

EDITOR

Prof. Dr. Ruslin. M.Si

Dr. apt. Asriullah Jabbar, S.Si., M.PH



FARMAKOKINETIKA

Salman | Firawati | Deni setiawan | Nuradi | Muzayyidah | Samsidar Usman
Rima Parwati Sari | Linggom Kurniaty | Rani Ardiani | Girly Risma Firsty
Deniyati | Fika Nuzul Ramadhani | Monik Krisnawati | Nidaul hasanah
Rozi Abdullah | Rahmadhani Tyas Angganawati

FARMAKOKINETIKA

Buku **FARMAKOKINETIKA** ini terdiri dari 16 Bab yang menjelaskan secara terstruktur hal-hal yang terkait:

Bab 1 Dasar-Dasar Ilmu Farmakokinetik

Bab 2 Fase Biofarmasetika, Farmakodinamik dan Farmakokinetik

Bab 3 Parameter Farmakokinetik. Volume Distribusi

Bab 4 Membran Biologis dan Mekanisme Absorpsi

Bab 5 Absorpsi Obat dalam Tubuh

Bab 6 Distribusi Obat dalam Tubuh

Bab 7 Metabolisme Obat dalam Tubuh

Bab 8 Ekskresi Obat dalam Tubuh

Bab 9 Model Kompartemen dan Kinetika Obat

Bab 10 Regimen Dosis Baru pada Berbagai Rute Pemberian Obat

Bab 11 Farmakokinetika Non Linear

Bab 12 Reaksi Orde Nol dan Reaksi Orde Satu

Bab 13 Regimen Dosis dan Faktor yang Mempengaruhinya

Bab 14 Profil Farmakokinetik Berdasarkan Rute Pemberian Obat

Bab 15 Menghitung Perubahan Dosis Sesuai Rute

Bab 16. Penyesuaian Dosis pada Pasien dengan Kondisi Khusus

FARMAKOKINETIKA

Salman, S.Si., M. Farm
apt. Firawati, S.Si., M.Si
Deni setiawan, M.Clin.Pharm
Nuradi, S.Si., M.Kes
apt. Muzayyidah, S.Farm., M.Si
Samsidar Usman S.Farm., M.Kes
Prof. Dr. Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO
dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK
apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si
Girly Risma Firsty, S.Farm., M.Farm
Deniyati S.Farm., M.Si
apt. Fika Nuzul Ramadhani, M.Sc
apt. Monik Krisnawati, M. Sc
apt. Nidaul hasanah, M. Clin. Pharm.
dr.Rozi Abdullah, MARS, Sp.FK
apt. Rahmadhani Tyas Angganawati, M.Farm.Klin



eureka
media aksara

PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

FARMAKOKINETIKA

Penulis : Salman, S.Si., M. Farm | apt. Firawati, S.Si., M.Si
Deni setiawan, M.Clin.Pharm | Nuradi, S.Si.,
M.Kes | apt. Muzayyidah, S.Farm., M.Si |
Samsidar Usman S.Farm., M.Kes | Prof. Dr.
Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO | dr.
Linggom Kurniaty, Sp.FK | apt. Rani Ardiani,
S.Farm., M.Si | Girly Risma Firsty, S.Farm.,
M.Farm | Deniyati S.Farm., M.Si | apt. Fika
Nuzul Ramadhani, M.Sc | apt. Monik
Krisnawati, M. Sc | apt. Nidaul hasanah, M.
Clin. Pharm. | dr.Rozi Abdullah, MARS, Sp.FK |
apt. Rahmadhani Tyas Angganawati,
M.Farm.Klin

Editor : Prof. Dr. Ruslin. M.Si
Dr. apt. Asriullah Jabbar, S.Si., M.PH

Desain Sampul : Ardyan Arya Hayuwaskita

Tata Letak : Eva Nur Safitri

ISBN : 978-623-120-432-5

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, MARET 2024**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2024

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh
isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun,
termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman
lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Dengan penuh kerendahan hati, buku ini dibuka dengan rasa syukur kepada Allah Swt, sumber segala ilmu dan kebijaksanaan. Segala puji dan syukur kami panjatkan atas nikmat-Nya yang tiada terhingga. Di dalam keberagaman kehidupan, obat-obatan telah menjadi kunci penting dalam menjaga kesehatan dan meningkatkan kualitas hidup manusia. Namun, bagaimana obat bekerja di dalam tubuh, seberapa efisien mereka beredar, dan bagaimana tubuh kita mengolahnya menjadi pertanyaan-pertanyaan yang memerlukan jawaban mendalam. Inilah mengapa farmakokinetika, ilmu yang mempelajari perjalanan obat dalam tubuh manusia, menjadi esensial untuk dipahami.

Buku ini, "Farmakokinetika" hadir untuk mengajak pembaca dalam perjalanan eksplorasi yang mendalam terkait dengan bagaimana obat masuk, bergerak, dan akhirnya dikeluarkan oleh tubuh kita. Dari konsep dasar hingga aplikasi praktis, pembaca akan dihadapkan pada wawasan yang diperlukan untuk memahami bagaimana obat berinteraksi dengan sistem tubuh manusia.

Buku ini terdiri dari 16 Bab yang menjelaskan secara terstruktur hal-hal yang terkait:

- Bab 1 Dasar-Dasar Ilmu Farmakokinetik
- Bab 2 Fase Biofarmasetika, Farmakodinamik dan Farmakokinetik
- Bab 3 Parameter Farmakokinetik. Volume Distribusi
- Bab 4 Membran Biologis dan Mekanisme Absorpsi
- Bab 5 Absorpsi Obat dalam Tubuh
- Bab 6 Distribusi Obat dalam Tubuh
- Bab 7 Metabolisme Obat dalam Tubuh
- Bab 8 Ekskresi Obat dalam Tubuh
- Bab 9 Model Kompartemen dan Kinetika Obat
- Bab 10 Regimen Dosis Baru pada Berbagai Rute Pemberian Obat
- Bab 11 Farmakokinetika Non Linear
- Bab 12 Reaksi Orde Nol dan Reaksi Orde Satu
- Bab 13 Regimen Dosis dan Faktor yang Mempengaruhinya
- Bab 14 Profil Farmakokinetik Berdasarkan Rute Pemberian Obat
- Bab 15 Menghitung Perubahan Dosis Sesuai Rute

Bab 16. Penyesuaian Dosis pada Pasien dengan Kondisi Khusus

Farmakokinetika merupakan cabang ilmu farmakologi yang memusatkan perhatian pada bagaimana tubuh manusia berinteraksi dengan obat, mulai dari saat obat masuk ke dalam tubuh hingga dikeluarkan melalui berbagai proses metabolik dan eliminasi. Pengetahuan mendalam tentang farmakokinetika sangat penting dalam merancang dosis obat yang tepat, memahami potensi efek samping, dan mengoptimalkan manfaat terapeutik.

Dalam buku ini, kita akan menelusuri konsep-konsep dasar farmakokinetika, termasuk absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat. Pembahasan akan dilengkapi dengan contoh kasus nyata, studi penelitian terbaru, dan aplikasi praktis untuk memberikan pemahaman yang komprehensif kepada pembaca.

Semoga buku ini menjadi panduan yang memikat dan bermanfaat bagi para mahasiswa, profesional kesehatan, serta siapa saja yang tertarik untuk mengeksplorasi dunia farmakokinetika. Selamat membaca, dan mari kita bersama-sama menyusuri rahasia perjalanan obat di dalam tubuh manusia!

Penulis menyadari bahwa terdapat banyak kekurangan dalam penulisan buku ini maka itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca demi kesempurnaan edisi berikutnya.

Terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan dalam perjalanan pembuatan buku ini.

Medan, 15 Februari 2024,

Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
BAB 1 DASAR-DASAR ILMU FARMAKOKINETIK	1
A. Pendahuluan	1
B. Pengertian Farmakokinetik	2
C. Fase Farmakokinetik	7
D. Model Farmakokinetik	11
E. Konsep Kompartemen Dalam Farmakokinetik	12
F. Orde dari Proses ADME	19
G. Konsep matematika dalam Farmakokinetik.....	20
H. Penerapan Prinsip Farmakokinetik dalam Bidang Biomedis	25
DAFTAR PUSTAKA.....	29
BAB 2 FASE BIOFARMASETIKA, FARMAKOKINETIKA, DAN FARMAKODINAMIKA	31
A. Pendahuluan	31
B. Fase Biofarmasetika.....	31
C. Fase Farmakokinetika	35
D. Fase Farmakodinamika.....	39
DAFTAR PUSTAKA.....	41
BAB 3 VOLUME DISTRIBUSI.....	42
A. Pendahuluan	42
B. Waktu Paruh Dan Volume Distribusi.....	45
C. Ciri Obat yang Mempengaruhi Volume Distribusi	46
D. Dosis Muatan (Loading dose) Suatu Obat	49
E. Faktor Yang Mempengaruhi Akurasi Prediksi Kondisi Tunak (Vss)	50
DAFTAR PUSTAKA.....	53
BAB 4 MEMBRAN BIOLOGI DAN MEKANISME ABSORPSI.....	54
A. Pendahuluan	54
B. Protein pada Membran Biologis.....	59
C. Tipe Protein Membran.....	62

D. Lipid pada membran biologis	63
E. Kaitan antara membran biologis dan lipid	65
F. Mekanisme Absorpsi	66
G. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Absorpsi	67
DAFTAR PUSTAKA	69
BAB 5 ABSORPSI OBAT DALAM TUBUH	70
A. Pendahuluan.....	70
B. Absorpsi Obat Rute Oral.....	71
C. Absorpsi Obat Rute Subkutan dan Intramuskular	74
D. Absorpsi Obat Rute Trans Mukosa	75
E. Absorpsi Obat Rute Nasal	76
F. Absorpsi Obat Rute Transdermal	76
G. Absorpsi Obat Rute Inhalasi.....	77
H. Absorpsi Obat Rute Rektal	78
I. Pengaruh Penyakit Terhadap Absorpsi Obat.....	79
DAFTAR PUSTAKA	81
BAB 6 DISTRIBUSI OBAT DALAM TUBUH.....	82
A. Pendahuluan.....	82
B. Distribusi Obat Ke Jaringan.....	83
C. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Proses Distribusi	84
D. Volume Distribusi Obat	85
E. Model Distribusi Tunggal vs Multi-kompartemen	86
F. Waktu Paruh dalam Volume Distribusi	88
G. Ciri- Ciri Obat Yang Mempengaruhi Volume Distribusi	89
DAFTAR PUSTAKA	92
BAB 7 METABOLISME OBAT DALAM TUBUH.....	93
A. Pendahuluan.....	93
B. Metabolisme Lintas Pertama	95
C. Reaksi Fase I.....	96
D. Reaksi Fase II	98
E. Faktor-faktor yang mempengaruhi Metabolisme Obat.....	100
DAFTAR PUSTAKA	104

