



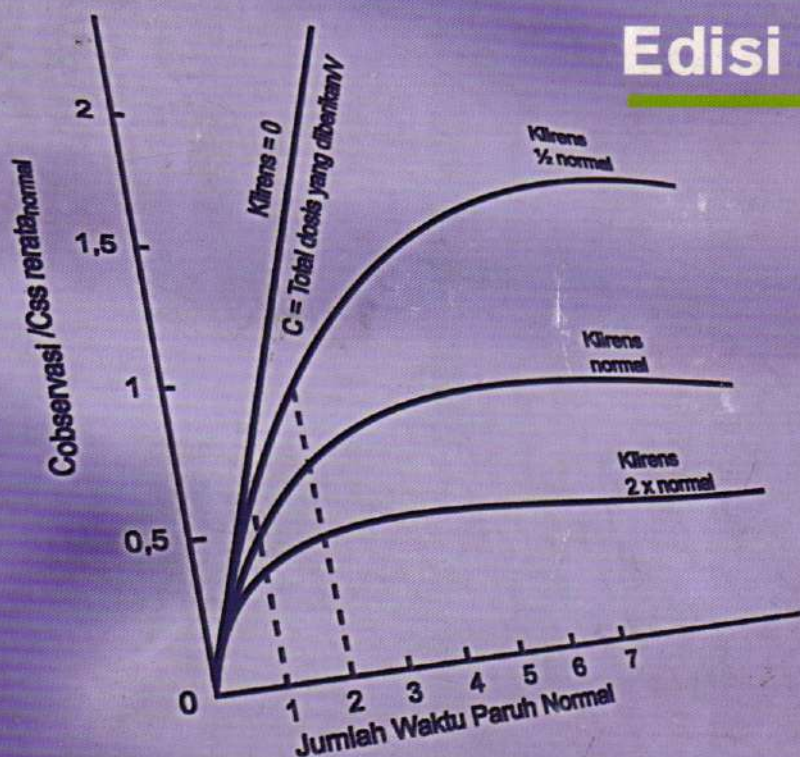
Wolters Kluwer
Health

Lippincott
Williams & Wilkins



Farmakokinetika Klinis Dasar

Edisi 5



Michael E. Winter

PENERBIT BUKU KEDOKTERAN



EGC



Memfotokopi/membajak buku ini melanggar UU No. 19 Th 2002

Farmakokinetika Klinis Dasar

SAMPLE

Pemeriksaan adalah pemeriksaan yang dilakukan oleh dokter untuk mengetahui keadaan kesehatan seseorang. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara memeriksa keadaan tubuh, terutama keadaan umum, keadaan gizi, keadaan jiwa, dan keadaan organ-organ tubuh. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara memeriksa keadaan umum, keadaan gizi, keadaan jiwa, dan keadaan organ-organ tubuh. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara memeriksa keadaan umum, keadaan gizi, keadaan jiwa, dan keadaan organ-organ tubuh.

REVISI 2002

Farmakokinetika Klinis Dasar

(Basic Clinical Pharmacokinetics)

Edisi 5

Michael E. Winter, PharmD

Professor Emeritus

Department of Clinical Pharmacy

School of Pharmacy

University of California, San Francisco, CA

Alih Bahasa:

Dra. Maria Caecilia Nanny Setiawati, M.Sc, Apt

Mutiawati, M.Si, Apt

Sesilia Andriani Keban, M.Si, Apt

Editor Edisi Bahasa Indonesia:

July Manurung, S.Si, Apt

Juli Ita Panggabean, S.Farm, Apt

Sintha Rachmawati, S.Farm, Apt

PENERBIT BUKU KEDOKTERAN



EGC

EGC 1978

This is a translation of

BASIC CLINICAL PHARMACOKINETICS, 5th Ed.

by **Michael E. Winter, PharmD**

Copyright © 2010, 2004 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc., USA.

FARMAKOKINETIKA KLINIS DASAR, Ed. 5

Alih bahasa: Dra. Maria Caecilia Nanny Setiawati, M.Sc, Apt,

Mutiawati, M.Si, Apt & Sesilia Andriani Keban, M.Si, Apt

Editor edisi bahasa Indonesia: July Manurung, S.Si, Apt,

Juli Ita Panggabean, S.Farm, Apt & Sintha Rachmawati, S.Farm, Apt

Hak cipta terjemahan Indonesia

© 2009 Penerbit Buku Kedokteran EGC

P.O. Box 4276/Jakarta 10042

Telepon: 6530 6283

Anggota IKAPI

Desain kulit muka: Rio Nugroho

Penata letak: Ashadi Firmansyah

Hak cipta dilindungi Undang-Undang.

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Cetakan 2013

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Winter, Michael E.

Farmakokinetika klinis dasar / Michael E. Winter ; alih bahasa, Maria Caecilia Nanny Setiawati, Mutiarawati, Sesilia Andriani Keban ; editor edisi bahasa Indonesia, July Manurung, Juli Ita Panggabean, Sintha Rachmawati.

— Ed. 5. — Jakarta : EGC, 2012.

xii, 545 hlm. ; 15,5 x 24 cm.

Judul asli: *Basic clinical pharmacokinetics*.

ISBN 978-979-044-226-9

I. Farmakokinetika. I. Judul. II. Maria Caecilia Nanny Setiawati.
III. Mutiarawati. IV. Sesilia Andriani Keban. V. July Manurung.
VI. Juli Ita Panggabean. VII. Sintha Rachmawati.

615.7

Indikasi akurat, reaksi merugikan, dan jadwal dosis untuk obat disajikan pada buku ini, tetapi hal ini dapat saja berubah. Pembaca disarankan mengacu data informasi dari pabrik tentang obat yang ditulis pada kemasannya. Penulis, editor, penerbit, atau distributor tidak bertanggung jawab atas kesalahan atau kealfaan atau atas konsekuensi dari penerapan informasi yang ada di dalam buku ini, dan tidak memberi jaminan, tersurat atau tersirat, atas isi buku. Penulis, editor, penerbit, dan distributor tidak bertanggung jawab atas cedera dan/atau kerusakan pada seseorang atau properti yang timbul dari buku ini.



Isi di luar tanggung jawab percetakan

Kutipan Pasal 72:

**Sanksi Pelanggaran Undang-Undang Hak Cipta
(Undang-Undang No. 19 Tahun 2002)**

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

PENTING DIKETAHUI

Penerbit adalah rekanan pengarang untuk menerbitkan sebuah buku. Bersama pengarang, penerbit menciptakan buku untuk diterbitkan. Penerbit mempunyai hak atas penerbitan buku tersebut serta distribusinya, sedangkan pengarang memegang hak penuh atas karangannya dan berhak mendapatkan royalti atas penjualannya dari penerbit.

Percetakan adalah perusahaan yang memiliki mesin cetak dan menjual jasa pencetakan. Percetakan tidak memiliki hak apa pun dari buku yang dicetaknya kecuali upah. Percetakan tidak bertanggung jawab atas isi buku yang dicetaknya.

Pengarang adalah pencipta buku yang menyerahkan naskahnya untuk diterbitkan di sebuah penerbit. Pengarang memiliki hak penuh atas karangannya, namun menyerahkan hak penerbitan dan distribusi bukunya kepada penerbit yang ditunjuknya sesuai batas-batas yang ditentukan dalam perjanjian. Pengarang berhak mendapatkan royalti atas karyanya dari penerbit, sesuai dengan ketentuan di dalam perjanjian Pengarang-Penerbit.

Pembajak adalah pihak yang mengambil keuntungan dari kepakaran pengarang dan kebutuhan belajar masyarakat. Pembajak tidak mempunyai hak mencetak, tidak memiliki hak menggandakan, mendistribusikan, dan menjual buku yang digandakannya karena tidak dilindungi *copyright* ataupun perjanjian pengarang-penerbit. Pembajak tidak peduli atas jerih payah pengarang. Buku pembajak dapat lebih murah karena mereka tidak perlu mempersiapkan naskah mulai dari pemilihan judul, editing sampai persiapan pracetak, tidak membayar royalti, dan tidak terikat perjanjian dengan pihak mana pun.

PEMBAJAKAN BUKU ADALAH KRIMINAL!

Anda jangan menggunakan buku bajakan, demi menghargai jerih payah para pengarang yang notabene adalah para guru.

Farmakokinetika Klinis Dasar

(Basic Clinical Pharmacokinetics)

Edisi 5

Michael E. Winter, PharmD

Professor Emeritus
Department of Clinical Pharmacy
School of Pharmacy
University of California, San Francisco, CA

Alih Bahasa:

Dra. Maria Caecilia Nanny Setiawati, M.Sc, Apt
Mutiarawati, M.Si, Apt
Sesilia Andriani Keban, M.Si, Apt

Editor Edisi Bahasa Indonesia:

July Manurung, S.Si, Apt
Juli Ita Panggabean, S.Farm, Apt
Sintha Rachmawati, S.Farm, Apt

PENERBIT BUKU KEDOKTERAN



EGC

EGC 1978

This is a translation of
BASIC CLINICAL PHARMACOKINETICS, 5th Ed.

by **Michael E. Winter, PharmD**

Copyright © 2010, 2004 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health
Inc., USA.

FARMAKOKINETIKA KLINIS DASAR, Ed. 5

Alih bahasa: Dra. Maria Caecilia Nanny Setiawati, M.Sc, Apt,

Mutiarawati, M.Si, Apt & Sesilia Andriani Keban, M.Si, Apt

Editor edisi bahasa Indonesia: July Manurung, S.Si, Apt,

Juli Ita Panggabean, S.Farm, Apt & Sintha Rachmawati, S.Farm, Apt

Hak cipta terjemahan Indonesia

© 2009 Penerbit Buku Kedokteran EGC

P.O. Box 4276/Jakarta 10042

Telepon: 6530 6283

Anggota IKAPI

Desain kulit muka: Rio Nugroho

Penata letak: Ashadi Firmansyah

Hak cipta dilindungi Undang-Undang.

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Cetakan 2013

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Winter, Michael E.

Farmakokinetika klinis dasar / Michael E. Winter ; alih bahasa, Maria
Caecilia Nanny Setiawati, Mutiarawati, Sesilia Andriani Keban ; editor edisi
bahasa Indonesia, July Manurung, Juli Ita Panggabean, Sintha Rachmawati.

— Ed. 5. — Jakarta : EGC, 2012.

xii, 545 hlm. ; 15,5 x 24 cm.

Judul asli: *Basic clinical pharmacokinetics.*

ISBN 978-979-044-226-9

I. Farmakokinetika. I. Judul. II. Maria Caecilia Nanny Setiawati.

III. Mutiarawati. IV. Sesilia Andriani Keban. V. July Manurung.

VI. Juli Ita Panggabean. VII. Sintha Rachmawati.

615.7



Isi di luar tanggung jawab percetakan

Indikasi akurat, reaksi merugikan, dan jadwal dosis untuk obat disajikan pada buku ini, tetapi hal ini dapat saja berubah. Pembaca disarankan mengacu data informasi dari pabrik tentang obat yang ditulis pada kemasannya. Penulis, editor, penerbit, atau distributor tidak bertanggung jawab atas kesalahan atau kealfaan atau atas konsekuensi dari penerapan informasi yang ada di dalam buku ini, dan tidak memberi jaminan, tersurat atau tersirat, atas isi buku. Penulis, editor, penerbit, dan distributor tidak bertanggung jawab atas cedera dan/atau kerusakan pada seseorang atau properti yang timbul dari buku ini.

Saya persembahkan edisi ini untuk ibu saya, Ethyl D. Winter (1915-2003), yang telah mendedikasikan hidupnya untuk kakak saya, saya, dan banyak siswanya selama bertahun-tahun di Coast Union High School di Cambria, California.

