

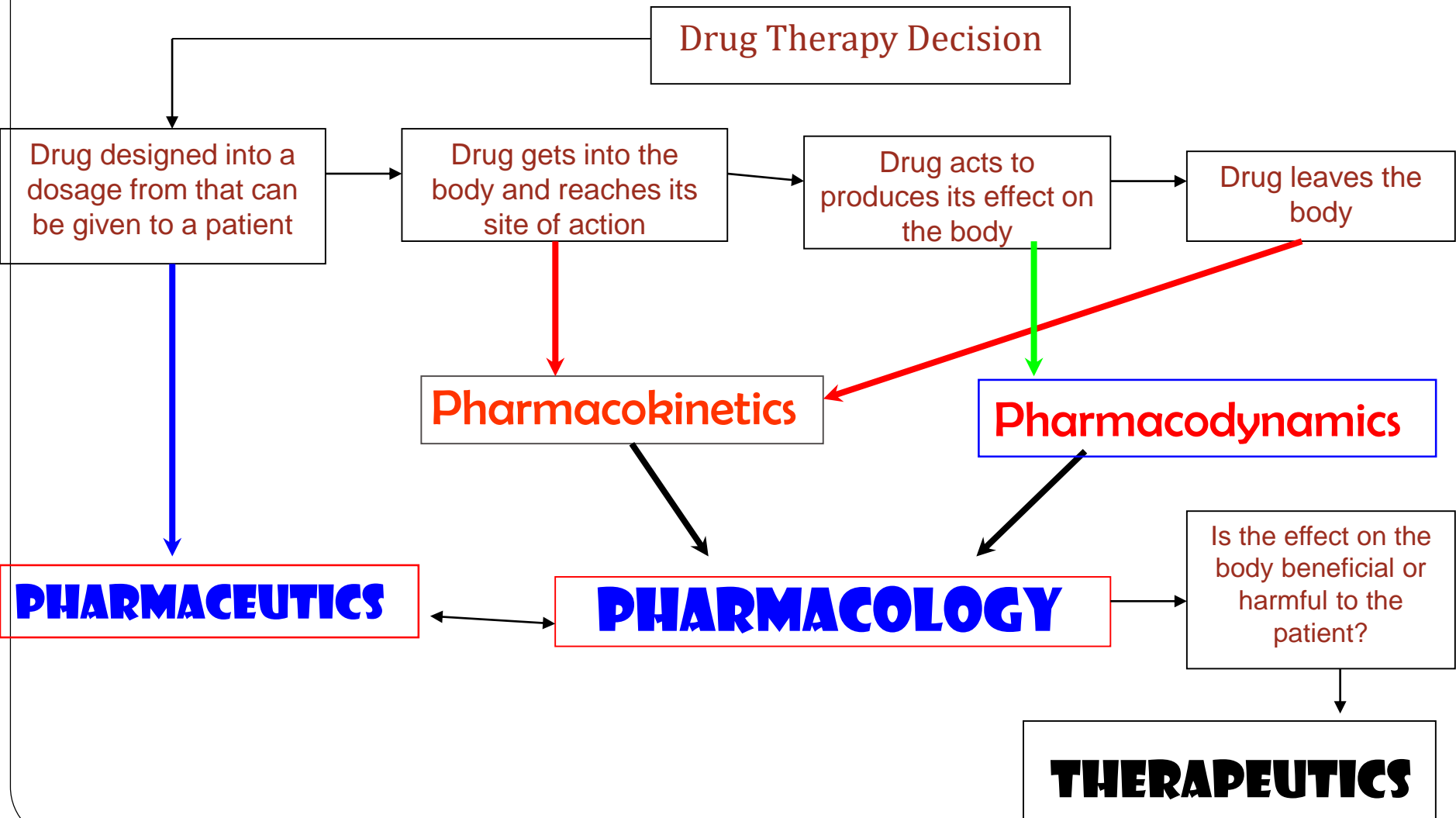
# **Farmakokinetik Dasar**

**Fathiyah Safithri**

Lab. Farmakologi FK-UMM

2021

# Scientific Basis of Prescribing



# Ilustrasi Kasus



Nn. T, 18 th, mahasiswa, mengeluh demam sejak tadi pagi. Untuk mengurangi keluhannya ia minum obat penurun panas (tablet Parasetamol 500 mg). 45 menit setelah obat diminum, badannya mulai berkeringat dan suhu badannya turun.

- Obat Parasetamol diminum lewat mulut → bekerja mempengaruhi pusat pengatur panas di otak → efek : panas turun → **∴ ada perjalanan obat** dari mulut s.d otak

Sdr. R, 25 tahun ditangkap polisi saat sedang pesta narkoba. Di kamarnya ditemukan ribuan tablet amfetamin. Untuk membuktikan bahwa dia seorang pemakai amfetamin, polisi meminta untuk dilakukan pemeriksaan sampel urine

- Obat diminum lewat mulut dalam bentuk tablet → obat dlm bent cair keluar bersama urine → **∴ ada proses dalam tubuh yang ' mengubah bentuk obat'**

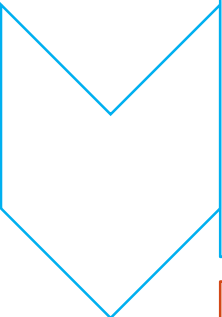
# Definisi Farmakokinetik


- Suatu obat bisa menghasilkan efek bila dpt mencapai tempat kerjanya
- Sebaliknya terlepas/ berpindahnya obat dari tempat kerjanya menyebabkan berhentinya efek obat
- Farmakokinetik = studi yang mempelajari variable yang dapat mempengaruhi perjalanan obat menuju tempat kerjanya dan berpindahnya obat dari tempat kerjanya.

# Definisi



- **WHAT THE BODY DOES TO THE DRUG**

- 
- **Dinamika perjalanan obat dalam tubuh (ADME)**
  - **tuj : obat dpt mencapai tempat kerjanya shg dpt berefek pd tubuh**

- 
- **Syarat suatu obat dalam tubuh dapat memberikan efek:**
    - **obat dapat mencapai tempat kerjanya**
    - **pada dosis / konsentrasi tertentu**
    - **untuk periode waktu tertentu**

# Bagaimana perjalanan obat dalam tubuh

## **ABSORPSI**

- proses dimana obat masuk ke dalam tubuh (sirkulasi) dari tempat ia diberikan

## **DISTRIBUSI**

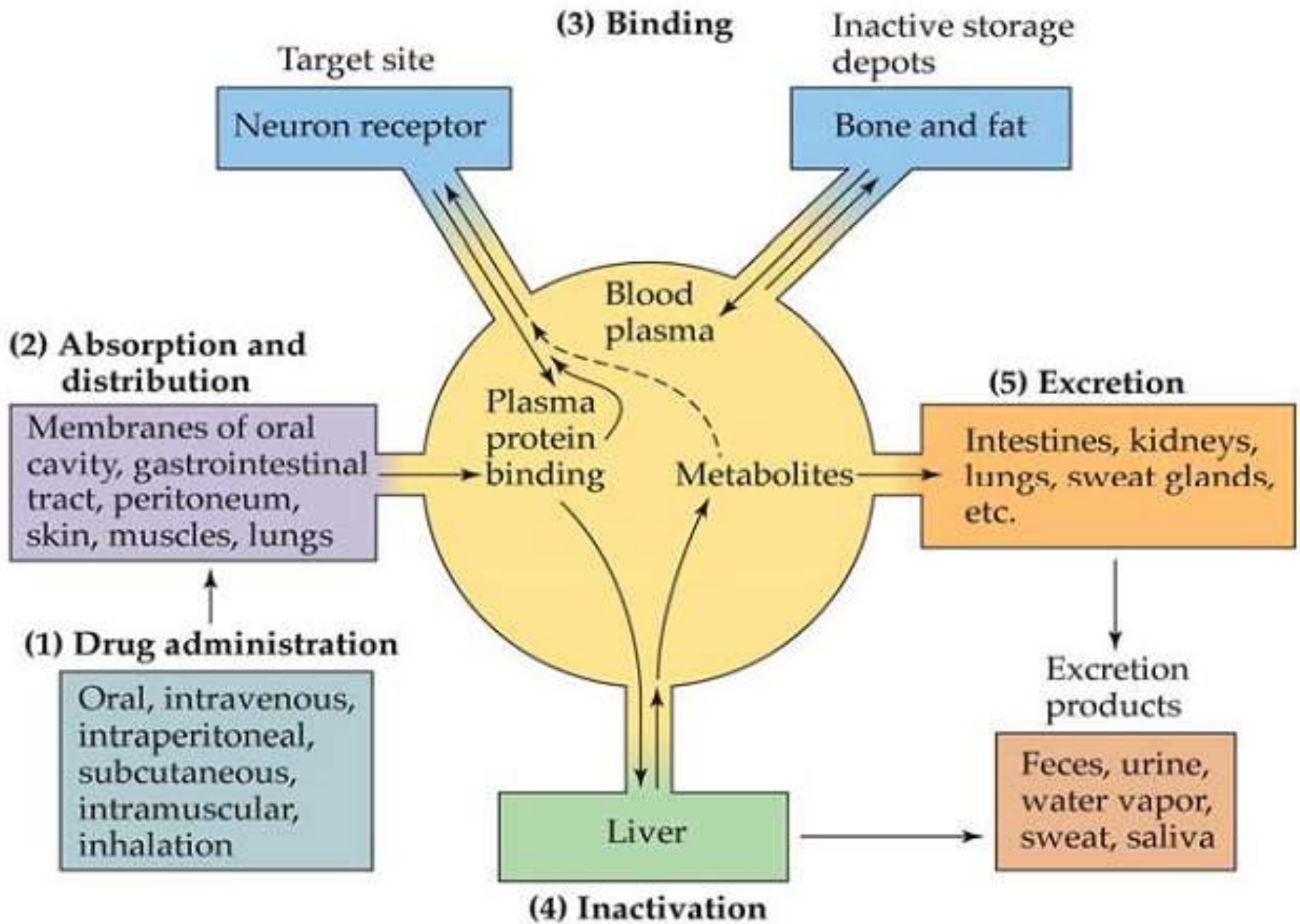
- proses dimana obat meninggalkan sirkulasi dan masuk ke jaringan

## **METABOLISME**

- proses dimana enzim mengkatalisa perubahan kimia obat menjadi lebih polar (metabolit) shg mudah diekskresikan

## **EKSKRESI**

- proses dimana obat dan atau metabolitnya keluar dari tubuh ( mis. obat keluar lewat ginjal bersama urine)



# Faktor yang mempengaruhi Farmakokinetik

- Karakter obat itu sendiri
  - Formulasi obat :
    - kecepatan absorpsi berbeda tgl formulasi ( solusio > suspensi > tablet)
    - Kecepatan absorpsi tgl saliva (mis formulasi sub lingual pd lansia yg dry mouth)
    - Disintegrasi terjadi pada keadaan tertentu (formulasi enteric coated)
    - Formulasi slow-release pd obat dg durasi kerja sangat pendek (controlled-release/extended release/sustained release)
  - Kimia Obat
    - Ukuran dan bentuk molekul obat
      - Mkn kecil molekul makin mudah diabsorpsi
      - Bentuk molekul / kemiripan struktur menentukan afinitas thd molekul karier, protein plasma, reseptor di jaringan
    - Keadaan ionisasi. Bentuk tdk terionisasi lebih larut lipid sehingga lebih mudah diabsorpsi
    - Koefisien partisi lipid-air = index kelarutan lipid. Mkn tinggi nilai koef, mkn cepat diabsorpsi
- Karakter tubuh



# Parameter Farmakokinetik

- **BIOAVAIBILITAS (F)** : Ketersediaan hayati = kdr obat aktif yg mencapai sirkulasi
  - Makin tinggi F, makin besar efek obat
- **ONSET** : mula kerja obat / wkt yg dibutuhkan sejak obat diberikan s.d timbul efek
- **DURASI** : lama kerja obat / wkt yg dibutuhkan sjk timbul efek s.d efek hilang
- **WAKTU PARUH ( $t_{1/2}$ )** : waktu yang dibutuhkan obat untuk kadarnya dalam tubuh tinggal  $\frac{1}{2}$  nya
- **PEAK EFFECT**: efek puncak / wkt yg dibutuhkan sjk obat diberikan s.d timbul efek maksimal

# Rute administrasi

## SISTEMIK

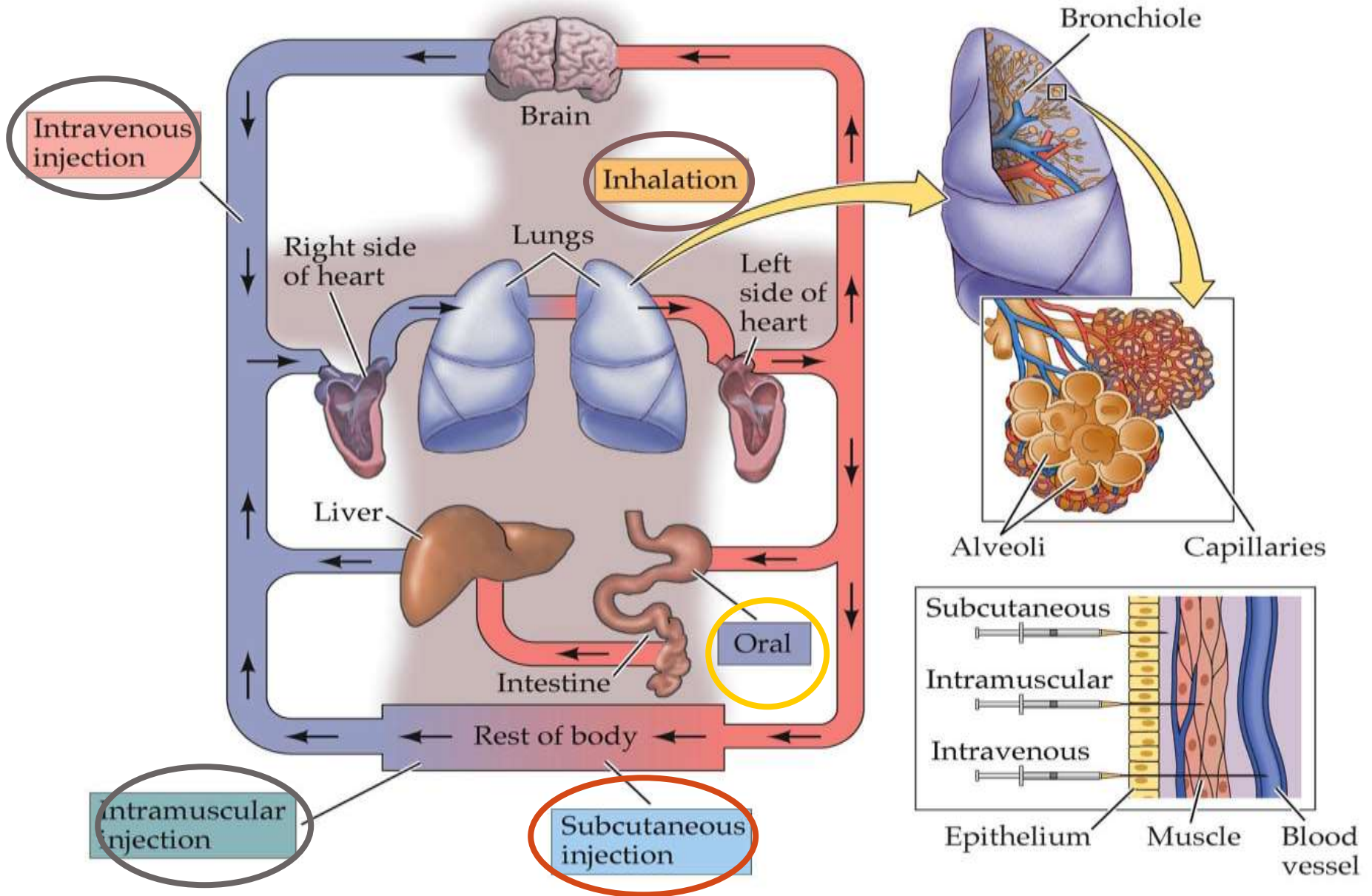
- **Enteral** : Oral, Mukosa mulut (Sublingual, buccal), Rektal
- **Parenteral**: Intravena(i.v), intramuskuler(i.m), subkutan (s.c), intraperitoneal (i.p), intraarterial (i.a)

## TOPIKAL

- **Dermal (kulit)**
- **Mukosa** : mata, hidung, vaginal, rektal
- **Inhalasi**
- **Injeksi** : joint/bursa, cavum pleura, intratekhal

Prinsip pemilihan rute : tergantung tujuan terapi, berat penyakit, urgensi terapi, bagian tubuh yg perlu diterapi, keadaan pasien, karakteristik obat, dll)

# Rute administrasi

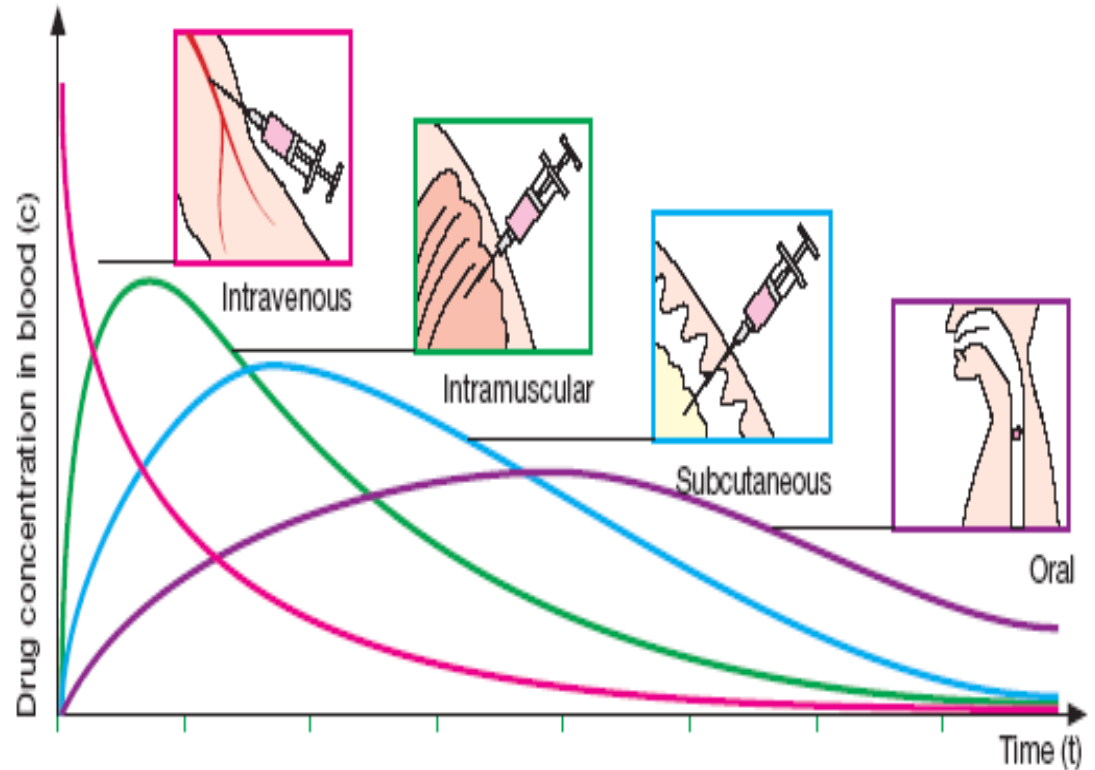
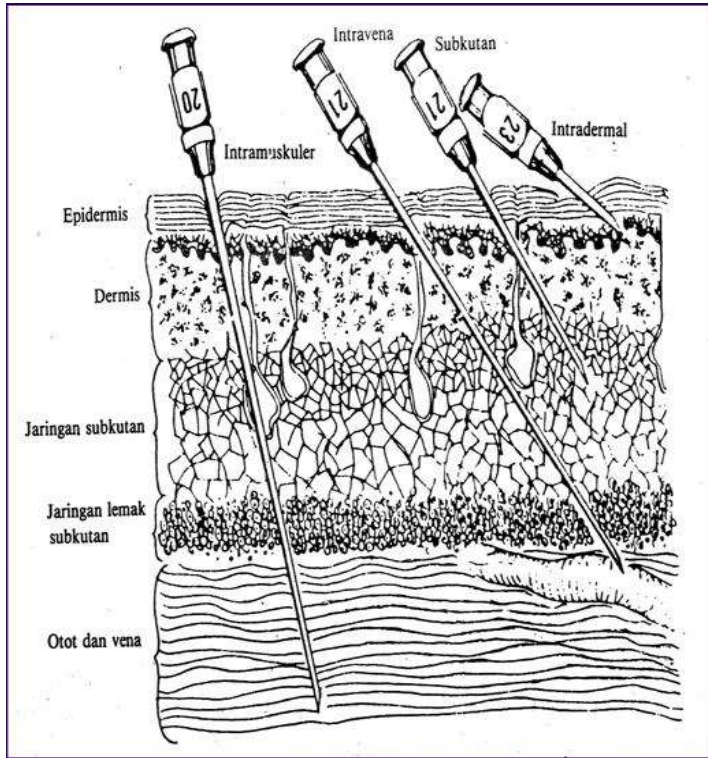


# Rute & Bentuk sediaan obat

| <b>Cara Pemberian</b>  | <b>Bentuk Sediaan Utama</b>   |
|------------------------|---|
| Oral                   | Tablet, kapsul, larutan (solutio), sirup, eliksir, suspensi, magma, jel, bubuk                          |
| Sublingual             | Tablet, trokhisi dan tablet hisap   |
| Parentral              | Larutan, suspensi   |
| Epikutan/transdermal   | Salep, krim, pasta, plester, bubuk, aerosol, latigo, tempelan transdermal, cakram, larutan, dan solutio |
| Konjungtival           | Salep   |
| Introakular/intraaural | Larutan, suspensi   |
| Intranasal             | Larutan, semprot, inhalan, salep  |
| Intrarespiratori       | Aerosol   |
| Rektal                 | Larutan, salep, supositoria   |
| Vaginal                | Larutan, salep, busa-busa emulsi, tablet, sisipan, supositoria, spon                                    |
| Uretral                | Larutan, supositoria  |

Sumber: Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi (Howard C. Ansel)

# PER-INJEKSI





**Route of administration****Advantages****Disadvantages**

Oral (PO)

Safe; self-administered; economical; no needle-related complications

Slow and highly variable absorption; subject to first-pass metabolism; less predictable blood levels

Intravenous (IV)

