh.

Sebagaimana disebutkan di atas, waktu paruh merupakan penyederhanaan masalah, yang menggambarkan laju penyerapan dan laju penyingkiran, setelah proses penyerapan terjadi hampir sempurna, dan yang bervariasi dari orang ke orang. Karena laju penyerapan sudah sangat menurun pada tahap ini, maka penentu utama waktu paruh ini adalah laju penyingkiran, tercakup di dalamnya laju metabolisme dan laju ekskresi.

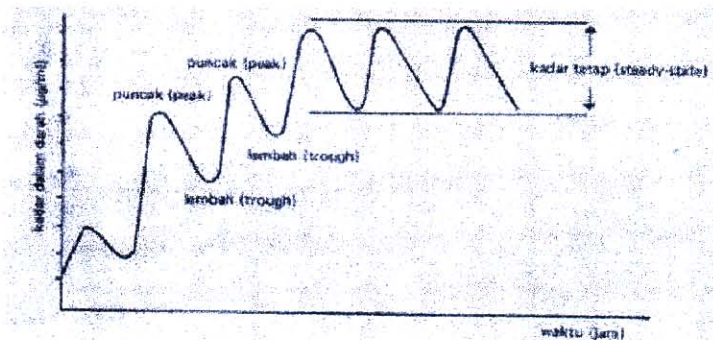
Kondisi pasien dapat mempengaruhi waktu paruh ini, misalnya ada gangguan fungsi ginjal, jantung, atau hati. Karena itu perlu dilakukan penetapan waktu paruh secara individual pada pasien dengan kondisi yang mungkin mengubah waktu paruh (mengubah nasib obat dalam tubuh). Khususnya pada pasien yang menerima suatu obat untuk terapi penyakit yang menahun, penyakit akut lain yang muncul (atau obatnya) mungkin dapat mengubah waktu paruh.

## WAKTU PARUH BEBERAPA OBAT

Nama	$t_{1/2}$ , dewasa (jam)	$t_{1/2}$ , anak-anak (jam)
- Amikasin	2 – 3	tidak ada data
- Amitriptilin	17 – 40	tidak ada data
- Asam valproat	8 – 15	6 – 15
- Asetaminofen	2 – 4	2 – 4
- Desipramin	12 – 54	tidak ada data
- Digoksin	36 – 51	11 – 50
- Disopiramida	5 – 6	tidak ada data
- Etosuksimida	40 – 60	30 – 50
- Gentamisin	2 – 3	2 – 3
- Fenitoin	18 – 30	12 – 22
- Fenobarbital	50 – 120	40 – 70
- Imipramin	9 – 54	tidak ada data
- Karbamazepin	10 – 30	8 – 19
- Kinidin	4 – 7	tidak ada data
- Kloramfenikol	1,5 – 5	tidak ada data
- Lidokain	1 – 2	tidak ada data
- Litium karbonat	8 – 35	tidak ada data
	(tergantung fungsi ginjal)	
- Metotreksat	beragam	beragam
- Nortriptilin	18 – 93	tidak ada data
- Primidon	3,3 – 12,5	4 – 6
- Prokainamida	2,2 – 4,0	tidak ada data
- Propranolol	2 – 6	tidak ada data
- Salisilat	2,0 – 4,5	2 – 3
- Teofilin	3 – 8	1 – 8
- Tobramisin	2 – 3	tidak ada data

### 4.3. Obat dengan takaran ulang

Berlainan dengan obat takaran tunggal, maka obat dengan takaran berulang akan memberikan kurva sebagaimana dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Peningkatan dan penurunan kadar dalam darah pada pemberian obat berulang, serta tercapainya *steady-state* (Taylor, W.J., dkk, 1981)