PRAKATA

Sejak penerbitan Farmakokinetika Klinis Dasar edisi pertama lebih dari 25 tahun yang lalu, penggunaan konsentrasi obat dalam serum sebagai panduan untuk memantau terapi obat telah semakin mendapatkan penerimaan. Penggunaan prinsip-prinsip farmakokinetik dan biofarmasetika untuk memprediksi konsentrasi obat dalam plasma dan perubahan konsentrasi obat dalam plasma seiring berjalannya waktu sekarang telah diterima secara luas sebagai pendukung yang berguna dalam layanan pasien. Dengan semakin berkembangnya teknologi analisis, setiap institusi dan praktisi layanan kesehatan memiliki akses ke berbagai pengujian obat, dan pemantauan konsentrasi obat dalam serum telah menjadi standar praktik untuk banyak obat. Dengan semakin banyaknya pengetahuan yang dimiliki tentang batasan dan aplikasi konsentrasi obat, serta hubungannya dengan efikasi atau toksisitas obat, strategi pengambilan sampel konsentrasi berubah. Namun, penggunaan konsentrasi obat dalam serum secara tepat masih menjadi masalah terbesar dalam ruang lingkup klinis. Prinsip-prinsip farmakokinetik dasar harus diaplikasikan secara rasional untuk setiap pasien.

Layanan pasien cenderung berkembang menuju pengendalian biaya. Hal ini mencakup segala sesuatu mulai dari meminimalkan dan mengefisienkan terapi obat dan uji laboratorium sampai dengan meningkatkan penerapan otomasi. Penggunaan konsentrasi obat dalam serum tidak kebal terhadap tekanan memberi lebih banyak dengan menggunakan sumber daya lebih sedikit. Harapan saya buku Farmakokinetika Klinis Dasar Edisi Kelima ini akan membantu para klinisi dalam mengaplikasikan farmakokinetika dan pemantauan terapi obat secara rasional dalam layanan pasien, serta membantu memastikan bahwa pemantauan konsentrasi obat difokuskan secara optimal pada pasien-pasien yang paling sesuai.

Sejumlah asumsi fisiologik dan matematis telah dibuat. Ini merupakan praktik yang lazim dilakukan dalam ruang lingkup klinis mengingat strategi pendosisan yang dapat digunakan dan karena terbatasnya jumlah konsentrasi yang disampel. Sebuah upaya telah dilakukan untuk memberitahukan pembaca tentang asumsi-asumsi ini. Sejumlah besar tulisan ilmiah dan artikel yang ada menyajikan analisis dan penjelasan yang jauh lebih terperinci dan mendalam tentang prinsip-prinsip fisiologik dan farmakokinetik yang didiskusikan. Buku ini tidak akan membahas semua topik tersebut. Sebaliknya, sasaran buku ini adalah menyederhanakan farmakokinetika agar lebih mudah dipahami dan dibayangkan oleh praktisi sehingga farmakokinetika dapat menjadi bagian dari praktik profesional.

Meskipun konsentrasi obat dalam plasma penting untuk mengevaluasi terapi obat, parameter ini hanya menjadi salah satu sumber informasi. Karena itu, konsentrasi obat tidak boleh digunakan sebagai satu-satunya kriteria yang mendasari

pengobatan. Perhitungan farmakokinetik harus dipandang sebagai panduan pendukung semata dalam penentuan regimen pendosisan.

Apabila regimen pendosisan yang dihitung tampak tidak rasional, evaluasi ulang harus dilakukan karena selalu ada kemungkinan terjadi kesalahan pengambilan sampel atau pengujian, riwayat pendosisan yang tidak akurat, atau kesalahan matematis. Masalah lain yang mungkin terjadi dalam penghitungan ini adalah parameter farmakokinetik literatur atau parameter farmakokinetik asumsi yang digunakan tidak tepat untuk pasien bersangkutan. Banyak parameter farmakokinetik yang dimuat di literatur ditetapkan berdasarkan pasien atau sukarelawan normal yang jumlahnya relatif sedikit. Karena itu, nilai-nilai yang diperoleh dari data eksperimental ini sebaiknya tidak lebih dari estimasi bagi masing-masing pasien. Apabila asumsi farmakokinetik dasar yang digunakan tidak tepat untuk pasien tertentu, kalkulasi yang paling canggih sekalipun tidak akan sah.

Artikel-artikel tinjauan dan beberapa teks umumnya mencantumkan parameter farmakokinetik untuk sejumlah obat dan merupakan sumber informasi farmakokinetik awal yang baik. Namun, pembaca dianjurkan untuk mencari literatur asli artikel tersebut untuk mengevaluasi metodologi dan data sumber informasi tersebut. Beberapa faktor yang mesti dipertimbangkan dalam menganalisis studi-studi ini meliputi jumlah dan jenis subjek, jenis dan spesifisitas uji obat, derajat variabilitas antarsubjek dan intrasubjek, analisis statistik data, dan apakah studi bersifat prospektif atau retrospektif. Adanya potensi muncul masalah karena menggunakan data literatur untuk memprediksi disposisi sebuah obat pada seorang pasien menekankan pentingnya pengukuran kadar plasma yang akurat. Literatur tentu saja dapat berfungsi sebagai panduan untuk membuat keputusan klinis apriori awal, tetapi dengan prediksi terbaik sekalipun, penyimpangan yang bermakna tetap ada. Jadi, hanya riwayat pendosisan lengkap, pengambilan sampel obat yang tepat, prosedur uji yang akurat dan spesifik, serta analisis farmakokinetik yang logis yang dapat menghasilkan parameter pasien spesifik yang berharga untuk membantu mengoptimalkan layanan pasien dan meningkatkan prognosis klinis.

FILOSOFI PENYUSUNAN BUKU

Buku ini dibagi dalam dua bagian: Bagian I mengulas prinsip-prinsip farmakokinetik dasar, dan Bagian II menyajikan aplikasi klinis farmakokinetika pada obat-obat spesifik lewat penjabaran sejumlah problem klinis yang lazim dijumpai dan pemecahannya langkah demi langkah. Pembaca diharapkan membaca setiap seksi dalam Bagian I secara berurutan mengingat banyak konsep yang didiskusikan di bagian-bagian berikutnya berlandaskan pada pemahaman konsep yang diulas di bagian sebelumnya. Lampiran I baru ditambahkan dalam edisi ini, yang berisi sasaran dan tujuan pembelajaran untuk masing-masing seksi pada Bagian I dan setiap bab obat pada Bagian II. Lampiran-lampiran dari edisi terdahulu – Nomogram untuk Menghitung Luas Permukaan Tubuh, Persamaan-Persamaan Umum yang Digunakan dalam Teks, Algoritma untuk Mengevaluasi dan

Selama bertahun-tahun, beberapa obat sudah tidak digunakan lagi karena berbagai alasan. Pada beberapa kasus, obat bersangkutan diganti dengan obat lain yang lebih aman, lebih efektif, dan tidak membutuhkan pemantauan konsentrasi obat (salisilat diganti dengan OAINS, prokainamida dan kuinidin diganti dengan antiaritmia lain, antidepresan trisiklik diganti dengan SSRI). Pada kasus primidon, obat ini tidak digunakan lagi kemungkinan karena pada dasarnya merupakan *prodrug* fenobarbital dan tidak memberikan kelebihan manfaat klinis yang nyata.

Beberapa obat baru telah diterima sebagai obat-obat yang membutuhkan pemantauan konsentrasi. Alasannya beragam. Namun, pada kebanyakan kasus, pemantauan konsentrasi obat dalam plasma hanya dilakukan pada obat-obat yang memiliki indeks terapeutik sempit dan/atau jika toksisitas atau kurangnya efikasi tidak dapat diterima secara klinis. Obat-obat seperti ini sulit melewati proses regulatori dan sulit masuk ke pasaran. Selain itu, bila ada pilihan, klinisi lebih menyukai penggunaan obat-obat yang tidak membutuhkan pemantauan konsentrasi. Namun demikian, prinsip-prinsip farmakokinetik dasar tentang akumulasi obat, pemilihan interval pendosisan, dan waktu pemantauan efikasi atau toksisitas tetap menjadi pertimbangan yang penting dalam praktik klinis.

Untuk setiap obat yang diuraikan dalam Bagian II, diberikan contoh operasi farmakokinetik yang paling sering dilakukan, misalnya penghitungan dosis muatan dan dosis pemeliharaan. Suatu contoh proses yang digunakan untuk menginterpretasikan konsentrasi plasma yang dilaporkan juga diberikan. Selain itu, faktor fisiologis dan interaksi obat-obat yang memengaruhi farmakokinetika obat-obat tersebut serta signifikansinya juga didiskusikan. Contoh problem yang paling sering dijumpai dalam praktik klinis juga diberikan guna membantu pembaca menyadari kapan perhatian khusus perlu diberikan dalam membuat keputusan layanan pasien yang didasarkan pada konsentrasi obat dalam serum dan prinsip farmakokinetik. Akhirnya, sasaran buku ini adalah agar pembaca mengetahui prinsip-prinsip dasar yang dapat diaplikasikan pada tiap obat. Dengan meningkatnya kepercayaan diri dan keahlian dalam menggunakan farmakokinetika sebagai alat klinis, pembaca diharapkan akan mampu mengaplikasikan prinsip-prinsip yang sama pada obat-obat dan situasi-situasi lain yang tidak dibahas dalam buku ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulisan buku *Farmakokinetika Klinis Dasar* Edisi Kelima ini tidak akan pernah rampung tanpa dukungan dari keluarga, teman, dan kolega saya. Saya mengucapkan terima kasih secara khusus kepada Dekan Mary Anne Koda-Kimble dan Llyod Young untuk persahabatan, dukungan, tuntunan, dan inspirasi yang terus diberikan selama bertahun-tahun. Saya juga sangat berterima kasih kepada para penulis lain yang juga merupakan para profesional di bidang terkait yang telah memberikan pengalaman, pengetahuan, dan keahlian mereka untuk memutakhirkan masing-masing bab tentang obat.

Saya juga ingin berterima kasih kepada banyak mahasiswa, residen, dan kolega yang telah memberikan tanggapan tentang apa yang membantu mereka memahami dan mengaplikasikan farmakokinetika dalam praktik profesional mereka.

KONTRIBUTOR

Peter J. Ambrose, PharmD

Professor of Clinical Pharmacy
Department of Clinical Pharmacy
UCSF School of Pharmacy
San Francisco, CA

Paul Beringer, PharmD

Associate Professor
Clinical Pharmacy
University of Southern California
Los Angeles, CA

Maureen S. Boro, PharmD

Clinical Professor
Pharmacokinetics Specialist
San Francisco VA Medical Center
Department of Clinical Pharmacy
UCSF School of Pharmacy
San Francisco, CA

Melissa M. L. Choy, PharmD

Assistant Clinical Professor
Department of Clinical Pharmacy
School of Pharmacy
University of California
San Francisco, CA

Patrick R. Finley, PharmD, BCPP

Professor of Clinical Pharmacy
Department of Clinical Pharmacy
UCSF School of Pharmacy
San Francisco, CA

John E. Murphy, PharmD

Professor of Pharmacy Practice
Associate Dean
Pharmacy Practice and Sciences
College of Pharmacy
The University of Arizona
Tucson, AZ

Kevin Y. Ohara, PharmD

Kaiser Permanente
Inpatient Pharmacy Supervisor
Inpatient Pharmacy
Los Angeles Medical Center
Los Angeles, CA

David J. Quan, PharmD, BCPS

Clinical Professor
Department of Clinical Pharmacy
UCSF School of Pharmacy
UCSF Medical Center
Pharmaceutical Services
San Francisco, CA

Jeanne H. Van Tyle, PharmD, MS

Professor of Pharmacy Practice
College of Pharmacy and Health Science
Butler University
Indianapolis, IN

Michelle M. Wheeler, PharmD

Clinical Assistant Professor
Department of Pharmacy Practice
College of Pharmacy
University of Utah
Salt Lake City, UT
Drug Information Specialist
Drug Information
University of Utah Hospital and Clinic
Salt Lake City, UT

Courtney W. Yuen, PharmD

Associate Clinical Professor
Department of Clinical Pharmacy
UCSF School of Pharmacy
Oncology Pharmacist
UCSF Medical Center
Pharmaceutical Services
San Francisco, CA

DAFTAR ISI

BAGIAN SATU Prinsip Dasar

Bioavailabilitas (F)	2
Laju Pemberian R_A	8
Konsentrasi Plasma yang Dibutuhkan (C)	10
Volume Distribusi (V)	20
Klirens (Cl)	28
Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t_{1/2}$)	40
Konsentrasi Maksimum dan Minimum dalam Plasma	55
Memilih Persamaan yang Tepat	59
Interpretasi Konsentrasi Obat dalam Plasma	74
Klirens Kreatinin (Cl_c)	98
Dialisis Obat	116

BAGIAN DUA Monograf Obat

1	Antibiotik Aminoglikosida	136
2	Karbamazepin	185
3	Digoksin	200
4	Etosuksimida	243
5	Imunosupresan: Siklosporin, Takrolimus, Dan Sirolimus	253
6	Lidokain	279
7	Litium	295
8	Metotreksat (Mtx)	305
9	Fenobarbital	326
10	Fenitoin	354
11	Teofilin	401
12	Asam Valproat	440
13	Vankomisin	456

LAMPIRAN

Lampiran I: Sasaran dan Tujuan Bagian I dan II	485
Lampiran II: Nomogram untuk Menghitung Luas Permukaan Tubuh	508
Lampiran III: Persamaan-Persamaan Umum yang Digunakan dalam Teks	510
Lampiran IV: Algoritma untuk Mengevaluasi dan Menginterpretasikan Konsentrasi Plasma	517
Lampiran V: Glosarium dan Singkatan	522
Indeks	527

Prinsip Dasar

Bioavailabilitas (F)

DEFINISI

Bioavailabilitas adalah persentase atau fraksi dari dosis pemberian yang mencapai sirkulasi sistemik pasien. Contoh faktor yang dapat mengubah bioavailabilitas meliputi karakteristik disolusi dan absorpsi bentuk kimia obat yang diberikan (misalnya garam, ester), bentuk sediaan obat (misalnya tablet, kapsul), rute pemberian, stabilitas kandungan aktif di dalam saluran cerna (GI), dan tingkat metabolisme obat sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Obat dapat dimetabolisme oleh bakteri GI, mukosa GI, dan hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik.