Most rapid; most accurate blood concentration

Overdose danger; cannot be readily reversed; requires sterile needles and medical technique

Intramuscular (IM)

Slow and even absorption

Localized irritation at site of injection; needs sterile equipment

Subcutaneous (SC)

Slow and prolonged absorption

Variable absorption depending on blood flow

Inhalation

Large absorption surface; very rapid onset; no injection equipment needed

Irritation of nasal passages; small particles inhaled may damage lungs

Topical

Localized action and effects; easy to self-administer

May be absorbed into general circulation

Transdermal

Controlled and prolonged absorption

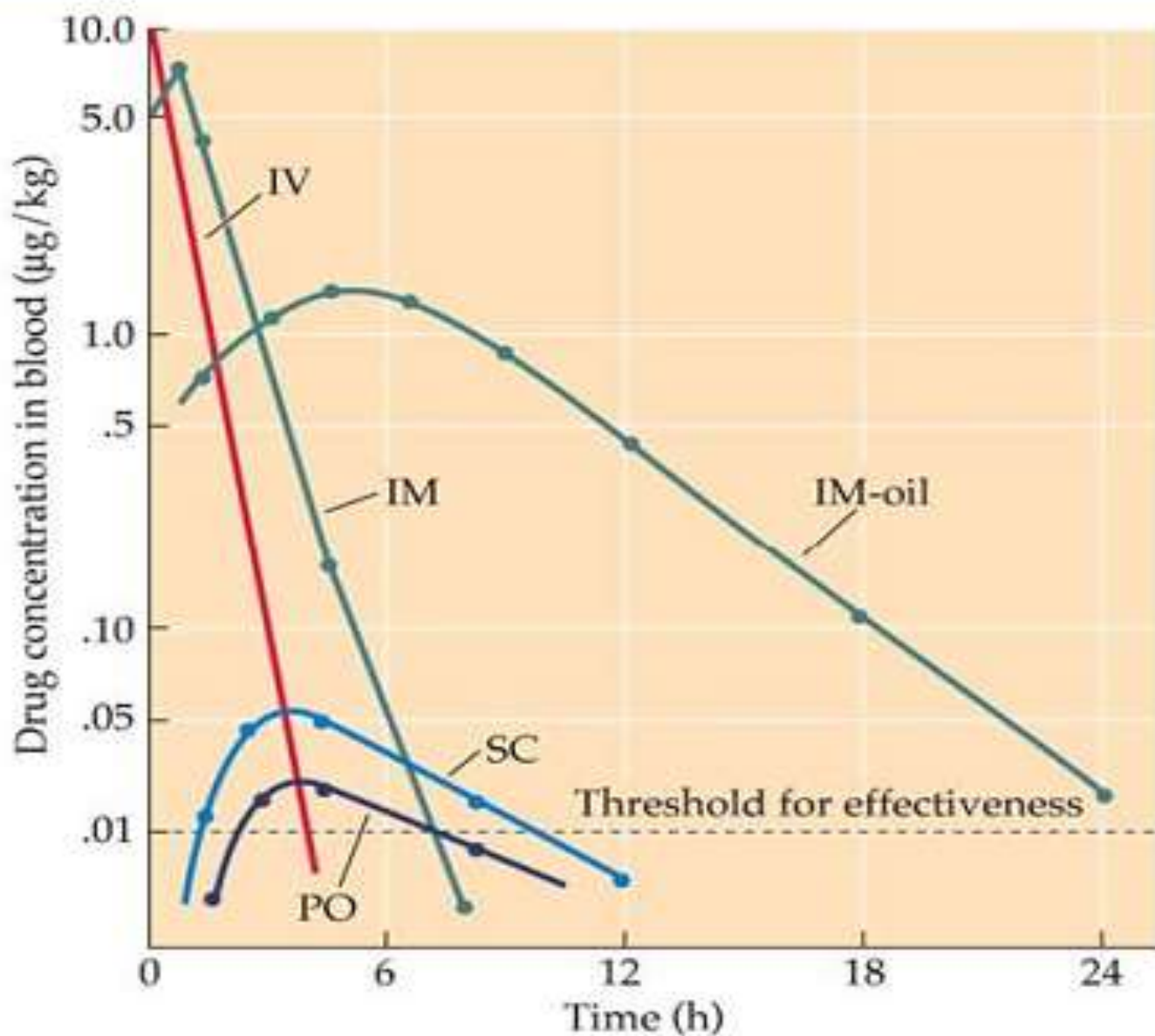
Local irritation; useful only for lipid soluble drugs

Epidural

Bypasses blood-brain barrier; very rapid effect on CNS

Not reversible; needs trained anesthesiologist; possible nerve damage

# 1.3 The time course of drug blood level depends on route of administration



# ABSORBSI

proses dimana obat masuk ke sirkulasi dari tempat ia diberikan (oral: GIT, dermal : kulit, inhalasi : paru, dll)

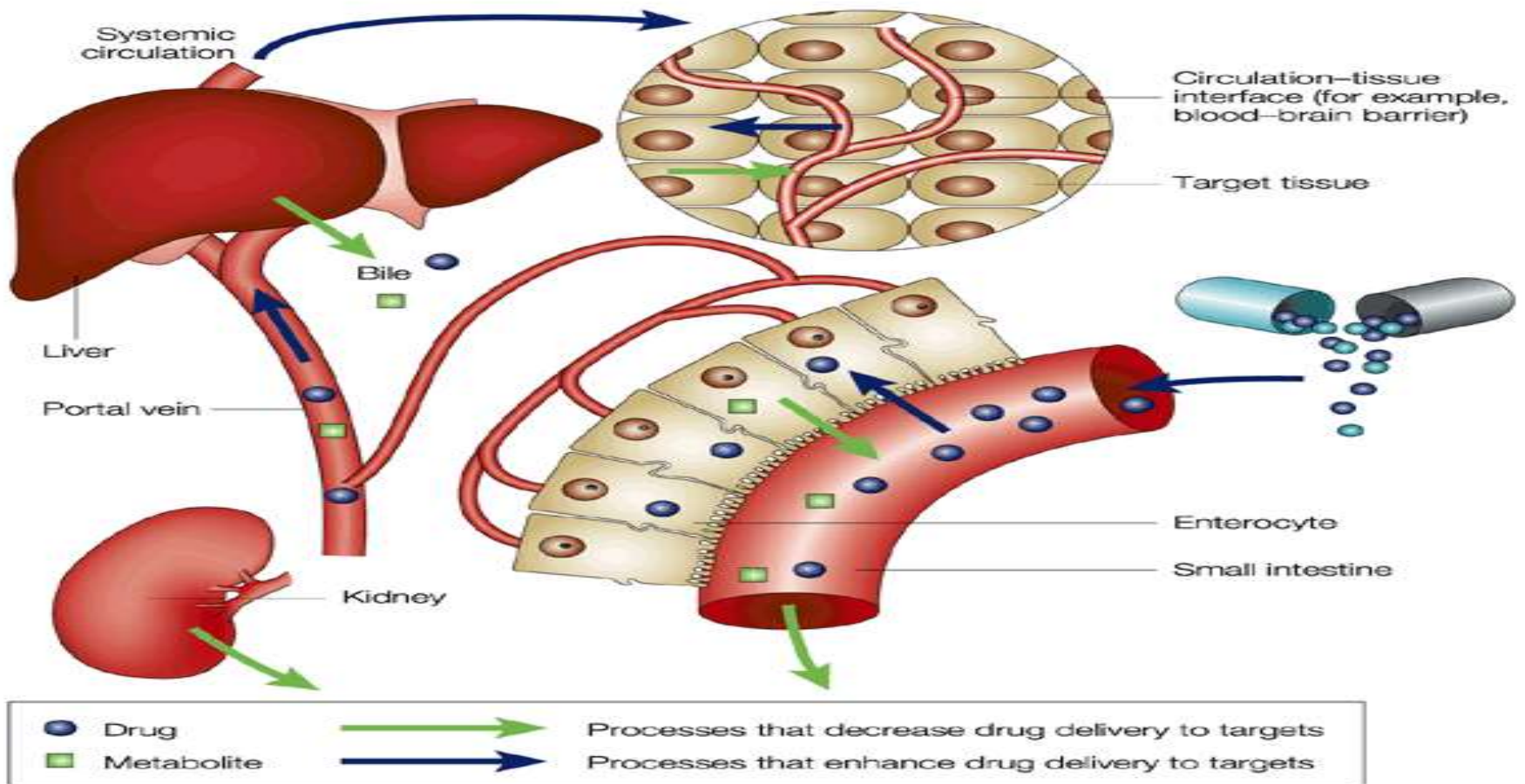
Obat harus **melalui beberapa membran semi- permeabel** sebelum mencapai tempat kerjanya (**kecuali i.v**) →  
MEKANISME TRANSPORT OBAT melalui MEMBRAN

Proses absorpsi menentukan :

- Seberapa besar kadar obat yg bisa diabsorpsi (BIOAVAIBILITAS)
- Seberapa cepat obat bisa mencapai usus, segera memulai proses absorpsi dan msk sirkulasi (ONSET)



# TRANSPORT OBAT MELEWATI MEMBRAN



# TRANSPOR OBAT MELEWATI MEMBRAN

## Facilitated diffusion

- carrier-mediated, tidak perlu ATP (mis. Glucose, vit B12)

## Active transport

- carrier-mediated, perlu ATP (mis. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>)

## Filtration

- transport obat larut air melalui pores (glomerular, capillary)

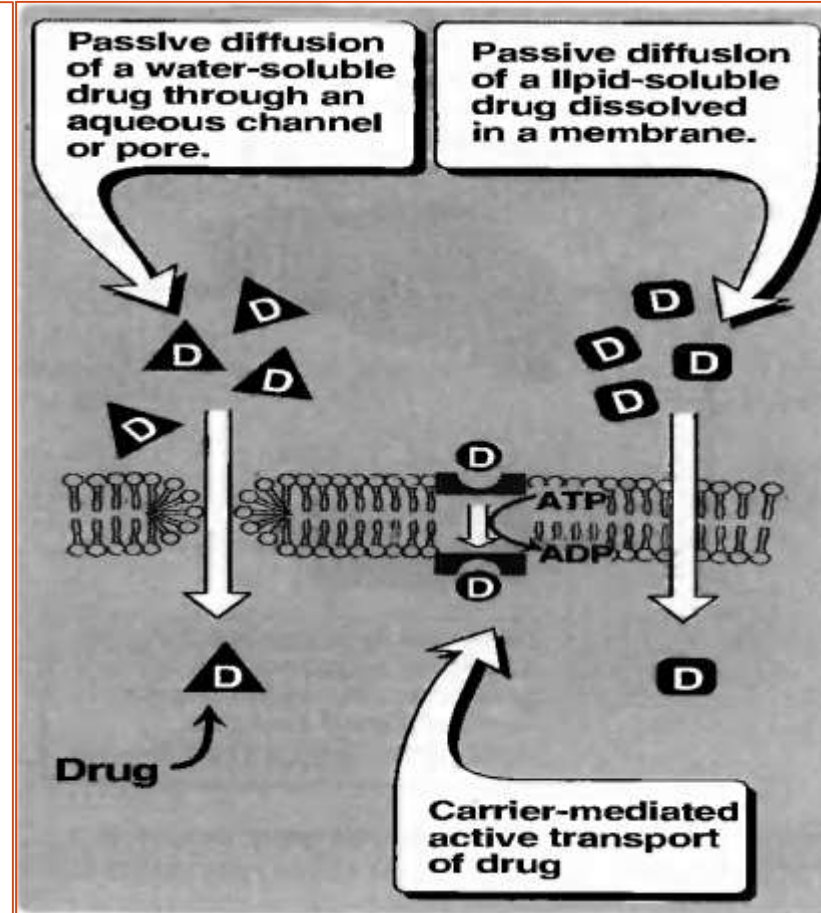
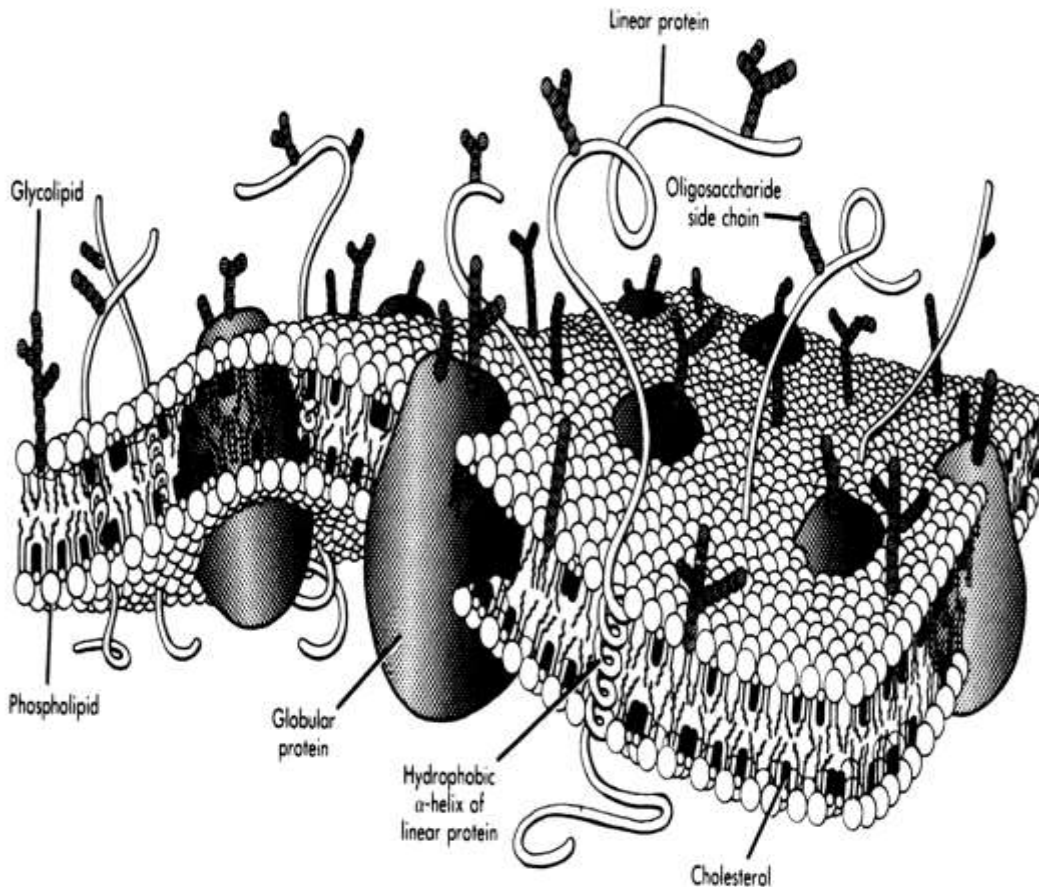
## Exositosis-Endositosis

- mis. neurotransmitter

## Passive diffusion

- Transpor **Sebagian besar obat**

# TRANSPOR OBAT MELEWATI MEMBRAN



# Passive diffusion



**Merupakan mekanisme absorpsi utama sebagian besar obat**

- Obat bergerak melintasi membr lipid bilayer dr kompartemen dg konsentr tinggi ke konsentr rendah
- Tdk butuh energi /carier

**Syarat obat mudah melalui difusi pasif :**

- larut lemak (*lipid soluble*) /koeff partisi besar
- ukuran molekul kecil (BM < 1000)
- tidak bermuatan (non-ion) / derajat ionisasi rendah

**Koefisien partisi = rasio antara kelarutan obat dlm media lemak & dlm media air**

- Obat lipid-soluble melarut dlm membran
- Obat water-soluble lewat kanal air/pores

# Derajat Ionisasi

Makin banyak yang ter-ion → makin sedikit yg diabsorbsi

## Sifat kimia obat

- sebagian besar obat bersifat elektrolit lemah (asam lemah atau basa lemah)
- sel membran bersifat hidrofobik lipid bilayer → lbh permeable thd molekul non-ion)

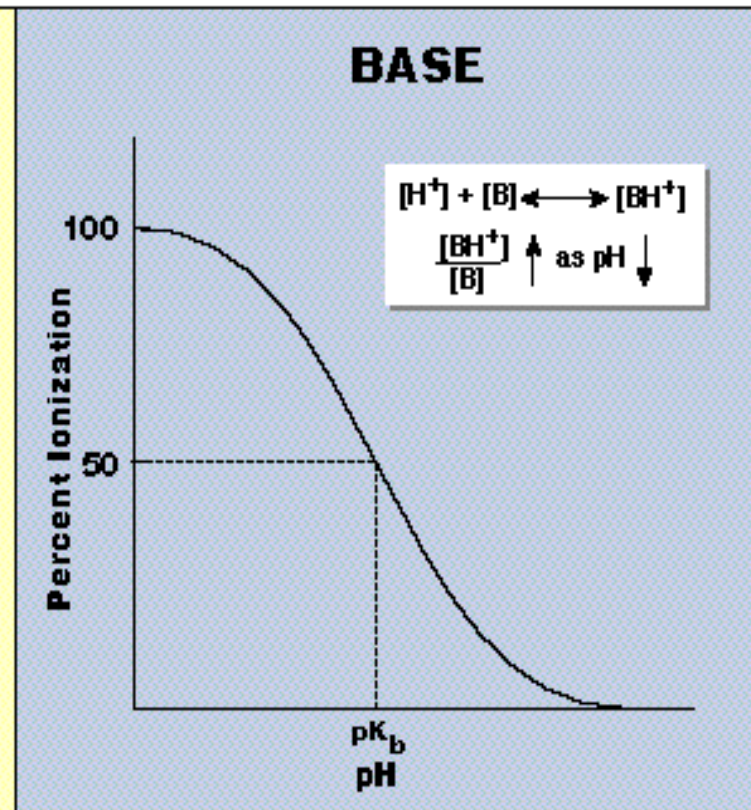
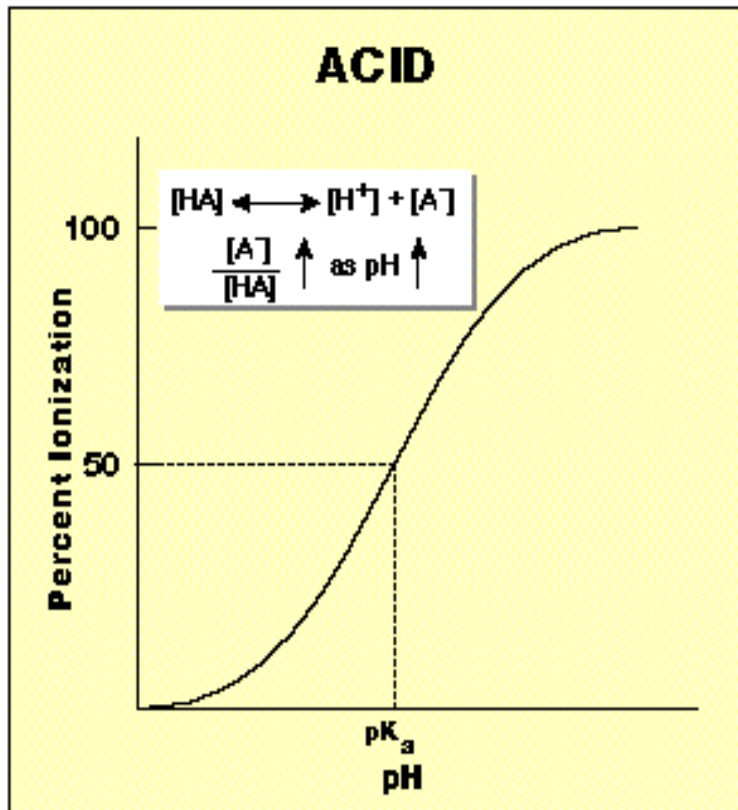
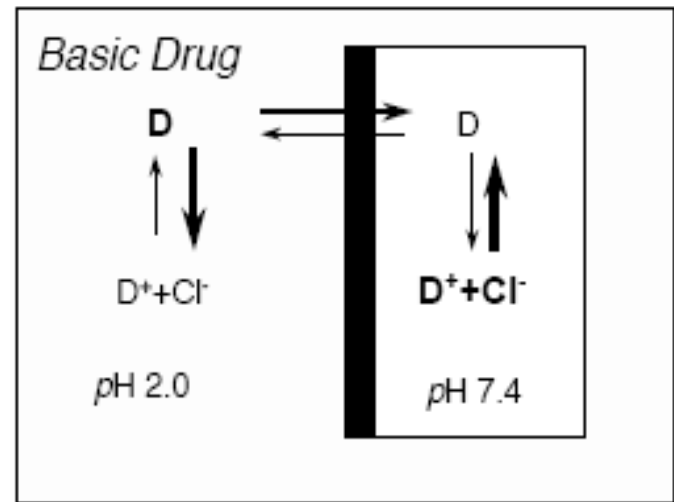
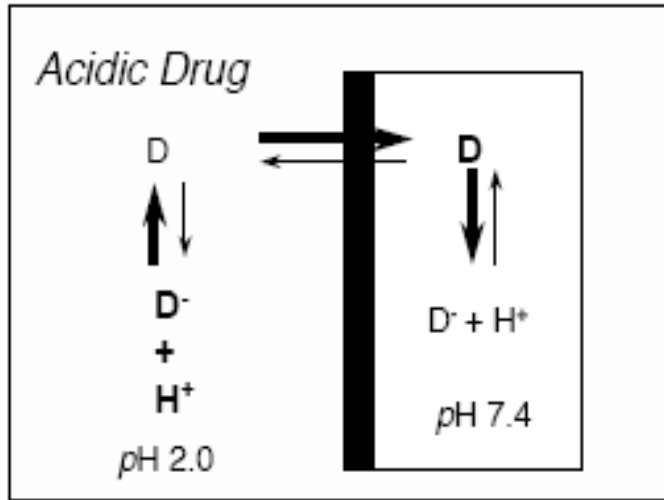
## pH lingkungan

- Obat asam lemah terionisasi jika berada pada lingkungan basa
- Obat basa lemah terionisasi jika berada pada lingkungan asam

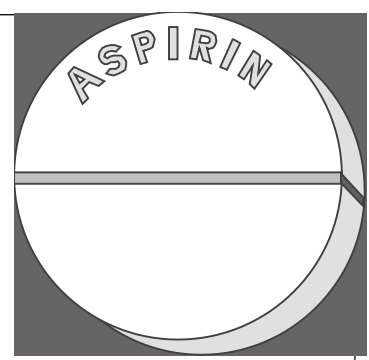
## Contoh

- Amphetamin ( $pK_a = 10$ ), di lambung ( $pH=2$ ) terabsorbsi sedikit karena banyak yang terion





# ION TRAPPING



Aspirin bersifat asam lemah ( $pK_a=3.5$ )

- Di lambung (pH 2-3), sebagian besar aspirin tidak ter-ion → absorpsi >>>
- Di intestine (pH 5-6), aspirin ter-ion → absorpsi <<<
- Di sirkulasi (pH 7.4), aspirin sebagian besar ter-ion  
*once aspirin moves from stomach to blood is trapped in blood (not move easily from blood back to stomach)*

# Faktor yg mempengaruhi Absorpsi Obat (1)

## Luas permukaan absorpsi

- makin luas → laju & jml yg terabsorpsi >>> (absorpsi di lambung << usus-100x) → bioav  
↑

## pH di tempat absorpsi

- mkn kontras beda pH obat dg pH lokal → mkn byk yg terion → obat asam lemah diabsorpsi optimal di lambung sedangkan obat basa lemah diabsorpsi optimal di usus (**TEORI**).