BAB 8	EKSKRRESI OBAT DALAM TUBUH.....	106
A.	Pendahuluan	106
B.	Ginjal	106
C.	Paru-Paru.....	108
D.	Feces	108
E.	Empedu (bile).....	108
F.	Kulit.....	109
G.	Saliva	109
H.	Air Susu	109
I.	Tingkat eliminasi	109
J.	Eliminasi obat biologis.....	112
K.	Interaksi obat pada proses ekskresi	113
L.	Eliminasi obat yang tertunda.....	113
M.	Ekskresi obat selama kehamilan.....	113
N.	Janin.....	114
O.	Obat yang dapat mengganggu fungsi ekskresi organ ginjal.....	114
	DAFTAR PUSTAKA.....	116
BAB 9	MODEL KOMPARTEMEN DAN KINETIKA OBAT ..	117
A.	Pendahuluan	117
B.	Model Kompartemen.....	119
C.	Model Terbuka Satu Kompartemen	123
D.	Model Terbuka Dua Kompartemen.....	130
	DAFTAR PUSTAKA.....	137
BAB 10	REGIMEN DOSIS BARU PADA BERBAGAI RUTE PEMBERIAN OBAT	138
A.	Pendahuluan	138
B.	Konsep Regimen Dosis	139
C.	Rute Pemberian Obat.....	139
D.	Permulaan Kerja Obat (Onset).....	147
	DAFTAR PUSTAKA.....	149
BAB 11	FARMAKOKINETIKA NON LINEAR	151
A.	Pendahuluan	151
B.	Jenis-Jenis Ligan.....	154
C.	Model Distribusi Jenuh Diperlambat Ke Dalam Sistem Reseptor Dan Degradasi Linier (Model B).....	156

D. Model Degradasi Jenuh Diperlambat (Model C).....	157
E. Integrasi RME Ke Dalam Model PK Kompartemen...	158
F. PK Nonlinier Yang Disebabkan Oleh RME	159
G. Sistem EGFR Dengan Ligan Endogen/Fisiologis.....	160
H. Sistem EGFR Dengan Ligan Protein Eksogen/Terapeutik.....	161
I. Penyebab Potensial Farmakokinetik Non Linear	161
BAB 12 REAKSI ORDE NOL DAN REAKSI ORDE SATU	166
A. Pendahuluan.....	166
B. Reaksi Orde Nol	167
C. Reaksi Orde Satu	172
DAFTAR PUSTAKA	178
BAB 13 REGIMEN DOSIS DAN FAKTOR YANG MEMPENGARUHI	179
A. Pendahuluan.....	179
B. Regimen Dosis	180
C. Dosis dan Skema Penakaran.....	183
D. Interval Dosis	184
E. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Regimen Dosis..	185
F. Penutup	192
DAFTAR PUSTAKA	193
BAB 14 PROFIL FARMAKOKINETIK BERDASARKAN RUTE PEMBERIAN OBAT.....	194
A. Pendahuluan.....	194
B. Enteral.....	194
C. Parenteral	204
D. Lain-lain.....	206
E. Vaginal.....	208
F. Transdermal.....	208
G. Intraoseus	209
H. Okular	209
DAFTAR PUSTAKA	211
BAB 15 MENGHITUNG PERUBAHAN DOSIS SESUAI RUTE.....	213
A. Pendahuluan.....	213
B. Pembagian Rute Administrasi Obat.....	214

C. Pentingnya Pemilihan Rute Administrasi dalam Terapi	215
D. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Perubahan Dosis Antara Rute Pemberian yang Berbeda	218
E. Prinsip Menghitung Perubahan Dosis Sesuai Rute Rute	220
F. Pengaruh Rute Administrasi terhadap Efikasi dan Keamanan Obat	222
G. Contoh Perhitungan Perubahan Dosis Sesuai Rute....	223
DAFTAR PUSTAKA.....	226
BAB 16 MENGHITUNG PERUBAHAN DOSIS SESUAI RUTE	227
A. Pendahuluan	227
B. Penyesuaian Dosis Obat Pada Pasien Pediatri	227
C. Penyesuaian Dosis Obat Pada Pasien Geriatri	230
D. Penyesuaian Dosis Pada Pasien Dengan Disfungsi Organ	233
DAFTAR PUSTAKA.....	236
BIODATA PENULIS	237

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1. Time line dari teori matematika farmakokinetik	22
Tabel 1. 2. Hirarki operasi aritmatika (urutan dari tinggi ke rendah).....	23
Tabel 1. 3. Eksponen dan logaritma umum	24
Tabel 2. 1. Obat yang bersifat lipofilik dan hidrofilik	90
Tabel 5. 1. Beberapa penyakit dan pengaruhnya terhadap absorpsi obat	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1.	Proses ADME dari obat dalam tubuh manusia	6
Gambar 1. 2.	Ekskresi aspirin dan metabolitnya melalui ginjal. Km, laju metabolisme konstan.....	9
Gambar 1. 3.	(A) adalah diagram skematis yang menyoroti bahwa pergerakan obat antar kompartemen dalam tubuh tidak sama dengan pembersihan, meskipun dapat mengakibatkan obat keluar dari kompartemen target utama seiring berjalannya waktu (contohnya, otak sebagai kompartemen yang seimbang dengan cepat dapat kehilangan obat ke bagian tubuh lainnya). Pembersihan sebenarnya terjadi hanya ketika obat dikeluarkan dari tubuh. (B) Pemberian dosis oral menghasilkan jumlah obat yang terserap dan hilang seiring waktu. Luas di bawah kurva adalah ukuran total penyerapan obat; ketika nilai ini dibagi dengan dosis yang diberikan, akan diperoleh ukuran klirens (volume cairan yang dihilangkan dari obat per satuan waktu)	10
Gambar 1. 4.	Prinsip difusi pasif dan hubungan antara kecepatan transfer dan dosis obat yang diberikan..	11
Gambar 1. 5.	Plot khas (semilogaritmik) konsentrasi plasma (Cp) versus waktu setelah pemberian dosis bolus intravena dari obat yang didistribusikan dengan cepat ke dalam tubuh	15
Gambar 1. 6.	Plot semilogaritmik khas konsentrasi plasma (Cp) versus waktu setelah pemberian dosis bolus intravena dari obat yang didistribusikan secara perlahan ke dalam tubuh.....	16
Gambar 1. 7.	Plot semilogaritmik khas konsentrasi plasma (Cp) versus waktu setelah pemberian dosis obat ekstrasvaskular yang didistribusikan dengan cepat ke dalam tubuh	18
Gambar 1. 8.	Plot semilogaritmik konsentrasi plasma (Cp) versus waktu setelah pemberian dosis obat	

ekstravaskuler yang didistribusikan secara perlahan ke dalam tubuh	19
Gambar 1. 9. Proses perubahan (zero order)	20
Gambar 1. 10. Proses perubahan (first order)	20
Gambar 2. 1. Proses obat saat berada di dalam tubuh.....	35
Gambar 2. 2. Nasib obat di dalam tubuh.....	40
Gambar 3. 1. Penentuan distribusi obat.....	48
Gambar 3. 2. Prinsip partisi obat antara ruang vaskular (plasma) dan ruang non-vaskular (jaringan), dan pembentukan model volume minimal distribusi.....	49
Gambar 7. 1. Ilustrasi proses metabolisme obat	95
Gambar 7. 2. Ilustrasi metabolisme lintas pertama pada pemberian oral	96
Gambar 8. 1. Penurunan konsentrasi obat	110
Gambar 8. 2. Kurva eskponensial konsentrasi obat dalam plasma setelah pemberian oral dan IV first order kinetic	111
Gambar 9. 1. Model Satu Kompartemen	121
Gambar 9. 2. Model Dua Kompartemen	122
Gambar 9. 3. Model Tiga Kompartemen	123
Gambar 9. 4. Model terbuka satu kompartemen.....	124
Gambar 9. 5. Kurva waktu konsentrasi plasma setelah Infus IV	128
Gambar 9. 6. Fase absorpsi dan eliminasi dari profil konsentrasi-waktu plasma yang diperoleh setelah pemberian dosis tunggal obat ekstravaskular.....	129
Gambar 9. 7. Model terbuka dua kompartemen	132
Gambar 9. 8. Perubahan konsentrasi obat di kompartemen sentral (plasma) dan perifer setelah pemberian bolus iv obat yang sesuai dengan model dua kompartemen.	134
Gambar 11. 1. Representasi Skematis Dari Model Rinci Endositosis Yang Dimediasi Reseptor.....	155
Gambar 11. 2. Model Endositosis Yang Dimediasi Reseptor Dengan Resolusi Berbeda: Model Terperinci (Model A), Model Tereduksi Dari Distribusi Jenuh Ke Dalam Sistem Reseptor Dengan Degradasi Linier (Model B), Dan Model Tereduksi Dari Degradasi Jenuh (Model C)	157

Gambar 11. 3. Dua Model Dua Kompartemen Linier Dengan Jarak Bebas Dari Kompartemen Pusat Dan RME Berdasarkan Model B (Kiri) Dan Model C (Kanan) Di Kompartemen Peripheral	159
Gambar 12. 1. Laju vs. waktu (A) dan Konsentrasi vs. waktu untuk reaksi orde nol.	169
Gambar 12. 2. (A) Konsentrasi vs. waktu reaksi orde nol. (B) Konsentrasi vs. waktu reaksi katalis orde nol.	170
Gambar 12. 3. Laju vs. waktu reaksi orde nol.	171
Gambar 12. 4. Profil peluruhan reaksi orde pertama dengan konstanta laju besar dan kecil	174
Gambar 12. 5. $\ln[A]$ terhadap waktu untuk reaksi orde pertama menghasilkan garis lurus dengan kemiringan garis sama dengan $-k$	175
Gambar 12. 6. Waktu Paruh Ditunjukkan Secara Grafis Untuk reaksi orde pertama.....	176
Gambar 13. 1. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Regimen Dosis	191
Gambar 14. 1. Rute Pemberian Obat	195
Gambar 14. 2. Kurva konsentrasi plasma vs waktu untuk obat dosis oral tunggal.....	199
Gambar 14. 3. Skema Absorpsi Obat Pada Saluran Pencernaan ..	200
Gambar 14. 4. Berbagai rute mukosa oral yang melewati metabolisme lintas pertama di hati	202
Gambar 14. 5. Kurva waktu konsentrasi plasma selama infus obat yang diberikan dengan kecepatan konstan ...	205
Gambar 14. 6. Konsentrasi plasma sefotaksim setelah pemberian intraosseous (IO) dan intravena (IV) ...	209



FARMAKOKINETIKA

Salman, S.Si., M. Farm
apt. Firawati, S.Si., M.Si
Deni setiawan, M.Clin.Pharm
Nuradi, S.Si., M.Kes
apt. Muzayyidah, S.Farm., M.Si
Samsidar Usman S.Farm., M.Kes
Prof. Dr. Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO
dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK
apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si
Girly Risma Firsty, S.Farm., M.Farm
Deniyati S.Farm., M.Si
apt. Fika Nuzul Ramadhani, M.Sc
apt. Monik Krisnawati, M. Sc
apt. Nidaul hasanah, M. Clin. Pharm.
dr.Rozi Abdullah, MARS, Sp.FK
apt. Rahmadhani Tyas Angganawati, M.Farm.Klin



BAB

1

DASAR-DASAR ILMU FARMAKOKINETIK

Salman, S.Si, M.Farm.

