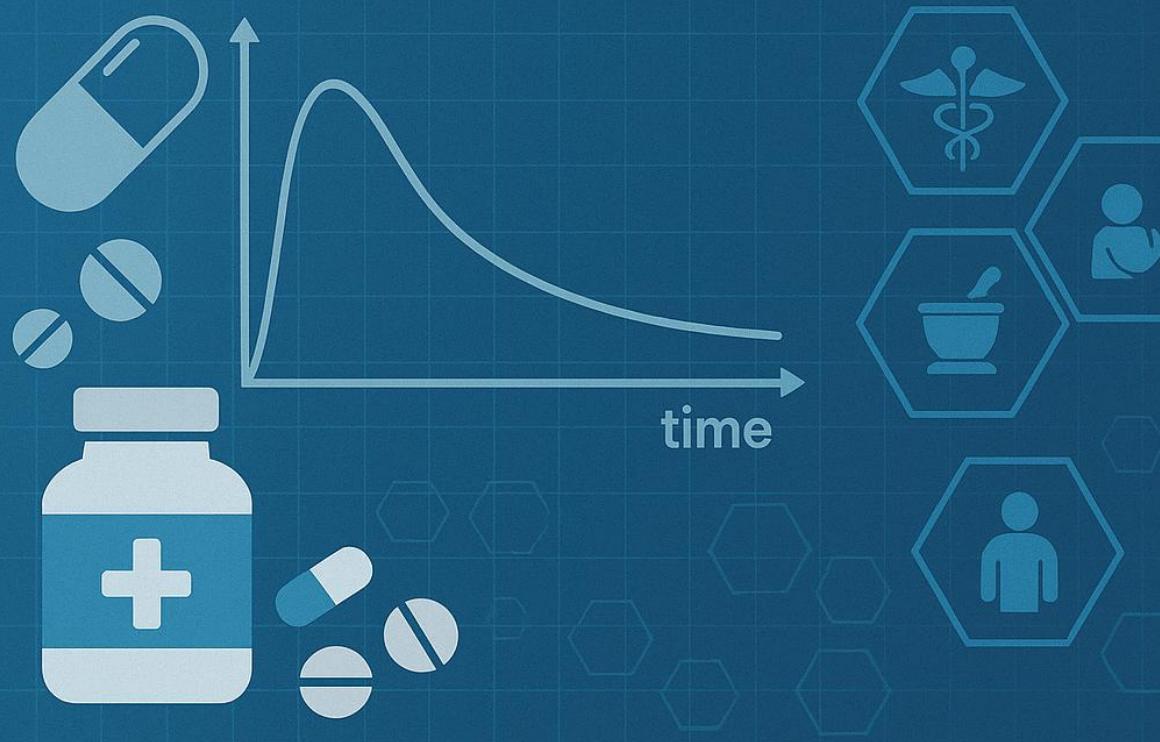


FARMAKOKINETIKA dan APLIKASINYA



**Dr. apt. Priyanto, M.Biomed
Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si**

FARMAKOKINETIKA DAN APLIKASINYA

Penulis:

Dr. apt, Priyanto, M.Biomed
Dr. apt, Hadi Sunaryo, M.Si

Penerbit
LESKONFI

FARMAKOKINETIKA DAN APLIKASINYA

Penulis: Dr. apt, Priyanto, M.Biomed

Dr. apt, Hadi Sunaryo, M.Si

Hak Cipta, 2025 Ada Pada Penulis

Dilarang memperbanyak, mencetak, memberikan bentuk copy elektronik, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini, tanpa seizin Penulis dan Penerbit. Pembaca pasti paham bahwa untuk menulis buku ini perlu niat, usaha, pemikiran, dan modal yang tidak ringan.

**Diterbitkan Oleh: Lembaga Studi dan Konsultasi
Farmakologi (Leskonfi) Jl. H. Dimun I
Kav. BBM Asri B. 06 Sukmajaya Depok
Jabar**

FARMAKOKINETIKA DAN APLIKASINYA

vii + 274

No. ISBN: 978-634-96408-4-8

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga buku *Farmakokinetika dan Aplikasinya* ini dapat terealisasi dan hadir di tangan para pembaca. Buku ini ditulis sebagai upaya untuk memperkaya literatur farmasi di Indonesia, khususnya dalam bidang farmakokinetika yang merupakan dasar penting dalam memahami perjalanan obat di dalam tubuh—mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme, hingga ekskresi. Ilmu ini memiliki peranan penting dalam menentukan efektivitas dan keamanan terapi obat, serta menjadi jembatan antara teori dan praktik yang berbasis bukti ilmiah.

Dalam buku ini, kami menyajikan pembahasan yang komprehensif mengenai berbagai aspek farmakokinetika, meliputi kinetika orde nol dan orde satu, kinetika obat pada pemberian dosis tunggal maupun berganda, serta farmakokinetika pada kondisi khusus seperti gangguan fungsi hati dan ginjal. Selain itu, dibahas pula topik mengenai *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) atau Pemantauan Kadar Obat dalam Darah (PKOD), yang menjadi bagian penting dalam optimalisasi terapi individual pasien, serta prinsip dan penerapan uji bioekivalensi yang berperan dalam menjamin kesetaraan mutu, keamanan, dan efikasi sediaan obat generik terhadap obat inovatornya.

Kami berharap buku ini tidak hanya menjadi sumber belajar bagi mahasiswa farmasi, tetapi juga menjadi panduan praktis bagi tenaga kesehatan dalam memahami dan menerapkan konsep farmakokinetika secara rasional dan bertanggung jawab. Akhir kata, kami menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan masukan selama proses penyusunan buku ini. Semoga karya sederhana ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu farmasi dan peningkatan kualitas pelayanan kesehatan di Indonesia.