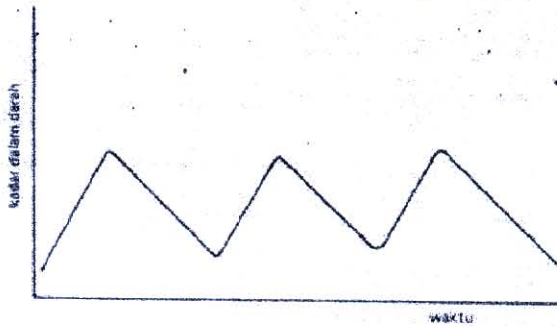
Dalam kenyataan, pemberian takaran ganda lebih sering diterapkan dalam terapi dibandingkan takaran tunggal. Dengan takaran berulang, efek optimal terapi diperoleh bila kadar obat dapat dipertahankan pada cakupan terapetik untuk jangka waktu yang panjang. Untuk mencapainya, penting diperhatikan besarnya takaran awal dan takaran pemeliharaan yang diberikan, serta *dosing interval*, atau rentang waktu antar takaran.

Kurva menaik dari menurun merupakan gambaran ideal di mana pada pemberian obat pertama kadar akan meningkat sampai puncak, kemudian menurun sebagaimana lazimnya obat dengan takaran tunggal, tapi pada rentang waktu yang tepat sudah ditambahkan dengan takaran berikutnya yang membentuk kurva pasang surut sendiri pula. Demikian seterusnya sampai dicapai kadar tetap (*steady state*) yang puncak maupun lembah kadarnya berada dalam cakupan efektif.

Kurva demikian dapat diperoleh bila obat yang bersangkutan diberikan dengan takaran awal maupun takaran pemeliharaan yang tepat, dengan rentang waktu yang tepat. Misalnya suatu obat diberikan dengan takaran 100 mg tiap waktu paruhnya yaitu 5 jam. Obat ini efektif pada kadar 100  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , hal mana dapat diperoleh bila obat sebanyak 100 mg terdapat terus-menerus dalam tubuh. Pada waktu paruh pertama setelah pemberian takaran awal, lebih kurang 50% dari obat sudah keluar dari tubuh, sehingga tersisa 50 mg. Takaran kedua memberikan kadar total darah sebesar 150 mg, berarti setelah  $t \frac{1}{2}$  kedua, tersisa 75 mg. Pada takaran ketiga kadar total 175 mg, setelah  $t \frac{1}{2}$  ke-3 tersisa 88 mg. Bila dihitung demikian terus, maka pada  $7 \times t \frac{1}{2}$ , setelah 7 kali pemberian ulang, obat dalam darah mencapai kadar hampir 100 mg, dengan jumlah yang disingkirkan juga mendekati 100 mg. Pada keadaan ini dikatakan obat mencapai kadar tetap (*steady-state*) : ketinggian puncak tiap takaran, dan kedalaman lembah tiap takaran lebih kurang sama, keduanya dalam cakupan terapetik.

Pada umumnya dapat dianggap bahwa obat sudah mencapai kadar tetapnya dalam 5 kali waktu paruh, tidak bergantung pada rute pemberian, besarnya takaran maupun rentang waktu antar takaran. Letak *steady-state* di dalam cakupan terapetik, di bawah atau di atasnya, tergantung pada besarnya takaran yang diberikan setiap kalinya serta intervalnya.

Gambaran yang kurang baik dari suatu obat dengan takaran berulang dapat dilihat pada gambar 6. Rentang waktu antar takaran terlalu jauh, sehingga obat tidak sempat menimbun (mengakumulasi) di dalam badan karena takaran susulan selalu diberikan pada saat proses penyingkiran sudah berlangsung hampir sempurna.

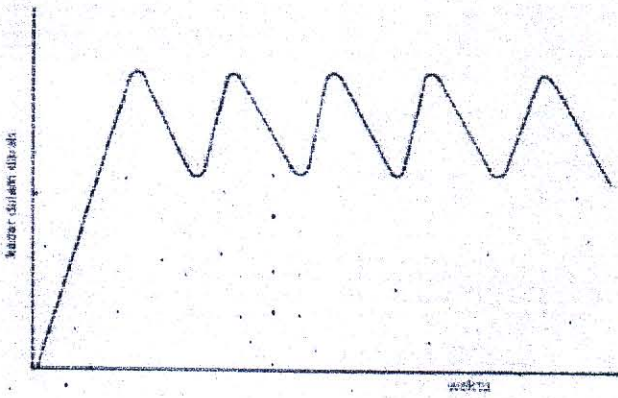


Gambar 6. Peningkatan dan penurunan kadar dalam darah, dari obat yang diberikan dengan rentang waktu terlalu panjang. *Steady-state* terapeutik tidak tercapai.