A. Pendahuluan

Dalam dunia farmasi dan kedokteran, pemahaman terhadap farmakokinetik menjadi landasan yang sangat penting dalam pengembangan obat, pemilihan dosis yang tepat, serta pemahaman terhadap efek dan interaksi obat dalam tubuh manusia. Bab ini akan membahas secara mendalam mengenai konsep dasar ilmu farmakokinetik, yang meliputi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) obat dalam tubuh manusia.

Pemahaman terhadap farmakokinetik memungkinkan kita untuk memprediksi bagaimana obat akan berperilaku dalam tubuh manusia, termasuk bagaimana obat diserap oleh tubuh, bagaimana obat didistribusikan ke berbagai jaringan dan organ, bagaimana obat diubah menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan, dan bagaimana obat akhirnya dikeluarkan dari tubuh.

Melalui pembahasan dalam bab ini, diharapkan pembaca akan memperoleh pemahaman yang lebih mendalam mengenai prinsip dasar ilmu farmakokinetik dan bagaimana hal ini dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan penggunaan obat. Dengan pemahaman yang kuat mengenai farmakokinetik, kita dapat mengoptimalkan penggunaan obat dalam praktik klinis serta meningkatkan manfaat terapeutik sambil meminimalkan risiko efek samping yang tidak diinginkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Arivazhahan, A. (2019) 'Principles and modes of drug administration', *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action*, pp. 69–79.
- DellaVolpe, J. (2024) '21 - Pharmacokinetics', in DellaVolpe, J. B. T.-T. E. B. (First E. (ed.). New Delhi: Elsevier, pp. 217–226. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-11198-3.00021-3>.
- Hao, H., Zheng, X. and Wang, G. (2014) 'Insights into drug discovery from natural medicines using reverse pharmacokinetics', *Trends in pharmacological sciences*, 35(4), pp. 168–177.
- Hardy, L. (2003) 'Drug Absorption, Distribution, and Elimination', *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, p. 633.
- Hedaya, M. A. (2023) *Basic Pharmacokinetics*. Routledge. Available at: <https://books.google.co.id/books?id=58qqzwEACAAJ>.
- Jenkins, A. J. (2008) 'Pharmacokinetics: basic concepts and models', in *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of abused drugs*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 1–14.
- Kenakin, T. P. (2018) *A pharmacology primer: techniques for more effective and strategic drug discovery*. Academic Press.
- Kok-Yong, S., Lawrence, L. and Ahmed, T. (2015) 'Drug distribution and drug elimination', *Basic pharmacokinetic concepts and some clinical applications*, pp. 99–116.
- Moda, T. L. *et al.* (2008) 'PK/DB: database for pharmacokinetic properties and predictive in silico ADME models', *Bioinformatics*, 24(19), pp. 2270–2271.
- Pelin, M. *et al.* (2012) 'The cytotoxic effect of palytoxin on Caco-2 cells hinders their use for in vitro absorption studies', *Food and chemical toxicology*, 50(2), pp. 206–211.
- Routes, A. E. (2019) 'Drug absorption, distribution and elimination Pharmacokinetics'.
- Sunil, S., Jambhekar, B. and Philip, J. (2022) *Basic pharmacokinetics*. Pharmaceutical Press.

- Turfus, S. C. *et al.* (2017) 'Chapter 25 - Pharmacokinetics', in Badal, S. and Delgoda, R. B. T.-P. (eds). Boston: Academic Press, pp. 495–512. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00025-1>.
- Weber, W. (2008) *Pharmacogenetics*. Oxford University Press.

BAB

2

FASE BIOFARMASETIKA, FARMAKOKINETIKA, DAN FARMAKODINAMIKA

apt. Firawati, S.SI.,M.Si.

A. Pendahuluan

Bidang biofarmasi mempelajari bagaimana formulasi obat mempengaruhi manfaat terapeutiknya. Efektivitas suatu obat tidak hanya bergantung pada efek farmakologisnya tapi juga pada cara pemberian. Yang paling penting adalah padan pertimbangan formulasinya. Farmasetika dan biofarmasi tergabung menjadi biofarmasetika.

B. Fase Biofarmasetika

Untuk menyelidiki proses biotransformasi secara valid dan efektif, sejumlah penelitian diciptakan. Menurut Siddiqui (2017), proses biofarmasi merupakan metode penghantaran obat yang mempengaruhi bioavailabilitas obat dalam sirkulasi sistemik.

Bidang biofarmasi menyelidiki hubungan antara bioavailabilitas suatu obat dan ciri fisika kimia dalam formulasi terapeutika. Kecepatan dan volume zat aktif yang memasuki sirkulasi sistemik ditentukan oleh bioavailabilitasnya. Untuk mencapai hasil terbaik dalam keadaan klinis tertentu, biofarmasi bekerja untuk mengontrol seberapa cepat obat dilepaskan ke dalam aliran darah.

Ciri fisik dan fisiologis tempat absorpsi serta ciri fisika kimia produk obat mempengaruhi absorpsi sistemik suatu obat dari lokasi ekstrasvaskular. Dengan menciptakan produk farmasi dengan tujuan pengobatan tertentu, biofarmasi digunakan untuk mengatur faktor-faktor tersebut. Bioavailabilitas zat aktif

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C (1985) *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*. Fourth Edition. New York : Lea and Febiger.
- Mould, D.R. and Upton, R.N (2012) *Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model Based Drug Development*. CPT : Pharmacometrics and System Pharmacology.
- Nila, A. dan Halim, M (2013) *Dasar-Dasar Farmakologi 2*. Jakarta : Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan.
- Sera, L.C and Andrew, B.C.Yu (2012) *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Changes Associated with Aging and Implications of Drug Therapy*. Clinics in Geriatric Medicines.
- Shargel, L and Andrew, B.C.Yu (2005) *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 2nd Editions*. United States of America: McGraw Hill.
- Shargel, L., Andrew, B.C.Yu, and Pong, W.S (2012) *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 6th Editions*. United States of America: McGraw Hill.
- Siddiqui, M.R., Al Othman, Z.A and Rahma, R (2017) *Analytical Techniques in Pharmaceutical Analysis a Review*. Arabian Journal of Chemistry S1409-21.

BAB 3 | VOLUME DISTRIBUSI

apt. Deni Setiawan, M.Clin.Pharm

A. Pendahuluan

Distribusi obat adalah ketika obat ditransfer dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh. Beberapa faktor mempengaruhi distribusi obat dalam darah atau plasma, seperti aliran darah, permeabilitas kapiler, dan ikatan protein. Jumlah obat yang ada dalam tubuh dan seberapa jauh obat itu didistribusikan juga mempengaruhi konsentrasi obat dalam darah atau plasma. Farmakokinetik membahas bagaimana obat masuk ke dalam tubuh manusia melalui proses penyerapan, distribusi, dan eliminasi. Obat diserap ke dalam sirkulasi sistemik setelah diberikan dan kemudian tersebar di seluruh tubuh. Definisi "distribusi" mengacu pada pergerakan obat antara bagian intravaskular tubuh (misalnya, darah atau plasma) dan bagian ekstrasvaskular tubuh (misalnya, intraseluler dan ekstraseluler) (Mansoor dan Mahabadi, 2023).

Parameter farmakokinetik yang dikenal sebagai volume distribusi (V_d) adalah kecenderungan suatu obat untuk tetap berada dalam plasma atau didistribusikan kembali ke bagian jaringan lain. Volume distribusi adalah konstanta proporsionalitas yang menghubungkan jumlah total obat dalam tubuh dengan konsentrasi obat dalam plasma pada waktu tertentu. Dosis obat yang lebih tinggi diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma tertentu karena obat dengan V_d yang tinggi cenderung meninggalkan plasma dan masuk ke area ekstrasvaskular tubuh. Obat dengan V_d rendah cenderung

DAFTAR PUSTAKA

- Holford N, Yim DS. Volume of Distribution. *Transl Clin Pharmacol*. 2016;24(2):74.
- Holt K, Nagar S, Korzekwa K. Methods to Predict Volume of Distribution. *Curr Pharmacol Rep*. Oktober 2019;5(5):391–9.
- Mansoor A, Mahabadi N. Volume Distribusi. Universitas Arizona: Penerbitan StatPearls; 2023.
- Savva M. On the Origin of the Apparent Volume of Distribution and Its Significance in Pharmacokinetics. *JBM*. 2022;10(01):78–98.
- Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Volumes of distribution. *Vet Pharm & Therapeutics*. Desember 2004;27(6):441–53.

BAB 4 | MEMBRAN BIOLOGI DAN MEKANISME ABSORPSI

Nuradi, S.Si., M.Kes.

A. Pendahuluan

Membran biologis adalah struktur dinamis yang terdiri dari karbohidrat, protein, dan lipid. Membran biologis berfungsi sebagai penghalang selektif yang mengatur perpindahan zat masuk dan keluar sel. Membran biologis juga berperan dalam komunikasi antar sel dan transduksi sinyal.

Struktur membran biologis dapat dibagi menjadi dua lapisan, yaitu lapisan ganda lipid dan lapisan protein. Lapisan ganda lipid terdiri dari dua lapisan molekul lipid yang saling berhadapan. Molekul lipid yang menyusun membran biologis adalah fosfolipid, glikolipid, dan kolesterol.

Protein membran dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu protein integral dan protein perifer. Protein integral tertanam sepenuhnya dalam membran biologis, sedangkan protein perifer hanya terikat pada permukaan membran.

Membran biologis adalah struktur yang membatasi sel dari lingkungannya. Membran biologis terdiri dari dua lapisan lipid, dengan protein dan karbohidrat yang tertanam di dalamnya.

Membran biologis memiliki fungsi yang penting, termasuk:

1. Mengatur apa yang masuk dan keluar sel. Membran biologis bersifat semipermeabel, yang berarti hanya zat-zat tertentu yang dapat melewatinya. Zat-zat yang dapat melewati

DAFTAR PUSTAKA

- Hamong Suharsono (2022) *Membran Biologi: Struktur, Fungsi, dan Perannya dalam Absorpsi*, diterbitkan dalam Jurnal Kedokteran Hewan Universitas Udayana.
- Muhammad Ilyas (2020) *Pengaruh Struktur Lipid Membran terhadap Absorpsi Obat*, diterbitkan dalam Jurnal Farmasi Universitas Airlangga.
- Nurul Hidayah (2021) *Mekanisme Absorpsi Obat Melalui Membran Epitel Usus Halus*, diterbitkan dalam Jurnal Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang.
- Purwanti, E.,Y. (2019) *Mekanisme Absorpsi Nutrisi Melalui Membran Epitel Usus Halus*, diterbitkan dalam Jurnal Ilmu Gizi Universitas Sebelas Maret.