Oktober 2025

Penulis

DAFTAR ISI

	Hal
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
BAB I PENGANTAR FARMAKOKINETIKA	1
A. Berbagai Definisi Terkait Farmakokinetika	2
B. Paparan Obat dan Respon	5
C. Toksikokinetik	5
D. Pengukuran Kadar Obat dalam Plasma	7
E. Model Farmakokinetika	8
LATIHAN SOAL BAB I	13
BAB II MATEMATIKA DASAR UNTUK FARMAKOKINETIKA	19
A. Kalkulus dalam Farmakokinetik	19
B. Grafik untuk Perhitungan Paramater Farmakokinetik	23
C. Persamaan Matematis dan Satuan	26
D. Hukum-Hukum Eksponensial	29
E. Hukum-Hukum Logaritma	30
F. Persamaan Garis Lurus	31
LATIHAN SOAL BAB II	35
BAB III ORDE REAKSI DALAM FARMAKOKINETIKA	41
A. Kecepatan dan <i>Orde Proses</i>	41
B. Orde Nol	43
C. Kinetika Orde Satu	45
D. Perbedaan Orde Nol dengan Orde Satu	46
LATIHAN SOAL BAB III	50
BAB IV PARAMETER FARMAKOKINETIK	55
A. Konstanta Kecepatan Eleminasi	55
B. Waktu Paruh ($t^{1/2}$)	57
C. Volume Distribusi (Vd)	58

D. Area Under Curve (AUC)	60
E. Kliren (Clearance, Cl)	63
F. Bioavailabilitas	66
LATIHAN SOAL BAB IV	68
BAB V MODEL SATU KOMPARTEMEN, PEMBERIAN OBAT IV BOLUS	73
A. Pendahuluan	73
B. Konstanta Kecepatan Eliminasi	75
C. Apparent Volume of Distribution	77
D. Clearance	79
E. Perhitungan Konstanta Eliminasi (k) dari Data Ekskresi Urin	82
F. Cara Menghitung $D_u(t)$ dan D_u^∞	85
SOAL LATIHAN BAB V	86
BAB VI MODEL MULTIKOMPARTEMEN PADA PEMBERIAN IV BOLUS	91
A. Pendahuluan	91
B. Model Dua Kompartemen	94
C. Metode Residual untuk Menghitung Parameter Farmakokinetik	98
D. Nilai Volume Distribusi	102
SOAL LATIHAN BAB VI	104
BAB VII PEMBERIAN INFUS PADA MODEL SATU KOMPARTEMEN	109
A. Pemberian Melalui Infus	109
B. Model Satu Kompartemen pada Pemberian Infus	111
C. Waktu untuk Mencapai C_{ss} pada Pemberian Infus	113
D. Menghitung K_1 dan $t^{1/2}$ pada Pemberian Infus	115
E. Pemberian LD dan Infus	116
F. Eleminasi pada Pemberian Melalui Infus yang Dihentikan	118

SOAL LATIHAN BAB VII	122
BAB VIII PARAMETER FARMAKOKINETIK PADA DATA URIN	127
A. Pendahuluan	127
B. Parameter Farmakokinetik Menggunakan Data Urin	128
C. Perbedaan Grafik Data Plasma dan Data Urin	131
D. Menghitung Nilai K dari Data Urin	134
E. Parameter Farmakokinetik pada Data Urin	137
F. Validitas Perhitungan Farmakokinetika Menggunakan Data Urin	139
LATIHAN SOAL BAB VIII	142
BAB IX FARMAKOKINETIKA PADA PEMBERIAN DOSIS BERGANDA	147
A. Pendahuluan	147
B. Asumsi Dosis Berganda yang Harus Dipenuhi	148
C. Prinsip Dasar Akumulasi Obat	150
D. Kondisi Css	154
E. Parameter Penting dalam Dosis Berganda	155
F. Strategi Pencapaian Konsentrasi Terapeutik dengan DL	157
G. Pertimbangan Klinis pada Regimen Dosis Berganda	159
H. Contoh Aplikasi Klinis dan Perhitungan	162
SOAL LATIHAN BAB IX	163
BAB X UJI BIOEKIVALENSI	169
A. Pendahuluan	169
B. Dasar Regulasi Uji Bioekivalensi	170
C. BCS dan Profil Disolusi Terbanding	171
D. Desain Studi Uji Bioekivalensi	174
E. Pelaksanaan Uji	177
F. Analisis Farmakokinetik	179
G. Uji Bioekivalensi Khusus	180
	182

H. Analisis Data	184
SOAL LATIHAN BAB X	
BAB XI PEMANTAUAN KADAR OBAT DALAM DARAH (PKOD)	189
A. Pengertian PKOD	189
B. Indikasi PKOD	190
C. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi PKOD	192
D. Prinsip Umum Waktu Sampling	197
E. Waktu Sampling Khusus Obat (Contoh Kunci)	197
F. Langkah Operasional (Ringkasan SOP)	198
G. Personil dan Aktivitas dalam PKOD	198
H. Evaluasi Hasil PKOD dan Manfaatnya	201
SOAL LATIHAN BAB XI 204	
BAB XII FARMAKOKINETIKA PADA ANAK DAN GERIATRI	209
A. Pendahuluan	209
B. Farmakokinetika pada Anak	210
C. Farmakokinetika pada Geriatri	225
D. Contoh Kasus Klinis Farmakokinetika pada Geriatri	236
E. Kesimpulan dan Poin Penting untuk Praktik Klinik	238
LATIHAN SOAL BAB XII 240	
BAB XIII FARMAKOKINETIKA PADA GANGGUAN GINJAL, HATI, DAN KOREKSI DOSIS	245
A. Pendahuluan	245
B. Farmakokinetika pada Gangguan Ginjal	246
C. Farmakokinetika pada Gangguan Hati	254
D. Prinsip Koreksi Dosis pada Gangguan Ginjal dan Hati	261
E. Kesimpulan Adanya Gangguan Ginjal dan Hati dalam Farmakokinetika	264
LATIHAN SOAL BAB XIII 265	
DAFTAR PUSTAKA	271

BAB I

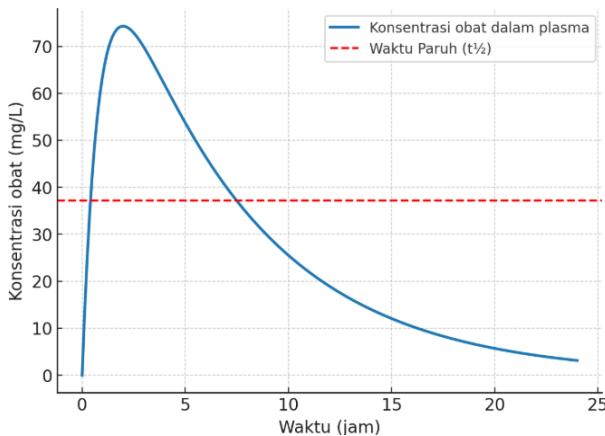
PENGANTAR FARMAKOKINETIK

A. Berbagai Definisi Terkait Farmakokinetika

Farmakokinetika adalah cabang ilmu farmasi yang mempelajari perjalanan obat di dalam tubuh, mulai dari proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Fokus utamanya adalah bagaimana tubuh memengaruhi obat, meliputi seberapa cepat obat diabsorpsi, bagaimana obat tersebar ke jaringan (distribusi), bagaimana obat diubah menjadi metabolit aktif atau inaktif (metabolisme), dan akhirnya bagaimana obat diekskresikan. Metabolisme dan ekskresi sering disebut dengan eleminasi, distribusi dan eleminasi sering disebut dengan istilah disposisi. Dengan memahami proses ini, seorang apoteker atau tenaga medis dapat menentukan dosis, frekuensi pemberian, serta bentuk sediaan yang paling tepat agar obat mencapai kadar terapi yang efektif dan tidak menimbulkan yang tidak diinginkan.