- **FAKTA** : faktor luas perm absorpsi lbh dominan daripada faktor pH
- absorpsi obat asam maupun basa lebih byk tjd di usus krn faktor luas permukaan

## Gastric emptying

- mkn cepat lambung dikosongkan → mkn cepat obat sampai di usus → memulai absorpsi mkn cepat → onset lbh cpt



# GASTRIC EMPTYING

## **MENINGKAT PD :**

- minum obat dg segelas air dingin
- Puasa
- Berbaring miring ke kanan

## **MENURUN PD :**

- Minum obat bersama dg makanan berlemak
- Minum obat bersama obat yg bersifat antikolinergik
- Berbaring miring ke kiri

# Faktor yg mempengaruhi Absorpsi Obat (lanjutan 2)

## **MOTILITAS USUS**

- makin motil → jml Ox yg terabsorpsi <<< (bioav)
- Mis. kasus diare

## **ALIRAN DARAH DI TEMPAT ABSORPSI**

- Aliran darah d tempat absorpsi kurang → jml Ox yg terabsorpsi <<<

## **INAKTIVASI OBAT → BIOAVAIBILITAS <<**

- Rusak krn keasaman lambung (mis. Penisilin)
- Rusak krn enzim digestif (mis. Insulin)
- Inaktif krn dimetabolisme oleh flora usus (first pass metabolism di usus)

# Faktor yg mempengaruhi Absorpsi Obat (lanjutan 3)

## EKSPRESI P- GLIKOPROTEIN

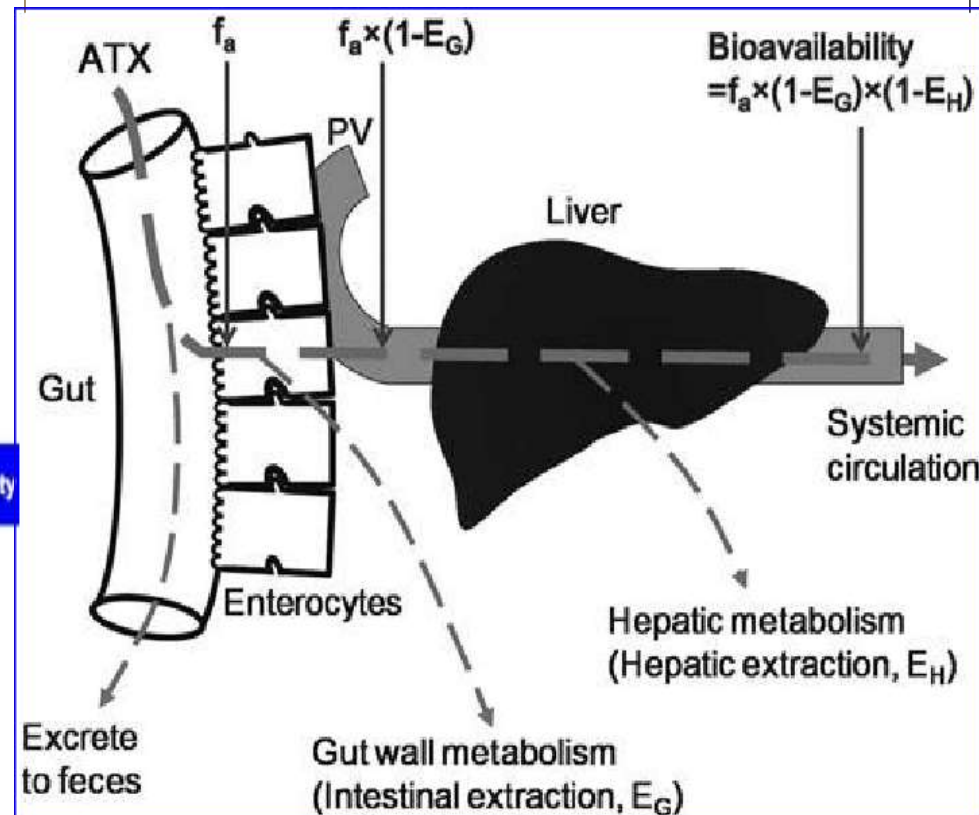
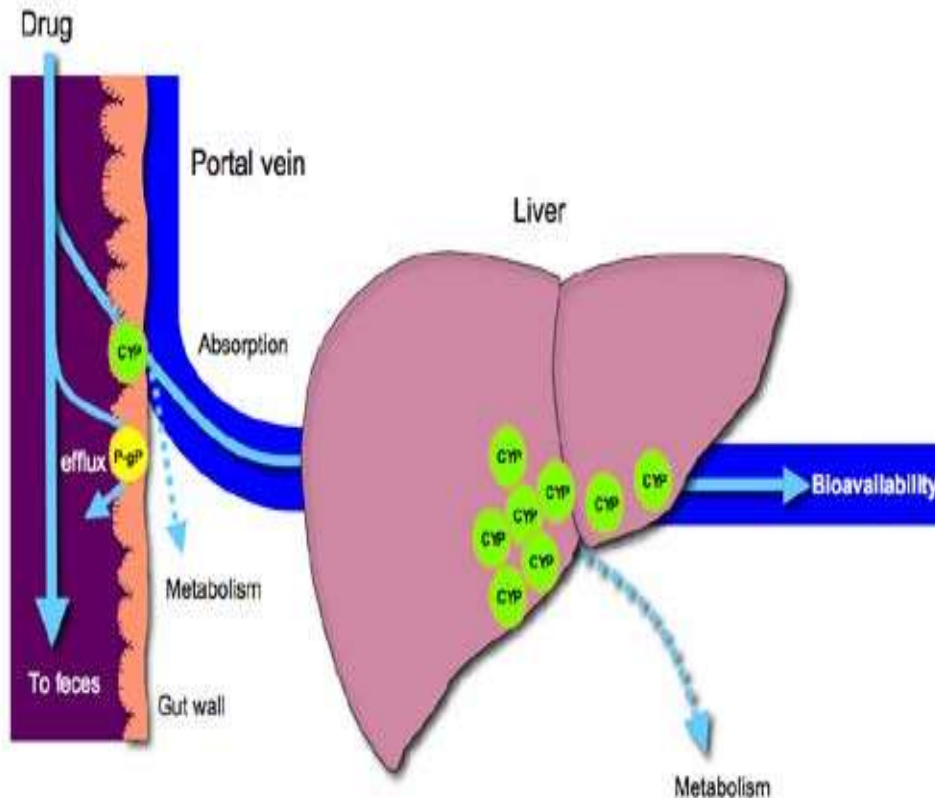
- **P-glycoprotein is** a multidrug transmembrane transporter protein responsible for transporting various molecules, including drugs, across cell membranes
- • In the liver: transporting drugs into bile for elimination
- • In kidneys: pumping drugs into urine for excretion
- • In the placenta: transporting drugs back into maternal blood, thereby reducing fetal exposure to drugs
- **In the intestines: transporting drugs into the intestinal lumen and reducing drug absorption into the blood.** high expression, P-glycoprotein reduces drug absorption
- • In the brain capillaries: pumping drugs back into blood, limiting drug access to the brain

# Faktor yg mempengaruhi Absorpsi Obat (lanjutan 4)

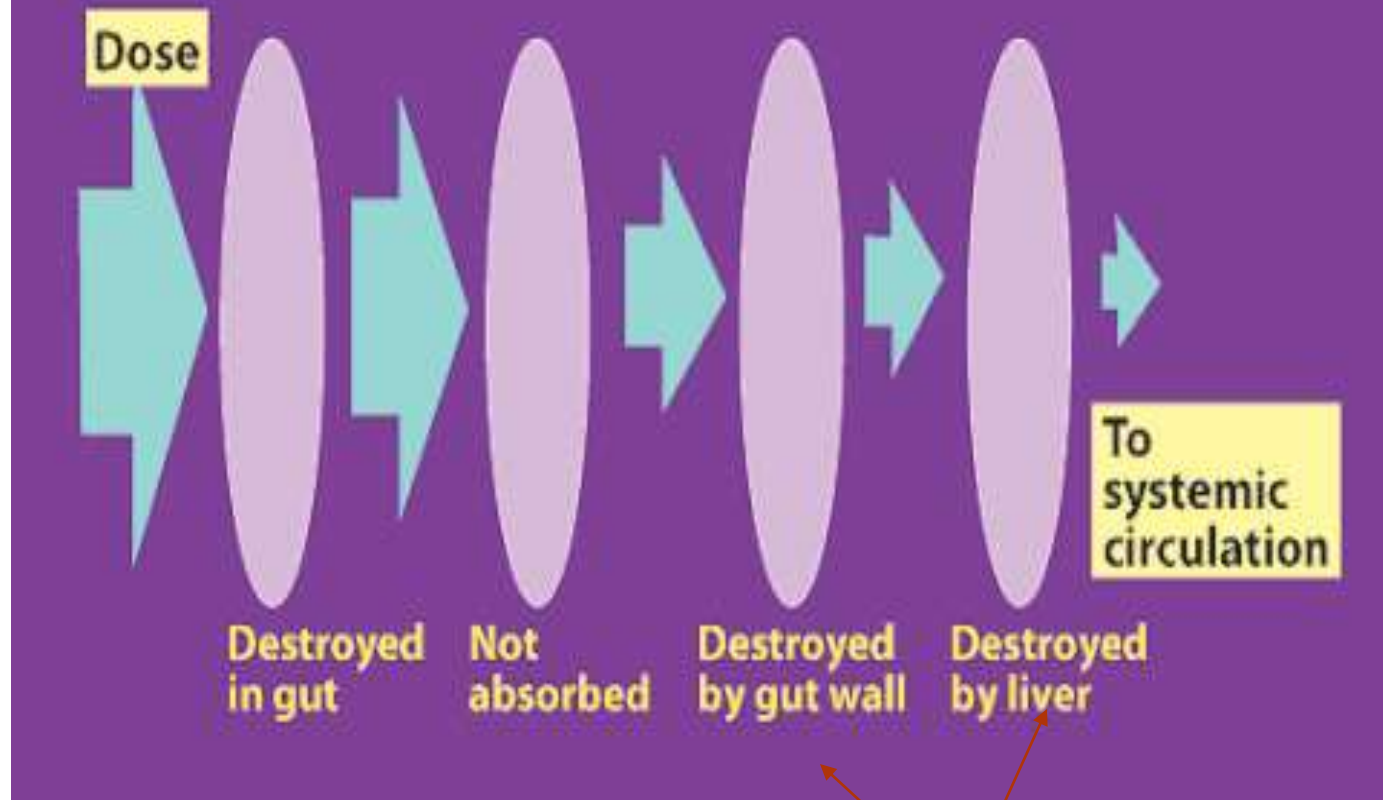
| Absorption Improved with Food  | Absorption Impaired by Food  | Absorption Impaired by Drugs That Increase Gastric pH                | Absorption Impaired by Minerals   |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Posaconazole suspension<br>Itraconazole capsules<br>Atazanavir<br>Darunavir<br>Rilpivirine | Voriconazole<br>Itraconazole solution<br>Rifampin<br>Isoniazid<br>Pyrazinamide | Itraconazole<br>Posaconazole suspension<br>Atazanavir<br>Rilpivirine | Fluoroquinolones<br>Tetracyclines |

# BIOAVAILABILITAS (F) & FIRST PASS

- ialah kadar obat aktif yang bisa mencapai sirkulasi



# Factors that decrease oral bioavailability

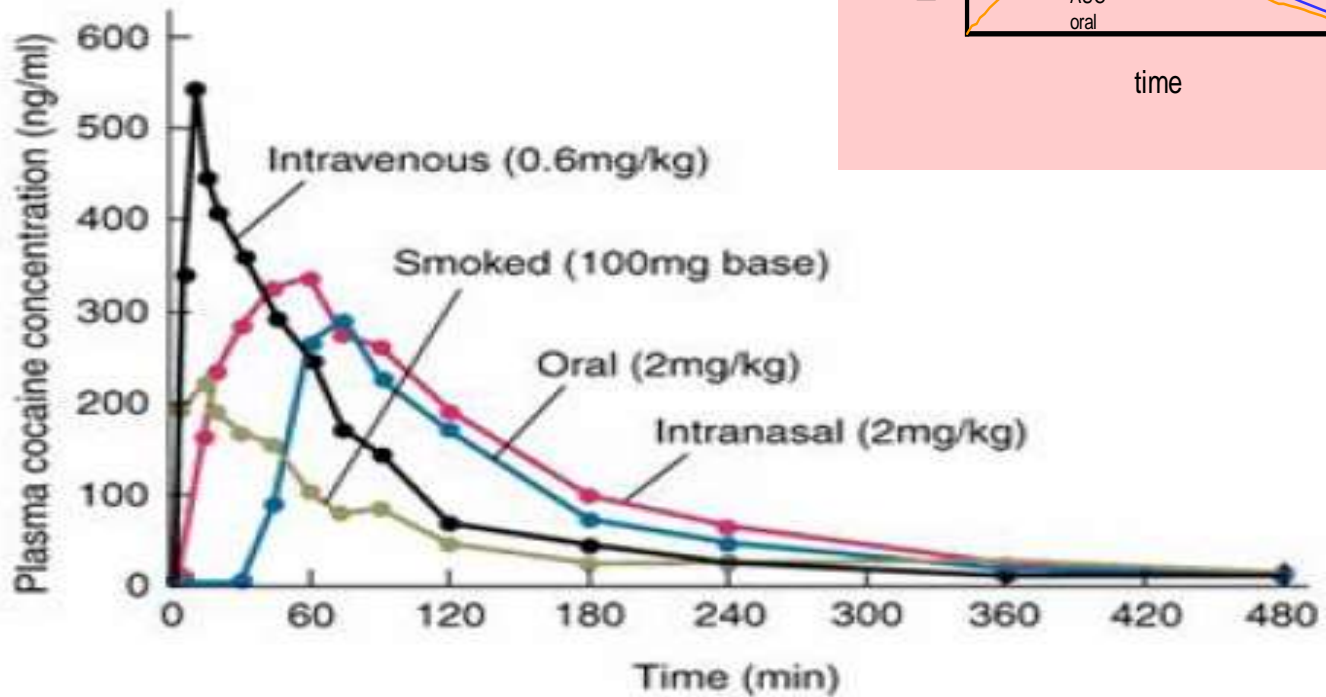


Chemical instability

Solubility of drug,  
nature of drug formulation

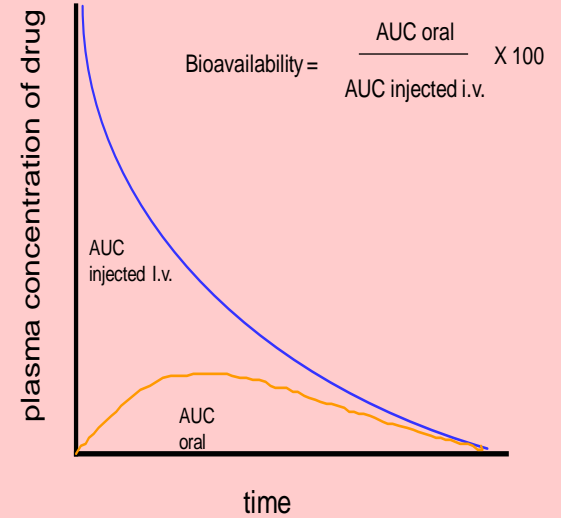
First pass metabolism

► **Concentration of Cocaine in Blood Plasma**



Source: Adapted from Feldman, Meyer, and Quenzer, *Principles of Neuropsychopharmacology*, Sinauer Associates 1997.

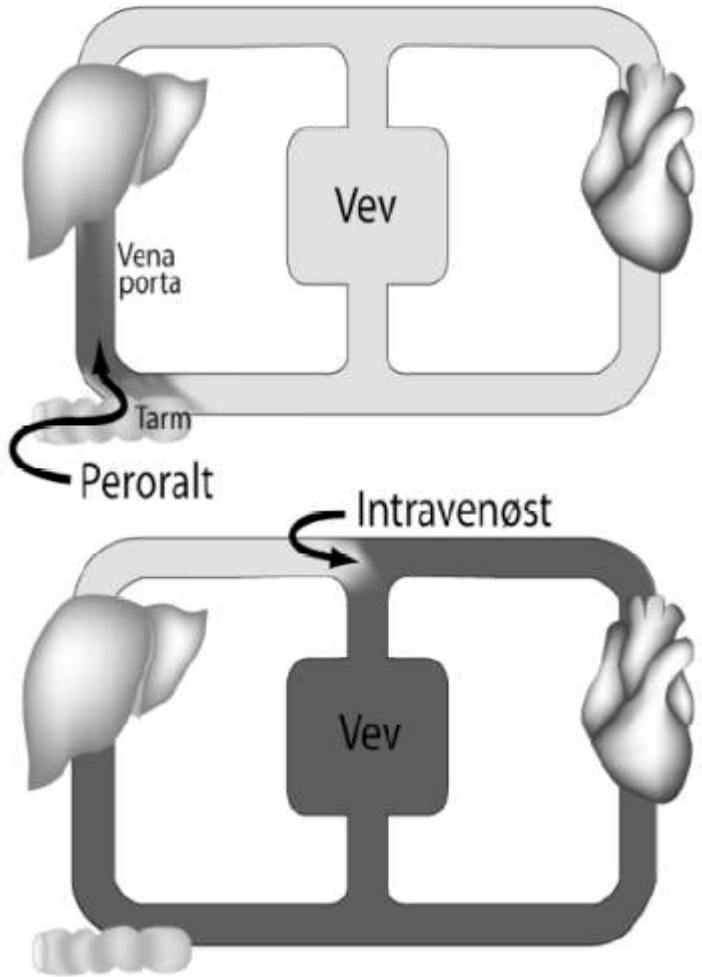
AUC = area under the curve



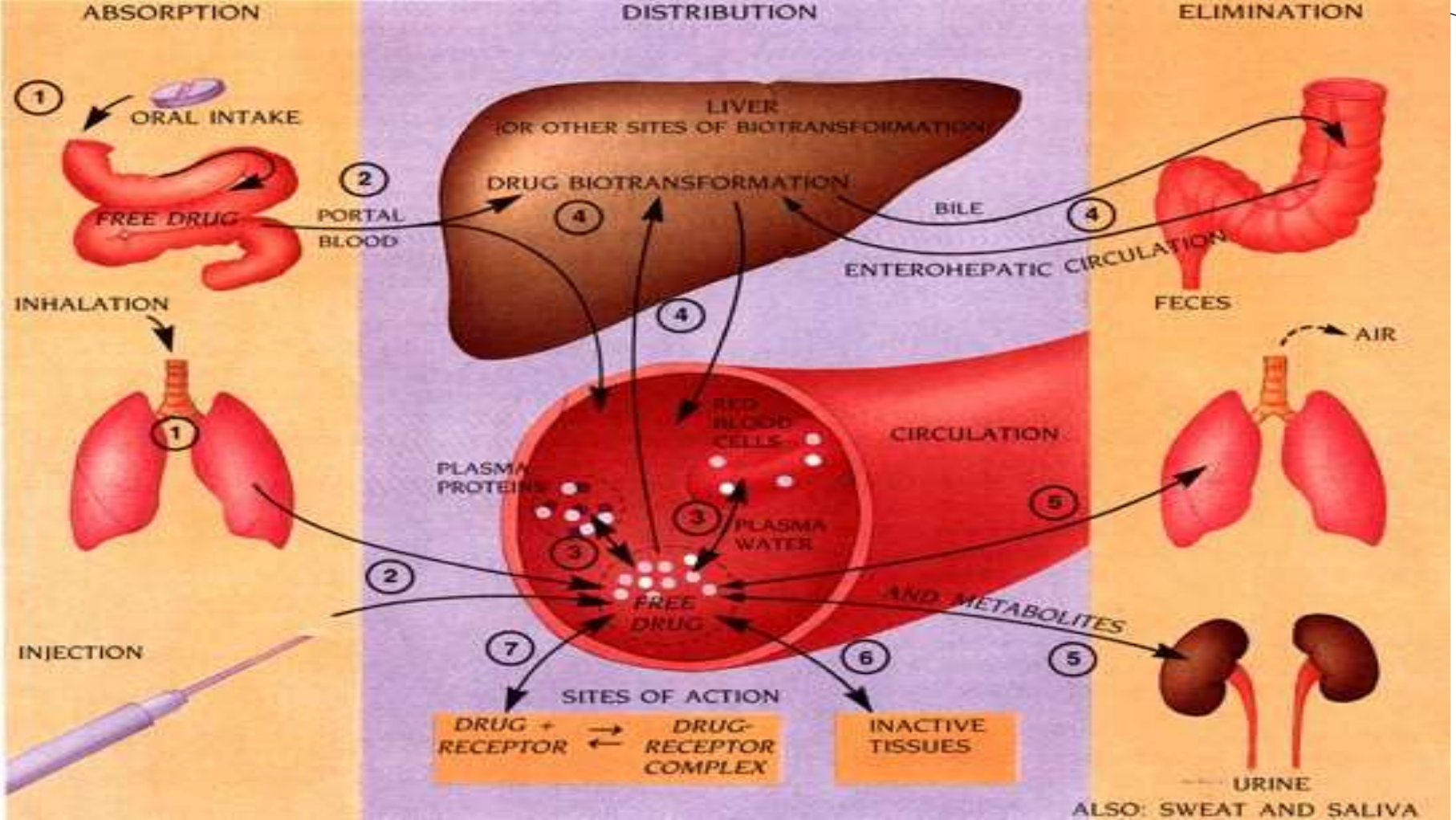
| Drug   | Bioavailability | Typical Intravenous Dose   | Typical Oral Dose              |
|--|-----------------|----------------------------|--------------------------------|
| <b><i>Drugs with High Bioavailability and Similar Intravenous–Oral Doses</i></b>   |                 |                            |                                |
| Metronidazole  | 95–100%         | 500 mg IV q8h              | 500 mg PO q8h                  |
| Levofloxacin   | 95–100%         | 500–750 mg IV q24h         | 500–750 mg PO daily            |
| Linezolid  | 95–100%         | 600 mg IV q8h              | 600 mg PO q12h                 |
| Fluconazole  | 95–100%         | 200–400 mg IV daily        | 200–400 mg PO daily            |
| Doxycycline  | 95–100%         | 100 mg IV q12h             | 100 mg PO q12h                 |
| Ciprofloxacin  | ~80%            | 400 mg IV q12h             | 500 mg PO q12h                 |
| <b><i>Drugs with High Bioavailability but Different Intravenous–Oral Doses</i></b> |                 |                            |                                |
| Aminopenicillins   | ~90%            | Ampicillin: 1–2 g IV q4–6h | Amoxicillin: 500 mg–1 g PO TID |
| First-generation cephalosporins  | ~90%            | Cefazolin: 1–2 g IV q8h    | Cephalexin: 500 mg PO QID      |
| <b><i>Drugs with Low Bioavailability and Different Intravenous–Oral Doses</i></b>  |                 |                            |                                |
| Cefuroxime   | ~40%            | 750 mg IV q8h              | 500 mg PO BID                  |
| Acyclovir  | ~25%            | 5 mg/kg IV q8h             | 400 mg PO TID                  |