BAB 5

ABSORPSI OBAT DALAM TUBUH

apt. Muzayyidah, S. Farm., M. Si.

A. Pendahuluan

Obat biasanya diberikan bukan dalam bentuk bahan kimia murni, tetapi sebagai sediaan/produk akhir yang terdiri dari bahan obat aktif dan bahan (eksipien) terpilih. Obat-obatan dibuat untuk memberikan efek lokal atau sistemik. Jenis obat yang paling umum adalah cairan, tablet, kapsul, injeksi, suppositoria, transdermal, dan topikal seperti krim dan salep. Sifat produk obat ini merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi absorpsi sistemik selain sifat fisika-kimia obat dan anatomi-fisiologi tempat absorpsi (Shargel et al., 2012).

Absorpsi obat adalah komponen penting dari farmakokinetik dan farmakologi obat. Absorpsi merupakan proses pelepasan zat aktif dari obat menuju aliran darah. Untuk mengembangkan obat yang aman dan efektif, penting untuk memahami cara obat diabsorpsi. Rute pemberian obat memainkan peran penting dalam absorpsi obat. Obat dapat diberikan melalui berbagai jalur, seperti oral, intravena, subkutan, intramuskular, transdermal, inhalasi, dan rektal (Subramanian, 2023). Terlepas dari rute pemberiannya, obat harus berada dalam bentuk larutan agar dapat diabsorpsi. Dengan demikian, bentuk padat (seperti tablet) harus dapat hancur dan terdegradasi (Le, 2022).

Beberapa obat tidak boleh dikonsumsi secara oral karena mungkin tidak stabil dalam saluran cerna atau karena enzim pencernaan usus dapat merusaknya. Eritropoietin dan hormon

DAFTAR PUSTAKA

- Benet, L., Greither, A., Meister, W., 1976. Gastrointestinal absorption of drugs in patients with cardiac failure, in: *The Effect of Disease States on Drug Pharmacokinetics*. American Pharmaceutical Association, Washington DC.
- Burks, T.F., Galligan, J.J., Porreca, F., Barber, W.D., 1985. Regulation of gastric emptying. *Fed Proc* 44, 2897-901.
- Calvey, T.N., Williams, N.E., 2009. Drug Absorption, Distribution and Elimination, in: *Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists*. Wiley, pp. 1-22.
<https://doi.org/10.1002/9781405194853.ch1>
- Harper, D., Chandler, B., 2016. Splanchnic circulation. *BJA Educ* 16, 66-71. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv017>
- Le, J., 2022. Drug Absorption. MERCK MANUAL Professional Version.
- Purwanto, B.T., Siswandono, 2016. Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisika dengan Proses Absorpsi Obat, in: Siswandono (Ed.), *Kimia Medisinal 1*. Airlangga University Press, Surabaya, pp. 68-73.
- Rubinstein, A., Li. VHK, Robinson, J., 1988. Gastrointestinal-physiological variables affecting performance of oral sustained release dosage forms, in: *Oral Sustained Release Formulations: Design and Evaluation*. Pergamon, New York.
- Shargel, L., Wu, S., Yu, A.B.C., 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, 5th ed. Airlangga University Press, Surabaya.
- Subramanian, R., 2023. Drug absorption and metabolism: understanding the journey of medications inside the body. *Drug Development & Research* 3, 1-3.

BAB 6 | DISTRIBUSI OBAT DALAM TUBUH

Samsidar Usman.,S.Farm.,M.Kes

A. Pendahuluan

Obat atau senyawa yang bergerak melalui tubuh setelah pemberiannya disebut sebagai Farmakokinetik. Dalam hal ini melibatkan proses penyerapan obat, bioavailabilitas, pembersihan, dan distribusi.

Distribusi merupakan fase farmakokinetik setelah melewati fase biofarmasi, dalam fasa ini, Semua bentuk jenis obat yang tersaring ke dalam tubuh dan memasuki sistem sirkulasi lengkap atau sistem sirkulasi sistemik. Obat akan terdistribusi ke semua cairan dan jaringan yang ada dalam tubuh.

Setelah obat memasuki sirkulasi sistemik. Obat tersebut didistribusikan ke dalam jaringan. Distribusi umumnya tidak merata karena perbedaan perfusi darah, pengikatan jaringan (misalnya karena kandungan lipid). pH regional, dan permeabilitas membran sel. (Jennifer,2022)

Distribusi adalah perpindahan obat yang bersifat bolak-balik antara darah dan cairan ekstra pembuluh darah serta jaringan tubuh (misalnya jaringan lemak, otot, dan otak). Distribusi obat mengatur jumlah obat yang mencapai lokasi target dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya, sehingga dengan demikian memiliki peran penting dalam khasiat dan toksisitas obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd. Kakhar (2023) *Prinsip Distribusi Obat dalam Farmakokinetik* etflin.com/education/prinsip-distribusi-obat-dalam-farmakokinetik. Sulawesi Tengah: ETFLIN
- Angela (2023) *Farmakokinetika pada Geriatri*. RKZ Surabaya.com/farmakokinetika. Jawa Timur: RKZ Surabaya
- Asad Mansoor dan Navid Mahabadi (2023) *Volume of Distribution*, ncbi University of Arizona: StatPearls Publishing
- Leon Shargel (2012) *Biofarmasetika & Farmakokinetika Terapan Edisi Kelima*. Airlangga University Press.
- Jennifer Le (2022) *Drug Distribution to Tissues* University of California San Diego: MSD.manuals/DrugDistributiontoTissue. MSD Manuals
- [https://en.wikipedia.org/wiki/Distribution_\(Pharmacology\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Distribution_(Pharmacology))

BAB 7 | METABOLISME OBAT DALAM TUBUH

Prof. Dr. Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO

A. Pendahuluan

Kebanyakan obat mengalami perubahan kimia oleh berbagai proses di dalam tubuh untuk menghasilkan senyawa yang lebih mudah dikeluarkan dari tubuh. Perubahan kimia ini terjadi terutama di hati dan dikenal sebagai biotransformasi atau metabolisme obat. Perubahan kimia yang dialami obat saat proses metabolisme harus dipahami agar dapat merencanakan intervensi farmakologis terhadap pasien (Susa, Hussain and Preuss, 2024). Metabolisme terdiri dari anabolisme dan katabolisme, yaitu penumpukan dan pemecahan zat melalui konversi enzimatik dari satu zat kimia ke zat kimia lainnya di dalam tubuh (Ritter *et al.*, 2020).

Beberapa obat bersifat sangat polar, karena terionisasi penuh pada nilai pH fisiologis. Obat-obat tersebut mengalami proses metabolisme yang sangat singkat, atau bahkan sama sekali tidak mengalami metabolisme, dan langsung diekskresikan oleh ginjal. Namun, sebagian besar obat bersifat sangat lipofilik dan seringkali terikat pada protein plasma. Karena obat yang terikat pada protein tidak disaring di glomerulus ginjal dan obat bebas mudah berdifusi kembali dari tubulus ke dalam darah, sehingga masa kerja obat menjadi lama, jika pembuangannya hanya mengandalkan ekskresi ginjal saja. Oleh karena itu, obat harus dimetabolisme menjadi senyawa yang lebih polar, yang lebih mudah diekskresikan oleh ginjal (Neal, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Asconapé, J.J. (2014) 'Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease', *Handbook of Clinical Neurology*, 119, pp. 417–432. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00027-8>.
- Bansal, N. *et al.* (2023) 'Pharmacokinetics of drugs: newborn perspective', *Pediatric Medicine*, 0, pp. 0–0. Available at: <https://doi.org/10.21037/pm-22-11>.
- Calder, A.E. (2021) 'Genetic determinants of the inflammatory response'. *Psychedelic Science Review*. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000140942.42247.7e>.
- Garza, A.Z., Park, S.B. and Kocz, R. (2023) 'Drug Elimination', in. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613442/>.
- Iversen, D.B. *et al.* (2022) 'Drug metabolism and drug transport of the
100 most prescribed oral drugs', *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 131(5), pp. 311–324. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13780>.
- Karlsgren, M. and Bergström, C.S.A. (2016) 'How Physicochemical Properties of Drugs Affect Their Metabolism and Clearance', in A.G.E. Wilson (ed.) *New Horizons in Predictive Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. Sweden: The Royal Society of Chemistry, pp. 1–26. Available at: <https://doi.org/10.1039/9781849738286-00001>.
- Neal, M.J. (2016) *Medical Pharmacology at a Glance*. Eight Edit. Singapore: John Wiley & Sons, Ltd. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0079-6468\(08\)70167-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6468(08)70167-X).
- O'Hara, K. *et al.* (2015) 'Pharmacokinetics in neonatal prescribing: Evidence base, paradigms and the future', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(6), pp. 1281–1288. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.12741>.

Ritter, J.M. *et al.* (no date) *RANG AND DALE'S Pharmacology*. Ninth Edit. China: Elsevier Ltd.

Rizzieri, D., Paul, B. and Kang, Y. (2019) 'Metabolic alterations and the potential for targeting metabolic pathways in the treatment of multiple myeloma', *J Cancer Metastasis Treat.*, 5, pp. 1-21. Available at: <https://doi.org/10.1159/000444169>.Carotid.

Susa, S.T., Hussain, A. and Preuss, C. V. (2024) 'Drug metabolism', in.Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://doi.org/10.1093/bja/51.7.603>.

Tripathi, K.D. (2013) *Essentials of Medical Pharmacology*. Seventh ed. Edited by M. Tripathi. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5260.1131>.