Secara sederhana, farmakokinetika dapat digambarkan melalui kurva konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu, yang juga menunjukkan hubungan antara kadar dan lamanya obat berada di dalam tubuh. Ilustrasi gambar 1.1 di bawah ini membantu menjelaskan konsep penting seperti berapa banyak obat yang sampai ke sirkulasi sistemik (bioavailabilitas), lama waktu untuk kadar obat berkurang setengahnya atau tinggal setengahnya (waktu paruh), serta kemampuan tubuh membersihkan obat (*clearance*) dari dalam tubuh.

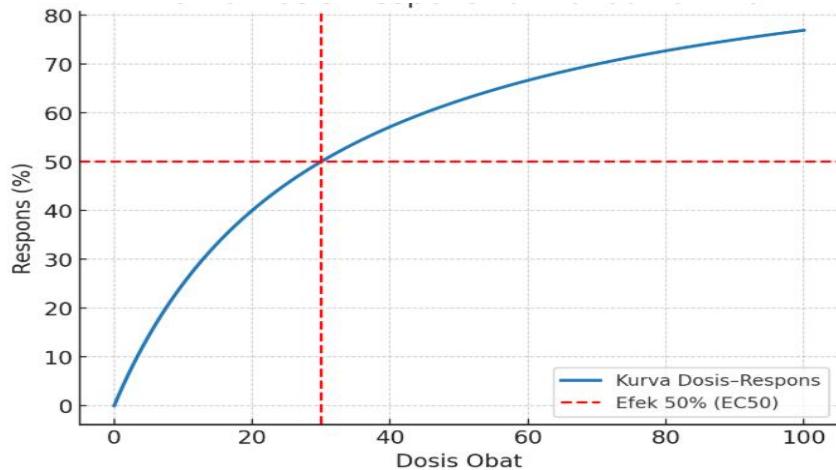
Gambar 1.1 merupakan grafik obat yang diberikan secara oral, yang memperlihatkan bagaimana kadar obat naik setelah absorpsi, mencapai puncak (C_{max}), lalu menurun secara bertahap akibat eliminasi. Garis putus merah menunjukkan perkiraan waktu paruh ($t^{1/2}$), yaitu waktu yang dibutuhkan agar konsentrasi obat turun hingga setengahnya.



Gambar1.1. Kurva Konsentrasi Obat dalam Plasma vs Waktu

Farmakodinamika adalah cabang ilmu farmasi yang mempelajari efek obat terhadap tubuh serta mekanisme bagaimana obat menghasilkan efek tersebut. Jika farmakokinetika membahas "apa yang dilakukan tubuh terhadap obat", maka farmakodinamika menjawab "apa yang dilakukan obat terhadap tubuh". Ruang lingkupnya mencakup interaksi obat dengan reseptor, hubungan dosis dengan respons, efek terapeutik, hingga efek samping yang mungkin timbul. Dengan memahami farmakodinamika, tenaga kesehatan dapat merancang terapi yang tepat, memilih obat yang sesuai, dan memprediksi potensi interaksi obat maupun risiko efek merugikan.

Konsep penting dalam farmakodinamika adalah hubungan dosis–respons, yang menggambarkan bagaimana peningkatan dosis obat akan memengaruhi besar-kecilnya respons biologis. Ilustrasi ini biasanya ditunjukkan dalam bentuk kurva sigmoid (S-shape), yang memperlihatkan tiga aspek utama: berapa besar dosis yang diperlukan untuk menimbulkan efek (potensi obat), seberapa maksimal efek yang dapat dicapai (efikasi obat), dan keamanan obat (ditunjukkan dengan indeks terapi). Kurva ini menjadi dasar penting untuk memahami rasionalitas pemilihan obat dan dosis dalam praktik klinis.

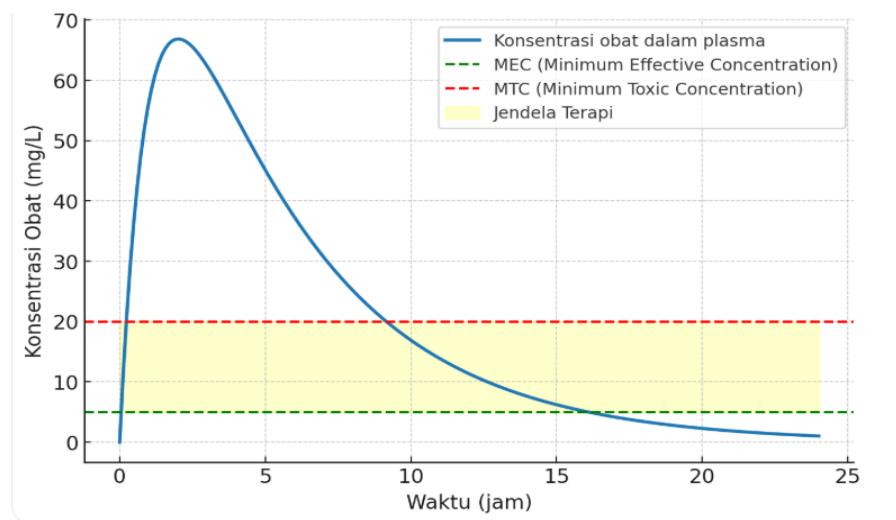


Gambar 1.2 Kurva Hubungan Dosis-Respon

Gambar 1.2 adalah ilustrasi kurva dosis–respons farmakodinamika. Grafik menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis obat, semakin besar respons yang muncul hingga mencapai efek maksimal (Emax), yang perlu diketahui peningkatan dosis tidak selalu diikuti peningkatan respon yang proporsional. Garis putus-putus merah menandai EC50 (ED50), yaitu dosis yang menghasilkan 50% dari efek maksimal, yang sering digunakan untuk menggambarkan potensi suatu obat.