Untuk menghitung jumlah obat yang diabsorpsi, dosis pemberian harus dikalikan dengan faktor bioavailabilitas, yang biasanya diberi simbol huruf "F". Sebagai contoh, bioavailabilitas tablet digoksin yang diberikan secara oral diperkirakan sebesar 0,7.¹⁻³ Hal ini berarti bahwa jika 250 mcg (0,25 mg) digoksin diberikan secara oral, dosis efektif atau dosis yang diabsorpsi dapat dihitung dengan mengalikan dosis pemberian dengan F:

$$\begin{array}{l} \text{Jumlah Obat yang Diabsorpsi atau} \\ \text{Mencapai Sirkulasi Sistemik} \end{array} = (F) (\text{Dosis}) \quad [\text{Pers. 1}]$$

$$\begin{array}{l} \text{Jumlah Obat yang Diabsorpsi atau} \\ \text{Mencapai Sirkulasi Sistemik} \end{array} = (F) (\text{Dosis}) \\ = (0,7) (250 \text{ mcg}) \\ = 175 \text{ mcg}$$

Perlu ditekankan bahwa faktor ini tidak mempertimbangkan laju absorpsi obat, tetapi hanya mengestimasi besar absorpsi. Walaupun laju absorpsi merupakan hal yang penting ketika dibutuhkan onset efek farmakologi yang cepat, parameter ini tidak selalu penting apabila obat diberikan secara kronis. Laju absorpsi penting hanya ketika laju itu begitu lambat sehingga membatasi bioavailabilitas absolut obat atau begitu cepat sehingga terlalu banyak obat yang diabsorpsi dalam waktu yang terlalu cepat. *Dose dumping* (pelepasan obat yang lebih besar atau lebih cepat dari yang dimaksudkan) dapat terjadi dalam kondisi tertentu pada pemberian sediaan lepas-berkelanjutan (*sustained-release*).^{4,5} Selain itu, absorpsi yang tidak lengkap pada pemberian bentuk sediaan lepas-berkelanjutan perlu dipertimbangkan pada pasien yang memiliki waktu transit GI yang pendek. Waktu transit GI 24 sampai 48 jam kemungkinan lazim ditemukan, tetapi pasien berpenyakit usus dapat memiliki waktu transit hanya beberapa jam. Bioavailabilitas yang lebih rendah daripada rata-rata perlu dipertimbangkan pada pasien-pasien ini, terutama ketika durasi absorpsi diperpanjang.

BENTUK SEDIAAN

Seperti yang dinyatakan sebelumnya, bioavailabilitas dapat bervariasi pada formulasi dan bentuk sediaan obat yang berbeda. Sebagai contoh, eliksir digoksin memiliki bioavailabilitas sekitar 80% ($F = 0,8$), sedangkan kapsul gelatin lunak memiliki bioavailabilitas 100% ($F = 1,0$). Sementara itu, tablet digoksin memiliki bioavailabilitas 70% ($F = 0,7$).^{2,6,7} Apabila obat diberikan secara parenteral, bioavailabilitas biasanya dianggap 100% ($F = 1,0$). Persamaan 1 dapat disusun ulang untuk menghitung dosis ekuivalen suatu obat jika pasien akan diberikan obat yang sama dalam bentuk sediaan yang berbeda.

$$\text{Dosis Bentuk Sediaan Baru} = \frac{\text{Jumlah Obat yang Diabsorpsi dari Bentuk Sediaan Sebelumnya}}{F \text{ Bentuk Sediaan Baru}} \quad [\text{Pers. 2}]$$

Sebagai contoh, jika pasien yang sebelumnya diberi digoksin 250 mcg (0,25 mg) dalam bentuk sediaan tablet, dengan bioavailabilitas 0,7, akan diberikan eliksir digoksin, dosis ekuivalen eliksir dapat dihitung sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Dosis Elikzir} &= \frac{(0,7)(250 \text{ mcg})}{0,8} \\ &= \frac{175 \text{ mcg}}{0,8} \\ &= 219 \text{ mcg} \end{aligned}$$

Jika akan diberikan kapsul gelatin lunak digoksin, bioavailabilitas atau F bentuk sediaan baru akan menjadi 1,0 dan dosis ekuivalen menjadi 175 mcg.

Bioavailabilitas obat yang diberikan secara parenteral biasanya diasumsikan 1,0. Obat yang diberikan dalam bentuk prekursor inaktif yang kemudian harus dikonversi menjadi produk aktif merupakan pengecualian dalam aturan ini. Jika sebagian prekursor inaktif dieliminasi dari tubuh (diekskresi oleh ginjal atau dimetabolisme menjadi suatu senyawa inaktif) sebelum dikonversi menjadi senyawa aktif, bioavailabilitasnya akan $< 1,0$. Sebagai contoh, kloramfenikol parenteral diberikan dalam bentuk ester suksinat; ester kloramfenikol ini harus dihidrolisis menjadi senyawa aktif. Bioavailabilitas kloramfenikol suksinat yang diberikan secara parenteral berkisar antara 55% hingga 95% karena 5% hingga 45% ester kloramfenikol dieliminasi oleh ginjal sebelum dikonversi menjadi senyawa aktif.⁸⁻¹⁰ Secara umum, obat yang memiliki absorpsi hampir lengkap ($F > 0,8$) memiliki bioavailabilitas yang biasanya konsisten. Untuk obat yang memiliki bioavailabilitas oral rendah ($F < 0,5$), besar absorpsi sering kali sangat bervariasi. Ini bukan suatu aturan yang absolut karena obat apa pun pada kondisi tertentu dapat menunjukkan perubahan bioavailabilitas.

BENTUK KIMIA (S)

Bentuk kimia suatu obat juga harus dipertimbangkan ketika mengevaluasi bioavailabilitas. Sebagai contoh, apabila obat diberikan dalam bentuk garam atau ester, faktor bioavailabilitas (F) harus dikalikan dengan fraksi bobot molekul total yang ditunjukkan oleh obat aktif. Jika "S" melambangkan fraksi obat aktif dalam dosis obat yang diberikan, jumlah obat yang diabsorpsi dari bentuk garam atau ester dapat dihitung sebagai berikut:

$$\text{Jumlah Obat yang Diabsorpsi atau Mencapai Sirkulasi Sistemik} = (S)(F)(\text{Dosis}) \quad [\text{Pers. 3}]$$

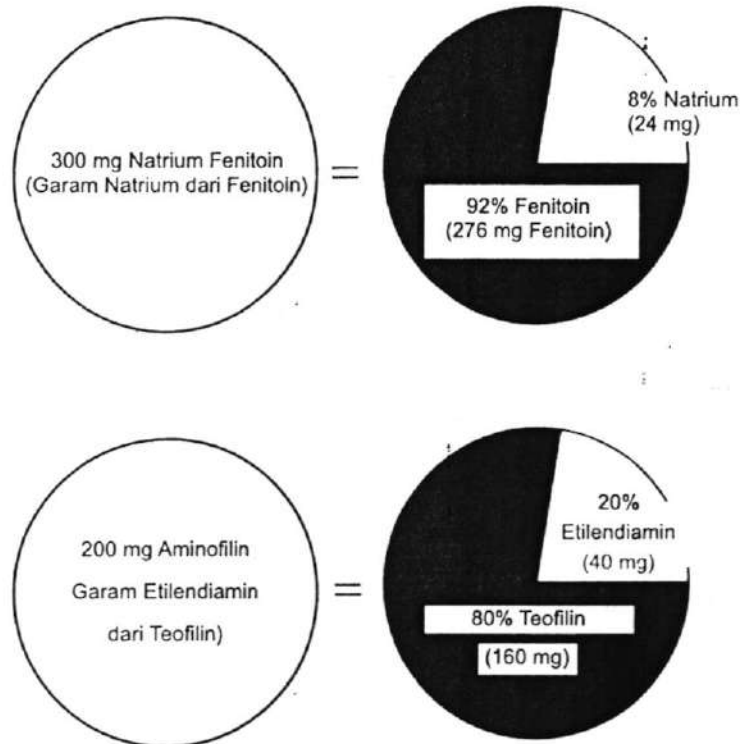
Faktor "S" harus dituliskan dalam semua persamaan bioavailabilitas untuk selalu mengingatkan pentingnya faktor itu dalam menilai bioavailabilitas bentuk obat aktif. Apabila suatu obat diberikan dalam bentuk induk atau bentuk aktif, nilai "S" obat itu adalah 1,0.

Persamaan 2 selanjutnya dapat diperluas untuk memperhitungkan faktor garam dan bioavailabilitas ketika menghitung dosis bentuk sediaan baru:

$$\frac{\text{Dosis Bentuk Sediaan Baru}}{\text{Jumlah Obat yang Diabsorpsi dari Bentuk Sediaan Sebelumnya}} = \frac{(S)(F)\text{Bentuk Sediaan Baru}}{\text{Dosis}} \quad [\text{Pers. 4}]$$

Aminofilin dan fenitoin merupakan contoh prinsip ini (Gbr. 1). Aminofilin adalah garam etilendiamin dari senyawa yang aktif secara farmakologis, yaitu teofilin. Delapan puluh hingga delapan puluh lima persen (berat) garam ini adalah teofilin; jadi, "S" aminofilin kira-kira 0,8. Tablet aminofilin tak-bersalut dianggap memiliki bioavailabilitas lengkap (100%); karena itu, faktor bioavailabilitas (F) bentuk sediaan ini adalah 1,0. Bentuk garam harus dipertimbangkan dalam menentukan jumlah teofilin yang diabsorpsi dari tablet aminofilin. Apabila Persamaan 3 digunakan pada situasi ini, tampak bahwa 160 mg teofilin diabsorpsi dari tablet aminofilin 200 mg:

$$\begin{aligned} \text{Jumlah Obat yang Diabsorpsi atau Mencapai Sirkulasi Sistemik} &= (S)(F)(\text{Dosis}) \\ &= (0,8)(1)(200 \text{ mg Aminofilin}) \\ &= 160 \text{ mg Teofilin} \end{aligned}$$



GAMBAR 1 Efek bentuk kimia obat terhadap bioavailabilitas. Contoh pada gambar menegaskan pentingnya mempertimbangkan bentuk kimia obat ketika menghitung jumlah obat aktif yang sebenarnya diberikan. Jumlah obat aktif yang diberikan mungkin hanya merupakan sejumlah fraksi (S) dari garam, ester, atau bentuk kimia lain dari obat yang terkandung dalam formulasi. Bioavailabilitas (F) bentuk sediaan juga harus dipertimbangkan jika obat diberikan melalui rute oral.