# FIRST PASS METABOLISM



- = Eliminasi pre-sistemik , *first pass effect*
- Metabolisme yg terjadi sebelum obat masuk ke sirkulasi sistemik
  - Dpt terjadi di : usus halus (pre-absorpsi), hepar (post-absorpsi)
  - Akibatnya :
    - Me ↓ efisiensi obat (peroral). Dpt diatasi dg memberikan dosis lebih tinggi
      - Misal: Propranolol 5 mg (i.v) vs. 100 mg (p.o)
    - pemberian secara peroral tdk memungkinkan → bila 'Extensive metabolism'
      - Misal: Lidocaine



## HEPATIC EXTRACTION RATIO ( $ER_H$ )

- Fraksi obat yang dieliminasi dari vena porta selama absorpsi terjadi
- Bioavailabilitas ( $F$ ) =  $1 - ER_H$

# APLIKASI KLINIS HUBUNGAN METABOLISME - BIOAVAIBILITAS

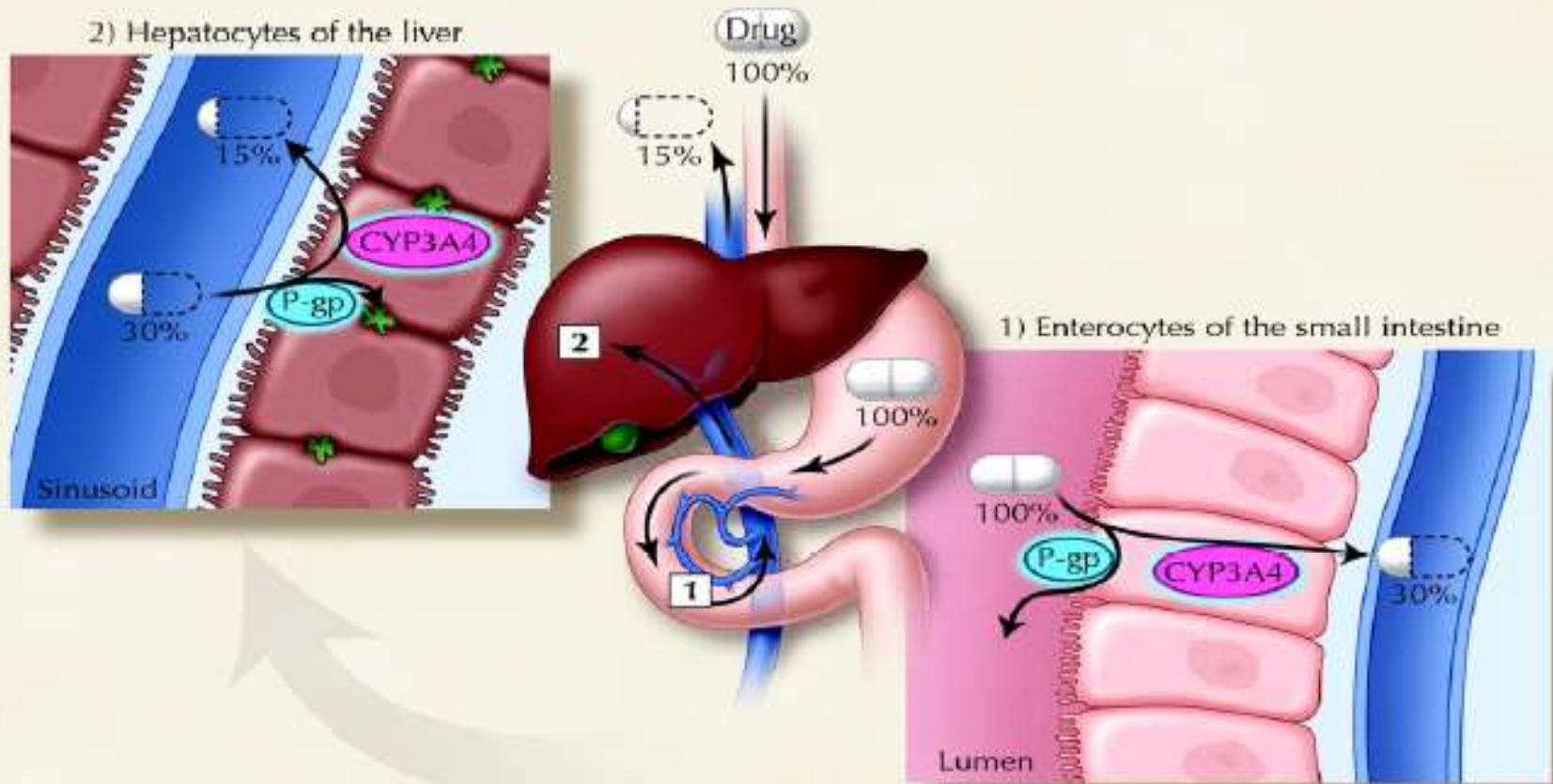
**first pass metabolism → bioavaibilitas ↓**

- ♥  $Pe \downarrow$  bioav << → dosis p.o ~ dosis i.v (warfarin, diazepam, fenitoin)
- ♥  $Pe \downarrow$  bioav >> → dosis p.o >>> dosis i.v → tidak efektif (gliseril trinitrat, propranolol, meperidin)

Contoh obat yg alami first pass metabolism :

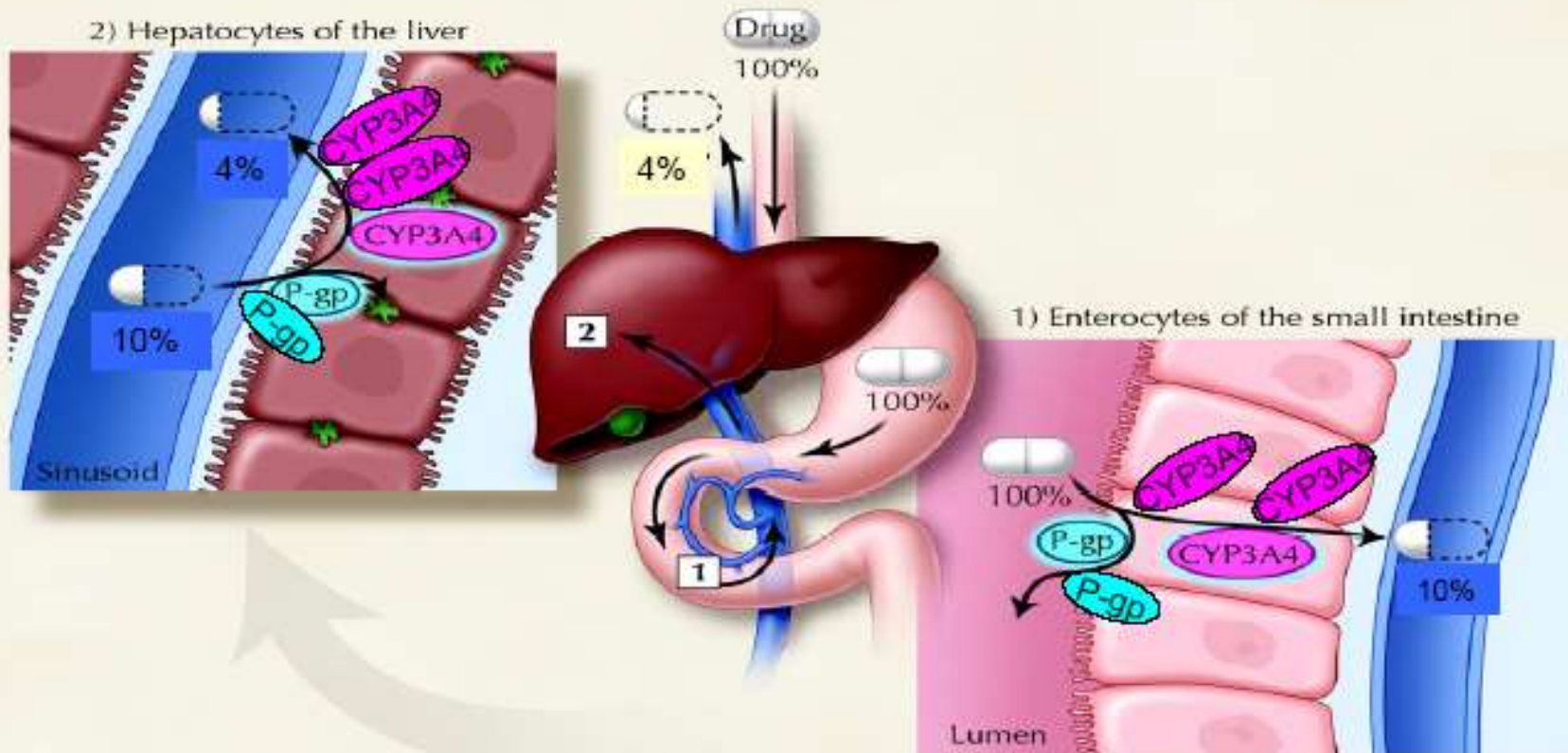
**Nifedipin, verapamil, aspirin, morfin, salbutamol**

# Interplay between hepatic and intestinal CYP3A4/5 in the determining drug availability

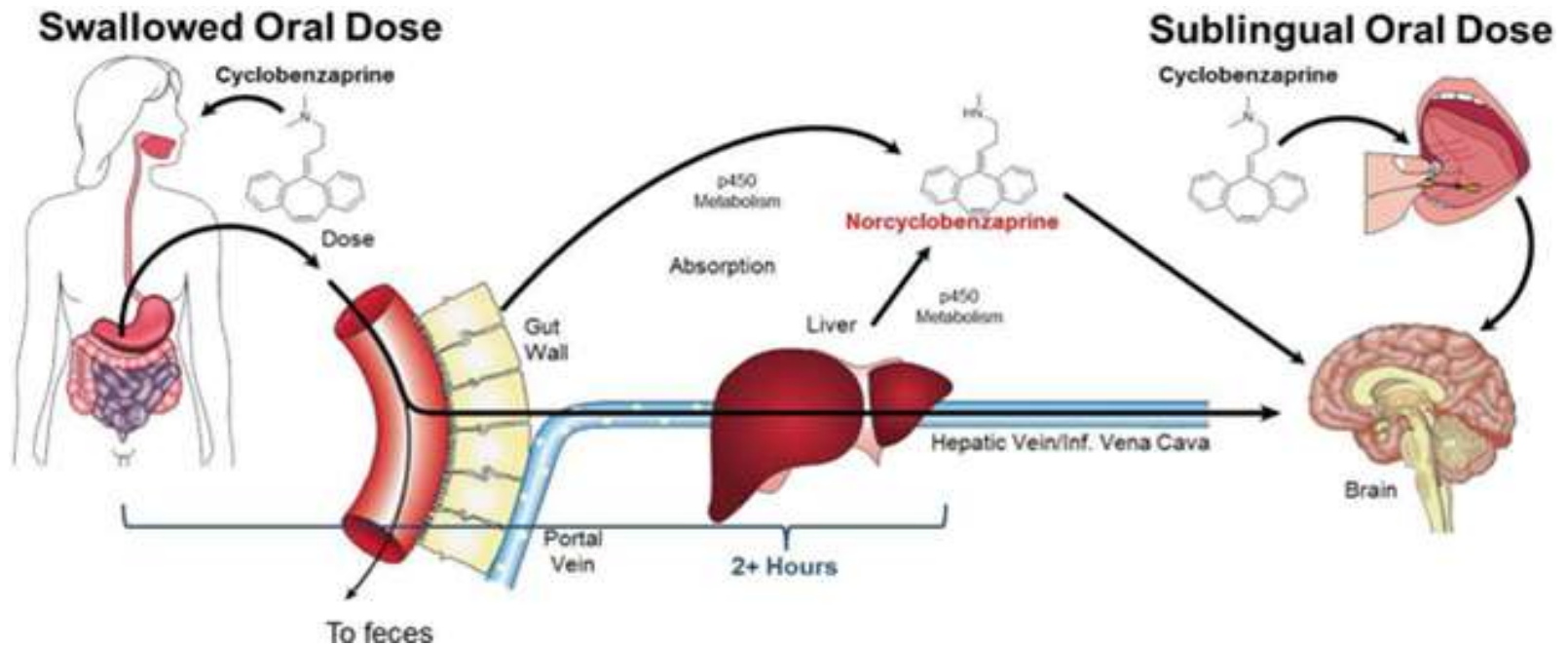
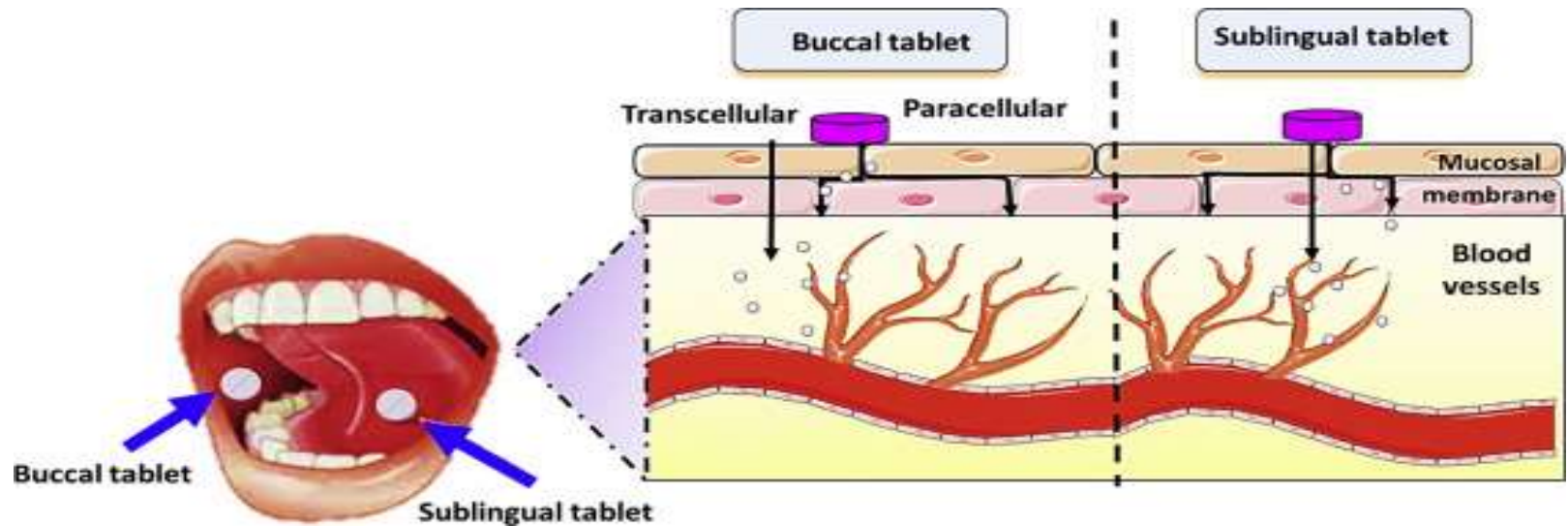


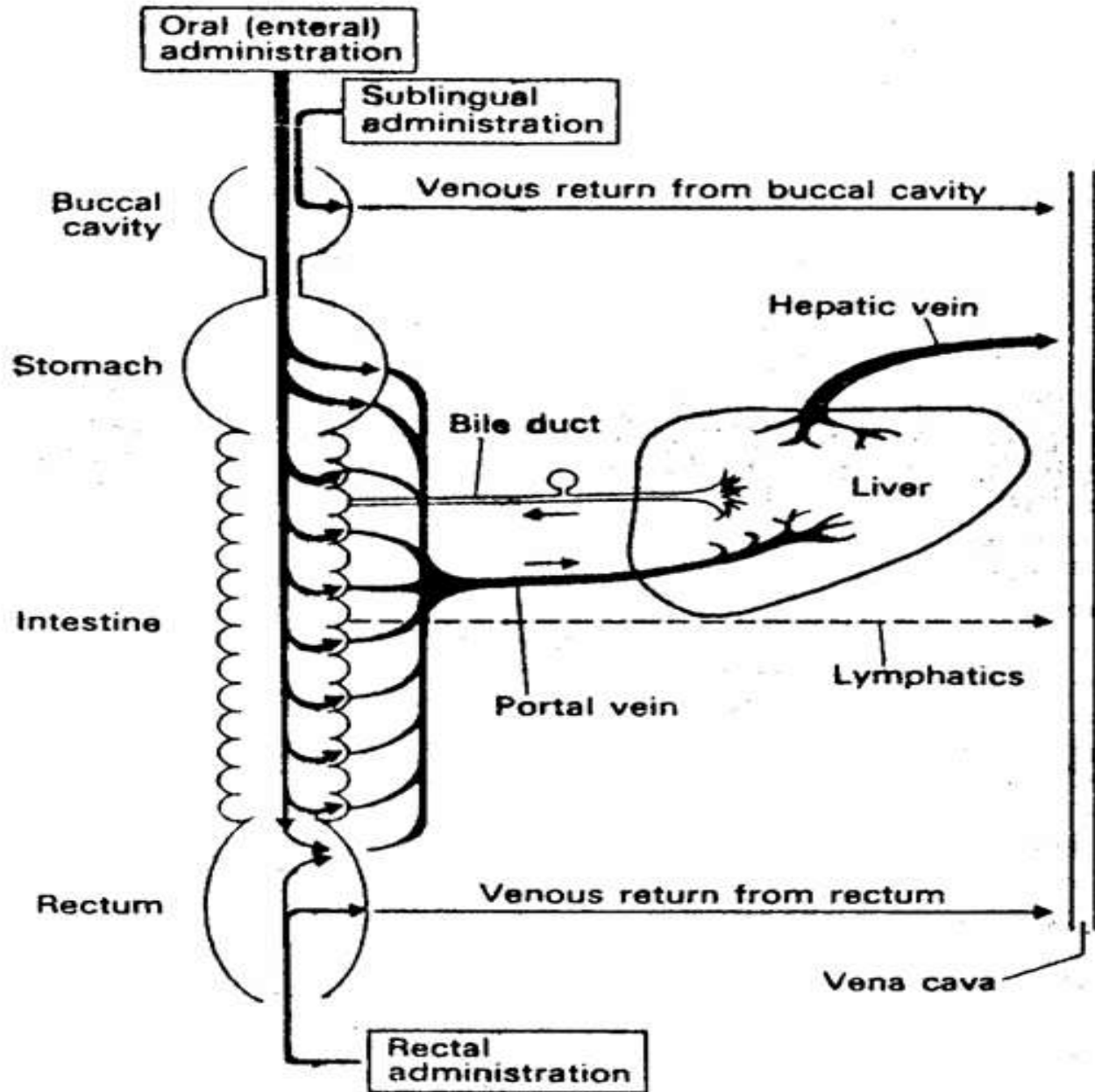


# Effect of enzyme induction on the interplay between hepatic and intestinal CYP3A4/5 in the determining drug availability



# Rute Administrasi-Bioavaibilitas & Onset





**FIG. 40.6.** Passage of drugs from the alimentary tract into the blood stream.

# RESUME

## Faktor yg Mempengaruhi Absorpsi Obat

### FAKTOR KIMIA

- ◆ acid or base
- ◆ degree of ionization
- ◆ polarity
- ◆ molecular weight
- ◆ lipid solubility or...
- ◆ partition coefficient

### FAKTOR FISILOGIS

- ◆ gastric motility
- ◆ pH at the absorption site
- ◆ area of absorbing surface
- ◆ blood flow
- ◆ pre absorptive hydrolysis
- ◆ ingestion w/wo food