Adakalanya obat diberikan dengan takaran awal yang besar (*loading dose*) untuk langsung mencapai kadar efektif, kemudian disusul dengan pemberian takaran pemeliharaan berulang yang lebih kecil daripada takaran awalnya.

Gambar 7 memperlihatkan kurva obat pemberian *loading dose* atau takaran beban biasanya dibutuhkan bagi obat-obat dengan waktu paruh yang panjang, seperti digoksin (yang  $t_{1/2}$  nya dapat mencapai 50 jam). Tanpa pemberian *loading dose* kadar tetap terapeutik baru akan dicapai dalam  $5 \times 50$  jam, atau lebih dari 10 hari. Untuk terapi gangguan akut tentu tidak tersedia banyak waktu untuk menanti demikian lama.

Masalah selang waktu antar takaran, secara umum ditetapkan bahwa rentang waktu yang ideal adalah sama dengan waktu paruh. Rentang waktu yang lebih panjang atau lebih pendek tidak akan mempengaruhi lamanya *steady-state* dicapai, melainkan di mana kadar tetap itu dicapai. Rentang waktu terlalu panjang menyebabkan kadar efektif dapat tidak tercapai, sebaliknya rentang waktu terlalu singkat dapat menghantarkan obat mencapai kadar toksiknya.



Gambar 7. Kurva kadar obat dalam darah yang diberikan dengan takaran awal besar (*loading dose*) disusul dengan takaran pemeliharaan yang lebih kecil. Takaran awal langsung mencapai kadar efektif.

Bagi obat-obat yang berwaktu paruh singkat, misalnya 0,5 jam, sangat tidak praktis untuk memberikan obat setiap waktu paruhnya. Dalam hal demikian perlu dicarikan cara lain, misalnya dengan membuat preparat yang dengan lambat membebaskan bahan aktifnya ke dalam darah (*retard*) atau melalui infus. Dapat pula diberikan takaran yang tinggi, bila obat yang bersangkutan mempunyai indeks terapi yang besar (artinya ada jarak yang jauh antara takaran efektif dengan takaran toksik) sehingga berada dalam *therapeutic range* atau cakupan kadar efektif untuk jangka waktu yang cukup lama.

## BAB.V.

### FAKTOR PENGARUH NON PATOLOGIK LAIN TERHADAP KADAR OBAT DALAM DARAH

Selain faktor-faktor yang telah diuraikan di muka, beberapa faktor lain perlu juga mendapat perhatian yaitu usia, khususnya bayi baru lahir, manula dan kehamilan.

#### 5.1. Usia

Masalah yang timbul akibat perbedaan farmakokinetika obat sehubungan dengan usia cukup mendapatkan perhatian. Perbedaan-perbedaan antara lain dapat bersumber pada : pH saluran cerna, kandungan air dan lemak dalam berbagai jaringan tubuh, derajat pengikatan pada protein plasma, laju biotransformasi dan laju ekskresi.