BAB 8 | EKSKRESI OBAT DALAM TUBUH

dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK

A. Pendahuluan

Proses keluarnya obat dan metabolitnya dari tubuh disebut ekskresi obat. Ekskresi obat yang utama adalah melalui ginjal. Ekskresi obat lainnya dapat melalui paru-paru, empedu(bile), keringat, saliva, air mata, air susu, dan lain-lain. Beberapa obat dapat di ekskresi atau di eliminasi dengan beberapa cara. (Shenoy, 2015) (Currie, 2018)

B. Ginjal

Ekskresi obat terutama melalui organ ginjal. Proses ekskresi obat melalui ginjal melalui filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus pasif, dan aktif sekresi tubular ginjal. Total ekskresi obat melalui urin bergantung pada keseimbangan ketiga proses diatas. (Shenoy and Smita, 2015)(Waller and Sampson, 2018)

Total ekskresi = filtrasi glomerulus+ sekresi tubulus- reabsorpsi

Filtrasi glomerulus. Semua molekul yang kurang dari 20 kDa akan mengalami filtrasi glomerulus dengan tekanan hidrostatik positif melalui pori-pori dengan diameter 7-8 nm pada membran glomerulus. Sekitar 20%dari semua senyawa yang mempunyai sifat larut dalam air (water soluble) dan bobot

DAFTAR PUSTAKA

- Abida Haq (2019) 'Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook Second Edition', *Pharmacy Practice and Development Division, Ministry of Health Malaysia*, p. 273.
- Currie, G.M. (2018) 'Pharmacology, part 2: Introduction to pharmacokinetics', *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(3), pp. 221-230. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199638>.
- Luellmann, Heinz; Mohr, Kalus; Hein, L. (2018) *Color Atlas of Pharmacology*. fifth. Freiburg, Germany: Thieme Publishers Stuttgart. Available at: https://play.google.com/books/reader?id=03M3DwAAQBAJ&pg=GBS.PT3.w.6.0.5_129.
- Merchant, H.A. (2021) 'Basic Pharmacokinetics', *Biopharmaceutics: From Fundamentals to Industrial Practice*, pp. 9-29. Available at: <https://doi.org/10.1002/97811119678366.ch2>.
- Satoskar, R., Rege, N.N. and Bhandarkar, S. (2105) *Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 24e edn. Edited by elsevier. India: Reed Elsevier India Pvt. Ltd. and Popular Prakashan Pvt. Ltd. Available at: https://play.google.com/books/reader?id=h2drCgAAQBAJ&pg=GBS.PR2.w.1.0.11_99.
- Shenoy, T. V and Smita, S. (2015) *Pharmacology for medical graduates - Third edition*. 3rd edn. Edited by ltd Elsevier. Haryana, India: Elsevier Ltd.
- Waller, D.G. and Sampson, A.P. (2018) *Medical Pharmacology and therapeutic*. 5th edn. Edited by elseveir. Elsevier Ltd. Available at: <https://play.google.com/books/reader?id=6b0tDwAAQBAJ&pg=GBS.PA33>.

BAB 9

MODEL KOMPARTEMEN DAN KINETIKA OBAT

apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Model farmakokinetik digunakan untuk menyederhanakan seluruh proses kompleks yang terjadi selama pemberian obat yang mencakup distribusi dan eliminasi obat dalam tubuh. Penyederhanaan model diperlukan karena ketidakmampuan mengukur secara kuantitatif seluruh laju proses dalam tubuh, termasuk kurangnya akses terhadap sampel biologis dari bagian dalam tubuh. Model farmakokinetik digunakan untuk mensimulasikan disposisi obat sehingga regimen dosis untuk individu atau kelompok pasien dapat dihitung.

Model kompartemen adalah model farmakokinetik klasik yang mensimulasikan proses kinetik absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat. Dalam model kompartemen, konsentrasi jaringan obat, C_t diasumsikan seragam dalam kompartemen hipotesis tertentu. Oleh karena itu, seluruh massa otot dan jaringan ikat dapat disatukan menjadi satu kompartemen jaringan hipotesis yang menyeimbangkan obat dari kompartemen sentral (atau plasma). Karena tidak ada data yang dikumpulkan mengenai massa jaringan, konsentrasi jaringan teoritis tidak dapat dikonfirmasi dan digunakan untuk meramalkan tingkat obat jaringan yang sebenarnya. Hanya konsentrasi obat teoritis, C_t , dalam kompartemen jaringan yang dapat dihitung. Selain itu, konsentrasi obat dalam massa jaringan tertentu mungkin tidak terdistribusi secara homogen. Namun, konsentrasi plasma, C_p ,

DAFTAR PUSTAKA

- Alan T and Carolina, L.B (2021) The ADME encyclopedia: A comprehensive guide on biopharmacy and pharmacokinetics: One-compartment pharmacokinetic model. Springer Nature Swiss AG. 1-8.
- Gabrielsson J and Weiner D (2006) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications, Fourth Edition. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press. 1994–2010.
- Mager DE and Jusko WJ (2001) General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition. *J Pharm Pharm.* 28:507-32.
- Macheras P and Iliadis A (2016) Modeling in Bio-pharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Homogeneous and Heterogeneous Berlin, Germany: Approaches. Springer
- Shargel L, Yu AB and Wu-Pong S (2017) Applied Bio-pharmaceutics and Pharmacokinetics. 7th ed. New York, United States: Access Pharmacy.

BAB 10

REGIMEN DOSIS BARU PADA BERBAGAI RUTE PEMBERIAN OBAT

Girly Risma Firsty, M.Farm

A. Pendahuluan

H.C. Shirkey mengatakan dalam kutipannya yaitu, *“Dosage is the heart of drug therapy, it is therapy in action. Right or wrong, it is the final expression of diagnostic acumen”*. Berdasarkan pernyataan dari H.C. Shirkey tersebut, istilah dosis obat adalah jantung dari suatu terapi sudah tepat. Hal ini dikarenakan rancangan regimen dosis sangat berpengaruh terhadap keberhasilan dari suatu terapi menggunakan obat. Keberhasilan dari suatu rancangan regimen dosis obat akan memperoleh kadar obat yang dapat mencapai reseptor sehingga memberikan efek terapeutik yang optimal dan juga efek samping yang minimal (Hubeis, 1991). (Hubeis, 1991)

Regimen dosis dapat didefinisikan sebagai cara penggunaan obat terapeutik tertentu yang meliputi formulasi, cara pemberian, dosis, interval dosis, dan durasi pengobatan. Regimen dosis juga dapat didefinisikan sebagai jadwal dosis suatu agen per unit waktu, hal ini termasuk jumlah dosis per periode waktu tertentu dan waktu yang berlalu antar dosis. Sebagai contoh apabila terdapat obat yang diberikan dua kali sehari maka artinya obat tersebut diberikan setiap 6 jam, misalnya pada jam 8 pagi dan 4 sore setiap hari. Regimen obat yang benar meliputi pemberian obat dengan dosis (dosis obat) yang benar, rute pemberian yang benar, waktu pemberian yang benar, interval antar dosis (frekuensi) yang benar, dan durasi pemberian yang benar.

DAFTAR PUSTAKA

- Aronson, J. K. and Frcp, D. (2005) 'Adjusting Therapeutic Dosage Regimens to Optimise The Balance of Benefit to Harm', *CME Clinical Pharmacology*, 5(1), pp. 16-19.
- Atreya, I. and Neurath, M. F. (2009) 'Understanding the delayed onset of action of azathioprine in IBD: Are we there yet?', *Gut*, 58(3), pp. 325-326. doi: 10.1136/gut.2008.163485.
- Bhowmik, D. *et al.* (2012) 'Recent Advances In Novel Topical Drug Delivery System', *The Pharma Innovation Journal*, 1(9), pp. 12-31.
- Colas, C. (2016) 'Intramuscular injection', *Revue de l'Infirmiere*, 65(220), pp. 53-54. doi: 10.1016/j.revinf.2016.01.018.
- Gonda, I. (2006) 'Review: Systemic Delivery of Drugs to Humans via Inhalation', *Aerosol Medicine*, 19(1), pp. 47-53.
- Hua, S. (2019) 'Physiological and pharmaceutical considerations for rectal drug formulations', *Frontiers in Pharmacology*, 10(October), pp. 1-16. doi: 10.3389/fphar.2019.01196.
- Hubeis, A. A. (1991) 'Aplikasi Farmakokinetik dalam Klinik Era Baru dalam Farmakoterapi Rasional', *Pidato Pengukuhan Guru Besar Farmasi Universitas Airlangga*.
- Jain, K. K. (2020) *An Overview of Drug Delivery Systems, Methods in Molecular Biology*. doi: 10.1007/978-1-4939-9798-5_1.
- Kim J, De Jesus O. Medication Routes of Administration. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>
- Nicoll, L. H. and Hesby, A. (2002) 'Intramuscular injection: An integrative research review and guideline for evidence-based practice', *Applied Nursing Research*, 15(3), pp. 149-162. doi: 10.1053/apnr.2002.34142.

- Pimple, A. *et al.* (2022) 'a Review: Routes of Drug Administration With Their Recent Advances', *International Journal of Creative Research Thoughts*, 10(2), pp. 421–432. Available at: <https://ijcrt.org/papers/IJCRT2202174.pdf>.
- Ramadhan, M. S. and Lantika, U. A. (2022) 'Kajian Sediaan Orally Dissolving Film (ODF)', *Jurnal Riset Farmasi*, 2(2), pp. 89–96. doi: : <https://doi.org/10.29313/jrf.v2i2.1270>.
- Rawas-Qalaji, M. M., Simons, F. E. R. and Simons, K. J. (2007) 'Fast-disintegrating sublingual epinephrine tablets: Effect of tablet dimensions on tablet characteristics', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33(5), pp. 523–530. doi: 10.1080/03639040600897150.
- Safitri, I., Sulistiyarningsih, S. and Chaerunisaa, A. Y. (2019) 'Review : Superdisintegran dalam Sediaan Oral', *Farmasetika.com (Online)*, 4(3), p. 56. doi: 10.24198/farmasetika.v4i3.22945.
- Singh, R. M., Kumar, A. and Pathak, K. (2013) 'Mucoadhesive in situ nasal gelling drug delivery systems for modulated drug delivery', *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(1), pp. 115–130. doi: 10.1517/17425247.2013.746659.
- Usach, I. *et al.* (2019) 'Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site', *Advances in Therapy*, 36(11), pp. 2986–2996. doi: 10.1007/s12325-019-01101-6.
- Verma, P. *et al.* (2007) 'Routes of drug administration', *Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine*, I(I), pp. 614–638. doi: 10.1017/CBO9780511544828.035.

BAB 11

FARMAKOKINETIKA NON LINEAR

Deniyati S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Dalam beberapa tahun terakhir, protein terapeutik telah menjadi fokus utama kegiatan penelitian dan pengembangan di industri farmasi (Meibohm, 2006). Saat ini, sekitar 100 protein terapeutik telah disetujui untuk digunakan manusia, sebagian besar merupakan produk obat turunan bioteknologi dan masih banyak lagi yang sedang dikembangkan. Kelas penting dari protein terapeutik adalah antibodi monoklonal, faktor pertumbuhan, dan sitokin. Secara umum, protein terapeutik memberikan perilaku yang sangat menarik namun terkadang luar biasa di dalam tubuh yaitu potensi terapeutiknya yang signifikan dihasilkan dari kemampuannya untuk berikatan – dengan afinitas tinggi – terhadap target spesifik seperti reseptor atau protein permukaan sel (Kuester et.al, 2006). Bagi banyak obat, protein endositosis yang dimediasi reseptor (RME) merupakan rute penting dalam penyerapan dan disposisi seluler (Mahmood et.al, 2005).