# DISTRIBUSI

## definisi

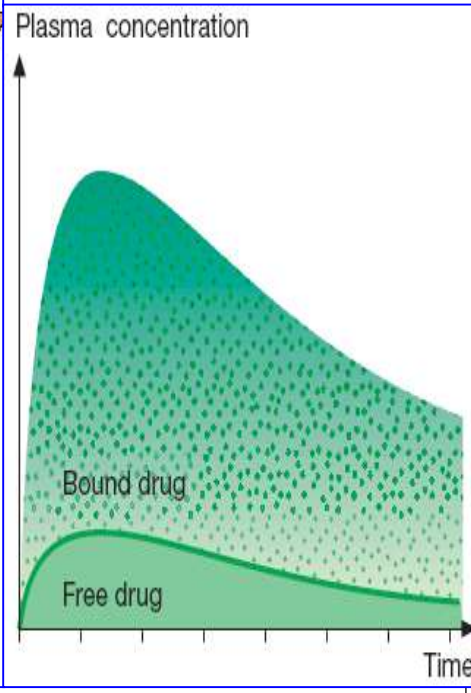
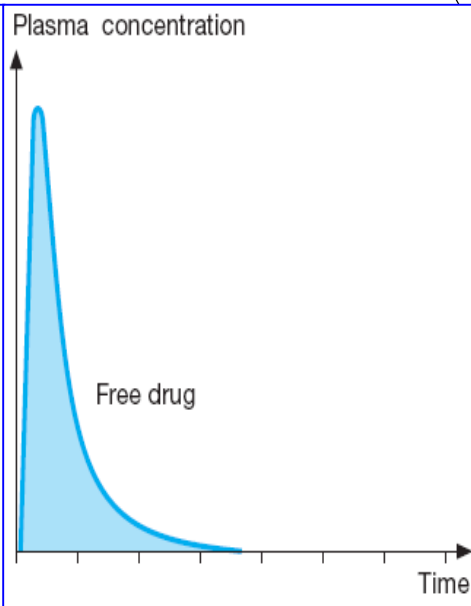
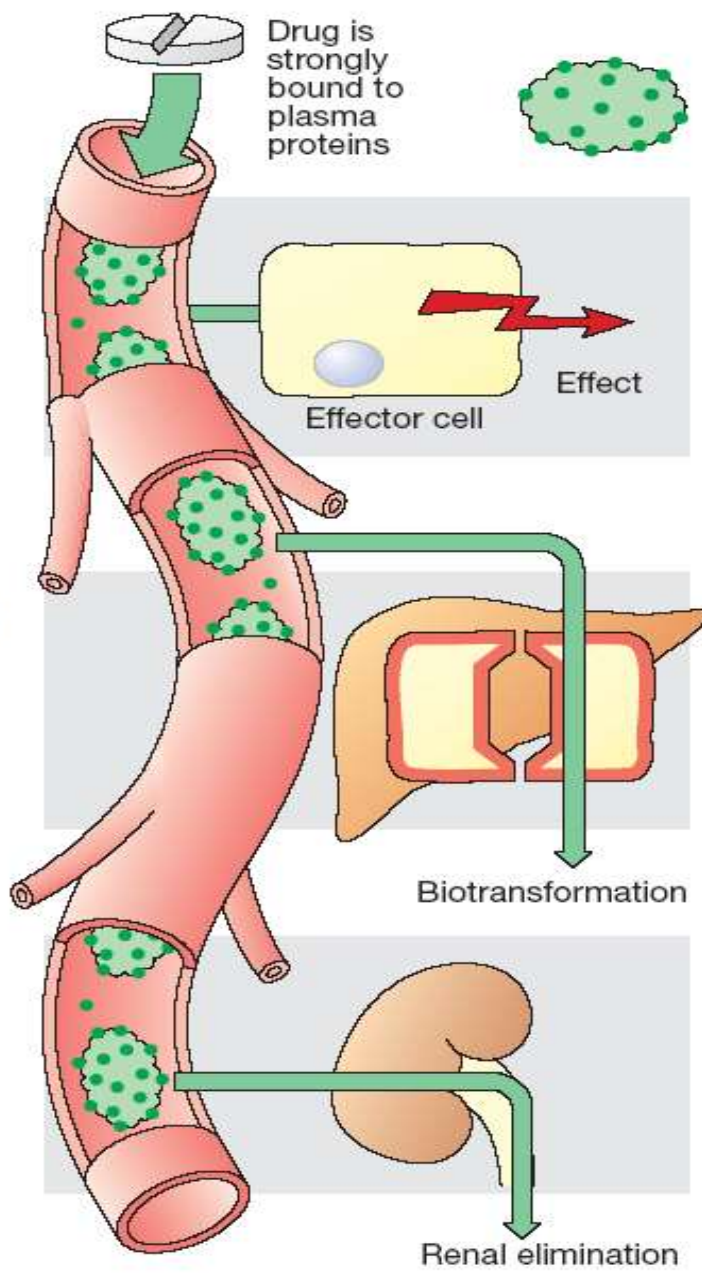
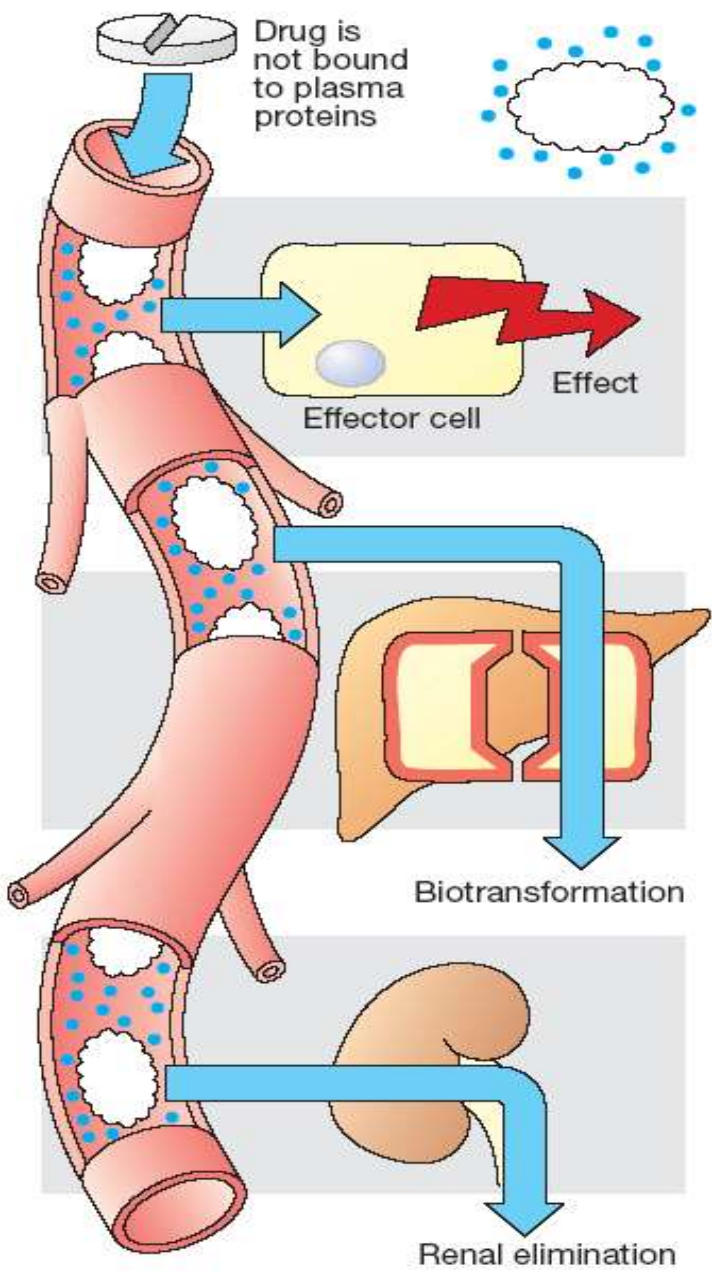
- Merupakan proses dimana molekul obat yang diabsorpsi mulai meninggalkan tempat ia diabsorpsi, masuk sirkulasi sistemik, bersama aliran darah menuju ke seluruh tubuh, melewati berbagai barier untuk mencapai tempat kerjanya pd jaringan / organ target.

## Ikatan dg protein plasma

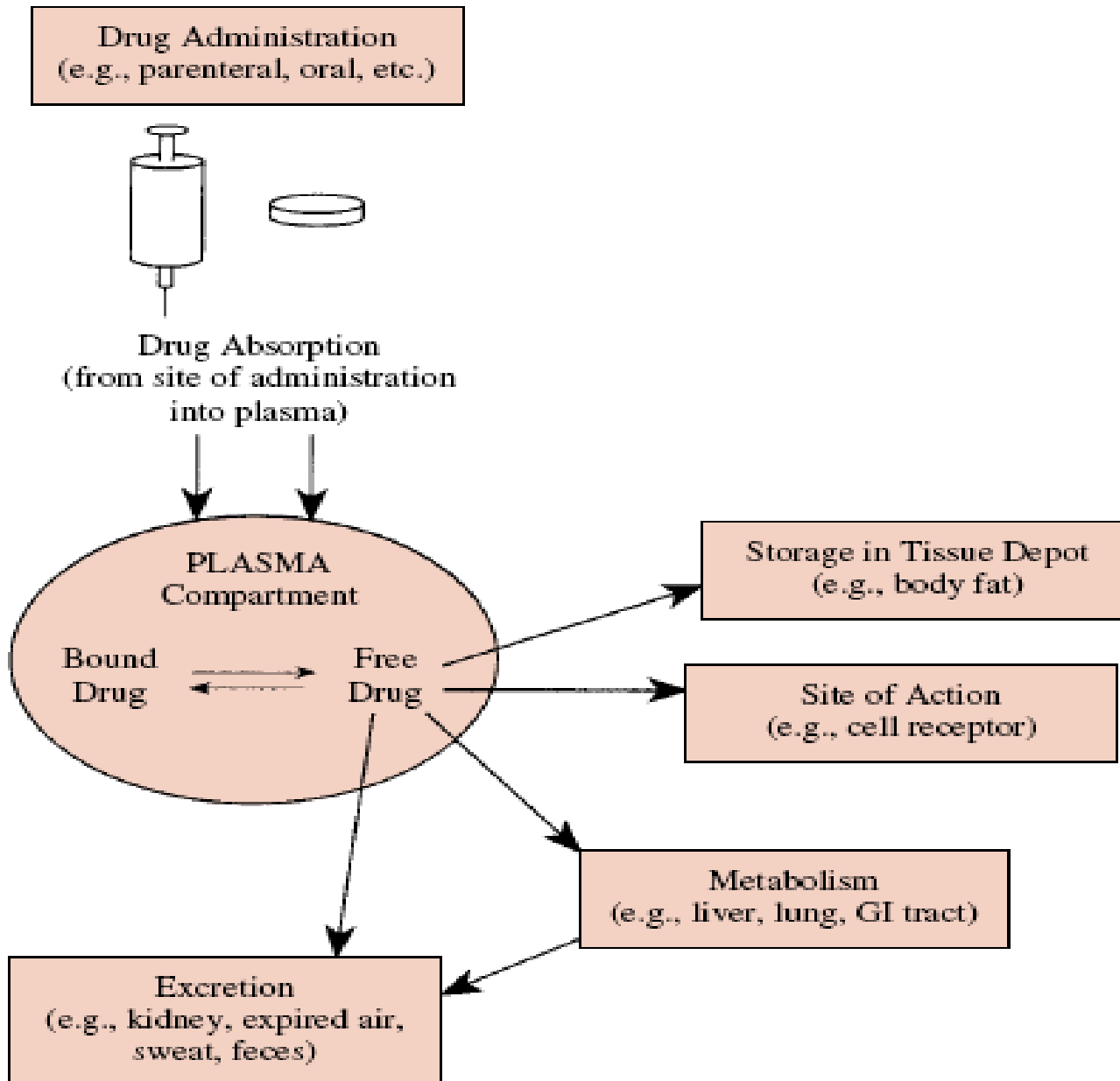
- Dalam plasma, molekul obat berada dlm bentuk bebas dan tdk bebas (terikat dg protein plasma)
- Protein Plasma :
  - Albumin – mengikat obat asam
  - $\alpha$ 1-acid glycoprotein – mengikat obat basa

# Ikatan Obat dengan Protein Plasma

- ☺ Obat yg terikat prot → ukuran molekul menjadi > besar → sulit difusi pasif
- ☺ **Hanya fraksi obat bebas** yg dpt berdifusi lwt dind kapiler, meninggalkan sirkulasi, terdistrib ke seluruh jaringan tubuh, mencapai tempat kerja, berikatan dg reseptor seluler & kmd dimetabolisme & diekskresi.
- ☺ Ikatan Protein pd obat **tidak spesifik**. Obat yang berbeda berikatan pd jenis protein yg sama → ada kompetisi, tgt affinitas obat thd protein (obat yg memp aff >> dpt menggeser ikatan prot dg obat aff <<)
- Jml / fraksi obat yg terikat ditentukan oleh :
  - konsentrasi protein
  - affinitas ikatan
  - jumlah *binding sites*.
- ☺ obat terikat & bebas berada dalam kesetimbangan dalam darah, digambarkan dgn persamaan sbb:  $D + A \leftrightarrow DA$



# PRINSIP FARMAKOKINETIK





# Dampak adanya ikatan obat dengan protein plasma

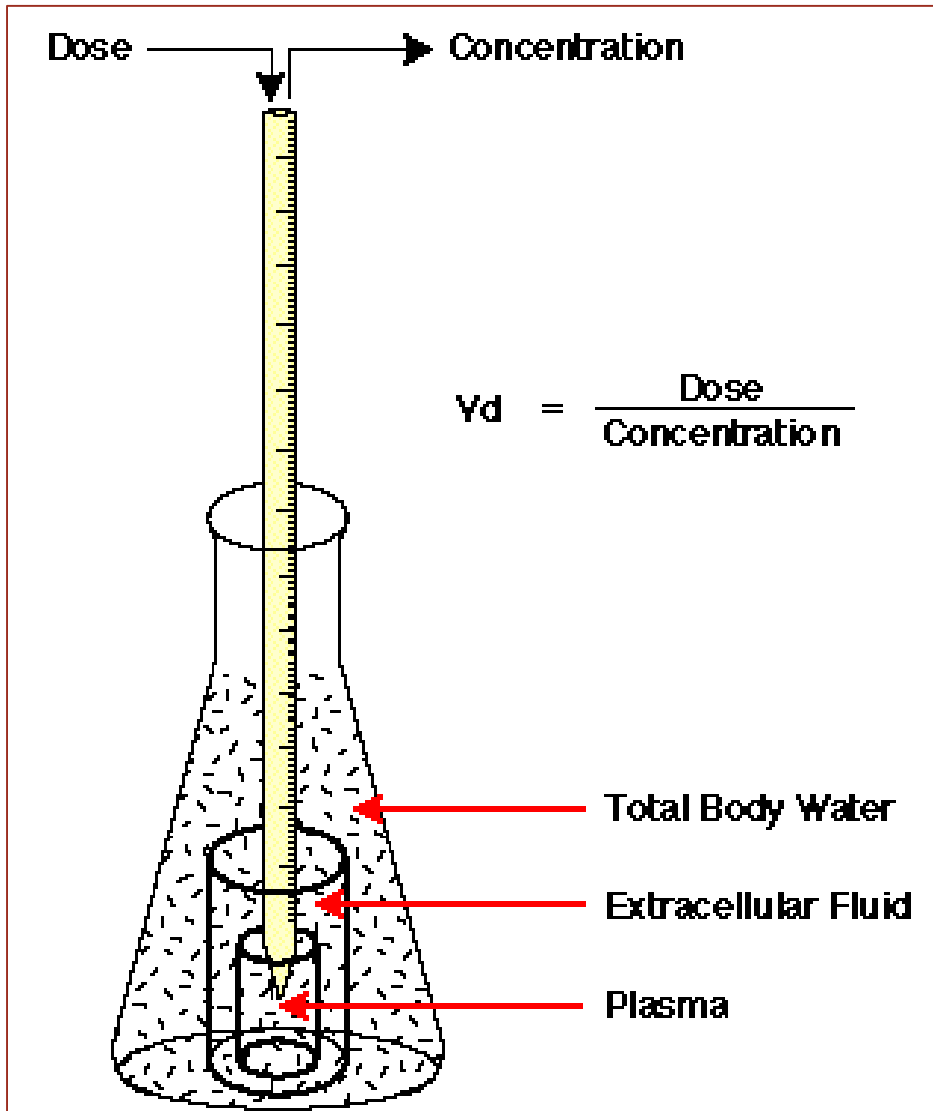
**TABLE 1.4** Effects of Drug Depot Binding on Therapeutic Outcome

| Depot-binding characteristics  | Therapeutic outcome   |
|--|---|
| Rapid binding to depots before reaching target tissue                  | Slower onset and reduced effects  |
| Individual differences in amount of binding                            | Varying effects:<br>High binding means less free drug, so some people seem to need higher doses<br>Low binding means more free drug, so these individuals seem more sensitive |
| Competition among drugs for depot-binding sites                        | Higher-than-expected blood levels of the displaced drug, possibly causing greater side effects, even toxicity   |
| Bound drug is not metabolized  | Drug remains in the body for prolonged action   |
| Binding to depots follows the rapid action at targets (redistribution) | Rapid termination of drug action  |

- Me↓ intensitas/efek maksimal ,
- Me↑ durasi kerja bbrp obat, Memperlambat eliminasi obat pada proses yg dikontrol oleh mekanisme difusi pasif
- Rasio bound-unbound dpt berubah jk berinteraksi dg obat lain yg affinitasnya thd protein plasma lebih tinggi



# VOLUME DISTRIBUSI



Makin banyak obat terdistribusi ke organ /jaringan → konsent obat di plasma << →  $V_d$  >>

Makin banyak obat terikat prot plasma → konsent obat di plasma >> →  $V_d$  <<

# DRUG RESERVOIR

Adalah kompartemen tubuh yg menjadi tempat akumulasi obat → tdp “dynamic effects” pd avaibilitas obat

- GIT as reservoirs (ion trapping)
- Plasma proteins as reservoirs (bind drug)
- Enterohepatic Circulation as reservoirs -----EKSKRESI
- Cellular as reservoirs
  - Adipose (lipophilic drugs)
  - Bone (crystal lattice)

## **GIT SBG RESERVOIR**

- Basa lemah di lambung terionisasi → sulit / lambat diabsorpsi → secara pasif terkonsentrasi di lambung (lambung sbg *reservoir*)
- Sebaliknya obat asam lemah di usus.

## **TULANG SBG RESERVOIR**

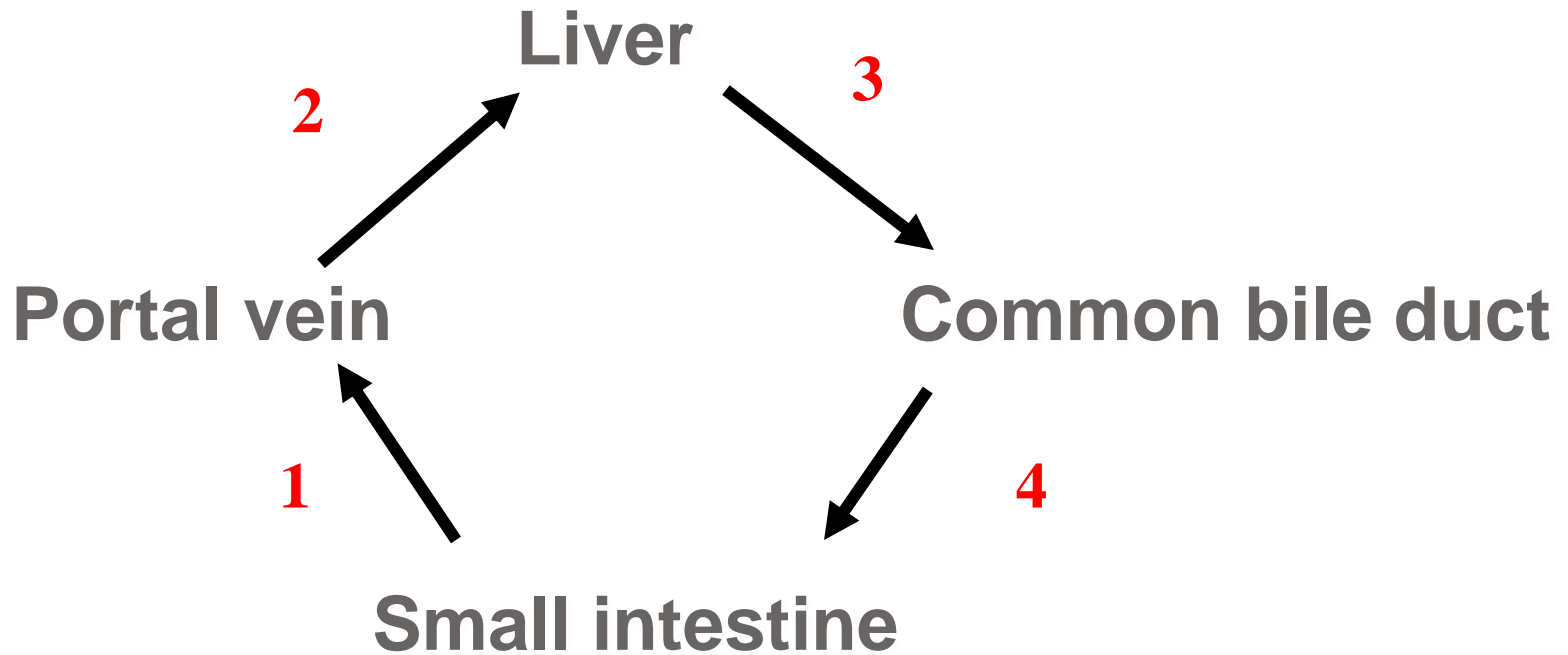
- Antibiotik Tetracyclin (& divalent metal ion-chelating agents yg lain), logam berat dpt terakumulasi di tulang. Mereka diadsorpsi di permukaan kristal tulang & akhirnya bersatu menjadi 'crystal lattice'.
- Tulang menjadi reservoir & dapat melepaskan agen toksik (Pb, Radium, dll) secara lambat (slow release) ke sirkulasi sistemik → m'perpanjang half lifenya.

## **LEMAK SBG RESERVOIR**

- Bbrp obat lipid-soluble diakumulasi dlm jar lemak. Pd obesitas, kandungan lemak sekitar 50%, & pd saat puasa masih sekitar 10% dari BB.
- 3 jam setelah pemberian thiopenthal, 70% dari dosis thiopental yang diberikan dapat ditemukan di jar lemak .
- Hewan yg terpapar DDT tiba-tiba meninggal saat ia dipuaskan, krn DDT yg terdeposit di lemak ikut dilepaskan, saat tjd proses pemanfaatan lemak sbg sumb energi.

## **ENTEROHEPATIC CYCLE SBG RESERVOIR**

# ENTEROHEPATIC CYCLE SBG RESERVOIR



# FASE-FASE DLM DISTRIBUSI

Krn adanya perbedaan *blood perfusion rate*

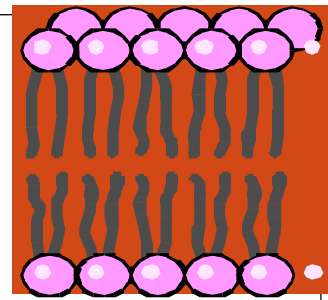
- **Fase I**
  - Bbrp menit setelah absorpsi, sebagian besar obat akan terdistribusi ke jantung, hepar, ginjal & otak.
- **Fase II**
  - Obat terdistribusi lebih lambat ke muscle, sebagian besar viscera, kulit & lemak
- **Fase III**
  - Obat didistribusikan ke tempat reservoir : protein plasma, protein jaringan, lemak & tulang.