Sama dengan contoh sebelumnya, 300 mg natrium fenitoin yang memiliki S sebesar 0,92 menggambarkan bahwa hanya 276 mg fenitoin yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik, dengan asumsi absorpsi lengkap ($F = 1$).

$$\begin{aligned}
 \text{Jumlah Obat yang Diabsorpsi atau} &= (S)(F)(\text{Dosis}) \\
 \text{Mencapai Sirkulasi Sistemik} &= (0,92)(1)(300 \text{ mg Natrium Fenitoin}) \\
 &= 276 \text{ mg Fenitoin}
 \end{aligned}$$

Pada beberapa kasus, jumlah obat yang dicantumkan pada label telah menunjukkan jumlah obat aktif. Valproat natrium, garam natrium dari asam valproat, dibuat dan dilabel sesuai dengan jumlah asam valproat sehingga nilai S adalah 1. Fosfenitoin natrium adalah garam natrium dari ester fenitoin fosfat. Walaupun fosfenitoin natrium hanya mengandung 61% fenitoin, pabrik pembuat

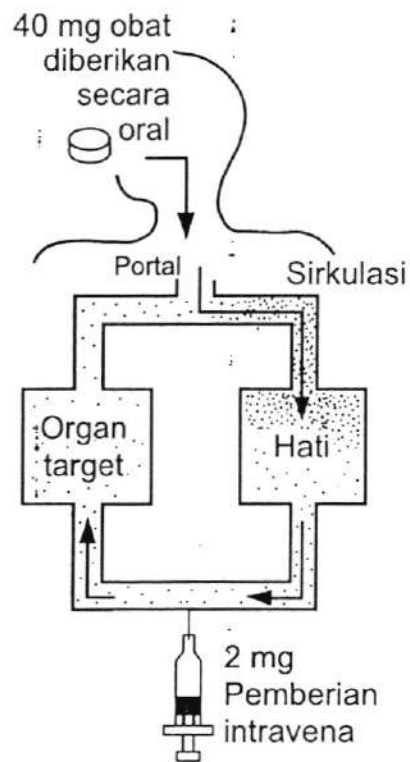
telah memberi label obat sebagai ekuivalen fenitoin natrium atau P.E. Karena itu, untuk menghitung jumlah fenitoin dalam 100 mg fosfenitoin P.E., nilai S yang digunakan adalah 0,92.

Konsep yang penting adalah memahami dan mampu menghitung jumlah obat yang akan tersedia sebagai obat aktif untuk pasien dari jumlah obat yang tercantum pada label. Untuk mencapai konsep ini, baik fraksi obat aktif (S) dalam dosis yang diberikan maupun bioavailabilitas atau fraksi dari dosis pemberian yang akan mencapai sirkulasi sistemik (F) perlu dipertimbangkan ketika menghitung dosis dan regimen dosis.

EFEK LINTAS PERTAMA

Karena obat yang diberikan secara oral diabsorpsi dari saluran GI ke dalam sirkulasi portal, beberapa obat kemungkinan dimetabolisme secara ekstensif oleh hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Istilah "lintas pertama" mengacu pada metabolisme oleh hati saat obat melewati hati melalui vena portal setelah obat diabsorpsi. "Efek lintas pertama" dapat sangat menurunkan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik sehingga juga menurunkan bioavailabilitas obat (Gbr. 2).

Propranolol merupakan contoh obat yang sejumlah besar dari dosis pemberian oralnya tidak mencapai sirkulasi sistemik karena dimetabolisme ketika melewati hati setelah diabsorpsi dari saluran GI. Karena "efek lintas pertama" ini, bioavailabilitas oral propranolol rendah dan dosis pemberian oral jauh lebih besar daripada dosis pemberian intravena. Akan tetapi, kasus propranolol jauh lebih rumit karena salah satu metabolit obat ini, yaitu 4-hidroksi-propranolol, bersifat aktif secara farmakologis.¹¹ Lidokain merupakan contoh obat yang mengalami efek lintas pertama yang sangat besar sehingga tidak boleh diberikan secara oral apabila dibutuhkan efek sistemik.¹² Selain itu, beberapa obat dimetabolisme secara ekstensif oleh enzim-enzim sitokrom, terutama CYP 3A4, yang terdapat di dinding usus. Sebagai contoh, bioavailabilitas siklosporin yang rendah dan bervariasi ($F \approx 0,3$) sebagian akibat metabolisme obat oleh enzim CYP 3A4 di dinding usus.¹³



GAMBAR 2 Efek lintas pertama. Apabila obat yang mengalami "efek lintas pertama" yang hebat diberikan secara oral, sejumlah besar obat yang diabsorpsi akan dimetabolisme sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Jika obat itu diberikan secara intravena, hati tidak dilewati dan fraksi dosis pemberian yang mencapai sirkulasi meningkat. Dosis parenteral obat yang mengalami "lintas pertama" yang hebat jauh lebih rendah daripada dosis oral yang diperlukan untuk menghasilkan efek farmakologi yang ekuivalen.

Laju Pemberian (R_A)

Laju pemberian (*rate of administration*, R_A) adalah laju rerata obat yang diabsorpsi mencapai sirkulasi sistemik. Nilai R_A biasanya dihitung dengan membagi jumlah obat yang diabsorpsi (lihat Persamaan 3) dengan waktu pemberian obat (interval pendosisan). Interval pendosisan biasanya diberi simbol tau (τ).

$$\text{Laju Pemberian } R_A = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{\tau} \quad [\text{Pers. 5}]$$

Apabila obat diberikan dalam bentuk infus kontinu, interval pendosisan dapat dinyatakan dalam satuan waktu apa pun yang lebih memudahkan. Sebagai contoh, laju pemberian teofilin yang dihasilkan dari infus aminofilin dengan laju 40 mg/jam dihitung dengan menggunakan Persamaan 5 adalah sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \text{Laju Pemberian } R_A &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{\tau} \\ &= \frac{(0,8)(1)(40 \text{ mg})}{1 \text{ jam}} \\ &= 32 \text{ mg/jam} \end{aligned}$$

atau

$$\begin{aligned} \text{Laju Pemberian } R_A &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{\tau} \\ &= \frac{(0,8)(1)(40 \text{ mg})}{60 \text{ menit}} \\ &= 0,53 \text{ mg/menit} \end{aligned}$$

Apabila obat diberikan pada interval pendosisan yang tetap, laju pemberian terhitung adalah suatu nilai rerata. Sebagai contoh, laju pemberian rerata digoksin yang dihasilkan dari suatu dosis oral 250 mcg digoksin yang diberikan secara oral dalam bentuk tablet setiap hari dapat dihitung menggunakan Persamaan 5 sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \text{Laju Pemberian } R_A &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{\tau} \\ &= \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg})}{1 \text{ hari}} \\ &= 175 \text{ mcg/hari} \end{aligned}$$

atau

$$\begin{aligned} \text{Laju Pemberian } R_A &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{\tau} \\ &= \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg})}{24 \text{ jam}} \\ &= 7,29 \text{ mcg/jam} \end{aligned}$$

Walaupun tiap tablet digoksin sebetulnya diabsorpsi dalam 1 sampai 2 jam, "laju pemberian" rerata dihitung di sepanjang interval pendosisan. Walaupun laju pemberian 7,29 mcg/jam dan 175 mcg/hari ekuivalen, kebanyakan klinisi lebih menyukai satuan laju pendosisan yang sama dengan satuan cara pemberian obat. Pada kasus ini, interval lazim adalah 1 hari karena digoksin kebanyakan diberikan sekali sehari. Pada topik klirens, kita akan mendiskusikan bahwa laju pemberian obat, klirens obat, dan satuan-satuan konsentrasi obat yang umum digunakan untuk perhitungan farmakokinetik harus konsisten.

Konsentrasi Plasma yang Diharapkan (C)

IKATAN PROTEIN

Sebagian besar laporan laboratorium klinis tentang konsentrasi obat dalam plasma (C) menggambarkan obat yang terikat pada protein plasma dan obat yang tidak terikat atau bebas. Obat yang tidak terikat atau obat bebas berada dalam kesetimbangan dengan tempat reseptor sehingga merupakan bagian yang aktif secara farmakologis. Jadi, untuk obat yang memiliki ikatan plasma yang signifikan, konsentrasi obat dalam plasma yang dilaporkan secara tidak langsung mencerminkan konsentrasi obat bebas atau obat aktif (Gbr. 3).

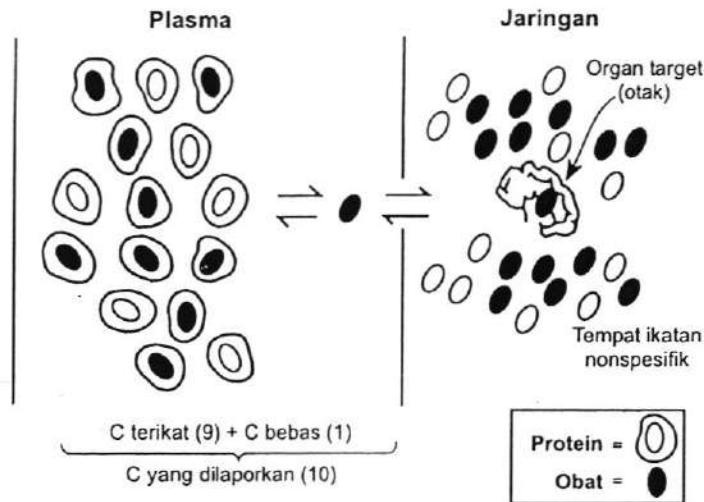
Beberapa stadium penyakit berkaitan dengan berkurangnya protein plasma atau menurunnya ikatan obat pada protein plasma.¹⁴⁻¹⁷ Dalam kondisi ini, obat-obat yang biasanya sangat terikat pada protein memiliki persentase obat bebas atau obat tidak terikat yang lebih besar di dalam plasma. Karena itu, efek farmakologi yang lebih besar dapat terjadi dari setiap konsentrasi obat di dalam plasma (C). Para klinisi harus selalu mempertimbangkan perubahan ikatan protein dan apakah fraksi konsentrasi obat bebas atau fraksi tidak terikat (f_u) berubah ketika menginterpretasikan atau menentukan konsentrasi obat yang diharapkan dalam plasma.

$$f_u = \frac{\text{Konsentrasi Obat Bebas}}{\text{Konsentrasi Obat Total}}$$

$$f_u = \frac{C_{\text{bebas}}}{C_{\text{terikat}} + C_{\text{bebas}}}$$

[Pers. 6]

Untuk kebanyakan obat yang terutama terikat pada albumin, fraksi obat tidak terikat (f_u) tidak berubah karena perubahan konsentrasi obat. Hal ini karena jumlah tempat ikatan protein jauh lebih banyak daripada jumlah molekul obat yang tersedia untuk berikatan. Namun, apabila konsentrasi plasma untuk obat yang terikat pada albumin melebihi 25 hingga 50 mg/L, tempat ikatan albumin dapat mulai jenuh. Akibatnya, f_u , atau fraksi obat bebas, akan berubah sesuai dengan konsentrasi obat dalam plasma. Sebagai contoh, asam valproat dapat menjenuhkan tempat ikatan protein plasma jika konsentrasinya dalam plasma melebihi 25 hingga 50 mg/L.¹⁸ Untuk obat-obat yang tidak mencapai konsentrasi serum dan dapat menjenuhkan tempat ikatan protein, konsentrasi dalam protein plasma (umumnya albumin) dan afinitas ikatan obat pada protein plasma merupakan dua faktor utama yang mengendalikan fraksi tidak terikat (f_u).



GAMBAR 3 Konsentrasi plasma suatu obat yang sangat terikat pada protein: konsentrasi protein plasma normal. Konsentrasi obat dalam plasma yang dilaporkan oleh laboratorium menggambarkan konsentrasi total "obat terikat" dan "obat bebas". Obat bebas berada dalam kesetimbangan dengan organ target dan merupakan bagian yang aktif secara farmakologis. Pada ilustrasi ini, nilai fu (atau fraksi obat bebas terhadap konsentrasi obat total) adalah 0,1.