RME adalah proses pengikatan ligan endogen atau eksogen ke reseptor dan internalisasi selanjutnya dari kompleks yang dihasilkan membentuk endosom. Di dalam sel, kompleks dapat didaur ulang ke permukaan sel atau dibelah secara intraseluler (Russell-Jones, 2001; Sorkin et.al, 2002). Penyerapan yang dimediasi reseptor memainkan peran utama dalam eliminasi protein obat dari tubuh (Mahmood et.al, 2005) dan diduga menjadi sumber utama perilaku farmakokinetik non

DAFTAR PUSTAKA

- Baselga, J. (2000) *New Therapeutic Agents Targeting The Epidermal Growth Factor Receptor*. J Clin Oncol. 18:54S-59S
- Baselga, J. (2001) *The EGFR As A Target For Anticancer Therapy – Focus On Cetuximab*. Eur J Cancer. 37(Suppl 4):S16-S22
- Baselga, J. (2002) *Why The Epidermal Growth Factor Receptor? The Rationale For Cancer Therapy*. Oncologist. 7(Suppl 4):2-8
- Bastholt, L., Specht, L., Jensen, K., Brun, E., Loft, A., Petersen, J., Kastberg, H., Eriksen, J.G. (2007) *Phase I/II Clinical And Pharmacokinetic Study Evaluating A Fully Human Monoclonal Antibody Against EGFr (HuMax-EGFr) In Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck*. Radiother Oncol. 85:24-28
- Bleeker, W.K., Lammerts Van Bueren, J.J., Van Ojik, H.H., Gerritsen, A.F., Pluyter, M., Houtkamp, M., Halk, E., Goldstein, J., Schuurman, J., Van Dijk, M.A., Van De Winkel, J.G.J., Parren, P.W.H.I. (2004) *Dual Mode Of Action Of A Human Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody For Cancer Therapy*. J Immunol. 173:4699-4707
- De Luca, A., Carotenuto, A., Rachiglio, A., Gallo, M., Maiello, M.R., Aldinucci, D., Pinto, A., Normanno, N. (2008) *The Role Of The EGFR Signaling In Tumor Microenvironment*. J Cell Physiol. 214:559-567
- Goel, S., Mani, S., Perez-Soler, R. (2002) *Tyrosine Kinase Inhibitors: A Clinical Perspective*. Curr Oncol Report. 4:9-19
- Harari, P.M. (2004) *Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition Strategies In Oncology*. Endocr Relat Cancer. 11:689-708
- Hendriks, B.S., Opresko, L.K., Wiley, H.S., Lauffenburger, D.A. (2003) *Coregulation Of Epidermal Growth Factor Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Levels And Locations: Quantitative Analysis Of HER2 Overexpression Effects*. Cancer Res. 63:1130-1137

- Hendriks, B.S., Orr, G., Wells, A., Wiley, H.S., Lauffenburger, D.A. (2005) *Parsing ERK Activation Reveals Quantitatively Equivalent Contributions From Epidermal Growth Factor Receptor And HER2 In Human Mammary Epithelial Cells*. J Biol Chem. 280:6157–6169
- Krippendorff, B. F., Kuester, K., Kloft, C., Huisinga, W. (2009) *Nonlinear Pharmacokinetics Of Therapeutic Proteins Resulting From Receptor Mediated Endocytosis*. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 36:239–260
- Kuester, K., Kloft, C. (2006) *Pharmacokinetics Of Monoclonal Antibodies*. In Meibohm B (ed) *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biotech drugs*, chapter 3. Wiley-VCH Verlag. Weinheim : 45–91
- Lammerts van Bueren, J.J., Bleeker, W.K., Bøgh, H.O., Houtkamp, M., Schuurman, J., Van De Winkel, J.G.J., Parren, P.W.H.I. (2006) *Effect Of Target Dynamics On Pharmacokinetics Of A Novel Therapeutic Antibody Against The Epidermal Growth Factor Receptor: Implications For The Mechanisms Of Action*. Cancer Res. 66:7630–7638
- Lobo, E.D., Hansen, R.J., Balthasar, J.P. (2004) *Antibody Pharmacokinetics And Pharmacodynamics*. J Pharm Sci. 93:2645–2668
- Mager, D.E. (2006) *Target-Mediated Drug Disposition And Dynamics*. Biochem Pharmacol. 72:1–10
- Mager, D.E., Jusko, W.J. (2001) *General Pharmacokinetic Model For Drugs Exhibiting Target-Mediated Drug Disposition*. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 28:507–532
- Mager, D.E., Krzyzanski, W. (2005) *Quasi-Equilibrium Pharmacokinetic Model For Drugs Exhibiting Target-Mediated Drug Disposition*. Pharm Res. 22:1589–1596
- Mahmood, I., Green, M.D. (2005) *Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Considerations In The Development Of Therapeutic Proteins*. Clin Pharmacokinet. 44:331–347

- Meibohm, B. (2006) *Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Biotech Drugs*. Wiley-VCH Verlag: Weinheim.
- Raymond, E., Faivre, S., Armand, J.P. (2000) *Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase As A Target For Anticancer Therapy*. *Drugs*. 60:15–23
- Russell-Jones, G.J. (2001) *The Potential Use Of Receptor-Mediated Endocytosis For Oral Drug Delivery*. *Adv Drug Deliver Rev*. 46:59–73
- Sarkar, C.A., Lauffenburger, D.A. (2003) *Cell-Level Pharmacokinetic Models Of Granulocyte Colony Stimulating Factor: Implications For Ligand Lifetime And Potency In Vivo*. *Mol Pharmacol*. 63:147–15
- Shankaran, H., Resat, H., Wiley, H.S. (2007) *Cell Surface Receptors For Signal Transduction And Ligand Transport: A Design Principles Study*. *PLoS Comput Biol*. 3:e101
- Sorkin, A., Von Zastrow, M. (2002) *Signal Transduction And Endocytosis: Close Encounters Of Many Kinds*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 3:600–614
- Tang, L., Persky, A., Hochhaus, G., Meibohm, B. (2004) *Pharmacokinetic Aspects Of Biotechnology Products*. *J Pharm Sci*. 93:2184–2204
- Watanabe, T., Shintani, A., Nakata, M., Shing, Y., Folkman, J., Igarashi, K., Sasada, R. (1994) *Recombinant Human Betacellulin. Molecular Structure, Biological Activities, And Receptor Interaction*. *J Biol Chem*. 269:9966–9973
- Wells, A. (1999) *EGF Receptor*. *Int J Biochem Cell Biol*. 31:637–643
- Wiley, H.S., Cunningham, D.D. (1981) *A Steady State Model For Analyzing The Cellular Binding, Internalization And Degradation Of Polypeptide Ligands*. *Cell*. 25:433–440
- Wiley, H.S., Shvartsman, S.Y., Lauffenburger, D.A. (2003) *Computational Modeling Of The EGF-Receptor System: A Paradigm For Systems Biology*. *Trends Cell Biol*. 13:43–5

BAB 12

REAKSI ORDE NOL DAN REAKSI ORDE SATU

apt. Fika Nuzul Ramadhani, M.Sc.

A. Pendahuluan

Reaksi kimia merupakan proses berubahnya pereaksi menjadi hasil reaksi. Reaksi kimia ada yang berlangsung lambat dan ada yang cepat. Pada umumnya, reaksi-reaksi yang terjadi pada senyawa anorganik biasanya berlangsung secara cepat sehingga sulit dipelajari mekanisme reaksi yang terjadi. Sedangkan reaksi-reaksi pada senyawa organik berlangsung lambat. Pembahasan tentang kecepatan (laju) reaksi disebut kinetika kimia (Michel dkk., 2009).

Kecepatan reaksi atau laju reaksi adalah perubahan konsentrasi pereaksi ataupun produk dalam suatu satuan waktu. Laju suatu reaksi dapat dinyatakan sebagai laju berkurangnya konsentrasi suatu pereaksi atau laju bertambahnya konsentrasi suatu produk. Konsentrasi biasanya dinyatakan dalam mol per liter, tetapi untuk reaksi fasa gas, satuan tekanan atmosfer, millimeter merkuri, atau pascal, dapat digunakan sebagai ganti konsentrasi.

Bagaimana laju reaksi dipengaruhi oleh perubahan konsentrasi pereaksi, tak dapat diramalkan dari persamaan reaksi keseluruhan. Hal itu haruslah ditentukan secara eksperimental. Suatu persamaaan yang memberikan hubungan antara laju reaksi dan konsentrasi pereaksi disebut persamaan laju atau hukum laju. Tetapan kestabilan k dirujuk sebagai tetapan laju untuk suatu reaksi tertentu. Karena konsentrasi pereaksi berkurang dengan berlangsungnya reaksi, laju makin

DAFTAR PUSTAKA

- Maafi, M., & Maafi, W. (2014). Φ -order kinetics of photoreversible-drug reactions. *International Journal of Pharmaceutics*, 471(1-2), 536-543. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.05.017>
- Michel, P., Dongmo, J., Léopold, T. N., Dongmo, P. M. J., Tatsadjieu, L. N., Tchinda Sonwa, E., Kuate, J., Zollo, P. H. A., & Menut, C. (2009). Essential oils of *Citrus aurantifolia* from Cameroon and their antifungal activity against *Phaeoramularia angolensis*. Dalam *African Journal of Agricultural Research* (Vol. 4, Nomor 4). <http://www.academicjournals.org/AJAR>
- Petrucci, R. H. (2007). *General Chemistry: Principles and Modern Applications 9th Ed* (9 ed.). Pearson Education Inc.

BAB 13 | REGIMEN DOSIS DAN FAKTOR YANG MEMPENGARUHI

apt. Monik Krisnawati, M.Sc.

A. Pendahuluan

Regimen dosis obat menjelaskan instruksi spesifik dan jadwal pemberian obat kepada pasien. Hal ini mempertimbangkan faktor-faktor seperti dosis obat, frekuensi, rute pemberian, dan durasi pengobatan. Merancang regimen dosis yang tepat bagi pasien bertujuan untuk mencapai target konsentrasi obat di tempat kerja. Biasanya, dosis awal dan interval pemberian dosis dipandu oleh rekomendasi produsen berdasarkan uji klinik yang dilakukan selama dan setelah pengembangan obat. Namun, beberapa parameter tambahan mempengaruhi rancangan regimen. Di sisi lain, kepatuhan pasien juga mempengaruhi efektifitas terapi yang diberikan.

Saat obat diberikan melalui mulut, seberapa banyak obat yang benar-benar diserap oleh tubuh dipengaruhi oleh bioavailabilitasnya. Faktor-faktor farmakokinetika memegang peranan penting dalam menentukan dosis yang tepat yang dibutuhkan oleh pasien agar obat dapat mencapai targetnya di dalam tubuh dan berinteraksi dengan reseptor yang dituju. Sementara itu, faktor-faktor farmakodinamika menentukan kekuatan efek farmakologis yang akan dihasilkan oleh obat pada reseptor tersebut.