Farmakokinetika klinik adalah penerapan prinsip-prinsip farmakokinetika pada pasien individu untuk mengoptimalkan terapi obat. Berbeda dengan farmakokinetika dasar yang mempelajari perjalanan obat secara umum dalam tubuh, farmakokinetika klinik mempertimbangkan faktor-faktor spesifik pasien, seperti usia, berat badan, fungsi ginjal dan hati, kondisi penyakit, serta interaksi obat. Tujuannya adalah menyesuaikan dosis dan regimen obat agar tercapai kadar terapi yang efektif tanpa menimbulkan efek toksik. Dengan demikian, farmakokinetika klinik berperan penting dalam praktik farmasi klinik dan kedokteran berbasis bukti.

Salah satu aspek utama dalam farmakokinetika klinik adalah Pemantauan kadar obat dalam darah (PKOD) atau *therapeutic drug monitoring* (TDM), yaitu pemantauan kadar obat dalam plasma untuk obat-obat dengan indeks terapi sempit (misalnya aminoglikosida, digoksin, dan antiepilepsi). Melalui pemantauan ini, dapat membuat keputusan dosis yang lebih akurat, menurunkan risiko toksisitas, dan meningkatkan keberhasilan terapi. Ilustrasi yang sering digunakan adalah kurva konsentrasi obat vs waktu dengan rentang terapeutik, yang menunjukkan batas bawah (kadar efektif minimum /KEM) dan batas atas (kadar toksik minimum /KTM). Area di antara keduanya disebut jendela terapi, yaitu target kadar obat yang diupayakan dicapai dalam praktik klinik.



Gambar 1.3. Hubungan Kadar Obat dengan MEC dan MTC

Ini adalah ilustrasi kurva konsentrasi obat vs waktu dalam farmakokinetika klinik. Garis hijau menunjukkan *Minimum effective concentration* (MEC), yaitu batas bawah kadar obat yang masih menimbulkan efek terapi, sedangkan garis merah menunjukkan *Minimum toxic concentration* (MTC), yaitu batas atas di mana risiko toksisitas

meningkat. Area kuning di antaranya adalah jendela terapi, target kadar obat yang diupayakan dicapai melalui pengaturan dosis dan PKOD.

B. Paparan Obat dan Respon

Drug Exposure menggambarkan sejauh mana tubuh terpapar obat setelah pemberian, biasanya diukur melalui parameter farmakokinetika seperti konsentrasi obat dalam plasma (C_p), *area under the curve (AUC)*, C_{maks} (konsentrasi puncak), dan T_{maks} (waktu mencapai konsentrasi puncak). Besarnya paparan obat sangat dipengaruhi oleh proses farmakokinetika, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Dengan memantau paparan obat, tenaga kesehatan dapat memperkirakan seberapa lama obat akan bertahan dalam tubuh dan apakah kadar obat yang dicapai cukup untuk memberikan efek terapeutik.

Respon obat, di sisi lain, berkaitan dengan efek yang ditimbulkan obat terhadap tubuh, baik efek terapeutik maupun efek samping. Respons ini dipengaruhi oleh paparan obat (*exposure*), tetapi juga bergantung pada faktor farmakodinamika seperti interaksi obat dengan reseptor, potensi, efikasi, dan kondisi fisiologis pasien. Hubungan antara exposure dan response biasanya digambarkan dalam bentuk kurva konsentrasi vs respons (gambar 1.2), yang memperlihatkan bahwa peningkatan paparan obat hingga titik tertentu akan meningkatkan efek, tetapi setelah melewati ambang batas, penambahan dosis tidak selalu meningkatkan manfaat dan justru dapat menimbulkan toksisitas. Pemahaman hubungan ini penting agar dapat melihat keterkaitan langsung antara farmakokinetika dan farmakodinamika.

C. Toksikokinetik

Toksikokinetik adalah cabang farmakokinetika yang mempelajari perjalanan zat toksik (racun atau obat dalam dosis berlebih) di dalam tubuh, meliputi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.

Prinsipnya sama dengan farmakokinetika obat, tetapi fokusnya pada bagaimana paparan zat berbahaya memengaruhi kadar dalam tubuh serta potensi toksisitasnya. Misalnya, overdosis parasetamol dapat menghasilkan metabolit toksik N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) yang menyebabkan kerusakan hati, sementara paparan kronis logam berat seperti timbal atau merkuri dapat terakumulasi dalam jaringan dan menimbulkan gangguan sistem saraf. Dengan memahami toksikokinetik, kita dapat menilai bagaimana dosis tinggi atau paparan jangka panjang suatu zat bisa menimbulkan efek berbahaya.

Toksikologi klinik adalah bidang yang berfokus pada diagnosis, penatalaksanaan, dan pencegahan keracunan pada pasien. Ilmu ini mengintegrasikan prinsip toksikokinetik dengan aspek klinis untuk menentukan terapi yang tepat, seperti pemberian antidotum (misalnya N-asetilsistein pada keracunan parasetamol, atau nalokson pada overdosis opioid), terapi suportif, hingga metode eliminasi khusus seperti hemodialisis. Contoh kasus yang sering ditemui dalam praktik klinik adalah keracunan obat kardiotonik (digoksin), insektisida organofosfat, atau alkohol (methanol). Pemahaman ini penting agar dapat melihat hubungan langsung antara aspek teoritis farmakokinetika dengan upaya penyelamatan pasien di situasi keracunan nyata.

Tabel 1.1 Perbedaan Farmakokinetik dan Toksikokinetik

Aspek	Farmakokinetika	Toksikokinetik
Definisi	Ilmu yang mempelajari perjalanan obat dalam tubuh melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME).	Ilmu yang mempelajari perjalanan zat toksik atau obat dalam dosis berlebih dalam tubuh (ADME dengan fokus pada toksisitas).