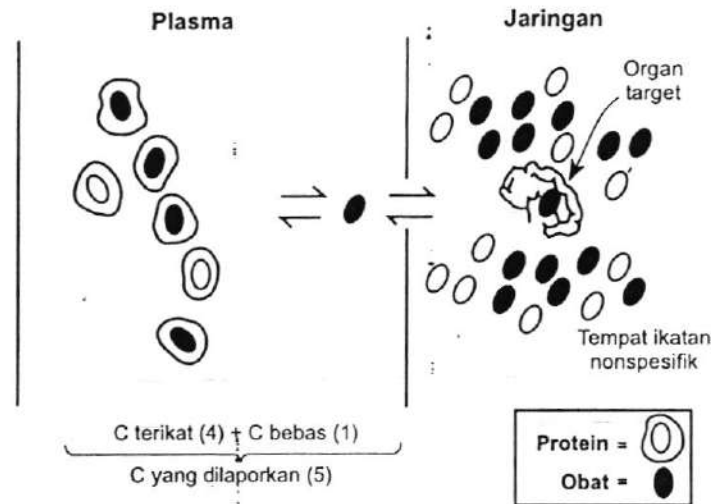
KONSENTRASI PROTEIN PLASMA RENDAH

Konsentrasi protein plasma yang rendah menurunkan konsentrasi obat terikat dalam plasma (C terikat); namun, konsentrasi obat bebas (C bebas) umumnya tidak terpengaruh. Karena itu, fraksi obat bebas (fu) meningkat dengan menurunnya konsentrasi protein plasma. Konsentrasi obat bebas atau obat tidak terikat tidak meningkat secara signifikan karena obat bebas yang dilepaskan ke dalam plasma akibat konsentrasi protein plasma yang rendah seimbang dengan kompartemen jaringan (bandingkan Gbr. 4 dengan Gbr. 3). Karena itu, jika volume distribusi (V) relatif besar (misalnya fenitoin 0,65 L/kg), C bebas hanya akan sedikit meningkat [lihat juga Volume Distribusi (V) di Bagian I].

Hubungan antara konsentrasi obat dalam plasma dan konsentrasi protein plasma dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\frac{C}{C_{\text{ikatan Normal}}} = (1 - fu) \left[\frac{P'}{P_{NL}} \right] + fu \quad \text{[Pers. 7]}$$

Persamaan ini dapat digunakan untuk mengestimasi besar pengaruh perubahan konsentrasi protein plasma terhadap konsentrasi obat terapeutik yang diharapkan. C' menyatakan konsentrasi obat dalam plasma pasien dan P' menyatakan konsentrasi protein plasma pasien. C_{ikatan Normal} adalah konsentrasi obat yang diperkirakan akan diperoleh dalam plasma jika konsentrasi protein plasma pasien



GAMBAR 4 Efek menurunnya konsentrasi protein plasma pada konsentrasi obat dalam plasma. Bandingkan gambar ini dengan Gambar 3. Konsentrasi protein yang menurun akan menurunkan konsentrasi obat dalam plasma yang dilaporkan oleh laboratorium. Pada situasi ini, konsentrasi obat bebas atau obat aktif tetap sama karena obat bebas yang dilepaskan akibat konsentrasi protein plasma yang lebih rendah diambil oleh tempat-tempat ikatan nonspesifik di jaringan dan/atau dibersihkan dari tubuh. Karena itu, efek farmakologi, yang dapat diharapkan dari C yang dilaporkan sebesar 5, akan sama dengan yang dihasilkan oleh C yang dilaporkan sebesar 10 pada Gambar 3. Pada ilustrasi ini, fu (atau fraksi obat bebas terhadap konsentrasi obat total) meningkat menjadi 0,2 karena penurunan konsentrasi terikat.

normal (P_{NL}). Perhatikan bahwa f_u adalah fraksi bebas yang terkait dengan "ikatan protein plasma normal". $C_{ikatan\ Normal}$ suatu obat dapat dihitung dengan menyusun kembali Persamaan 7:

$$C_{ikatan\ Normal} = \frac{C_p}{(1 - f_u) \left[\frac{P_p}{P_{NL}} \right] + f_u} \quad \text{[Pers. 8]}$$

Sebagai contoh, seorang pasien yang memiliki albumin serum yang rendah, yaitu 2,2 g/dL (albumin normal 4,4 g/dL), dan konsentrasi fenitoin yang tampaknya rendah dalam plasma, yaitu 5,5 mg/L, tetap memiliki konsentrasi obat dalam plasma yang dapat diterima secara terapeutik apabila konsentrasi itu disesuaikan dengan konsentrasi albumin serum yang rendah. Apabila fraksi bebas normal (f_u) untuk fenitoin sebesar 0,1 disubstitusikan ke dalam Persamaan 8, diperoleh konsentrasi fenitoin dalam plasma yang disesuaikan, yaitu sebesar 10 mg/L.

$$\begin{aligned}
 C_{\text{ikatanNormal}} &= \frac{C'}{(1-fu) \left[\frac{P'}{P_{NL}} \right] + fu} \\
 &= \frac{5,5 \text{ mg/L}}{(1-0,1) \left[\frac{2,2 \text{ g/dL}}{4,4 \text{ g/dL}} \right] + 0,1} \\
 &= \frac{5,5 \text{ mg/L}}{(0,9)(0,5) + 0,1} \\
 &= 10 \text{ mg/L}
 \end{aligned}$$

Konsentrasi fenitoin yang dilaporkan dari hasil pemeriksaan laboratorium sekitar 10 mg/L apabila konsentrasi albumin pasien normal. Perhitungan ini didasarkan pada asumsi bahwa fenitoin terutama terikat pada albumin dan bahwa konsentrasi albumin normal rerata adalah 4,4 g/dL (kisaran: 3,5–5,5 g/dL). Walaupun Persamaan 8 dapat digunakan untuk menyesuaikan konsentrasi obat-obat yang terikat secara signifikan pada albumin, besarnya konsentrasi obat akan disesuaikan atau “dinormalkan” pada perubahan konsentrasi albumin serum antara 3,5 dan 5,5 mg/dL hanya minimal dan umumnya tidak dibenarkan.

Banyak obat lain terikat terutama pada globulin dan bukan albumin. Karena itu, penyesuaian konsentrasi obat dalam plasma untuk obat-obat ini berdasarkan konsentrasi albumin serum tidak tepat. Sayangnya, penyesuaian untuk perubahan pada ikatan globulin sulit dilakukan karena obat biasanya terikat pada globulin spesifik yang hanya merupakan bagian kecil dari konsentrasi globulin total. Secara umum, obat-obat yang bersifat asam (misalnya fenitoin, sebagian besar obat anti-epilepsi, dan beberapa senyawa netral) terikat terutama pada albumin. Sementara itu, obat-obat yang bersifat basa (misalnya lidokain dan kuinidin) lebih banyak terikat pada globulin.^{15,19–22}

KONSENTRASI PROTEIN PLASMA YANG MENINGKAT

Nilai fu (fraksi bebas atau tidak terikat dari konsentrasi obat total) untuk beberapa obat tertentu dapat dilihat pada Tabel 1. Karena peningkatan albumin serum jarang terjadi dalam ruang lingkup klinis, penggunaan Persamaan 8 untuk albumin serum yang tinggi jarang dilakukan. Akan tetapi, banyak obat bersifat basa terikat pada protein reaktif fase akut,^{23,24} yaitu α_1 -asam glikoprotein (α_1 -acid glycoprotein, AAG). Protein plasma ini diketahui dapat menurun dan meningkat secara signifikan pada kondisi klinis tertentu. Sebagai contoh, konsentrasi kuinidin dalam plasma terlihat meningkat setelah operasi atau trauma.^{19,25} Perubahan konsentrasi kuinidin terjadi karena konsentrasi protein-protein ikatan plasma (AAG) meningkat dan konsentrasi kuinidin terikat meningkat. Konsentrasi kuinidin bebas tampak hanya sedikit atau tidak berubah karena terbentuk keseimbangan baru dengan simpanan jaringan yang lebih besar. Pada situasi ini,

TABEL 1 Obat dan Nilai fu untuk Ikatan Protein Plasma

Obat	Nilai fu
Amitriptilin	0,04 ^a
Karbamazepin	0,2
Klordiazepoksida	0,05
Klorpromazin	0,04 ^a
Siklosporin	< 0,1 ^b
Diazepam	0,01
Digoksin	0,70
Digitoksin	0,10
Etosuksimida	1,0
Gabapentin	0,97
Gentamisin	0,9
Imipramin	0,04 ^a
Lidokain	0,30 ^a
Litium	1,0
Metadon	0,13 ^a
Metotreksat	0,5
Nafsilin	0,10
Nelfinavir	0,02
Fenobarbital	0,5
Fenitoin	0,10
Propranolol	0,06 ^a
Kuinidin	0,20 ^a
Asam Salisilat	0,16 ^c
Asam Valproat	0,15 ^c
Vankomisin	0,9
Warfarin	0,03

^aObat bersifat basa yang terikat secara signifikan pada protein plasma selain albumin.^{14,19,20,34}

^bTerikat pada lipoprotein dan unsur darah lainnya.^{35,36}

^cIkatan protein plasma bergantung pada konsentrasi (lihat Bagian II: Bab 12).

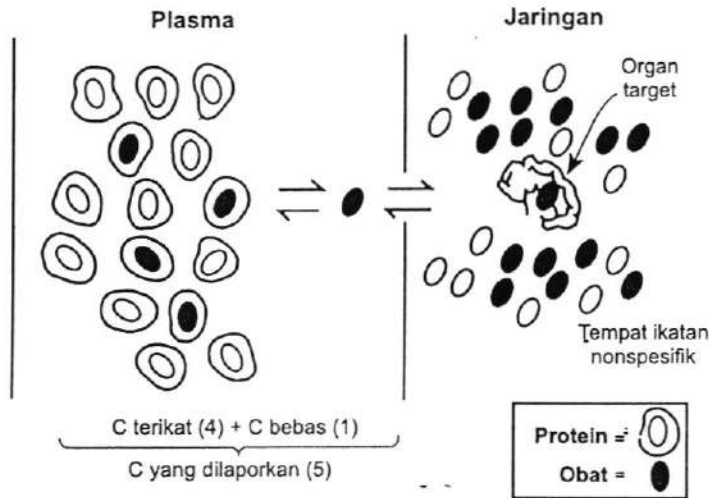
fraksi bebas atau tidak terikat (fu) akan menurun, dan kadar terapeutik obat bebas atau tidak terikat akan berkorelasi dengan konsentrasi obat yang lebih tinggi daripada biasanya (konsentrasi obat terikat ditambah konsentrasi obat bebas). Senyawa basa lain yang terikat secara signifikan dengan AAG diperkirakan akan mengalami hal yang sama. Sayangnya, konsentrasi AAG jarang diuji dalam ruang lingkup klinis sehingga hubungan antara konsentrasi obat total dan fraksi tidak terikat atau fraksi bebas sulit dievaluasi. Itulah sebabnya evaluasi kadar obat-obat basa yang terikat secara signifikan dalam protein sering kali sulit dilakukan. Perlu dilakukan evaluasi yang saksama mengenai respons klinis pasien terhadap suatu kadar obat yang terukur dan evaluasi setiap masalah medis lain yang terjadi bersamaan (seperti operasi, trauma, atau penyakit inflamasi) yang dapat memengaruhi konsentrasi protein plasma dan ikatan obat.

Pasien-pasien sirosis memiliki karakteristik ikatan protein plasma yang sangat bervariasi. Beberapa pasien menunjukkan peningkatan kapabilitas ikatan yang signifikan, sedangkan pasien yang lain menunjukkan penurunan kapabilitas ikatan yang signifikan. Variasi ini kemungkinan mencerminkan fakta bahwa beberapa pasien sirosis memiliki suatu stimulus yang kuat untuk produksi AAG, sedangkan pasien lain yang mengidap penyakit hepatic lebih serius tidak mampu membuat protein-protein ikatan tersebut.^{23,25,26}

AFINITAS IKATAN

Afinitas ikatan protein plasma untuk suatu obat juga dapat mengubah fraksi obat yang bebas (*f_u*) (bandingkan Gbr. 5 dengan Gbr. 3). Sebagai contoh, protein plasma pada pasien uremia (gagal ginjal stadium akhir yang parah) memiliki afinitas yang lebih rendah untuk fenitoin daripada protein yang terdapat pada individu yang tidak menderita uremia.