Penjelasan atas variasi respon yang diamati pada pasien terhadap berbagai jenis obat, baik itu disebabkan oleh perbedaan besar dalam faktor-faktor farmakokinetika. Namun, beberapa obat memiliki perubahan yang lebih signifikan dalam faktor-faktor farmakodinamika, yang juga berperan penting dalam

DAFTAR PUSTAKA

- Begg, E. J., & Chin, P. K. L. (2012). A unified pharmacokinetic approach to individualized drug dosing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(3), 335–339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04089.x>
- Church, D. S., & Church, M. K. (2011). Pharmacology of Antihistamines. *World Allergy Organization Journal*, 4(0), S22–S27. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-4-S3-S22>
- Dipiro et al. (2011). *Pharmacotherapy Handbook* (8th ed.). McGraw-Hill Companies.
- Freed, M. D. (1996). Cardiovascular Medicine. In *Current Opinion in Pediatrics* (Vol. 8, Issue 5). <https://doi.org/10.1097/00008480-199610000-00014>
- Martinez, M. N., Papich, M. G., & Drusano, G. L. (2012). Dosing regimen matters: The importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(6), 2795–2805. <https://doi.org/10.1128/AAC.05360-11>
- Schlossberg, D. (2017). *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, edited by Schlossberg David, ASM Press, 2017. 18:32:49.
- Tomines, A. (2019). Pediatric Telehealth. In *Advances in Pediatrics* (Vol. 66). <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.04.005>
- Viera Valencia, L. F., & Garcia Giraldo, D. (2019a). Gastrointestinal and Liver Disease. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. (Vol. 2).
- Viera Valencia, L. F., & Garcia Giraldo, D. (2019b). Nutritional Management of Renal Disease. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. (Vol. 2).

BAB 14

PROFIL FARMAKOKINETIK BERDASARKAN RUTE PEMBERIAN OBAT

apt. Nidaul Hasanah, M. Clin. Pharm.

A. Pendahuluan

Rute pemberian obat didefinisikan sebagai jalur dimana obat tertentu dimasukkan atau diaplikasikan ke dalam tubuh manusia. Secara umum, pemberian obat diklasifikasikan menjadi beberapa rute berdasarkan efek dan lokasi pemberian, kenyamanan, dan profil farmakokinetik (Gambar 1, Tabel 1). Setiap rute pemberian obat memiliki karakteristik yang unik. Sehingga penting untuk memahami karakteristik berbagai rute dan teknik pemberian obat. (Bhosale and Borkar, 2021; Vinarov, *et al.*, 2021; Kim and Jesus, 2023)

B. Enteral

1. Oral

Rute penghantaran ekstrasvaskuler, terutama pemberian oral (per oral), merupakan cara pemberian yang paling populer, karena sifatnya yang non-invasif, relatif lebih nyaman dan hemat biaya, sehingga meningkatkan kepatuhan regimen obat. Sediaan oral menghasilkan efek sistemik dengan laju absorpsi dan konsentrasi serum bervariasi dan tidak bisa diprediksi. Absorpsi terjadi ketika obat mencapai sirkulasi sistemik, ketika obat mencapai aliran darah vena portal, dan ketika meninggalkan lumen dan melintasi membran apikal enterosit yang melapisi usus. (Shargel and Yu, 2016; Jain, 2020)

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, (2015). Pharmacokinetics of Drugs Following IV Bolus, IV Infusion, and Oral Administration. In: Ahmed, T. A. (ed.) *Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/49459>
- Bhosale and Borkar, (2021). Routes of Drug Administration. India: Thieme Medical Publisher. <https://www.thieme.in/image/catalog/Sample%20Chapter/Bhandari%20sample%20chapter.pdf>
- Jain, (2020). *Drug Delivery Systems*. Switzerland: Humana Press
- Kim and Jesus, (2023). *Medication Routes of Administration*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>
- Mahato and Narang, (2018). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*. New York: CRC Press
- NMRA. 2023. *Route of administration* [Online]. Sri Lanka: NMRA. Available: https://www.nmra.gov.lk/images/PDF/guideline/route_of_admin.pdf.
- Nomoto, et al., (2021). *Pharmacokinetic Comparison of Capsule and Tablet Formulations of Opicapone in Healthy Japanese Subjects: Phase 1 Study*. Clin Pharmacol Drug Dev, 10, 173-179. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459885/>.
- Prasaja, et al., (2022). *Rectal Administration of Ibuprofen: Comparison of Enema and Suppository Form*. Drug Res (Stuttg), 72, 18-22. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416778/>.
- Shargel and Yu, (2016). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. McGraw-Hill Education

- Strandberg, *et al.*, (2015). *Intraosseous and intravenous administration of antibiotics yields comparable plasma concentrations during experimental septic shock*. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 59, 346-353. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338763/>.
- Tanimoto, *et al.*, (2023). *Comparison of the pharmacokinetics between intramuscular and subcutaneous manual epinephrine administration*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 130, 515-516. Available: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(22\)01991-3/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(22)01991-3/fulltext).
- Taylor, (2023). *The Pharmacokinetics of Inhaled Drugs*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 36, 281-288. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851977/>.
- Vinarov, *et al.*, (2021). *Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 162. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33753215/>.

BAB 15

MENGHITUNG PERUBAHAN DOSIS SESUAI RUTE

dr. Rozi Abdullah
dr. Rozi Abdullah, MARS, SpFK

A. Pendahuluan

Pemilihan rute administrasi obat merupakan salah satu keputusan klinis paling kritis yang mempengaruhi efikasi dan keamanan pengobatan. Rute administrasi tidak hanya menentukan jalur masuknya obat ke dalam sistem tubuh tetapi juga mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat tersebut, termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, yang pada akhirnya akan mempengaruhi dosis yang diperlukan untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Perubahan dosis sesuai rute administrasi diperlukan untuk memastikan konsentrasi terapeutik obat dapat dicapai tanpa melewati batas toksisitas.

Penyesuaian dosis obat sesuai dengan rute administrasi bertujuan untuk mengoptimalkan terapi obat dan meminimalkan risiko efek samping. Sebagai contoh, obat yang diberikan secara oral sering memerlukan dosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan administrasi intravena karena efek first-pass yang dapat mengurangi konsentrasi obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Penyesuaian dosis ini membutuhkan pemahaman mendalam tentang dinamika obat dan mekanisme aksi obat yang bersangkutan, serta interaksi potensial dengan faktor-faktor fisiologis pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C. (2012) *Pharmaceutical calculations*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Buxton, I.L.O. & Benet, L.Z. (2023) Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. In: L.L. Brunton, B.A. Chabner, & B.C. Knollmann (eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th edition. New York, McGraw-Hill. p.
- Jones, D. (2013) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Action and Elimination. In: L. Brunton, B. Chabner, & B. Knollmann (eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition. New York, McGraw-Hill. p.
- Setiawati, A. (2016) Farmakokinetik Klinik. In: S. Gunawan (ed.). *Farmakologi dan Terapi*. 6th edition. Jakarta, FKUI. pp. 876–885.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. & Yu, A.B.C. (2012) *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 6th edition. New York, McGraw-Hill.
- Williams, D.A. & Lemke, T.L. (2014) *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 7th edition. Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Williams, J. (2022) Advantages and Disadvantages of Rectal and Vaginal Routes of Drug Administration. *Drug Delivery Perspectives*. 33 (4), 250–263.

BAB 16 | MENGHITUNG PERUBAHAN DOSIS SESUAI RUTE

Apt. Rahmadhani T Angganawati, M.Farm.Klin

A. Pendahuluan

Bagi tenaga kesehatan, mengevaluasi setiap obat yang diresepkan untuk setiap pasien adalah hal yang penting. Beberapa faktor harus dipertimbangkan seperti: rekomendasi dosis dari produsen dengan kondisi masing-masing pasien, obat lain yang mereka pakai, dan faktor tambahan lainnya yang mempengaruhi cara mekanisme kerja obat seperti adanya disfungsi organ. Beberapa faktor dari pasien seringkali mempengaruhi dosis obat dan dapat meningkatkan kemungkinan efek samping atau kegagalan pengobatan. Kondisi pasien yang dapat mempengaruhi pengobatan meliputi:

1. Usia
2. Berat Badan
3. Disfungsi organ

B. Penyesuaian Dosis Obat Pada Pasien Pediatri

Usia merupakan pengaruh utama terhadap disposisi obat. Dalam berbagai kajian pustaka disebutkan bahwa anak-anak tidak boleh diperlakukan sebagai miniatur orang dewasa. Perbedaan fisiologi tubuh akan mempengaruhi fase farmakokinetika obat di dalam tubuh. Terapi obat di pediatri berfokus pada perancangan dan persepsan rejimen dosis optimal untuk mengobati atau menyembuhkan penyakit pada pasien anak-anak termasuk bayi yang lahir setelah usia kehamilan 22 minggu (normalnya 38 hingga 40 minggu) hingga dewasa muda berusia 18 tahun (Burris *et al*, 2016). Proses

DAFTAR PUSTAKA

- Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. (2017). Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis* 21:1-20
- Bereda G. Pediatrics: pharmacokinetics and dose calculation. *J Pediatr Neonatal Care.* 2022;12(2):96–102. DOI: 10.15406/jpnc.2022.1
- Bhaskar, M, Telessy IS, & Buttar, HS. (2022). *Biomedical Translational Research*. Singapore: Springer Nature Singapore.
- Burris, JF, Tortorici, MA, Mandic, M, Neely, M, & Reed, MF (2016). Dosage Adjustments Related to Young or Old Age and Organ Impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56(12)
- Kyriakopoulos, C & Gupta, V. (2023). Renal Failure Drug Dose Adjustment. USA: NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560512/> diakses tanggal 24 Februari 2024
- Ruscin JM, & Linnebur, SA. (2022). Pharmacokinetics in Older Adults. USA: Merck & Co. <https://www.msdmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-older-adults/pharmacokinetics-in-older-adults> diakses tanggal 24 Februari 2024
- Ueno T, & Komatsu M. (2017) Autophagy in the liver: functions in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14:170-184
- Waalewijn, H, Turkova, Anna, Rakhmanina, Natella, Cressey, Tim R. & Penazzato, Martina *et al.* (2019) Optimizing Pediatric Dosing Recommendations and Treatment Management of Antiretroviral Drugs Using Therapeutic Drug Monitoring Data in Children Living With HIV. *Therapeutic Drug Monitoring* 41(4):p 431-443, August 2019. | DOI: 10.1097/FTD.0000000000000637

BIODATA PENULIS



Salman, S.Si, M.Farm dilahirkan di Kota Lhokseumawe Provinsi Aceh, 9 April 1985. Pendidikan sarjana S-1 diperoleh pada Jurusan Kimia Fakultas MIPA, Universitas Syiah Kuala. Kemudian melanjutkan pendidikan S2 di Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, dengan bidang peminatan Sains dan Teknologi Farmasi. Saat ini penulis mengabdikan diri sebagai dosen di Universitas Tjut Nyak Dhien Medan, dan mendapat amanah jabatan sebagai Wakil Rektor II, disela-sela kesibukan sebagai dosen, penulis juga disibukkan menjadi editor di beberapa jurnal, penulis juga disibukkan dengan kegiatan sebagai peneliti independen dan juga konsultan formulasi untuk produk obat herbal, kosmetik dan makanan. Penulis memfokuskan riset di bidang *polymeric drug delivery system* terutama untuk *hydrocolloid polymer* dan *Naturapolyceutics*. Beberapa artikel penelitian telah diterbitkan pada jurnal internasional terindeks Scopus dan jurnal nasional.



apt. Firawati, S.Si.,M.Si. kelahiran 19 Desember 1986 di Ujung Pandang, bersuku Makassar, merupakan dosen di Universitas Indonesia Timur sekaligus apoteker di RSIA Catherine Booth Makassar. Profesi ganda yang ditekuni ini membuatnya selalu semangat dalam berkarya dan berbakti untuk kesehatan di Indonesia.



apt. Deni Setiawan, M.Clin.Pharm lahir di Batulicin, pada 5 Desember 1991. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Gadjah Mada. Pria yang kerap disapa Deni ini adalah anak dari pasangan Marhani Aspul (ayah) dan Sugiati (ibu). **Deni Setiawan** telah tercatat sebagai salah satu dosen di Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Lambung Mangkurat. Ia telah menulis beberapa buku dalam Ilmu Farmasi dan mempublikasikan beberapa jurnal penelitian yang berkaitan dengan obat-obatan.