Aspek	Farmakokinetika	Toksikokinetik
Tujuan utama	Menentukan dosis yang aman dan efektif agar obat mencapai efek terapeutik.	Memahami bagaimana paparan toksik menimbulkan efek berbahaya dan bagaimana mengatasinya.
Kadar yang diperhatikan	Kadar terapeutik dalam plasma (<i>therapeutic window</i>).	Kadar toksik dalam plasma dan jaringan, termasuk akumulasi atau metabolit beracun.
Contoh	Absorpsi parasetamol sebagai analgesik pada dosis terapi.	Overdosis parasetamol → terbentuk metabolit NAPQI → kerusakan hati.
Intervensi klinis	Penyesuaian dosis, pemilihan bentuk sediaan, pemantauan efek terapi.	Terapi antidotum (N-asetilsistein, nalokson), terapi suportif, hemodialisis, dekontaminasi.
Ruang lingkup	Populasi umum, pasien dengan terapi rutin.	Kasus keracunan akut, overdosis obat, paparan bahan kimia, toksikan lingkungan.

D. Pengukuran Kadar Obat dalam Plasma

Pengukuran kadar obat dalam farmakokinetik adalah proses pengukuran kadar obat dalam cairan biologis (terutama plasma atau serum dan urin) untuk memahami bagaimana obat diproses tubuh dan bagaimana hubungannya dengan efek terapeutik maupun toksik. Pengukuran ini sangat penting dalam PKOD atau uji bioekivalensi, khususnya untuk obat-obat dengan *narrow therapeutic index* (indeks terapi sempit), di mana perbedaan antara dosis efektif dan dosis toksik sangat kecil. Dengan mengetahui konsentrasi obat dalam darah, tenaga kesehatan dapat menyesuaikan regimen dosis agar tercapai efek terapi yang optimal tanpa menimbulkan toksisitas.

Metode yang digunakan untuk mengukur konsentrasi obat dapat berupa teknik imunologi (misalnya ELISA) maupun teknik kromatografi (seperti HPLC atau LC-MS-MS). Contoh penerapan yang sering dijumpai adalah pemantauan kadar aminoglikosida (gentamisin) untuk mencegah nefrotoksitas, pengukuran kadar digoksin pada terapi gagal jantung untuk menghindari keracunan, serta pemantauan kadar siklosporin pada pasien transplantasi organ agar tidak terjadi penolakan maupun toksitas. Pemahaman mengenai teknik pengukuran ini memberikan gambaran nyata bagaimana ilmu farmakokinetika diaplikasikan dalam praktik klinik. Oleh karena itu, mempelajari farmakokinetika juga harus mempelajari analisis obat dalam cairan biologi, instrument yang digunakan, dan pengembangan metode analisis.

E. Model Farmakokinetika

Farmakokinetika dasar atau *Basic pharmacokinetics* adalah ilmu dasar yang mempelajari bagaimana tubuh memengaruhi obat melalui proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Pemahaman dasar ini penting karena menentukan kadar obat dalam plasma dan jaringan, yang pada akhirnya memengaruhi efek terapeutik maupun risiko toksitas. Konsep dasar seperti bioavailabilitas, kliren, volume distribusi, dan waktu paruh menjadi fondasi bagi mahasiswa farmasi dalam memahami perjalanan obat di dalam tubuh.

Untuk menjelaskan proses ini secara kuantitatif, digunakan model farmakokinetik, yaitu representasi matematis yang menggambarkan bagaimana obat berpindah antar-kompartemen dalam tubuh. Model-model ini membantu memprediksi konsentrasi obat pada waktu tertentu setelah pemberian dosis, sehingga bermanfaat untuk merancang regimen terapi yang rasional.

Model yang paling sederhana adalah model satu kompartemen, yang mengasumsikan tubuh sebagai satu wadah homogen tempat obat yang dapat segera terdistribusi merata. Model ini sering digunakan untuk obat-obatan yang cepat menyebar ke jaringan, misalnya aminoglikosida. Sebaliknya, model dua kompartemen membagi tubuh menjadi kompartemen sentral (darah dan organ dengan perfusi tinggi) dan kompartemen perifer (jaringan dengan perfusi rendah). Model ini lebih realistik untuk obat yang distribusinya lambat, seperti digoksin. Contoh kompartemen sentral adalah jantung, paru-paru, dan ginjal. Contoh kompartemen perifer adalah jaringan adiposa dan otot.

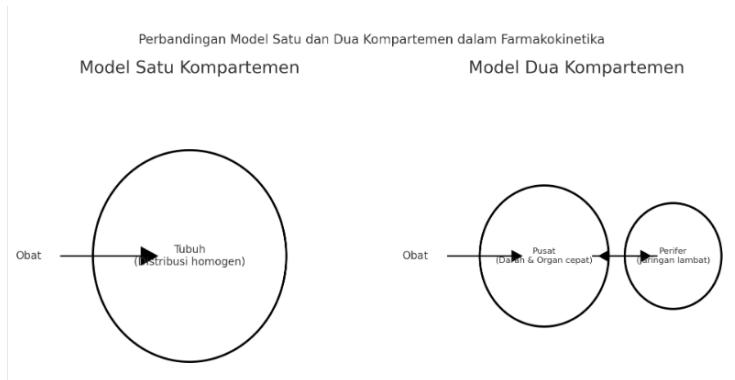
Selain itu, terdapat model multi-kompartemen yang digunakan untuk menggambarkan obat dengan distribusi kompleks atau pola eliminasi *multiphasic*. Dalam praktik klinis, meskipun model yang lebih sederhana sering dipakai, pemahaman berbagai model ini membantu kita memahami bahwa konsentrasi obat dalam tubuh tidak selalu linier dengan dosis dan bergantung pada sifat fisikokimia obat serta karakteristik fisiologis pasien.

Dengan demikian, dasar-dasar farmakokinetika dan pemodelan farmakokinetik memberikan kerangka konseptual bagi mahasiswa untuk menghubungkan teori dengan praktik. Contohnya, perhitungan dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) dan dosis awal (*loading dose*) sangat dipengaruhi oleh pemahaman model ini, sehingga terapi obat dapat lebih tepat sasaran, aman, dan efektif.

Perbandingan model satu kompartemen dan model dua kompartemen dalam farmakokinetika:

1. Model satu kompartemen menganggap tubuh sebagai satu wadah homogen tempat obat segera terdistribusi secara merata.
2. Model dua kompartemen membagi tubuh menjadi kompartemen pusat (darah & organ dengan perfusi tinggi) dan kompartemen perifer

(jaringan dengan perfusi lebih lambat), dengan pertukaran obat di antara keduanya.