Akibatnya, nilai *f_u* fenitoin pada pasien uremia diperkirakan berkisar 0,2–0,3, sementara nilai normal adalah 0,1.^{22,27} Konsentrasi “efektif” atau konsentrasi obat bebas dapat dihitung dengan menyusun kembali Persamaan 6:



GAMBAR 5 Efek afinitas ikatan yang menurun pada konsentrasi obat dalam plasma. Bandingkan gambar ini dengan Gbr. 3. Walaupun konsentrasi protein normal, afinitas ikatan obat yang menurun untuk protein telah menurunkan konsentrasi obat yang dilaporkan. Konsentrasi obat bebas atau aktif tetap sama karena obat yang dilepaskan dari tempat ikatan plasma akibat afinitas yang menurun itu diambil oleh tempat ikatan nonspesifik dalam jaringan dan/atau dibersihkan dari tubuh. Jadi, efek farmakologi yang dapat diharapkan dari C yang dilaporkan sebesar 5 akan sama dengan efek yang dihasilkan oleh C yang dilaporkan sebesar 10 pada Gbr. 3. Pada ilustrasi ini, *f_u* (atau fraksi obat bebas terhadap konsentrasi obat total) meningkat menjadi 0,2 karena penurunan konsentrasi obat terikat.

$$f_u = \frac{C_{\text{bebas}}}{C_{\text{terikat}} + C_{\text{bebas}}} \\ = \frac{C_{\text{bebas}}}{C_{\text{total}}}$$

$$C_{\text{bebas}} = (f_u)(C_{\text{total}})$$

[Pers. 9]

Berdasarkan Persamaan 9, konsentrasi fenitoin bebas pada pasien uremia sebanding dengan konsentrasi pada pasien yang tidak menderita uremia, walaupun konsentrasi fenitoin dalam plasma lebih rendah (C_{total}). Nilai f_u pada pasien uremia meningkat karena konsentrasi fenitoin terikat menurun dan, tentunya, nilai C_{total} juga menurun. Poin penting yang perlu diperhatikan adalah konsentrasi obat tidak terikat tidak meningkat. Pasien uremia yang memiliki nilai f_u 0,2 dan konsentrasi fenitoin yang dilaporkan sebesar 5 mg/L akan memiliki konsentrasi obat bebas yang sama (dan efek farmakologi yang sama) dengan pasien berfungsi ginjal normal yang memiliki konsentrasi fenitoin yang dilaporkan sebesar 10 mg/L (menggunakan Persamaan 9):

$$C_{\text{bebas}} = (f_u)(C_{\text{total}})$$

$$\begin{aligned} C_{\text{bebas}} &= (0,2)(5 \text{ mg/L}) \\ \text{(Pasien Uremia)} & \\ &= 1 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C_{\text{bebas}} &= (0,1)(10 \text{ mg/L}) \\ \text{(Pasien Berfungsi)} & \\ \text{Ginjal Normal)} & \\ &= 1 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Simpulannya, setiap faktor yang memengaruhi ikatan protein memiliki makna klinis yang penting apabila obat memiliki ikatan protein yang tinggi (yaitu jika $f_u < 0,1$ atau 10% tidak terikat). Sebagai contoh, jika f_u meningkat dari 0,1 (10% bebas) menjadi 0,2 (20% bebas), konsentrasi obat bebas atau obat aktif *untuk setiap nilai C* (terikat + bebas) akan menjadi dua kali lipat nilai normal, yaitu:

$$\begin{aligned} C_{\text{bebas}} &= (f_u)(C_{\text{total}}) \\ &= (0,1)(10 \text{ mg/L}) \\ &= 1 \text{ mg/L} \\ &\text{vs.} \\ &= (0,2)(10 \text{ mg/L}) \\ &= 2 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Walaupun pada contoh tersebut tampak bahwa pasien dengan ikatan protein yang berubah memiliki konsentrasi obat tidak terikat yang lebih tinggi, peningkatan konsentrasi obat tidak terikat tidak disebabkan oleh penurunan ikatan. Konsentrasi obat tidak terikat 2 mg/L diperoleh karena jumlah obat yang lebih besar di dalam tubuh yang berasal dari dosis muatan atau dosis pemeliharaan.

Sebaliknya, jika f_u suatu obat $\geq 0,5$ (50% bebas), perubahan ikatan protein plasma tidak mungkin akan berpengaruh secara klinis. Sebagai ilustrasi, jika fraksi tidak terikat dari suatu obat meningkat dari nilai normal 0,5 (50% bebas) menjadi 0,6 (60% bebas) karena penurunan konsentrasi protein, konsentrasi obat aktif bebas sebenarnya hanya akan meningkat sebesar 20% (dengan asumsi bahwa konsentrasi total sama).

$$\begin{aligned} C_{\text{bebas}} &= (f_u)(C_{\text{total}}) \\ &= (0,5)(10 \text{ mg/L}) \\ &= 5 \text{ mg/L} \\ &\text{vs.} \\ &= (0,6)(10 \text{ mg/L}) \\ &= 6 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Sebagai aturan umum, jika fraksi tidak terikat meningkat dalam situasi tertentu, klinisi harus menurunkan C yang diharapkan dengan perbandingan yang sama.²⁸ Artinya, jika f_u meningkat dua kali lipat, C yang diharapkan atau "rentang terapeutik" harus diturunkan menjadi setengah dari nilai biasa.

Kesalahpahaman yang sering terjadi adalah bahwa pada obat-obat yang memiliki ikatan protein plasma yang signifikan, perubahan ikatan plasma akan menimbulkan efek yang sangat besar pada konsentrasi obat dalam plasma karena konsentrasi obat terikat telah berubah, tetapi konsentrasi obat tidak terikat umumnya tidak berubah. Akibatnya, fraksi obat bebas (f_u) dalam plasma juga mengalami perubahan. Sekali lagi, konsentrasi obat tidak terikat umumnya relatif tidak terpengaruh.²⁹ Ketika memikirkan perubahan dalam ikatan, perlu selalu diingat bahwa fraksi bebas (f_u) adalah perbandingan antara konsentrasi obat tidak terikat dengan konsentrasi obat total, seperti yang diperlihatkan pada Persamaan 6.

$$f_u = \frac{C_{\text{bebas}}}{C_{\text{terikat}} + C_{\text{bebas}}}$$

Seperti yang digambarkan pada Persamaan 6, f_u bergantung pada karakteristik ikatan dan bukan "penyebab" konsentrasi obat bebas atau obat tidak terikat seperti yang mungkin tersirat pada Persamaan 9.

$$C_{\text{bebas}} = (f_u)(C_{\text{total}})$$

Sebagai contoh, mari kita perhatikan empat pasien berikut. Dua pasien yang pertama memiliki konsentrasi fenitoin 10 mg/L dan 20 mg/L. Apabila kedua

pasien ini memiliki ikatan plasma normal ($f_u = 0,1$), konsentrasi fenitoin bebas pada pasien pertama adalah 1 mg/L dan pasien kedua adalah 2 mg/L. Efek potensial yang lebih besar pada konsentrasi fenitoin total 20 mg/L dengan C bebas 2 mg/L secara intuitif tampak sudah pasti. Kenyataan bahwa konsentrasi obat (C terikat dan C bebas) lebih tinggi pada pasien kedua kemungkinan disebabkan oleh dosis yang lebih tinggi dari rata-rata atau eliminasi yang menurun.

Sekarang, mari kita perhatikan dua pasien lainnya, yang masing-masing memiliki konsentrasi fenitoin 10 mg/L. Akan tetapi, dalam kasus ini, pasien pertama memiliki ikatan plasma yang normal dan nilai f_u sebesar 0,1. Sementara itu, pasien kedua memiliki ikatan plasma yang menurun sehingga memiliki nilai f_u sebesar 0,2. Dalam situasi ini, pasien pertama yang memiliki ikatan normal dengan f_u 0,1 dan C total 10 mg/L akan memiliki C bebas sebesar 1 mg/L. Pasien kedua yang memiliki ikatan plasma yang berubah dengan f_u 0,2 dan C total 10 mg/L akan memiliki C bebas sebesar 2 mg/L. Harus dipahami bahwa walaupun kedua pasien ini memiliki konsentrasi fenitoin 10 mg/L, pasien kedua diperkirakan akan menunjukkan efek obat yang lebih besar karena C bebas atau konsentrasi obat tidak terikat yang lebih tinggi. Alasan pasien kedua memiliki C bebas yang lebih tinggi bukan karena ikatan yang berubah, tetapi kemungkinan karena pasien telah diberikan dosis yang lebih tinggi dari rata-rata atau metabolisme pasien lebih rendah dari rata-rata.

PEMANTAUAN KONSENTRASI OBAT BEBAS ATAU TIDAK TERIKAT DALAM PLASMA

Walaupun banyak klinisi percaya bahwa pemantauan konsentrasi obat bebas atau tidak terikat dalam plasma merupakan hal yang penting, kegiatan ini tidak sering dilakukan dalam praktik klinis umum. Ada beberapa alasan, termasuk fakta bahwa prosedur pengukuran obat bebas atau tidak terikat untuk banyak senyawa tidak tersedia secara komersial. Terlebih lagi, prosedur pengukuran konsentrasi obat bebas yang tersedia cukup mahal sehingga memperbesar biaya pengadaan layanan pasien. Lagi pula, kebanyakan pasien menunjukkan karakteristik ikatan yang cukup normal; karena itu, pemantauan konsentrasi obat tidak terikat tidak akan berpengaruh signifikan terhadap evaluasi status klinis pasien. Walaupun secara teoretis, pemantauan konsentrasi obat tidak terikat memiliki keunggulan klinis, hanya sedikit bukti yang menunjukkan bahwa pemantauan kadar obat tidak terikat meningkatkan korelasi antara konsentrasi obat dalam plasma dan efek farmakologi atau prognosis terapeutik.

Jika konsentrasi obat tidak terikat akan digunakan dalam praktik klinis, klinisi harus menyadari adanya faktor-faktor yang dapat mengubah hubungan antara karakteristik ikatan plasma *in vitro* dan *in vivo*. Sebagai contoh, metode-metode yang digunakan untuk menentukan kadar obat bebas (dialisis kesetimbangan, ultrafiltrasi, pengambilan sampel saliva, dll) dan kondisi pengambilan sampel dapat mengubah hasil pengukuran *in vitro*. Ini akhirnya dapat menyebabkan penilaian yang tidak akurat tentang karakteristik ikatan *in vivo*.^{17,30-33} Karena itu, pemakaian pemantauan kadar obat bebas atau tidak terikat dalam plasma bukan

merupakan standar praktik dan hanya digunakan dalam sejumlah kondisi klinis tertentu. Jika pengukuran konsentrasi obat tidak terikat dalam serum jarang dilakukan, hasil pengukuran perlu dievaluasi dengan saksama dan dibandingkan terhadap kadar obat bebas yang diperkirakan dan respons klinis pasien.

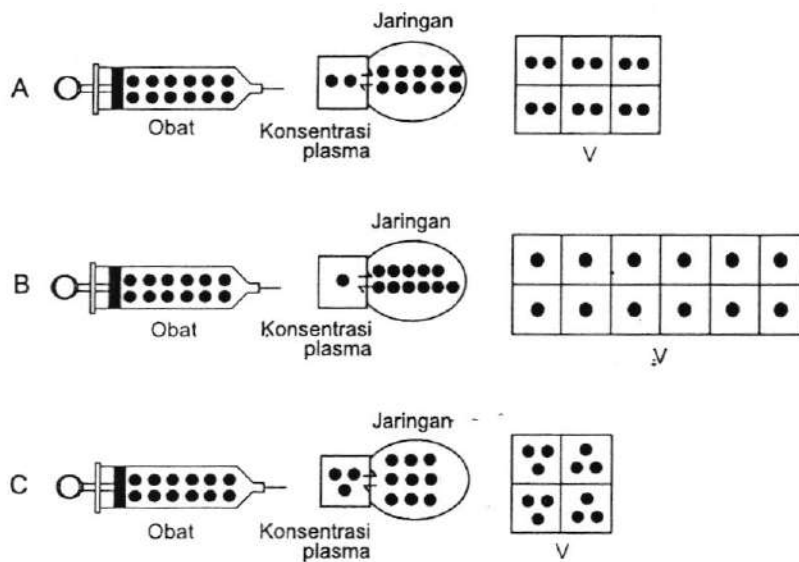
Volume Distribusi (V)

Volume distribusi obat atau "volume distribusi nyata" tidak sepenuhnya menunjukkan kompartemen fisiologik tertentu di dalam tubuh.^{1,37} Parameter itu hanya menyatakan ukuran suatu kompartemen, yang diperlukan untuk menghitung total jumlah obat di dalam tubuh apabila obat berada di seluruh tubuh dengan konsentrasi yang sama dengan di dalam plasma (Gbr. 6A). Persamaan volume distribusi adalah sebagai berikut.

$$V = \frac{Ab}{C} \quad \text{[Pers. 10]}$$

V adalah volume distribusi nyata, Ab adalah total jumlah obat dalam tubuh, dan C adalah konsentrasi obat dalam plasma.