##### 5.1.1. Pada bayi dan anak-anak

- \* pH lambung pada saat lahir 6 – 8, kemudian turun sampai 1-3 pada jam pertama, dan keseimbangan asam dicapai lebih kurang pada hari ke-10. Perbedaan ini menyebabkan perubahan derajat ionisasi obat.
- \* Isi lambung bayi belum mencapai tingkat dewasa, bahkan sampai dengan usia tiga tahun. Sampai dengan usia 6 bulan, pengosongan lambung terjadi lambat, akibatnya meningkatkan penyerapan obat di lambung tapi memperlambat penyerapan di usus.
- \* Jumlah total air dan lemak sangat berbeda pada neonatus sampai dengan kira-kira satu tahun. Karena penyebaran obat bergantung pada jumlah air dan lemak ini, maka penyebaran obat pada bayi berbeda dengan orang dewasa
- \* Ikatan obat-protein plasma pada bayi lebih sedikit daripada anak-anak atau orang dewasa, mungkin karena albumin yang tersedia mempunyai karakteristik yang lain, pH yang rendah menyebabkan afinitas berkurang, kompetisi dengan senyawa lain, serta kekurangan protein pengikat hati.
- \* Laju metabolisme pada neonatus lebih lambat daripada anak-anak atau pada orang dewasa, karena enzim-enzim yang memetabolisasi obat belum mampu bekerja dengan sempurna. Waktu yang diperlukan agar enzim-enzim ini mencapai tingkat kematangan seperti pada orang dewasa tergantung pada jenis enzimnya. Namun

dapat dikatakan bahwa dalam keadaan normal kematangan sistem enzim ini baru dicapai pada usia tiga bulan. Pada anak-anak, laju metabolisme meningkat menjadi lebih cepat daripada orang dewasa, sehingga dibutuhkan takaran yang lebih tinggi daripada orang dewasa.

- \* Akibat fungsi ginjal yang belum matang, ekskresi pada bayi lebih lambat daripada orang dewasa. Dapat dikatakan bahwa pada usia satu tahun baru dicapai tingkat kematangan fungsi ginjal seperti pada orang dewasa.
- \* Ketidakmatangan sawar (*barrier*) darah-otak pada neonatus memudahkan penyebaran obat-obat terutama obat-obat yang bersifat lipofil ke dalam sistem saraf pusat.

Parameter-parameter yang dikemukakan di atas masih akan bervariasi, tergantung pada bobot badan bayi di saat lahir, usia kandungan ibu di saat melahirkan dan usia bayi ketika menerima obat. Makin prematur bayi yang dilahirkan, makin besar pula penyimpangan parameter-parameter di atas.

Selain itu perlu diperhatikan bahwa sejumlah besar obat diekskresikan ke dalam ASI dan dapat memasuki tubuh bayi yang menyusu. Lazimnya obat-obat yang bersifat basa lemah memiliki perbandingan konsentrasi ASI : plasma yang lebih tinggi, dan pada obat-obat yang bersifat asam lemah rasio ini lebih rendah. Ibu-ibu yang menyusui sedapat mungkin tidak menggunakan obat.

### 5.1.2. Pada manula (manusia usia lanjut/geriatrik)

Perubahan farmakokinetika obat pada manula, disebabkan karena menurunnya fungsi berbagai sistem, disertai dengan adanya satu atau lebih penyakit. Pada manula terjadi penurunan derajat ikatan obat dengan protein plasma, penurunan laju metabolisme dan penurunan laju ekskresi, karena itu manula membutuhkan lebih sedikit obat.

## 5.2. Kehamilan

Berbagai perubahan fisiologik terjadi selama kehamilan, dengan akibat juga terhadap farmakokinetika obat.

- \* Waktu pengosongan lambung pada wanita hamil melambat, pH lambung

meningkat, aliran darah setempat meningkat, kesemuanya membawa perubahan pada nasib obat dalam tubuh.

- \* Volume plasma meningkat pada kehamilan (bisa sampai 50%), volume cairan total demikian pula, juga curah jantung. Perubahan ini juga mengakibatkan modifikasi.
- \* Ikatan obat-protein plasma pada wanita hamil mengalami penurunan, sebagian karena jumlah protein yang menurun, sebagian mungkin akibat kemampuan mengikat yang menurun.
- \* Wanita hamil mengalami percepatan dalam laju metabolisme, demikian pula laju ekskresi, sehingga obat-obatan pada umumnya dipercepat penyingkirannya.

**BAB. VI**  
**FAKTOR PENGARUH PATOLOGIK TERHADAP KADAR OBAT**  
**DALAM DARAH**

Beberapa penyakit, yang apabila terdapat pada seorang pasien, perlu diperhatikan karena mungkin membawa berbagai konsekuensi.