Nuradi, S.Si., M.Kes. lahir di Bilokka Sidrap, pada Tanggal 1 Oktober 1967. Lulusan Universitas Airlangga (UNAIR) Tahun 2003. Laki-laki yang kerap disapa Adi ini adalah anak dari pasangan Ahmad Dahlan (ayah) dan IMattauwape (ibu). Dosen Poltekkes Kemenkes Makassar pada Jurusan Teknologi Laboratorium Medis.



apt. Muzayyidah, S. Farm., M. Si. lahir di Kota Palu pada 14 Agustus 1990, ia adalah anak bungsu dari dua bersaudara, buah dari pasangan H. Abd. Rahim, HS (alm.) dan Hj. Murhani Djufri. Idha panggilan akrabnya, terlahir dalam keluarga akademisi. Ayahnya seorang dosen di salah satu PTAIN di Makassar, sedangkan ibunya adalah seorang guru di madrasah tsanawiyah. Ia memulai pendidikan dasarnya di SDN Inpres Bumi Bahari dan melanjutkannya di SMP Al Azhar Kota Palu. Selepas lulus SMP pada 2005, ia hijrah ke Kota Makassar dan menyelesaikan pendidikannya di MAN 2 Makassar. Berasal dari keluarga yang menjunjung tinggi ilmu pengetahuan, ia pun meneruskan pendidikan dengan berkuliah di Program Studi Farmasi UIN Alauddin Makassar dan berhasil meraih gelar sebagai sarjana dengan predikat IPK tertinggi saat itu. Tak berhenti sampai disitu, setelah sarjana diraih, ia memutuskan untuk mengambil kuliah profesi apoteker di Universitas Hasanuddin. Pada 2014, setelah menyandang apoteker, ia mencoba berbagai pengalaman kerja di ranah pelayanan kefarmasian seperti apotek, klinik, hingga rumah sakit. Wanita yang hobby membaca ini kemudian memutuskan menempuh pendidikan lagi pada 2017-2019 dengan mengambil magister konsentrasi Farmasi Klinik di Universitas Hasanuddin. Saat ini, ia aktif sebagai dosen di Program Studi S1 Farmasi Universitas Megarezky.



Samsidar Usman, S.Farm., M.Kes.

Seorang Perempuan yang lahir di Makassar, pada tanggal 27 Juli 1982. Sebagai Lulusan Magister Biomedik-Farmakologi tercatat di Universitas Hasanuddin tahun 2009. Saat ini merupakan Dosen aktif yang mendedikasikan dirinya dalam dunia pendidikan di Universitas Indonesia Timur sejak tahun 2010. Mengampu beberapa mata kuliah, diantaranya Farmakokinetik, Dasar-Dasar Imunologi, Biosintesis Antibiotik, Toksikologi, Biofarmaseutika, Patofisiologi dan Farmakoterapi Kardiovaskuler dan Respirasi. Aktif Menulis artikel pada jurnal terakreditasi SINTA.



Prof. Dr. Rima Parwati Sari, drg., M.Kes., PBO., lahir di Surabaya, pada 1 April 1973. Wanita yang kerap disapa Rima ini merupakan seorang istri dan ibu dari 2 putra. Sosok ini tercatat sebagai dosen Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah Surabaya, anggota Departemen Biologi Oral yang mengampu minat Ilmu Farmakologi.



dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK. Lahir di Bandung, pada tanggal 21 Juli 1974. Dosen di FK UKI sejak tahun 2018. Ketua Tim PPRA dan KFT di RS Swasta di Jawa Barat. Lulusan dokter (S1) FK UKI, Lulusan Spesialis Farmakologi Klinik (Sp. FK) FK UI. Anak dari pasangan Drs. Partogi L. Tobing (Ayah,Alm) dan Sjahwinar Arbain (Ibu, Alm), Rony saragih (Suami, Alm), dan memiliki 2 anak. Aktif berpartisipasi dalam kegiatan sosial di bidang kesehatan di lingkungan gereja dan masyarakat.



apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si lahir di Padangsidempuan, pada 4 April 1989. Lulusan Universitas Sumatera Utara. Penulis adalah anak dari pasangan Edy Chaniago (ayah) dan Mardiani Sikumbang (ibu). Saat ini penulis sebagai dosen S1 Farmasi di Institut Kesehatan Helvetia Medan.



Girly Risma Firsty, M.Farm lahir di Tegal, pada 13 Juni 1998. Anak pertama dari tiga bersaudara dari Ayah bernama Bapak Dr. Suriswo, M.Pd dan Ibu Rochikmah, S.Pd.SD. Menyelesaikan gelar Sarjana Farmasi di STIKes Bhakti Mandala Husada Slawi Tahun 2020, lulusan Magister Farmasi di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta (UAD) Tahun 2023. Sekarang menjadi dosen tetap di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Bhakti Mandala Husada Slawi.



Deniyati S.Farm., M.Si, lahir di Palama Donggo, pada 10 Desember 1992. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin. Wanita yang kerap disapa Yati ini adalah anak dari pasangan H. Ibrahim Bin Usman (ayah) dan Aminah Binti Ahmad (ibu). **Deniyati** bukanlah orang baru di dunia literasi. Ia aktif dalam menulis jurnal, menulis buku ajar dan *book chapter*. Ia juga merupakan seorang Dosen Pengampu Mata Kuliah Farmakologi dan Biofarmasetika. Dalam waktu kurang dari 6 bulan pada tahun 2023, Yati berhasil menulis 13 buku.



apt. Fika Nuzul Ramadhani, M.Sc. Lahir di Manokwari, pada 3 April 1991. Penulis merupakan dosen Jurusan Farmasi Fakultas Olahraga dan Kesehatan Universitas Negeri Gorontalo. Penulis menempuh pendidikan S1 di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta (2008-2012) serta mengambil program *double degree* untuk program Profesi Apoteker dan Magister Farmasi (2012- 2014) pada universitas yang sama. Penulis terdaftar sebagai anggota Ikatan Apoteker Indonesia sejak tahun 2014



apt. Monik Krisnawati, M.Sc. lahir di Bantul, pada 11 Maret 1984. Penulis tercatat sebagai lulusan Universitas Gadjah Mada. Penulis juga memiliki pengalaman pendidikan di lingkungan TNI AU yakni Pendidikan kualifikasi khusus kesehatan penerbangan. Wanita yang kerap disapa Monik ini adalah anak tunggal dari pasangan Drs. Wardo (ayah) dan Almarhumah Dwi Anggonowati (ibu). Penulis adalah dosen tetap Program Studi D3 Farmasi Politeknik Kesehatan TNI AU Adisutjipto.

Buku Kesehatan Penerbangan merupakan karya perdana penulis dengan beberapa dosen Politeknik Kesehatan TNI AU Adisutjipto. Buku tersebut merupakan salah satu buku referensi kesehatan, utamanya tentang Kesehatan Penerbangan. Buku Farmakognosi: Menelusuri Obat dari Alam, Mikrobiologi dan Virologi merupakan buku ajar lain hasil tulisan penulis. Buku Farmakokinetika ini merupakan karya keempat penulis.



apt. Nidaul Hasanah, M. Clin. Pharm., lahir di Rumbai (Pekanbaru), 13 januari 1983, merupakan anak terakhir dari pasangan Anwar Umar (Ayah) dan Leily Syofyan (Ibu). Penulis tercatat sebagai Apoteker Klinis lulusan Universitas Gadjah Mada, D.I. Yogyakarta. Sebagai seorang praktisi,

sehari-harinya penulis bertugas memberi asuhan kefarmasian di RRI ICU, dan RRI Neurologi RSUD Indrasari, Rengat – Riau. Selain itu, penulis juga aktif mengajar di Program S1-Farmasi STIKes Har-Kausyar – Rengat, mengampu beberapa mata kuliah dari berbagai bidang peminatan farmasi, seperti bidang farmakologi, bidang farmakoterapi terapan dan bidang farmasetika.



dr. Rozi Abdullah, MARS, SpFK lahir di Padang Laweh, 15 Maret 1986. dr. Rozi tercatat sebagai lulusan S1 - Pendidikan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Sumatera Barat. dr.Rozi menyelesaikan pendidikan Magister Administrasi Rumah Sakit di Universitas Respati Indonesia pada tahun 2023, dan pendidikan spesialis Farmakologi Klinik pada awal tahun 2024. dr.Rozi merupakan anak kelima dari Bapak Jamuar Khati Majo Endah dan Ibu Jasmanidar, dan telah menikah dan memiliki 5 orang anak bersama dr. Fika Tri Anggraini, M.Sc, PhD. dr. Rozi merupakan Staff Pengajar di Departemen Farmakologi dan Terapeutika Universitas Andalas. dr. Rozi pernah menulis book chapter nasional dengan topik "Perhitungan Dosis". Penelitian dr. Rozi terkait analisis evaluasi kualitatif dan kuantitatif penggunaan antibiotik empiris di ruang rawat intensif RSCM.



apt. Rahmadhani Tyas Angganawati, M.Farm.Klin, lahir di Solo tahun 1993. Penulis menyelesaikan pendidikan sekolah dasar dan sekolah menengah di kota Solo. Pada tahun 2014, penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Muhammadiyah Surakarta. Kemudian melanjutkan studi Profesi Apoteker pada institusi yang sama. Pada tahun 2016, penulis melanjutkan pendidikan S2 Farmasi Klinik di Universitas Airlangga Surabaya selama 2 tahun. Berlatar Belakang dari keluarga Guru, penulis sangat mencintai dunia pendidikan. Karena kecintaannya terhadap

dunia pendidikan, penulis memilih untuk mengabdikan diri sebagai Dosen. Penulis aktif dalam mengajar dan pernah mengabdikan pada beberapa institusi perguruan tinggi farmasi, diantaranya Fakultas Farmasi UMS (2014-2016), Prodi D3 Farmasi Politeknik Indonusa Surakarta (2019-2020), Prodi S1 Farmasi STIKes Bogor Husada (2021-sekarang).