Gambar 1.4 Model Satu dan Dua Kompartemen

Contoh obat khas untuk masing-masing model farmakokinetik:

1. Model Satu Kompartemen

- a. Obat dalam model ini dianggap segera menyebar merata ke seluruh tubuh setelah masuk ke sirkulasi.
- b. Cocok untuk obat-obat yang distribusinya cepat dan sederhana.
- c. Contoh obat:
 - Aminoglikosida (misalnya gentamisin, tobramisin) → cepat larut dalam cairan ekstraseluler dan tidak banyak masuk ke jaringan lemak.
 - Teofilin → distribusinya relatif homogen sehingga pemodelan satu kompartemen cukup akurat.

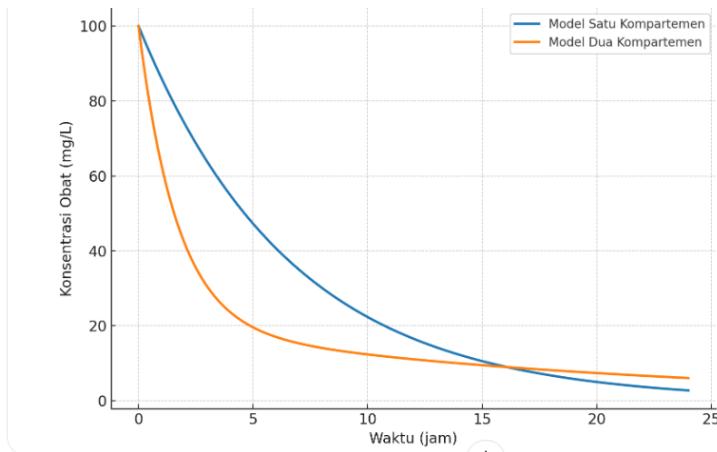
2. Model Dua Kompartemen

- a. Obat pertama kali masuk ke kompartemen pusat (darah, hati, ginjal, paru), lalu secara bertahap menyebar ke kompartemen perifer (otot, lemak, jaringan ikat).
- b. Biasanya digunakan untuk obat dengan distribusi lebih kompleks atau lambat.
- c. Contoh obat:

- Digoksin → awalnya berada di plasma, kemudian perlahan masuk ke jaringan otot jantung dan perifer.
- Diazepam → lipofilik, cenderung terdistribusi lebih lambat ke jaringan lemak.

Tabel. 1.2 Perbedaan Model Kompartemen

Aspek	Model Satu Kompartemen	Model Dua Kompartemen
Definisi	Tubuh dianggap sebagai satu wadah homogen, obat langsung terdistribusi merata.	Tubuh dibagi menjadi kompartemen pusat (darah & organ cepat) dan kompartemen perifer (jaringan lambat).
Karakteristik	<ul style="list-style-type: none"> - Distribusi cepat dan sederhana.- Kurva konsentrasi obat menurun monoeksponensial. 	<ul style="list-style-type: none"> - Distribusi terdiri dari dua fase: distribusi cepat ke pusat, lalu lambat ke perifer.- Kurva konsentrasi obat menurun biexponensial.
Kelebihan	Mudah digunakan, perhitungan dosis lebih sederhana.	Lebih realistik untuk menggambarkan obat dengan distribusi kompleks.
Keterbatasan	Tidak akurat untuk obat dengan distribusi lambat/kompleks.	Lebih rumit, membutuhkan perhitungan matematis tambahan.
Contoh Obat	Aminoglikosida (gentamisin, tobramisin), Teofilin.	Digoksin, Diazepam.
Aplikasi Klinis	Cocok untuk obat dengan distribusi sederhana, terapi antibiotik tertentu.	Cocok untuk obat kardiovaskular, sedatif, atau obat lipofilik dengan distribusi jaringan luas.



Gambar 1.5 Perbandingan Grafik Model Satu VS Dua Kompartemen

1. Model satu kompartemen (garis biru): konsentrasi obat menurun secara monoeksponensial (satu fase), sesuai asumsi bahwa obat segera terdistribusi homogen ke seluruh tubuh.
2. Model dua kompartemen (garis oranye): konsentrasi obat menurun secara bieksponensial, dengan fase awal (distribusi cepat ke kompartemen pusat) diikuti fase lambat (redistribusi dan eliminasi dari kompartemen perifer).

Visualisasi ini memperkuat perbedaan mendasar antar model dan memudahkan mahasiswa memahami aplikasi klinisnya.

LATIHAN SOAL BAB I

PILIH LAH JAWABAN YANG TEPAT

1. Farmakokinetika mempelajari perjalanan obat dalam tubuh melalui proses:
 - A. Absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi
 - B. Penyerapan, reseptor, interaksi, dan ekskresi
 - C. Metabolisme, eliminasi, reseptor, dan efek biologis
 - D. Absorpsi, reseptor, efek farmakologis, dan toksisitas
 - E. Penyerapan, transformasi, efek terapeutik, dan ekskresi
2. Tujuan utama mempelajari farmakokinetika adalah:
 - A. Menentukan dosis, frekuensi, dan bentuk sediaan yang optimal
 - B. Menentukan efek fisiologis obat terhadap organ tubuh
 - C. Menganalisis hubungan dosis-respons terhadap efek klinis
 - D. Mengetahui mekanisme kerja obat di tingkat molekuler
 - E. Menilai keamanan obat melalui uji pra-klinik
3. Farmakodinamika berfokus pada:
 - A. Efek obat terhadap tubuh dan mekanisme kerja obat
 - B. Perjalanan obat melalui sistem tubuh hingga eliminasi
 - C. Hubungan kadar obat dalam plasma dengan waktu
 - D. Penentuan bioavailabilitas dan waktu paruh obat
 - E. Penentuan dosis dan regimen obat berdasarkan kadar plasma
4. Kurva konsentrasi obat terhadap waktu dalam farmakokinetika oral menunjukkan titik puncak kadar obat dalam plasma yang disebut:
 - A. C_{max}
 - B. T_{max}
 - C. MEC
 - D. MTC
 - E. AUC