Beberapa contoh:

- Pada gangguan saluran pencernaan, penyerapan obat akan terganggu. Diare, misalnya menekan penyerapan.
- Gangguan hati sering menyebabkan kadar obat menjadi toksik akibat metabolisme yang terhambat.
- Gagal jantung kongestif juga menyebabkan kadar obat menjadi lebih tinggi akibat curah jantung yang berubah.
- Bila terjadi uremia pada seorang pasien, dapat terjadi keracunan obat karena penekanan jumlah obat terikat pada protein plasma.

Perlu diberikan penekanan lagi, bahwa dalam tiap usaha terapi dengan obat, harus diingat adanya kemungkinan pergeseran respon yang bersifat individualistik, selain pokok-pokok yang sudah dibahas makalah ini.

## BAB. VII. KESIMPULAN

- Kekuatan efek farmakologik telah dibuktikan berkorelasi lebih baik dengan kadar obat dalam darah, daripada dengan takaran obat yang diberikan. Hal ini terjadi karena banyaknya faktor yang secara individual dan kasuistik dapat mempengaruhi kerja obat dan nasib obat, misalnya kelalaian pasien, modifikasi terhadap penyerapan, penyebaran, ikatan dengan protein plasma, metabolisme dan ekskresi, aksi antar obat, status penyakit, status fisiologik dan usia.
- Akibat adanya keragaman dalam respon, pada prinsipnya besarnya takaran obat harus ditentukan secara individualistik bahkan kasuistik, untuk mencapai manfaat terapeutik yang optimal. Dalam praktek, hanya obat-obat tertentu saja yang memerlukan tindakan individualisasi takaran.
- Pemantauan obat merupakan salah satu cara untuk menghindari dan mengatasi masalah yang timbul selama pengobatan, yaitu dengan mengukur kadar obat dalam darah, pada saat yang dibutuhkan.
- Beberapa pengertian penting dalam pemantauan obat adalah : waktu paruh ( $t_{1/2}$ ), kadar tetap (*steady-state*), kadar puncak (*peak level/concentration*), kadar lembah (*trough concentration*), takaran beban (*loading dose*), takaran pemeliharaan (*maintenance dose*), rentang waktu antar takaran (*dosing interval*).
- Alasan bagi pemantauan obat yang paling sering ditemukan dalam praktek adalah ketidaktaatan pasien. Sebanyak 75% dari jumlah pemeriksaan kadar obat bersumber pada efek terapeutik suboptimal karena pasien tidak mematuhi aturan pakai obat yang ditentukan baginya.
- Pedoman umum: kadar tetap dicapai setelah 5 kali waktu paruh pada pemberian obat secara berulang.
- Pedoman umum: rentang waktu antar takaran = waktu paruh.
- Hasil pemantauan yang ideal bagi pengobatan takaran berulang adalah tercapainya kadar tetap dengan kadar puncak maupun kadar lembah berada dalam cakupan efektif.