# **DISTRIBUSI OBAT STL INJEKSI I.V**

- Konsent obat dlm plasma stl injeksi i.v dibedakan dlm 3 tahap : dilusi awal & distribusi, redistribusi dan eliminasi (metab & renal)
- Injeksi i.v : bolus dan pelan/infus
- Bolus : mencapai onset lebih cpt, pd obat yg byk terikat prot → prot plasma cpt tersaturasi → free drug lbh byk
- Inj i.v pelan : mencapai onset lbh lama,krn free drug lbh sedikit

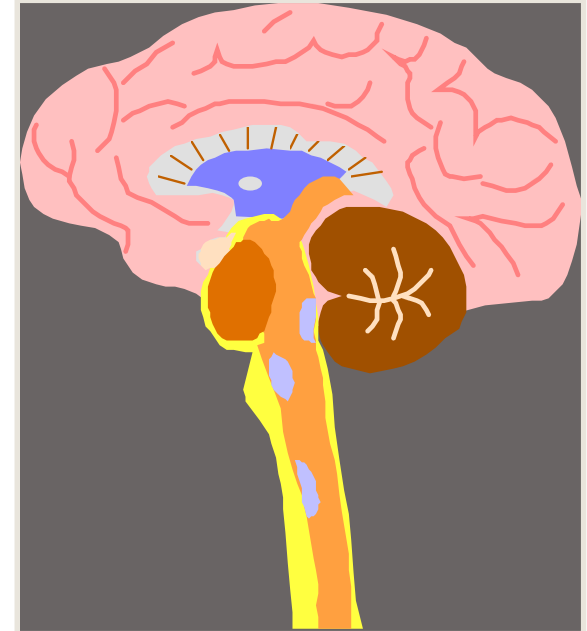
# Obat yg bekerja di CNS



- **Obat harus mampu melalui beberapa membran sel**  
(sel di sal cerna, pembuluh darah, BBB, sel glia, dan neuron)
- **CNS :**
  - hanya permeable terhadap obat lipid-soluble
  - Permeabilitas terbatas terhadap obat water-soluble pd saat inflamasi
  - Pd saat tidak ada inflamasi, obat CNS perlu 'carier' (menyerupai zat endogen)

# BLOOD-BRAIN BARRIER (BBB)

- Hanya obat lipid-soluble yg dpt melewati BBB.
- Limits the ability of drugs to reach the brain, even when they can reach other tissues



# Empat komponen BBB

- ★ Tight Junctions pd kapiler otak
- ★ Glial cell **foot processes** membungkus sekeliling kapiler
- ★ Konsent protein 0 di CSF → tekanan onkotik utk reabsorpsi prot dr luar plasma (-) → konsent obat di CSF mirip konsent obat bebas di sirkulasi
- ★ Sel Endothelial di otak mengandung enzim yg memetabolisme, menetralsir bbrp obat sebelum mencapai LCS.

(mis. Enz MAO & COMT tdpt di sel endothel otak. Enzim tsb memetabolisme **Dopamine** sebelum ia bisa mencapai CSF. Shg kita harus memberikan L-DOPA spy dopamine dapat sampai ke CSF ).

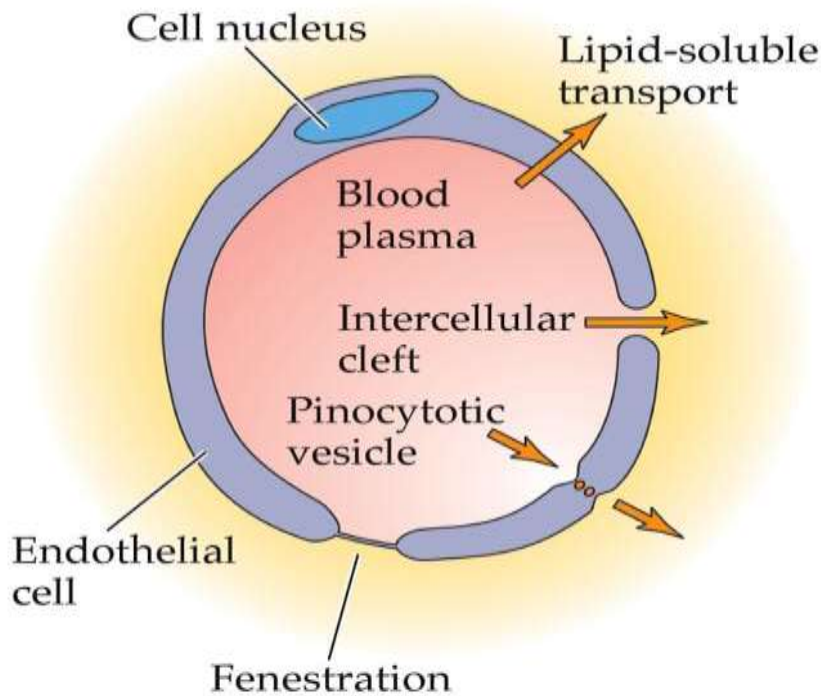
Bagian otak yg tdk dilindungi oleh BBB (shg lbh permeable):

- Pituitary gland
- Pineal body
- Area postrema
- Median Eminence
- Choroid plexus capillaries

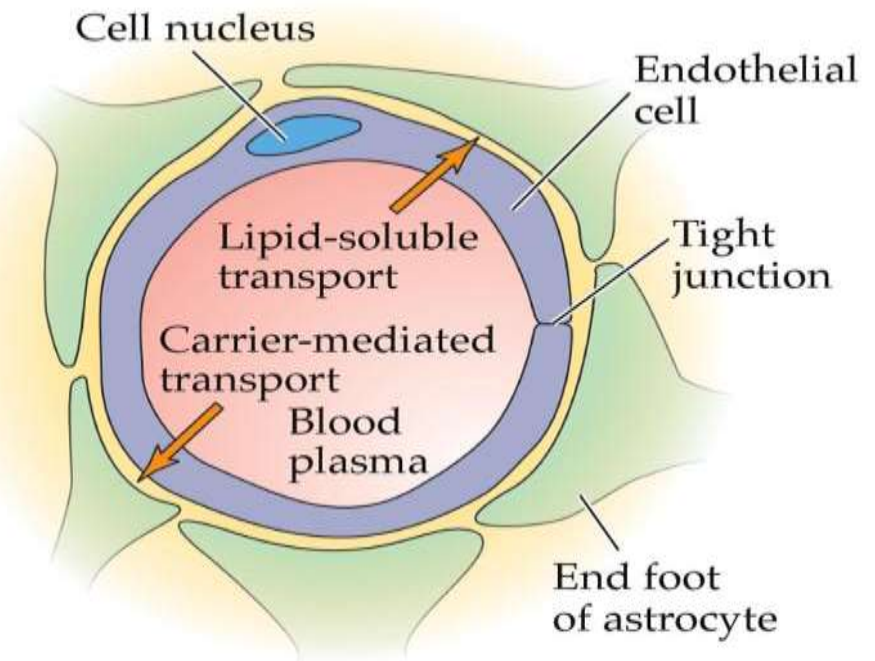
**Meningitis:** Akibat edema, BBB sedikit terbuka, shg Penicillin-G bisa masuk & dpt digunakan utk Tx (**Penicillin-G** juga secara aktif dipompa keluar dari otak sejak pertama kali ia melewati BBB. )

# Blood-Brain Barrier

(A) Typical capillary



(B) Brain capillary





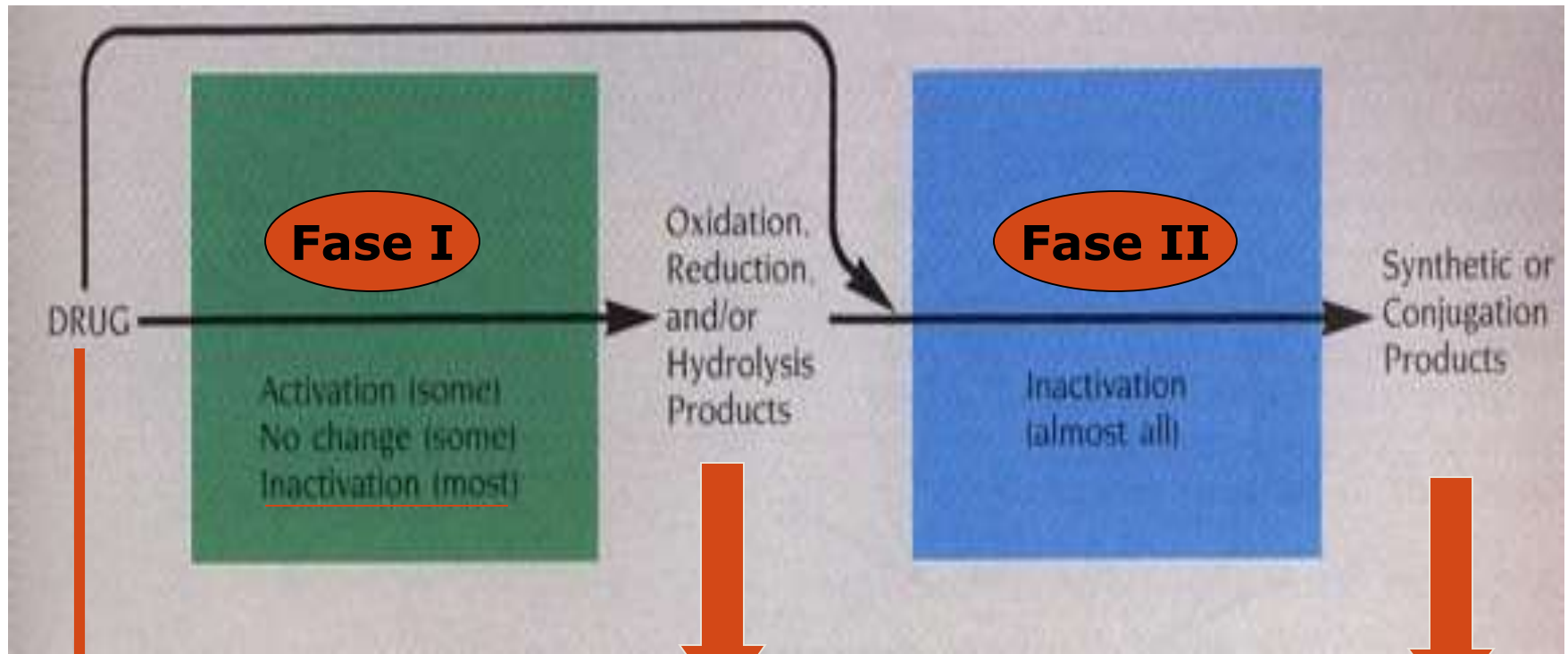
# METABOLISME OBAT (BIOTRANSFORMASI)

# DEFINISI

- Adalah proses perubahan komposisi kimia obat yg dikatalisa oleh suatu enzim
- Tujuan utama : terminasi aksi obat dalam tubuh  
Sec umum, senyawa yg lipofilik diubah menjadi lebih polar shg lebih siap & mudah diekskresi.
- Hepar merupakan organ utama yang melakukan fungsi metabolisme obat (selain oleh GIT, ginjal, paru, kulit) *The liver is the main detoxifying organ of the physical body.*
- Sebagian besar metabolisme obat terjadi sejak obat diabsorbsi masuk ke sirkulasi sistemik s.d terekskresi lewat ginjal.
- Sebagian kecil terjadi di lumen usus halus (aktivitas bakteri) atau dinding usus (enzim)

# METABOLISME OBAT

- ★ **obat mengalami perubahan menjadi tidak aktif**  
(active drug → inactive drug)  
mis. pentobarbital → hydroxylated metabolites
- ★ **obat menjadi lebih kuat (potent)**  
(pro drug → drug (active))  
mis. L-dopa → dopamin
- ★ **Obat menjadi metabolit yang toksik**  
(drug → toxic metabolite)  
mis. Parathion → paraoxon
- ★ **Obat tidak mengalami perubahan / metabolisme**  
apapun di hati → diekskresi seluruhnya dalam bentuk utuh (digoxin).



**Aktivitas farmakologi stop / ↓ (most)**

**Me ↑ polaritas**

**Me ↑↑ polaritas**

**Me ↑ water-solubility**

**Ekskresi lewat ginjal/bile**

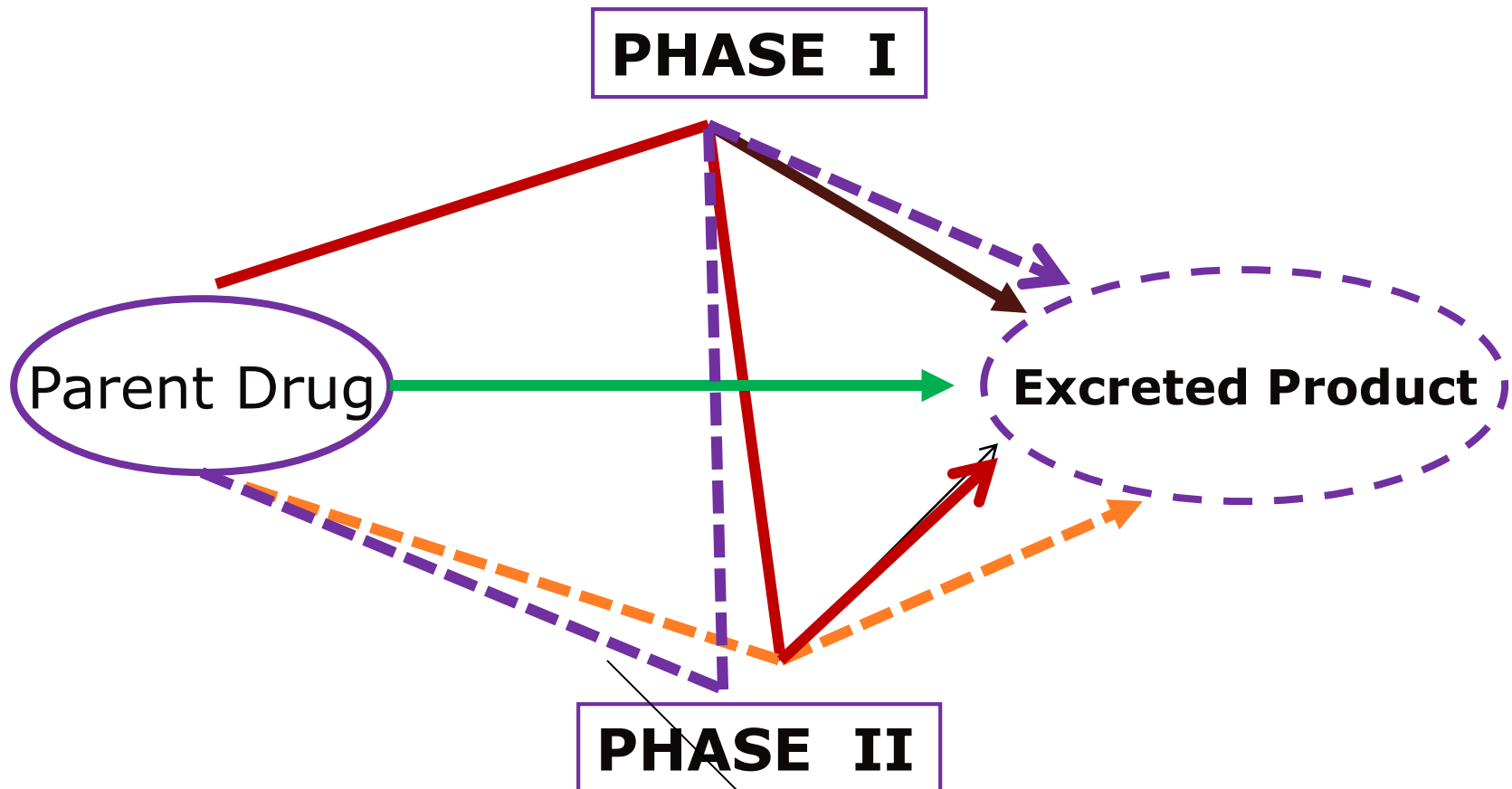
**mengalami fase I & II**

**hanya mengalami fase I**

**tidak mengalami fase I, langsung fase II**

**tidak berurutan (isoniazid :asetilasi (fase II) → hidrolisa (fase I))**

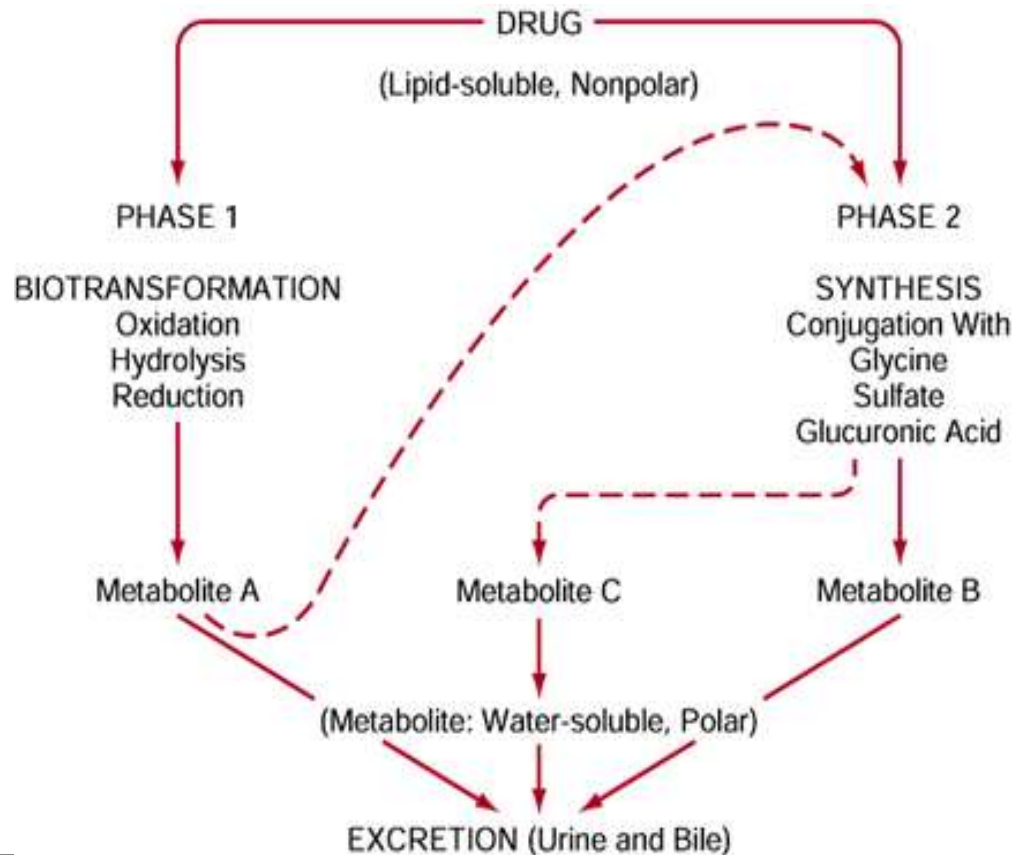
**tidak mengalami fase I dan II**



♥ Reaksi kimia yg tjd pada metabolisme obat :

- ❖ Oksidasi (increase positive charge of atoms or molecules)
- ❖ Hidrolisa (breakdown of a compound by adding water)
- ❖ Konjugasi (combination of a drug with an acid in drug metabolism)

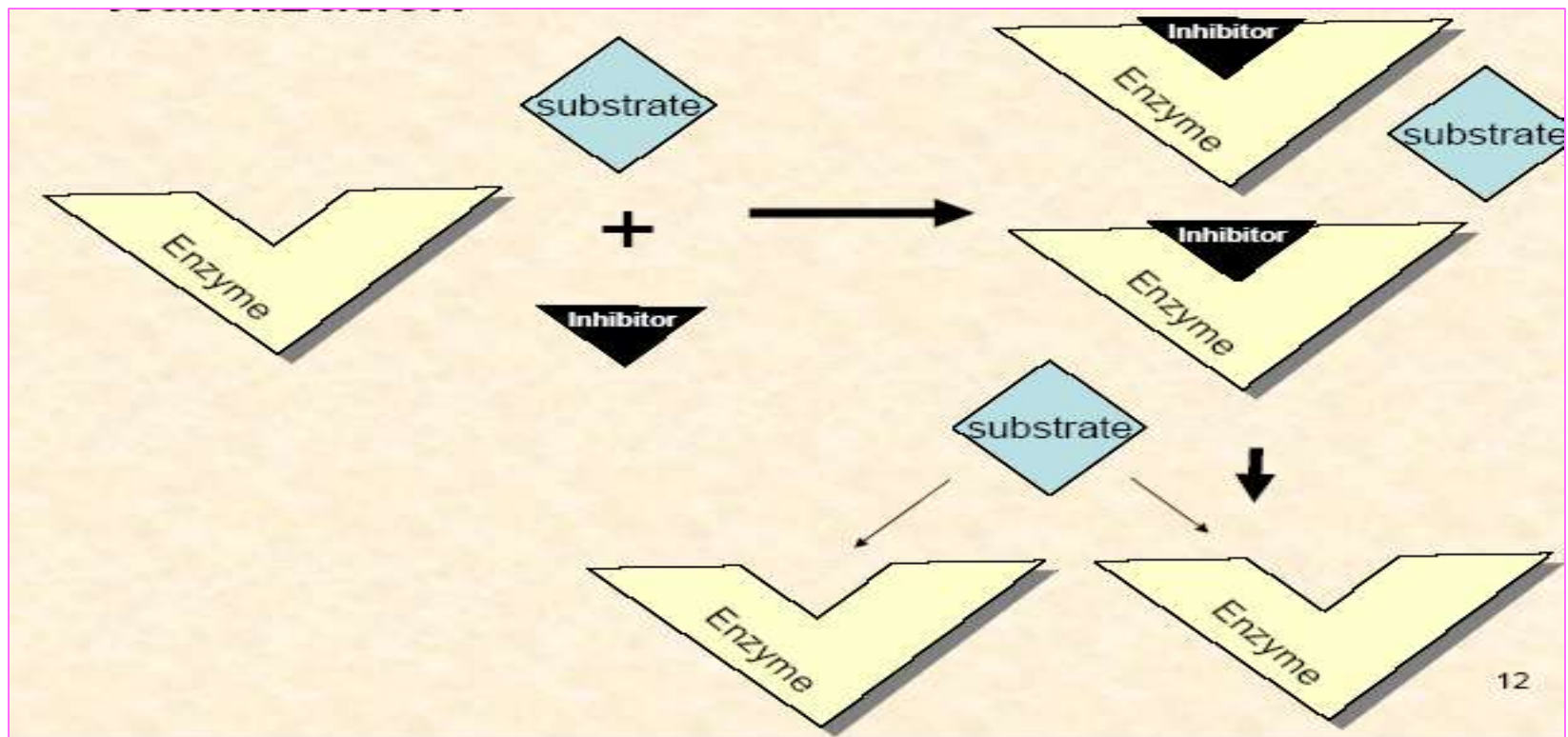
♥ Salah satu hasil reaksi kimia tsb adalah me ↑ kelarutan obat dlm air shg mudah larut dalam urine & empedu (menuju usus keluar bersama faeces)