5. Tujuan utama toksikokinetik adalah:
 - A. Memahami bagaimana zat toksik diproses tubuh dan menimbulkan efek berbahaya
 - B. Menentukan dosis optimal obat untuk efek terapeutik
 - C. Mengukur bioavailabilitas obat dalam plasma
 - D. Menentukan waktu paruh eliminasi dari obat
 - E. Menganalisis ikatan obat terhadap protein plasma
6. Mengapa farmakokinetika klinik penting dalam praktik terapi individual pasien?
 - A. Karena mempertimbangkan usia, berat badan, dan fungsi organ pasien
 - B. Karena hanya mempelajari teori dasar distribusi dan metabolisme
 - C. Karena berfokus pada mekanisme aksi obat terhadap reseptor
 - D. Karena digunakan hanya dalam penelitian laboratorium
 - E. Karena tidak memperhatikan variasi antar individu pasien
7. Mengapa pemantauan kadar obat (TDM) diperlukan untuk obat seperti digoksin dan aminoglikosida?
 - A. Karena memiliki indeks terapi yang sempit dan risiko toksisitas tinggi
 - B. Karena memiliki absorpsi yang cepat dan eliminasi lambat
 - C. Karena efek terapinya tidak tergantung kadar plasma
 - D. Karena bioavailabilitasnya sangat tinggi pada semua individu
 - E. Karena hanya digunakan dalam dosis tunggal
8. Bagaimana hubungan antara farmakokinetika dan farmakodinamika dalam konteks efek obat?
 - A. Paparan obat (exposure) memengaruhi respon obat (response) terhadap tubuh
 - B. Efikasi obat menentukan seberapa cepat absorpsi terjadi
 - C. Distribusi obat tidak berpengaruh pada efek terapeutik

- D. Potensi obat tidak bergantung pada konsentrasi plasma
E. Efek obat selalu meningkat seiring peningkatan waktu paruh
9. Mengapa overdosis parasetamol dapat menyebabkan hepatotoksitas berat?
- A. Karena terbentuknya metabolit toksik N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) yang merusak hati
 - B. Karena penurunan bioavailabilitas obat di saluran cerna
 - C. Karena absorpsi obat di hati berlangsung sangat lambat
 - D. Karena penghambatan enzim glutation peroksidase
 - E. Karena distribusi obat hanya terjadi pada jaringan perifer
10. Mengapa model dua kompartemen lebih realistik dibandingkan model satu kompartemen?
- A. Karena memperhitungkan perbedaan laju distribusi antara kompartemen pusat dan perifer
 - B. Karena menggambarkan tubuh sebagai sistem homogen dan sederhana
 - C. Karena tidak melibatkan eliminasi obat dari kompartemen pusat
 - D. Karena digunakan hanya untuk obat dengan waktu paruh singkat
 - E. Karena menggambarkan proses metabolisme tanpa absorpsi
11. Jika kadar obat dalam plasma melebihi Minimum Toxic Concentration (MTC), maka kemungkinan yang paling besar adalah:
- A. Timbul efek toksik akibat akumulasi obat
 - B. Tidak terjadi efek terapeutik sama sekali
 - C. Efek obat menurun karena bioavailabilitas rendah
 - D. Obat segera dieliminasi tanpa metabolisme
 - E. Waktu paruh obat menjadi lebih singkat dari normal
12. Seorang pasien lanjut usia dengan gangguan fungsi ginjal diberikan aminoglikosida. Berdasarkan prinsip farmakokinetika, penyesuaian dosis perlu dilakukan karena:
- A. Eliminasi obat menurun sehingga risiko toksitas meningkat

- B. Absorpsi obat meningkat akibat perfusi jaringan menurun
 - C. Distribusi obat ke jaringan otot lebih cepat
 - D. Waktu paruh obat menjadi lebih pendek dari normal
 - E. Aktivitas metabolisme hati meningkat secara signifikan
13. Pada grafik hubungan dosis–respons, jika kurva menunjukkan efek maksimum tercapai dan penambahan dosis tidak meningkatkan efek, maka interpretasi yang benar adalah:
- A. Efikasi obat telah tercapai dan peningkatan dosis tidak diperlukan
 - B. Potensi obat meningkat seiring peningkatan dosis
 - C. Bioavailabilitas obat meningkat dengan dosis tinggi
 - D. Efek toksik belum mungkin terjadi
 - E. Waktu paruh obat belum tercapai
14. Pada model satu kompartemen, kurva penurunan konsentrasi obat bersifat monoeksponensial. Hal ini menunjukkan bahwa:
- A. Obat terdistribusi merata di seluruh tubuh dan dieliminasi dengan kecepatan konstan
 - B. Obat hanya tersimpan di kompartemen perifer sebelum eliminasi
 - C. Distribusi obat terjadi dalam dua fase yang berbeda
 - D. Konsentrasi obat meningkat secara bertahap sebelum eliminasi
 - E. Eliminasi obat tidak bergantung pada konsentrasi plasma
15. Dalam konteks pengukuran kadar obat dalam plasma, penggunaan metode kromatografi seperti HPLC penting karena:
- A. Memiliki sensitivitas tinggi untuk mendeteksi kadar obat pada rentang terapi yang sempit
 - B. Hanya digunakan untuk mendeteksi obat lipofilik yang tidak larut air
 - C. Tidak dapat mengukur metabolit aktif dalam darah
 - D. Kurang akurat dibandingkan metode imunologi
 - E. Digunakan hanya pada tahap pra-klinik penelitian

KUNCI JAWABAN BAB I

No	Jawaban	Keterangan Singkat
1	A	Empat proses utama ADME
2	A	Tujuan utama: optimasi dosis
3	A	Fokus farmakodinamika: efek obat
4	A	C_{max} = konsentrasi puncak plasma
5	A	Fokus toksikokinetik: efek racun
6	A	Menyesuaikan dengan kondisi pasien
7	A	TDM untuk obat indeks terapi sempit
8	A	Exposure memengaruhi response
9	A	NAPQI menyebabkan hepatotoksisitas
10	A	Dua kompartemen: pusat & perifer
11	A	Konsentrasi $>$ MTC = efek toksik
12	A	Eliminasi menurun \rightarrow akumulasi
13	A	Efikasi maksimum sudah tercapai
14	A	Penurunan monoekspensial = homogen
15	A	HPLC sensitif untuk rentang sempit

DAFTAR PUSTAKA

1. Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P. and Crison, J.R., 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), pp.413–420.
2. Anonym, 2015. *Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook*. Pharmacy Practice and Development Division, Ministry of Health Malaysia, Edition 2015.
3. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI), 2022. *Peraturan BPOM Nomor 11 Tahun 2022 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi*. Jakarta: BPOM RI.
4. Benet, L.Z., Kroetz, D.L. and Sheiner, L.B., 2018. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education.
5. Birkett, D.J., 2009. *Pharmacokinetics Made Easy*. 2nd ed. Sydney: McGraw-Hill Australia.
6. Brunton, L.L., Knollmann, B.C. and Hilal-Dandan, R., 2022. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education.
7. European Medicines Agency (EMA), 2010 (updated 2022). *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*. EMA/CHMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 2. London: EMA.
8. Hansten, P.D. and Horn, J.R., 2021. *Drug Interactions: Analysis and Management*. 10th ed. St. Louis: Wolters Kluwer Health.
9. Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H.W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K. *et al.*, 2018. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51(1–2), pp.9–62.