## KEPUSTAKAAN

1. Finn, A.L., Taylor, W.J., Kane, E.J., General Principles, dalam Taylor, W.J., Finn, A.L. (Eds), *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*, Vol. 1, Gross Townsend Frank, 1981.
2. Morell, G., Pribor, H.C., *Therapeutic Drug Monitoring: Panacea, Paradox or Pandora's Box? Laboratory Management*, July, 1978.
3. Zarowitz, B., Schlotm J. Eichenborn, M.S., Popovich, J.Jr., "Alterations in Theophylline Protein Binding in Acutely Patients with COPD", *Clin. Chem. Lookout*, 1985, 12/10, 29 (abstract).
4. Singer, E.P., Kolischenko, A., "Seizures due to Theophylline Overdose", *Clin. Chem. Lookout*, 1985, 12/10, 29 (abstract).
5. Hendeles, L. Weinberger, M., Milavetz, G. et al, "Food induced dose-dumping from a once-a-day Theophylline Product as a Cause of Theophylline Toxicity", *Clin. Chem. Lookout*, 1985, 12/10, 29 (abstract).
6. Martyn, J.J.A., Greenblatt, D.A., Abernethy, D.R., "Increased Cimetidine Clearance in Burn Patients", *Clin. Chem. Lookout*, 1985, 12/6, 27 (abstract).
7. Kuhara, T., Inoue, Y., Matsumoto, M., et. Al, "Altered Metabolic Profiles of Valproic acid in a Patient with Reye's syndrome", *Clin. Chem. Lookout*, 1985, 12/4, 28 (abstract).
8. Boman, K., "Digoxin and the Geriatric In patient A Prospective Clinical Study of the Value of serum Digitalis Concentration Measurement", *Clin. Chem. Lookout*, 1984, 11/3, 29 (abstract).
9. Boman, K., "Digitalis Intoxication in Geriatric In-patient. A Randomized Trial of Digoxin versus Placebo", *Clin. Chem. Lookout*, 1984, 11/3, 29 (abstract).
10. Oxley, D., Clinical Decisions Associated with Drug Assays", *Clin. Chem. Lookout*, 1984, 30/6, 929 (abstract).
11. Pippenger, C.E., "The Rationale for Therapeutic Drug Monitoring", dalam : Moyer, T.P., Boeckx, R.L. (eds), *Applied Therapeutic Drug Monitoring, vol. I, American Association for Clinical Chemistry*, 1982.
12. Wartak, J., *Clinical Pharmacokinetics, A Modern Approach to Individualized Drug Therapy*, Praeger Publisher, 1983.
13. Goodman, L.S., Gilman, A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5<sup>th</sup> Ed., The Mac Millan Company, 1975.
14. Csaky, T.Z., *Introduction to General Pharmacology*, 2<sup>nd</sup>., Appleton Century-Crofts, 1979.
15. Martin, E.W., *Drug Interactions Index 1978/79*, J.B. Lippincott Company, 1978.
16. Pippenger, C.E., Drug Protein Binding: An Overview, dalam: Moyer, T.P., Boeckx, R.L., (eds), *Applied Therapeutic Drug Monitoring. Vol.I: Fundamentals*, AACC, 1982.

17. de la Fuente, J.R., Lithium: A case History, dalam: Moyer, T.P., Boeckx, R.L. (eds), *Applied Therapeutic Drug Monitoring*. Vol. II: Review and Case Studies. AACC, 1984.
18. Ireland, G., *Drug Monitoring Data Pocket Guide*, AACC, 1980.
19. Evans, W.E., Oellerich, M., (eds), *Therapeutic Drug Monitoring Clinical Guide*. Abbott Laboratories, 1984.
20. Bender, A.D., Goldsmith, B.E., "Effect of Age on Drug Disposition", dalam: Moyer, T.P., Boeckx, R.L. (eds), *Therapeutic Drug Monitoring*, Vol. 1 : Fundamentals, AACC, 1982.
21. Howanitz, P.J., Howanits, J.H., "Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology". dalam: Henry, J.B., *Todd-Sanford-Davidsohn's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 17<sup>th</sup> Edition, W.B. Saunders, 1984.
22. Rosen, T.S., "Drug Disposition in Neonates", dalam: Moyer, T.P., Boeckx, R.L., (eds), *Applied Therapeutic Drug Monitoring* Vol. I: Fundamentals, AACC, 1982.
23. Morselli, P.L., Pippenger, C.E., Drug Disposition During Development: An Overview, dalam : Moyer, T.P., Boeckx, R.L., *Applied Therapeutic Drug Monitoring* Vol. I: Fundamentals, AACC, 1982.
24. Rodvold, K.A., Zaske, D.E., Effects of Pregnancy On Pharmacokinetic : Clinical consideration for Patient Management, , dalam : Moyer, T.P., Boeckx, R.L., *Applied Therapeutic Drug Monitoring* Vol. I: Fundamentals, AACC, 1982.
25. Stewart, C., Evans, W.E., The Effects of Disease on Pharmacokinetics : An Overview, dalam : Moyer, T.P., Boeckx, R.L., *Applied Therapeutic Drug Monitoring* Vol. I: Fundamentals, AACC, 1982.