Volume plasma kebanyakan orang dewasa sekitar 3 L. Jadi, volume distribusi nyata yang lebih besar dari kompartemen plasma (> 3 L) hanya mengindikasikan bahwa obat juga terdapat di dalam jaringan atau cairan di luar kompartemen plasma. Lokasi distribusi sebenarnya tidak dapat ditentukan dari nilai V. Sebagai contoh, obat yang memiliki volume distribusi sama dengan kandungan total air



GAMBAR 6 Volume Distribusi. (A) Pemberian obat ke dalam tubuh menghasilkan konsentrasi plasma yang spesifik. Volume distribusi nyata (V) adalah volume yang menjelaskan pemberian dosis total berdasarkan konsentrasi plasma yang teramati. (B) Faktor apa pun yang menurunkan konsentrasi obat dalam plasma (misalnya ikatan protein plasma yang menurun) akan meningkatkan volume distribusi nyata. (C) Sebaliknya, faktor apa pun yang meningkatkan konsentrasi plasma (misalnya ikatan jaringan yang menurun) akan menurunkan volume distribusi nyata.

tubuh (*total body water*) (0,65 L/kg) tidak mengindikasikan bahwa obat itu berada dalam kesetimbangan yang seragam di seluruh kandungan total air dalam tubuh. Obat itu mungkin atau mungkin juga tidak terikat dalam jaringan tertentu atau dikeluarkan dari jaringan tertentu. Akan tetapi, ikatan rata-rata menimbulkan volume distribusi nyata yang hampir sama dengan kandungan total air tubuh. Tanpa informasi spesifik tambahan, lokasi distribusi obat yang sebenarnya hanyalah spekulatif.

Volume distribusi nyata merupakan fungsi dari kelarutan obat dalam lipid terhadap kelarutan obat dalam air serta fungsi dari sifat ikatan obat dalam protein plasma dan dalam protein jaringan. Faktor-faktor yang cenderung menahan obat dalam plasma atau meningkatkan C (seperti kelarutan yang tinggi dalam air, ikatan protein plasma yang meningkat, atau ikatan jaringan yang menurun) cenderung menurunkan volume distribusi nyata. Sebaliknya, faktor-faktor yang menurunkan C dalam plasma (seperti ikatan protein plasma yang menurun, ikatan jaringan yang meningkat, dan kelarutan dalam lipid yang lebih besar) cenderung meningkatkan volume distribusi nyata.

DOSIS MUATAN

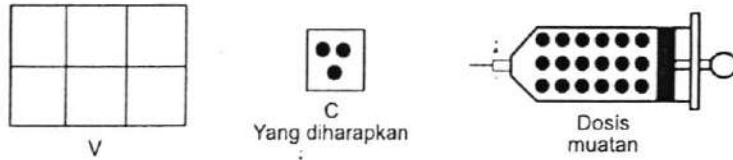
Karena volume distribusi merupakan faktor yang menyangkut keseluruhan obat di dalam tubuh, parameter ini merupakan variabel yang penting dalam mengestimasi dosis muatan yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi yang diharapkan dalam plasma dengan cepat.

$$\text{Dosis Muatan} = \frac{(V)(C)}{(S)(F)} \quad [\text{Pers. 11}]$$

V adalah volume distribusi, C adalah konsentrasi yang diharapkan dalam plasma, dan (S) (F) adalah fraksi dari dosis pemberian yang akan mencapai sirkulasi sistemik (Gbr. 7).

Sebagai contoh, apabila hendak menghitung dosis muatan digoksin oral (yaitu tablet digoksin yang dapat menghasilkan konsentrasi plasma sebesar 1,5 mcg/L) untuk seorang pria yang memiliki berat badan 70 kg, kita dapat menggunakan Persamaan 11. Jika S diasumsikan bernilai 1,0; F bernilai 0,7; dan V bernilai 7,3 L/kg,^{1,3,38} dosis muatan adalah 1095 mcg atau 1,095 mg berdasarkan perhitungan berikut.

$$\begin{aligned} \text{Dosis Muatan} &= \frac{(V)(C)}{(S)(F)} \\ &= \frac{(7,3\text{L/kg})(70\text{kg})(1,5\text{mcg/L})}{(1)(0,7)} \\ &= 1095\text{ mcg atau } 1,095\text{ mg} \end{aligned}$$



GAMBAR 7 Dosis Muatan. Volume distribusi merupakan penentu utama dosis muatan. Jika V obat diketahui, dosis muatan yang akan menghasilkan konsentrasi tertentu dapat dihitung (lihat Persamaan 11).

Pendekatan yang rasional untuk dosis ini adalah 1 mg obat yang diberikan secara oral dalam bentuk tablet. Pendekatan klinis yang umum dilakukan adalah memberikan dosis muatan dalam dosis terbagi (0,25 mg per dosis setiap 6 jam). Respons terapeutik dan toksisitas digoksin pada pasien diamati dan dievaluasi sebelum setiap dosis berikutnya diberikan. Selain itu, beberapa klinisi menggunakan faktor bioavailabilitas > 0,7 (misalnya 0,75 atau 0,8), yang akan menurunkan kemungkinan terlampainya konsentrasi obat yang diharapkan.

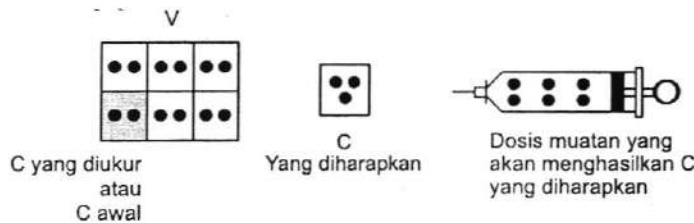
Persamaan 11 dapat juga digunakan untuk mengestimasi dosis muatan yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma yang lebih tinggi daripada konsentrasi yang sedang berjalan (Gbr. 8). Rumus baru ini diperoleh dengan mengganti C dalam Persamaan 11 dengan parameter yang menyatakan kenaikan yang diharapkan pada konsentrasi plasma.

$$\text{Dosis Muatan} = \frac{V(C_{\text{yang diharapkan}} - C_{\text{awal}})}{\text{Tambahan}} \quad \text{[Pers. 12]}$$

Sebagai contoh, jika pasien sebelumnya memiliki kadar digoksin 0,5 mcg/L dan konsentrasi yang diharapkan adalah 1,5 mcg/L, dosis muatan adalah:

$$\begin{aligned} \text{Dosis Muatan} &= \frac{V(C_{\text{yang diharapkan}} - C_{\text{awal}})}{\text{Tambahan}} \\ &= \frac{(7,3\text{L/kg})(70\text{kg})(1,5\text{mcg/L} - 0,5\text{mcg/L})}{(1)(0,7)} \\ &= 730\text{mcg atau } 0,73\text{mg} \end{aligned}$$

Dosis muatan tambahan yang rasional pada kasus ini adalah sekitar 0,75 mg.



GAMBAR 8 Dosis muatan untuk menaikkan kadar plasma. Jika V dan konsentrasi awal suatu obat dalam plasma diketahui, dosis muatan tambahan yang akan menghasilkan konsentrasi plasma yang diharapkan yang lebih tinggi dapat dihitung (lihat Persamaan 12).

FAKTOR-FAKTOR YANG MENGUBAH VOLUME DISTRIBUSI (V) DAN DOSIS MUATAN

Jika menganalisis Persamaan 11, jelas bahwa setiap faktor yang mengubah volume distribusi secara teoretis akan memengaruhi dosis muatan.

Ikatan obat yang menurun pada jaringan pada pasien uremia merupakan penyebab tersering berkurangnya volume distribusi nyata beberapa agen (Gbr. 6C).^{39,40} Ikatan jaringan yang menurun akan meningkatkan C karena lebih banyak obat yang tinggal di dalam plasma (Gbr. 6C). Karena itu, jika kadar plasma yang diharapkan tidak berubah, dosis muatan yang diperlukan lebih kecil. Digoksin merupakan contoh obat yang harus diubah dosis muatannya pada pasien uremia. Hal ini dibahas pada Bagian II: Bab 3.

Sebaliknya, *ikatan protein plasma yang menurun* cenderung meningkatkan volume distribusi nyata karena obat yang dalam kondisi normal berada di dalam plasma lebih banyak tersedia untuk membentuk kesetimbangan dengan jaringan dan tempat ikatan jaringan (Gbr. 6B). Akan tetapi, ikatan protein plasma yang menurun juga meningkatkan fraksi obat bebas atau obat aktif sehingga C yang diharapkan untuk menghasilkan respons terapeutik tertentu berkurang. Kesimpulannya, berkurangnya ikatan pada protein plasma meningkatkan V dan menurunkan C pada Persamaan 11 sehingga tidak menghasilkan efek akhir pada dosis muatan.

$$\leftrightarrow \text{Dosis Muatan} = \frac{(\uparrow V)(C\downarrow)}{(S)(F)}$$

Hal ini berdasarkan pada asumsi bahwa sebagian besar obat di dalam tubuh sebenarnya berada di luar kompartemen plasma dan bahwa jumlah obat yang terikat pada protein plasma hanya sebagian kecil dari jumlah total di dalam tubuh.

Prinsip ini diilustrasikan oleh sifat farmakokinetik fenitoin pada pasien uremia. Konsentrasi fenitoin dalam plasma pasien uremia sering kali setengah dari konsentrasi yang diamati pada pasien normal yang mendapat dosis yang sama. Namun, kadar plasma yang lebih rendah menghasilkan konsentrasi fenitoin bebas atau aktif secara farmakologis yang sama dengan dua kali kadar fenitoin pada pasien non-uremia karena fraksi bebas (f_u) meningkat dari 0,1 menjadi 0,2 pada individu ini, yang mengindikasikan bahwa target konsentrasi plasma (terikat + bebas) pada pasien uremia sekitar separuh konsentrasi target biasanya. Selain itu, dosis muatan fenitoin yang menghasilkan efek terapeutik normal pada pasien uremia sama dengan pada pasien non-uremia karena volume distribusi meningkat sekitar dua kali lipat (0,65 L/kg menjadi 1,44 L/kg) pada pengidap uremia.²⁷ Persamaan 11 menyatakan bahwa tidak ada perubahan dosis muatan jika volume distribusi meningkat dengan faktor 2 dan konsentrasi obat yang diharapkan menurun dengan faktor $\frac{1}{2}$.

$$\leftrightarrow \text{Dosis Muatan} = \frac{(2 \times V)(1/2 \times C)}{(S)(F)}$$