Reaksi kimia terjadi dengan bantuan **ENZIM**. Enzim berfungsi mempercepat reaksi kimia, tanpa ia terlibat di dalamnya. Enzyme bersifat *specific to particular substrates but not selective* (ada kompetisi)

Enzim yg terlibat biotransformasi terutama berasal dari membran endoplasmik retikulum (mikrosom)



# FASE I

- Reaksi utama : **oksidasi (*plg utama*), reduksi, hidrolisa**
- Melibatkan *mixed function oxidase system*, kompleks enzim yg membutuhkan :
  - ★ Cytochrome P450 sbg terminal oxidase
  - ★ NADPH cytochrome p450 oxidase
  - ★ Agen pereduksi (NADPH)
  - ★ Molekul oksigen

# FASE II

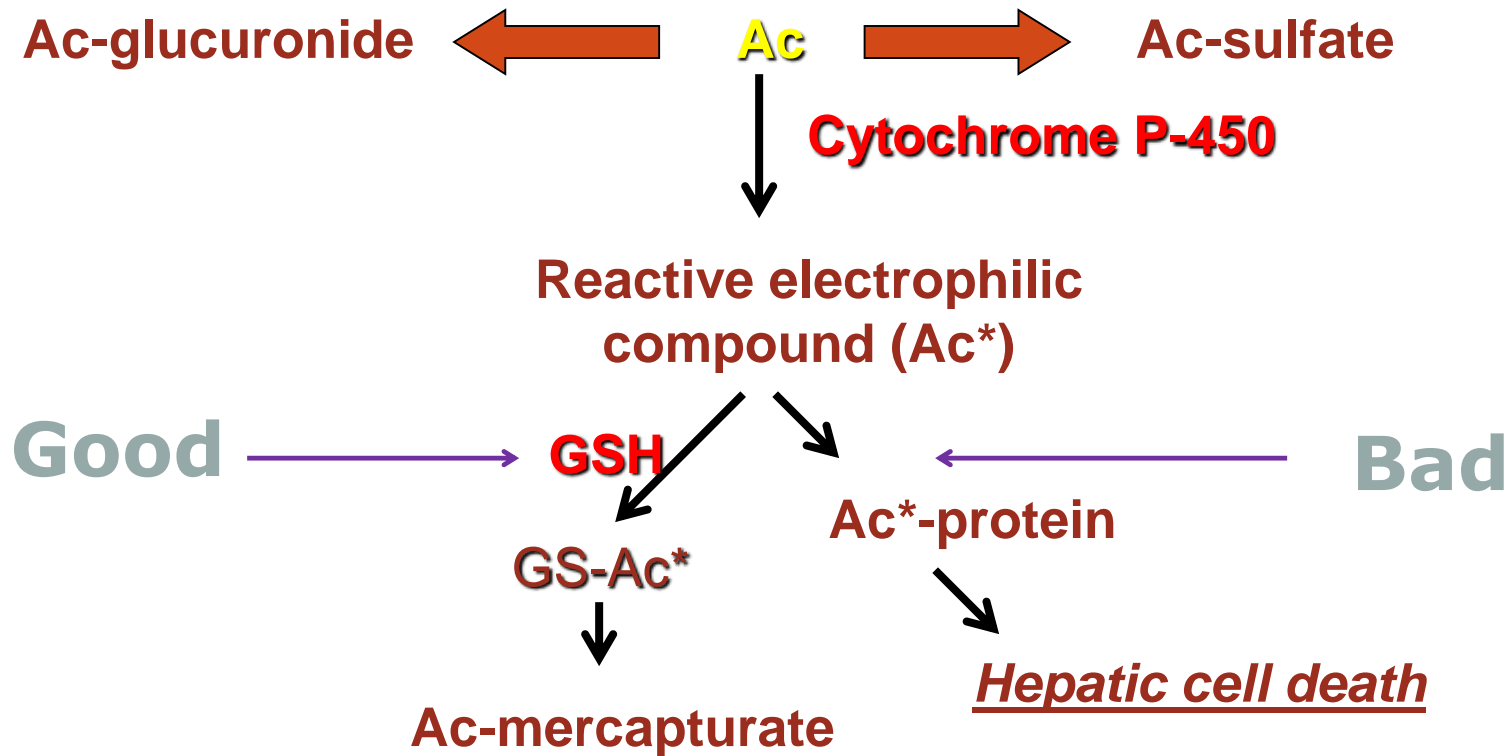
- Melibatkan enzim transferase
  - ✓ Glucuronidation (UDP glucuronosyltransferases)
  - ✓ Glutathione (glutathione S-transferases)
  - ✓ Amino acid (glycine, glutamine)
  - ✓ Sulfate (sulfotransferases)
  - ✓ Acetylation (N-acetyltransferases)
  - ✓ Methylation (methyltransferases)
- Jk hasil fase I metabolit toksik / reaktif, fase II harus mampu men- detoksifikasi ( ∴ jk metabolit toksik >>>, enzim fase II terbatas → tdk mampu detoksifikasi → INTOKSIKASI)  
MIS. Parasetamol

# **METABOLISME ASETAMINOFEN**

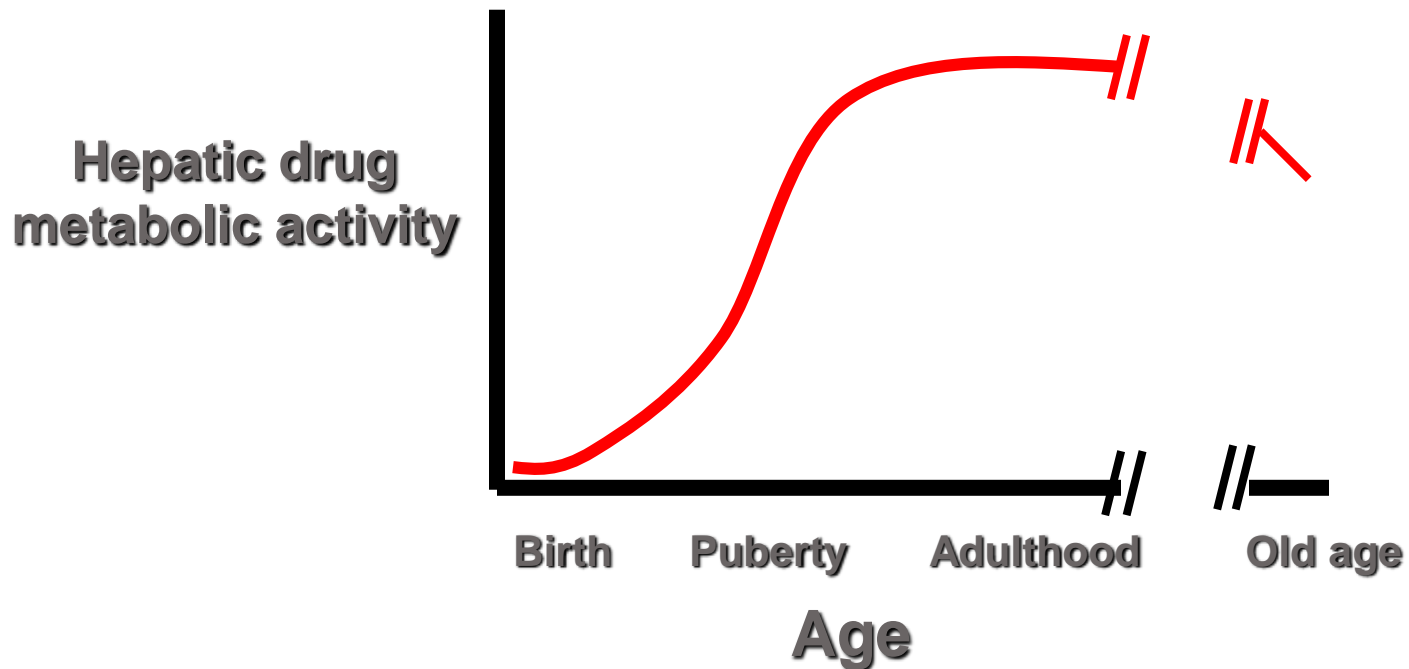
- 1. Oksidasi**
- 2. Reactive Intermediate**
- 3. Glutathione Conjugation**
- 4. Hepatic Cell Death**



# Acetaminophen Metabolism



# Age and Hepatic Metabolic Activity





# **Inhibition / induction of drug metabolizing enzyme**

- **Induksi enzim : dapat meningkatkan kecepatan biotransformasi dirinyasendiri, atau obat lain yang dimetabolisme oleh enzim yang sama → menyebabkan toleransi**
  - **Mekanisme Induksi :**

Obat mengikat cytosolic receptor → kompleks obat-reseptor → msk ke nukleus → menstimuli transkripsi DNA → prod prot (sitokrom P450) ↑.
- **Inhibis : biotransformasi obat diperlambat bioavailabilitas meningkat, efek menjadi lebih besar & lebih lama**
  - **Mekanisme Inhibisi :**

mgk : obat bertindak sbg kompetitor thd substrat  
obat menurunkan aktivitas sitokrom P450

# Inducer metabolism

| Class                | Drug   | CYP enzyme affected |
|----------------------|--|---------------------|
| Anticonvulsants      | phenobarbitone   | 3A4, 2C9, 2C19      |
|                      | phenytoin  | 3A4, 2C9, 2C19      |
|                      | carbamazepine  | 3A4, 2C19           |
| Antibiotics          | rifampicin   | 3A4, 2C9, 2C19, 1A2 |
|                      | rifabutin  | 3A4                 |
|                      | griseofulvin   | 3A4, 2C9, 2C19      |
|                      | sulphaphenazole  | 2C9                 |
|                      | isoniazid  | 2E1                 |
| Steroids             | glucocorticoids  | 3A4                 |
|                      | progesterone   | 3A4                 |
| Social drugs         | alcohol  | 2E1                 |
|                      | marijuana  | 1A2                 |
|                      | cigarettes   | 1A2                 |
| Foods                | barbequed foods  | 1A2                 |
|                      | cruciferous vegetables (cabbage, broccoli, brussel sprouts, cauliflower) | 1A2                 |
|                      |  |                     |
| Environmental toxins | cyclic hydrocarbons  | 1A2                 |
|                      | dioxane, DDT   | 1A2                 |
| Other                | phenylbutazone   | 2C9                 |
|                      | omeprazole   | 1A2                 |
|                      | ritonavir  | 1A2                 |
|                      | efavirenz  | 3A4                 |

# Inhibitor metabolism

| <b>Class</b>                         | <b>Drug</b>   | <b>CYP enzyme affected</b>                                       |
|--------------------------------------|---|--|
| <i>Microsomal</i><br>Antiarrhythmics | amiodarone<br>propafenone, quinidine  | 1A, 2C9, 2D6, 3A4<br>2D6   |
| Antibiotics                          | chloramphenicol<br>sulphonamides<br>trimethoprim<br>azole antifungals<br>macrolides<br>quinolones | 2C9<br>2C9<br>2C9<br>1A2, 2C9, 2C19, 3A4<br>1A2, 3A4<br>1A2, 3A4 |
| Antiulcer                            | cimetidine<br>omeprazole<br>lansoprazole  | 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4<br>1A2, 2C9, 2C19, 3A4<br>2C19          |
| Calcium antagonists                  | diltiazem<br>verapamil  | 3A4, 2D6<br>3A4  |
| Antidepressants                      | fluoxetine<br>paroxetine<br>moclobemide<br>nefazodone   | 2C19, 2D6, 3A4<br>2D6<br>2C19, 2D6<br>3A4                        |
| Antipsychotics                       | chlorpromazine, fluphenazine<br>haloperidol, thioridazine   | 2D6<br>2D6   |
| Protease inhibitors                  | indinavir, saquinavir, nelfinavir<br>ritonavir  | 3A4<br>2C9, 2D6, 3A4   |

# Obat yg mempengaruhi Cytochrome P450

## INDUKSI → me ↑ metab

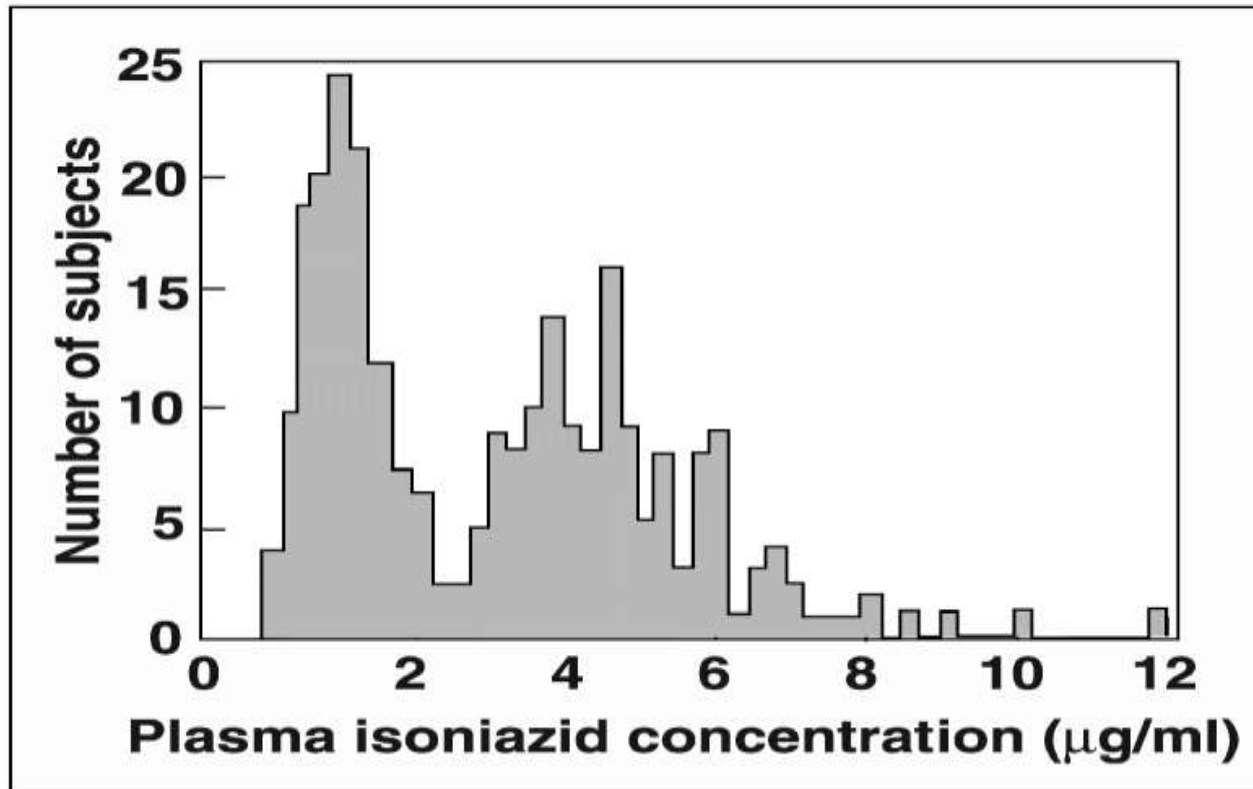
- Polycyclic aromatic hydrocarbons
- Macrolide antibiotics
- Anticonvulsants (Carbamazepin)
- Ethanol
- Benzopyrene (found in cigarette smoke)
- Barbiturat
- Dexamethason
- Rifampisin
- Isoniazid
- Klobibrat

## INHIBISI → me ↓ metab

- Imidazole (Cimetidine, Ketokonazol, Flukonazol)
- Carbidopa
- Disulfiram
- Grapefruit juice
- Kuinidin
- MAOI

Perokok berat → asetilator kuat

***Acetylator fenotyping***



*Modifisert fra Evans (1960) BMJ 2:485*

# Factors affecting drug metabolism

- Spesies & strain
- Usia.
  - ✓ Kemampuan metab obat pd neonatus & geriatri rendah → resiko toksik >>
  - ✓ Kloramfenikol pd bayi baru lahir → Grey Baby Syndrome (akibat kekurangan enz glukoronidase)
- Inhibition / induction of drug metabolizing enzyme
- Kompetisi (interaksi obat) : terjadi pd aobat yang dimetabolisir oleh sistem enzim yang sama (contoh: alcohol dan barbiturates)
- Perbedaan individu: karena adanya genetic polymorphisms, seseorang mungkin memiliki kecepatan metabolisme berbeda untuk obat yang sama (acetylator, pseudocholinesterase deficiency and succinylcholine, Kaukasian → slow asetilasi thd isoniazid & prokainamid)
- Faktor Sex dan Hormonal
  - ✓ pregnancy, adrenal insufficiency, diabetes, hipotiroid → perub kemampuan metab
- Diet (puasa → me↑ metab, diet rendah protein & as lemak essensial → me↓ metab)
- Penyakit (hepatoma, Cirrhosis)
- Environmental chemicals (alcohol, cigarette smoking, other chemicals)

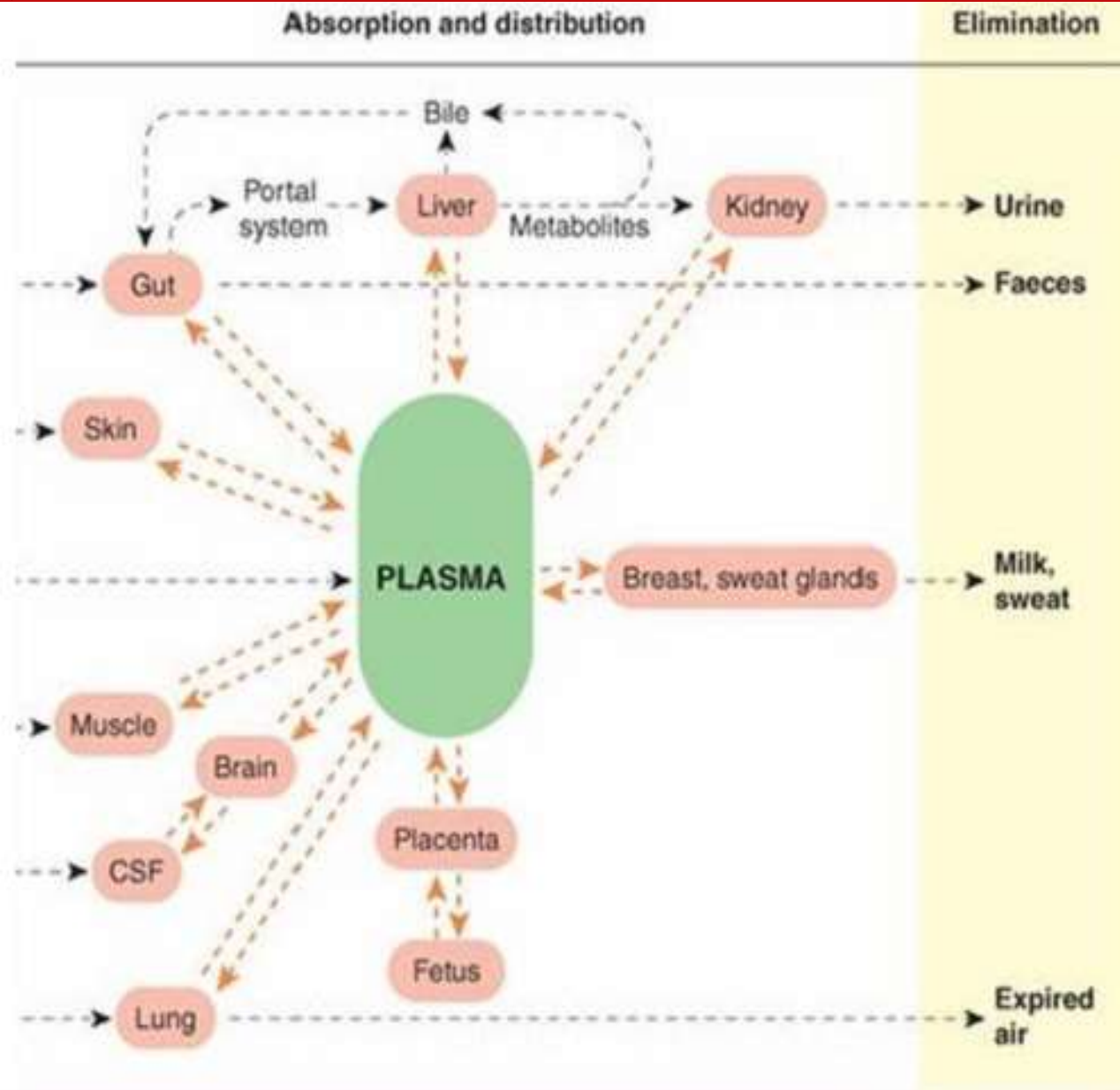


# TOLERANSI OBAT

- Pd bbrp obat, pemberian obat secara berulang → induksi enzim ↑↑ →
  - ✓ pemberian ulangan dg dosis yg sama → efek < efek pd pemberian pertama
  - ✓ utk menimbulkan efek yg sama dibutuhkan dosis yg makin lama makin besar → TOLERANSI