10. Kashuba, A.D.M. and Nafziger, A.N., 2019. Therapeutic drug monitoring in clinical practice. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 39(2), pp.217–231.
11. Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Alander, S.W., Blowey, D.L., Leeder, J.S. and Kauffman, R.E., 2003. Developmental pharmacology — drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, 349(12), pp.1157–1167.
12. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), 2022. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 12(1), pp.1–115.
13. Koch, W. and Krüger, T.H., 2019. Design and statistical evaluation of bioequivalence studies: Current challenges and future perspectives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 131, pp.73–82.
14. Leon Shargel, 2016. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Education
15. Lexicomp Online, 2024. *Pediatric and Geriatric Dosage Guidelines*. Hudson, Ohio: Wolters Kluwer Clinical Drug Information.
16. Loftsson, T., 2015. *Essential Pharmacokinetics: A Primer for Pharmaceutical Scientists*. Amsterdam: Elsevier Inc.
17. Mallet, L., Spinewine, A. and Huang, A., 2007. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in the elderly. *Clinical Pharmacokinetics*, 46(11), pp.989–1008.
18. Mangoni, A.A. and Jackson, S.H.D., 2004. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(1), pp.6–14.

19. Matzke, G.R., Aronoff, G.R., Atkinson, A.J. *et al.*, 2011. Drug dosing considerations in patients with acute and chronic kidney disease: A clinical update from KDIGO. *Kidney International*, 80(11), pp.1122–1137.
20. Midha, K.K. and McKay, G., 2009. Bioequivalence: Its history, practice, and future. *The AAPS Journal*, 11(4), pp.664–670.
21. Nahata, M.C. and Pai, V.B., 2019. Pediatric drug development and therapeutic drug monitoring. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(7), pp.873–890.
22. Permenkes Republik Indonesia, 2016. *Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
23. Ratanajamit, C. and Susanti, H.D., 2020. Therapeutic drug monitoring: Principles, practice, and clinical significance. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 13(6), pp.15–24.
24. Robin Southwood, Fleming, V.H. and Huckaby, G., 2018. *Concepts in Clinical Pharmacokinetics*. 7th ed. Bethesda, MD: ASHP.
25. Rodrigues, A.D. and Rowland, A., 2019. Pharmacokinetics and drug metabolism in special populations. In: *Comprehensive Toxicology*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, pp.220–245.
26. Rowland, M. and Tozer, T.N., 2011. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
27. Tatro, D.S., 2020. *Drug Interaction Facts: The Authority on Drug Interactions*. 12th ed. St. Louis: Wolters Kluwer Health.
28. Thorsteinn Loftsson, 2015. *Essential Pharmacokinetics: A Primer for Pharmaceutical Scientists*. Amsterdam: Elsevier Inc.
29. Touw, D.J., Neef, C., Thomson, A.H. and Vinks, A.A., 2005. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Therapeutic Drug Monitoring*, 27(1), pp.10–17.

30. Turnheim, K., 2003. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*, 38(8), pp.843–853.
31. United States Pharmacopeia (USP), 2023. *USP 47–NF 42: General Chapter <1090> Assessment of Bioavailability and Bioequivalence*. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
32. U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2021. *Guidance for Industry: Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA*. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
33. Verbeeck, R.K., 2008. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(12), pp.1147–1161.
34. Winter, M.E., 2017. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
35. World Health Organization (WHO), 2018. *Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability*. WHO Technical Report Series No. 1010, Annex 7. Geneva: WHO.

FARMAKOKINETIKA dan APLIKASINYA

Buku *Farmakokinetika dan Aplikasinya* disusun untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai prinsip dasar dan penerapan farmakokinetika dalam bidang farmasi. Isi buku ini antara lain, kinetika orde nol dan orde satu, kinetika obat pemberian dosis tunggal dan dosis berganda, serta farmakokinetika pada kondisi khusus. Selain itu, juga membahas konsep Pemantauan Kadar Obat dalam Darah (PKOD) dan Uji Bioekivalensi sebagai dasar evaluasi efektivitas dan keamanan obat generik. Ditulis secara sistematis, bahasa yang mudah dipahami, serta aplikasinya, buku ini diharapkan menjadi referensi yang bermanfaat bagi mahasiswa farmasi, Nakes, dan praktisi yang ingin memperdalam pemahaman tentang perjalanan obat dalam tubuh. Penulis buku ini adalah:

Dr. apt, Priyanto, M.Biomed. Pendidikan S1 dan Apt di Fak. Farmasi UGM, S2 Farmakologi FK UI, dan S3 Ilmu Faal dan Khasiat Obat IPB. Pengalaman bekerja antara lain: Ka IFRS Polri Pusat R Said Soekanto Jakarta, Manajer Operational PT. Pharmametric Lab., Evaluator Obat di UI/BPOM, Konsultan Kebijakan Obat di PT. Pertamina Penta Medika, Direktur PT. Farmalab, Pro Hire/Konsultan PT. Kimia Farma, dan Peneliti Utama di Equitrust Lab, serta Ketua Konsil Kefarmasian Indonesia. Sekarang Dosen S1, Apt, dan Magister Farmasi Uhamka.

Dr. apt, Hadi Sunaryo, M.Si. Pendidikan S1 dan Apt di Fak. Farmasi UI, S2 Farmakologi ITB, dan S3 Ilmu Faal dan Khasiat Obat IPB. Pengalaman bekerja antara lain: Kaprodi S1 Farmasi Uhamka dan Dekan Fakultas Farmasi dan Sain (FFS) Uhamka. Sekarang Dosen S1, Apt, dan Magister Farmasi Uhamka.

ISBN 978-634-96408-4-8 (PDF)



9 78634 640848