# EKSKRESI

# Rute Ekskresi



## Major routes

- Renal (primary route)
- Biliary → Faeces
- Pulmonary

**Minor routes** (but significance for other reasons)

- Mammary - Delivery to baby
- Salivary - Drug monitoring

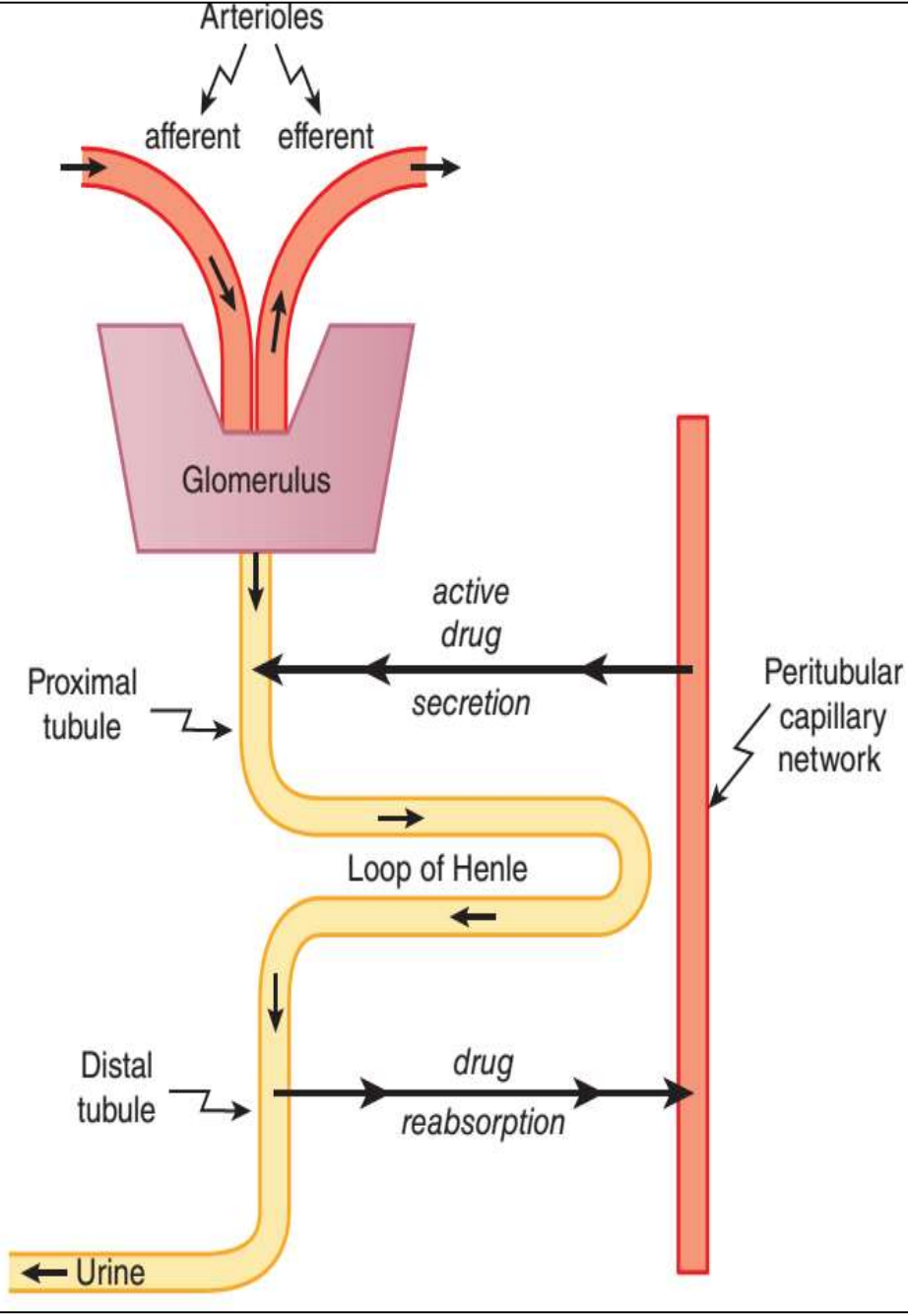
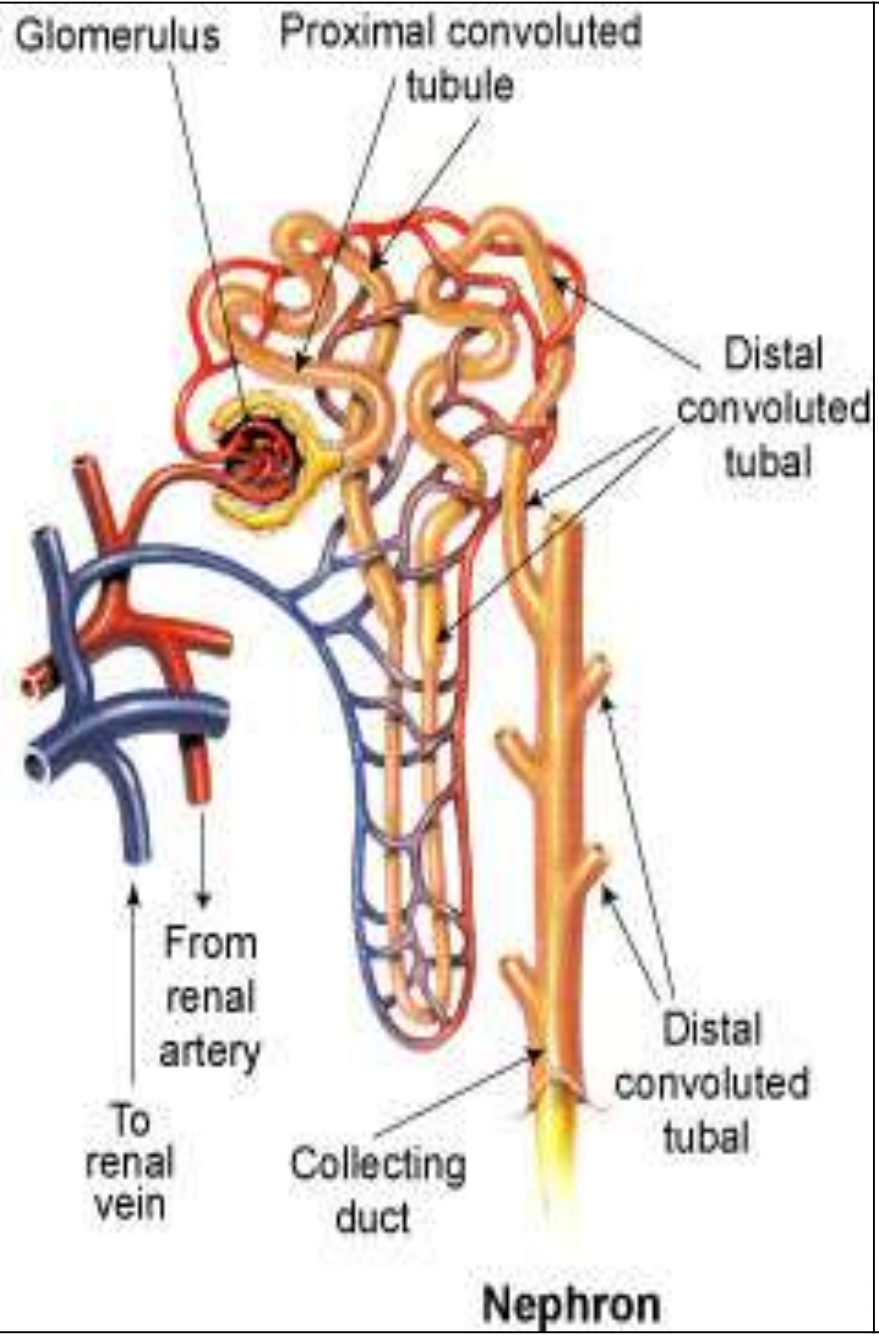
# **Ekskresi melalui ginjal**

**Fungsi utama ginjal :**

1. Ekskresi sebagian besar hasil metabolisme
2. Mengatur keseimbangan air dan mineral

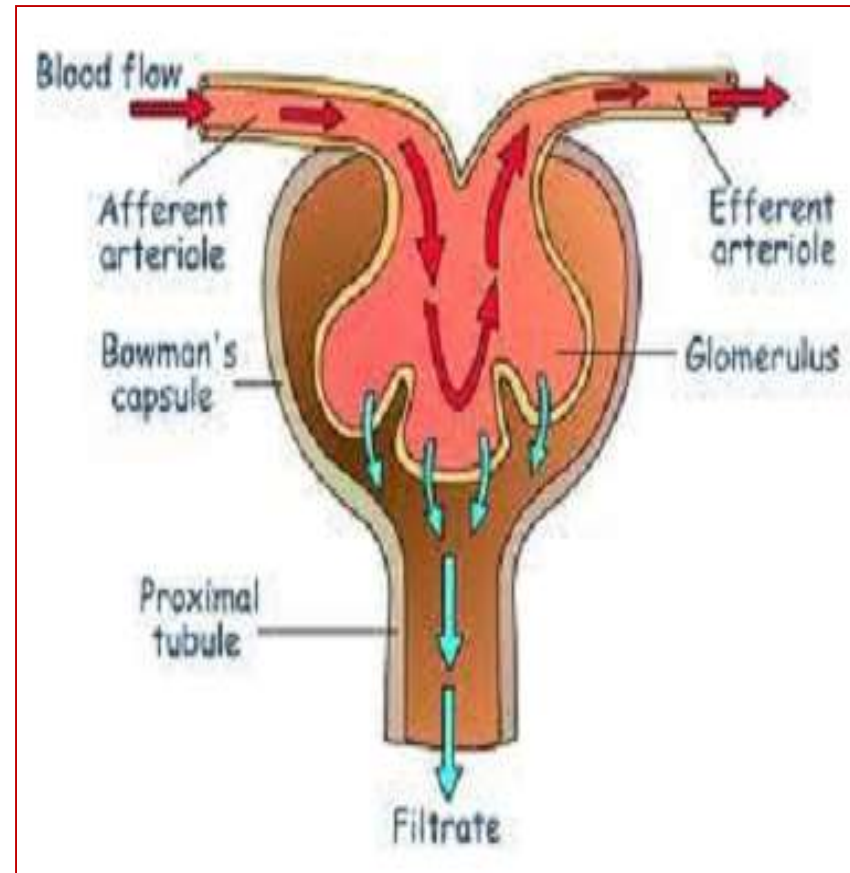
**Proses ekskresi lewat ginjal :**

- I. Filtrasi → glomerulus, proses pasif
- II. Sekresi → tubulus, proses aktif
- III. Reabsorpsi → tubulus, proses pasif



# GLOMERULAR FILTRATION

Aliran darah ke ginjal  $\pm$  1,2-1,5L/mnt  
 $\pm$  10% volume ini disaring melalui pori-pori di glomerulus  $\rightarrow$  filtrat/urin primer 180L/hr  
Pori-pori membran kapiler glomerulus cukup besar  $\rightarrow$  molk kecil & sebag besar molk obat bisa lewat, tapi sel darah dan molekul besar ( $>60$  kDa) tms prot plasma  
Bound-drug  $\rightarrow$  tdk bisa difiltrasi





# REABSORPSI TUBULAR

- > 99% dari 180L filtrat direabsorpsi di tubulus → 1,5L/hr diekskresi sbg urin.
- Solut & obat terlarut dlm filtrat dpt ikut tereabsorpsi sec difusi pasif (asal memenuhi syarat gradien konsentrasi, koefisien partisi, derajat ionisasi dan bobot molekul )
- Glukosa dlm filtrat tereabsorpsi di tubular dgn *carier*
- Obat yg sangat lipofilik tereabsorpsi → ekskresi sangat lambat
- **Pe↑ aliran urin** (dgn asupan cairan atau dgn diuretik → me↓ waktu utk reabsorpsi. → me↑ ekskresi barbital
- pH urin = 4,5-7,0. **Perubahan pH urin → mempengaruhi reabsorpsi pasif & ekskresi obat**
- **pH urine bisa dipengaruhi obat / makanan-minuman**
- Pengasaman urin → me↑ reabsorpsi asam lemah (ex. salisilat) → menunda ekskresi.
- Pembasaan urin → me↑ ekskresi asam lemah, dan sebaliknya.
- Contoh: pada pasien keracunan barbital (asam lemah) → pembasaan urin dg natrium bikarbonat.

# ACTIVE TUBULAR SECRETION

- 90% darah (tms obat yg terlarut bersamanya) yg tdk bisa melalui filtrasi akan mencapai kapiler peritubular.
- obat akan ditransfer ke lumen tubular dengan sistem *carrier* yg relatif nonselektif → mentransport molekul melawan gradien konsentrasi → active transport
- ada 2 sistem sekresi renal aktif:

1. Sekresi asam organik alami (ex. asam urat)

mentransport obat2 asam seperti penisilin, indometasi dan glukuronida

2. Sekresikan basa organik alami (kolin atau histamin)

mentransport obat2 basa spt morfin, prokain & senyawa amonium kwarterner.

# ACTIVE TUBULAR SECRETION

- Sistem transport ini dapat jenuh atau saling berkompetisi → dapat terjadi interaksi obat
- Contoh: utk me↓ ekskresi penisilin (shg memperpanjang durasi) → Penisilin diberikan bersama probenesid (asam organik lemah yg dapat berkompetisi untuk sistem transport aktif di tubulus).
- Co-administrasi kuinidin menurunkan klirens ginjal digoxin shg meningkatkan kadar serum digoxin
- Ikatan protein plasma tidak membatasi sekresi tubular aktif, karena afinitas obat lebih tinggi terhadap carrier dibanding thd protein plasma.
- Sekresi tubular merupakan mekanisme paling efektif untuk eliminasi obat via ginjal.
- Contoh: penisilin, walaupun 80% terikat protein shg tidak terekskresi oleh filtrasi glomerulus, tapi hampir sempurna dikeluarkan dari darah saat melewati ginjal karena sekresi tubular yg efisien

# Contoh Obat / metabolitnya yg disekresi di Tubulus

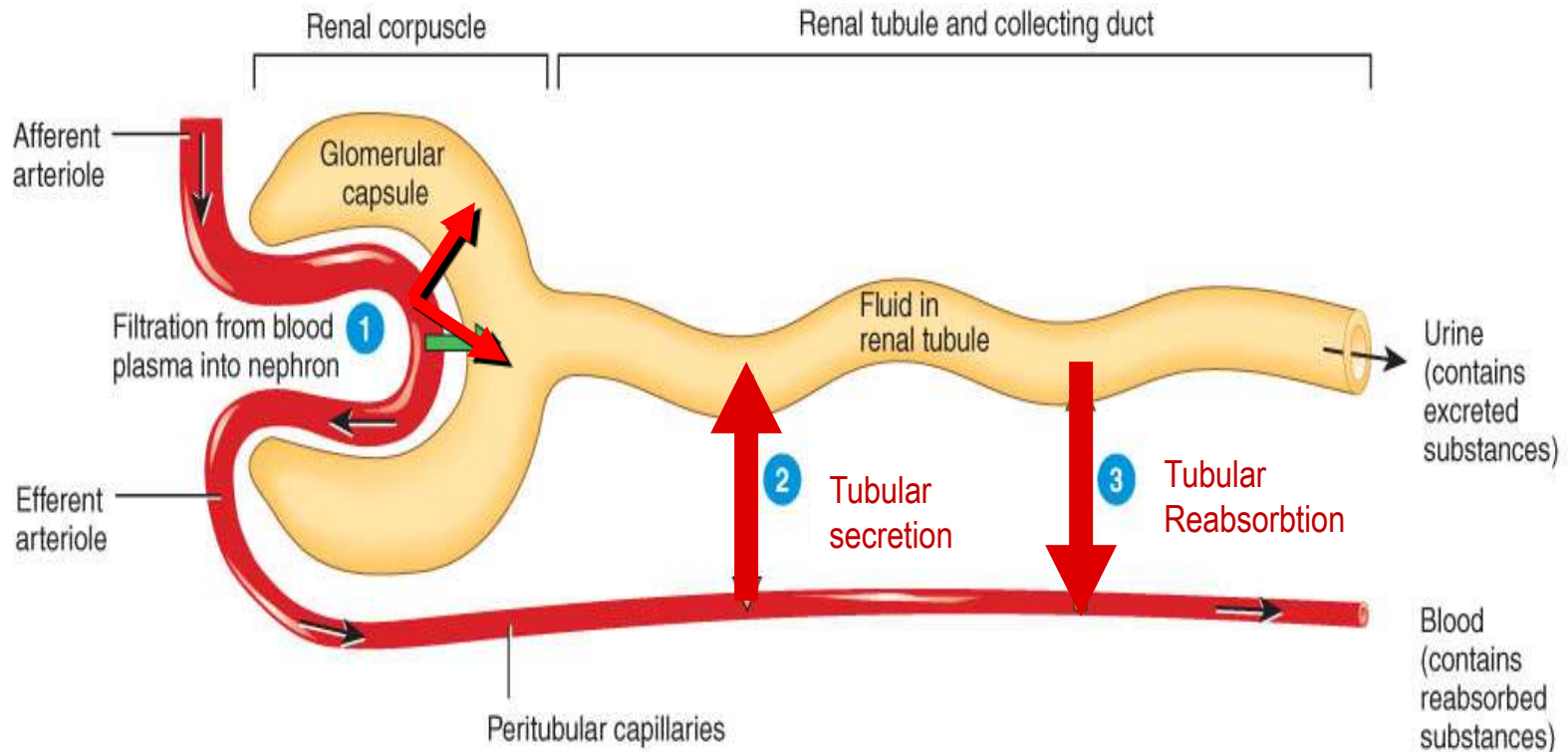
## ACIDS

- Penicillin
- As. salisilat
- Klorothiazid
- Probenesid
- Konjugat as glukoronat
- Konjugat as sulfonat

## BASES

- Pseudoefedrin
- Trimethoprim
- Lamivudin
- Derivat guanidin
- Tolazolin
- Kuinin

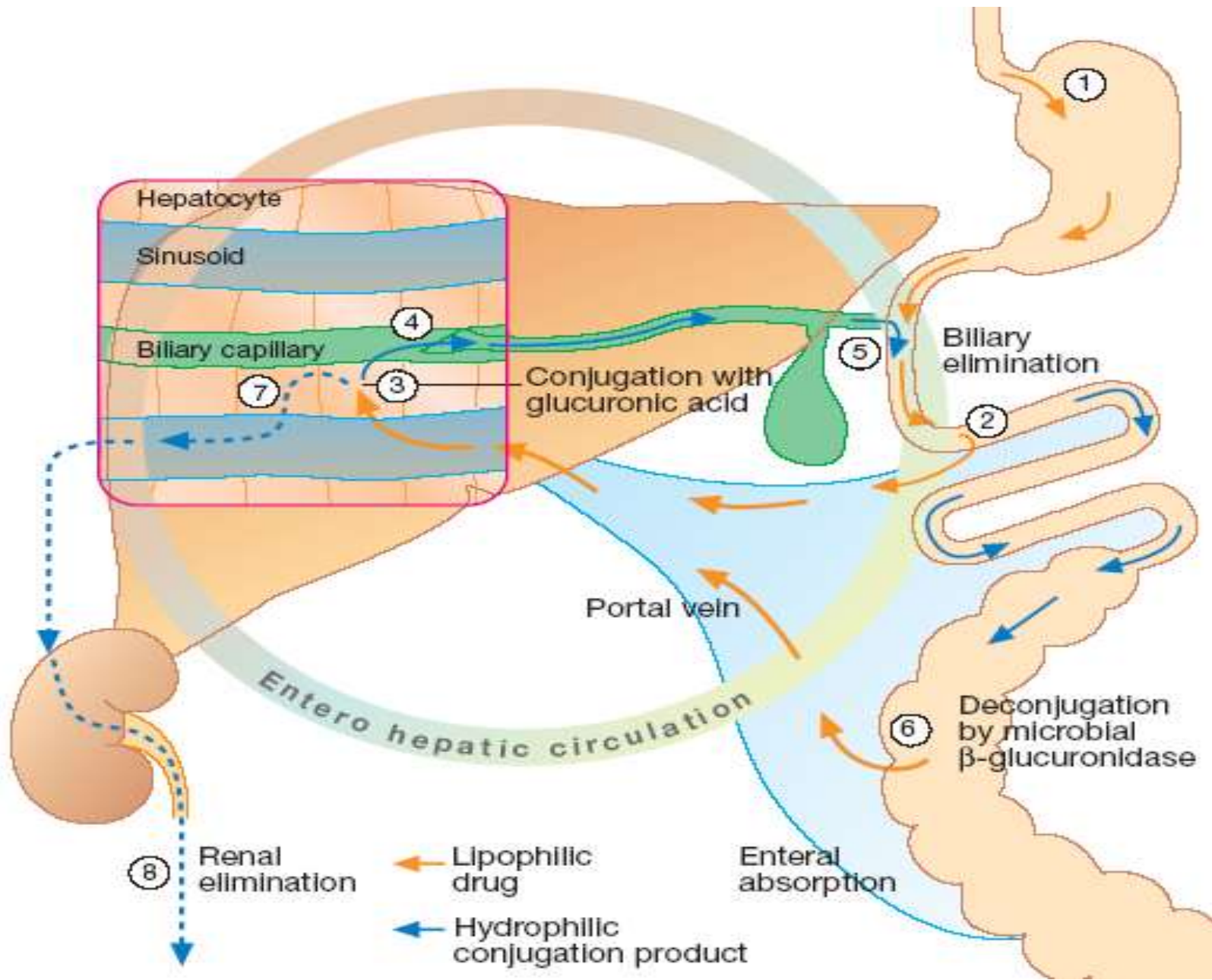
# Overview of Renal Physiology



- Glomerular filtration of plasma
- Tubular reabsorption
- Tubular secretion

# Ekskresi bilier

- Hati : organ ekskresi , berperan dlm pembent cairan empedu yg dialirkan ke usus & kmd dibuang bersama feses.
- Sel-sel hepatosit mensekresi ±1L cairan empedu/hari, terdiri dari: air, ion, garam empedu (penting untuk absorpsi lipid), kolesterol & pigmen empedu.
- Beberapa obat secara aktif disekresi ke dlm empedu & kmd ke GIT (umumnya dgn ukuran 400-500Da)
- Spy dpt diekskresi via empedu, dibutuhkan gugus polar yg kuat.
- Byk obat diekskresikan via empedu dlm bentuk metabolitnya (t.u konjugat glukoronida)
- Obat (atau metabolitnya) yg masuk ke GIT via empedu bisa diekskresikan via feses, tetapi bisa juga direabsorpsi kembali → SIKLUS ENTEROHEPATIK → **Enterohepatic circulation as reservoir**



Hepatocyte

Sinusoid

Biliary capillary

Conjugation with glucuronic acid

Biliary elimination

Portal vein

Entero hepatic circulation

Deconjugation by microbial  $\beta$ -glucuronidase

Renal elimination

Lipophilic drug

Enteral absorption

Hydrophilic conjugation product



# Enterohepatic circulation as drug reservoir

- Bbrp obat diekskresi lewat sist billiari (kand empedu) ke usus dlm bentuk aktif atau sbg konjugat glukoronid →
  - bent aktif → direabsorbsi lagi msk sirkulasi
  - konjugat → hidrolisa o/ enzim bakteri usus → *parent drug* (free drug) → direabsorbsi lg
- Ex: kloramfenikol & steroid → mengalami siklus bilier ekstensif, sebelum akhirnya dieksresi via urin

# Terima Kasih



by Fath's @ September 2015