MODEL DUA KOMPARTEMEN

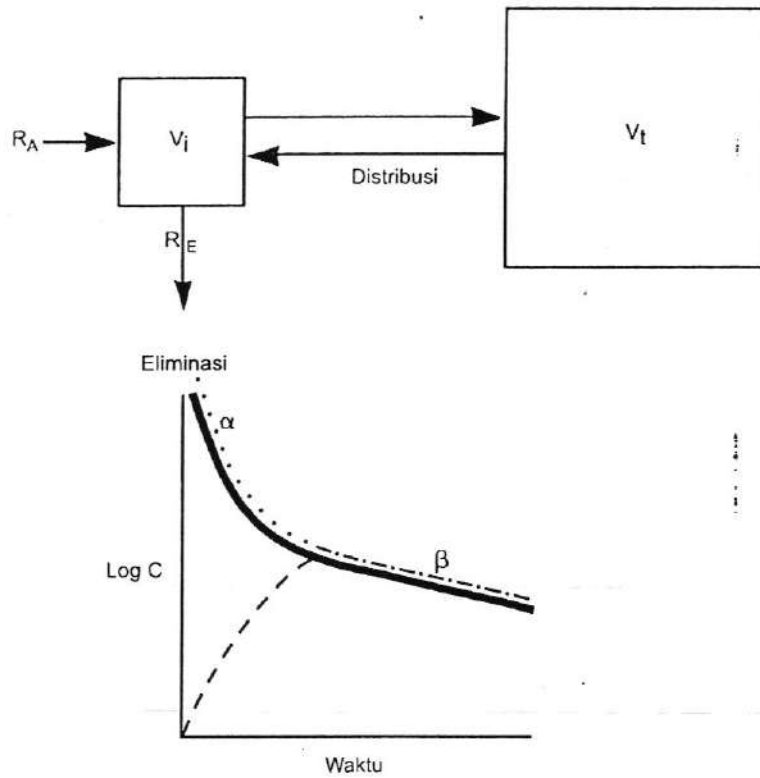
Parameter Farmakokinetik

Jika tubuh dianggap sebagai kompartemen tunggal, kalkulasi farmakokinetik relatif sederhana. Akan tetapi, dalam situasi-situasi tertentu, tubuh lebih tepat dipandang sebagai dua kompartemen, dan kadang-kadang, lebih dari dua kompartemen ketika mengkaji tentang distribusi, eliminasi, dan efek farmakologi obat. Kompartemen pertama dapat digambarkan sebagai volume yang lebih kecil dan cepat setimbang, yang biasanya terdiri atas plasma atau darah dan organ atau jaringan yang memiliki aliran darah yang tinggi dan cepat mencapai kesetimbangan dengan konsentrasi obat dalam darah atau plasma. Kompartemen pertama ini memiliki volume yang dilambangkan sebagai V_1 atau volume distribusi awal. Kompartemen kedua membentuk kesetimbangan dengan obat dalam periode yang lebih lama. Volume ini dinyatakan dengan V_2 atau volume distribusi jaringan.^{37,41} Waktu paruh untuk fase distribusi dinyatakan sebagai waktu paruh alfa (α) dan waktu paruh untuk eliminasi obat dari tubuh dinyatakan sebagai waktu paruh beta (β). Jumlah V_1 dan V_2 merupakan volume distribusi nyata (V). Obat diasumsikan masuk ke dalam V_1 dan dieliminasi dari V_1 . Artinya, semua obat yang didistribusikan ke dalam kompartemen jaringan (V_2) harus mencapai kesetimbangan kembali ke dalam V_1 sebelum dieliminasi (Gbr. 9).

Efek Model Dua Kompartemen pada Dosis Muatan dan Konsentrasi Plasma (C)

Karena dibutuhkan waktu tertentu untuk mendistribusikan obat ke dalam V_2 , dosis muatan yang diberikan secara cepat yang dihitung berdasarkan V ($V_1 + V_2$) akan menghasilkan C awal yang lebih tinggi daripada yang diprediksikan karena volume distribusi awal (V_1) selalu lebih kecil daripada V . Konsekuensi nilai C yang lebih tinggi daripada C yang diharapkan bergantung pada apakah organ target yang diharapkan memberikan respons klinis berperilaku seolah-olah berada di dalam V_1 atau V_2 .

Obat-obat seperti lidokain, fenobarbital, dan teofilin menunjukkan efek terapeutik dan efek toksik pada organ target yang berperilaku seolah-olah berada di dalam V_2 . Dalam hal ini, jika dosis muatan dihitung berdasarkan volume distribusi total, konsentrasi obat yang dihantarkan ke organ target dapat jauh lebih tinggi dari konsentrasi yang diharapkan dan menimbulkan toksisitas jika dosis muatan tidak diberikan secara tepat. Masalah ini dapat dihindari dengan pertama-tama menghitung dosis muatan berdasarkan volume distribusi total (V), kemudian memberikan dosis muatan dengan laju yang cukup lambat agar obat dapat terdistribusi ke dalam V_2 . Pendekatan ini lazim dilakukan dalam praktik klinis. Panduan untuk laju pemberian obat sering kali didasarkan pada prinsip model dua kompartemen dengan reseptor untuk respons klinis (toksik atau terapeutik) memberi respons seolah-olah berada di dalam V_1 . Pendekatan kedua adalah dengan memberikan dosis muatan dalam bentuk dosis-dosis bolus individual yang cukup



GAMBAR 9 Model Dua Kompartemen. Volume distribusi untuk model dua kompartemen. V_i adalah volume distribusi awal. Pemberian obat (R_A) dan eliminasi obat (R_E) diasumsikan terjadi dalam V_i . Grafik bawah menunjukkan bahwa setelah pemberian obat yang cepat ke dalam V_i , konsentrasi obat dalam plasma (—) mengikuti pola penurunan bifasik. Waktu paruh penurunan awal ($\alpha_{1/2}$) biasanya disebabkan terutama oleh distribusi obat ke dalam V_t . Waktu paruh penurunan kedua ($\beta_{1/2}$) biasanya disebabkan oleh eliminasi obat dari tubuh. Garis titik-titik (.....) menunjukkan efek obat jika organ akhir yang diharapkan memberikan efek berada di V_t . Perhatikan bahwa efek obat sejajar dengan konsentrasi obat dalam plasma pada setiap waktu. Garis putus-putus (----) menunjukkan efek obat jika organ akhir yang diharapkan memberikan efek berada di V_i . Perhatikan bahwa tidak ada efek obat pada bagian awal ketika semua obat berada di V_i . Akan tetapi, setelah terjadi distribusi, efek obat meningkat dan mulai sejajar dengan konsentrasi obat dalam plasma hanya pada fase eliminasi setelah distribusi lengkap.

kecil agar C di dalam V_i tidak melebihi konsentrasi kritis yang ditetapkan sebelumnya.^{42,43}

Walaupun tidak sering didiskusikan dalam bidang farmakokinetik, kalium merupakan contoh yang baik untuk obat yang mengikuti prinsip model dua kompartemen dengan organ akhir berada di V_t . Kalium terutama merupakan elektrolit intraseluler, tetapi efek kardiaknya sebanding dengan konsentrasi plasma. Selain itu, kesetimbangan antara konsentrasi kalium dalam plasma dan jaringan terbentuk dengan lambat. Apabila kalium diberikan secara intravena, laju pemberian harus dikontrol dengan hati-hati karena dapat terjadi toksisitas jantung yang

serius dan kematian jika pasien mengalami kelebihan konsentrasi kalium dalam plasma (V_p).

Konsep model dua kompartemen juga penting dalam mengevaluasi kompensasi efek obat. Untuk obat-obat yang menimbulkan respons klinis pada organ akhir yang berada di V_p , munculnya respons terapeutik yang cepat dan diikuti dengan hilangnya respons terapeutik itu dengan cepat pula kemungkinan disebabkan obat didistribusikan ke dalam volume distribusi yang lebih besar dan bukan karena obat dieliminasi dari tubuh (lihat Bagian II: Bab 6).

Jika organ target obat berada di kompartemen kedua atau kompartemen jaringan, V_i (misalnya digoksin, litium), C yang tinggi, yang mungkin teramati sebelum terjadi distribusi, tidak berbahaya. Akan tetapi, konsentrasi plasma yang ditentukan sebelum distribusi lengkap tidak mencerminkan konsentrasi jaringan pada keadaan kesetimbangan. Karena itu, sampel plasma ini tidak dapat digunakan untuk memprediksi potensi terapeutik atau potensi toksik obat-obat ini.^{44,45} Sebagai contoh, klinisi umumnya menunggu 1–3 jam setelah dosis bolus intravena (IV) digoksin diberikan untuk mengevaluasi efek obat dan menunggu 4–6 jam untuk menentukan konsentrasi digoksin. Penundaan ini akan memberikan waktu untuk mendistribusikan digoksin ke tempat kerja (miokardium) sehingga efek terapeutik atau efek toksik sebenarnya dari suatu dosis dapat diamati (lihat Bagian II: Bab 3 dan Gbr. 4.1).

Distribusi obat yang lambat ke dalam kompartemen jaringan dapat menimbulkan masalah dalam memperoleh interpretasi yang akurat tentang konsentrasi obat apabila obat diberikan melalui rute IV. Hal ini biasanya tidak menjadi masalah apabila obat diberikan secara oral karena laju absorpsi biasanya lebih lambat daripada laju distribusi dari V_p ke dalam V_i . Meskipun demikian, digoksin dan litium merupakan pengecualian dari aturan ini. Meskipun obat-obat ini diberikan secara oral, dibutuhkan beberapa jam untuk mencapai absorpsi dan distribusi yang lengkap.

Hasil pengukuran sampel plasma yang diperoleh kurang dari 6 jam setelah pemberian dosis oral digoksin atau kurang dari 12 jam setelah pemberian dosis oral litium lepas-segera nilainya meragukan. Untuk kedua obat ini, reseptor pada organ akhir berperilaku seolah-olah berada di kompartemen jaringan yang lebih lambat membentuk kesetimbangan atau V_i . Konsentrasi plasma yang diperoleh selama fase distribusi (sebelum tercapai kesetimbangan dengan kompartemen jaringan bagian dalam) akan meningkat, dan respons farmakologi akan jauh lebih kecil daripada yang diindikasikan oleh konsentrasi plasma.

Sebagai aturan umum, pengambilan sampel konsentrasi obat selama fase absorpsi/distribusi harus dihindari karena konsentrasi dalam fase ini berubah dengan sangat cepat dan sulit diinterpretasikan.

Obat-Obat dengan Model Dua Kompartemen yang Signifikan dan Tidak Signifikan

Seperti yang diilustrasikan pada Gbr. 9, fase α sebagian besar obat menunjukkan distribusi obat dari V_p ke dalam V_i , dan obat yang dieliminasi selama fase distribusi relatif sedikit. Obat-obat yang berperilaku seperti ini umumnya disebut obat dua

kompartemen yang "tidak signifikan". Pernyataan "tidak signifikan" berarti bahwa jika pasien tidak dirugikan oleh konsentrasi obat yang mula-mula naik pada fase α dan tidak ada sampel obat yang diambil pada fase α , obat dapat dimodel sebagai obat satu kompartemen (yaitu hanya fase eliminasi atau fase β yang dipertimbangkan). Kita harus memahami bahwa untuk beberapa obat, konsentrasi obat dalam plasma yang meningkat selama fase α dapat bermakna klinis karena pasien dapat mengalami toksisitas serius jika organ akhir berperilaku seolah-olah berada di dalam volume distribusi awal (V_1). Obat-obat ini dianggap menunjukkan model dua kompartemen yang "tidak signifikan" hanya setelah fase α atau distribusi selesai. Dengan kata lain, sampel plasma untuk model farmakokinetik hanya diambil pada fase β atau fase eliminasi.

Obat-obat dengan model dua kompartemen yang "signifikan" adalah obat-obat yang dieliminasi cukup besar selama fase α awal. Untuk obat-obat ini (misalnya metotreksat), fase α tidak dapat dianggap distribusi saja karena juga terjadi eliminasi yang signifikan. Dua obat yang mendekati model dua kompartemen signifikan adalah litium dan lidokain. Apabila model satu kompartemen digunakan untuk obat-obat yang menunjukkan eliminasi obat yang signifikan pada fase α , konsentrasi palung (*trough concentration*) yang sebenarnya akan lebih rendah daripada yang diperkirakan dengan model satu kompartemen.

Beberapa klinisi berpendapat bahwa obat-obat ini dapat dimonitor dengan lebih baik dengan menggunakan farmakokinetika model dua kompartemen. Namun, kompleksitas model ini dan jumlah sampel plasma yang dibutuhkan untuk penyesuaian dosis untuk pasien tertentu biasanya membatasi penggunaan teknik model dua kompartemen.

Model komputer dua kompartemen tersedia untuk memonitor obat terapeutik. Kelebihan model komputer dua kompartemen ini umumnya adalah dapat mengompensasi atau menyesuaikan untuk sampel obat yang telah diambil pada fase distribusi. Jika diberikan perhatian khusus untuk mencegah pengambilan sampel pada fase distribusi, interpretasi farmakokinetik yang sangat mirip biasanya akan diperoleh dengan menggunakan model satu kompartemen yang lebih sederhana.

Klirens (Cl)

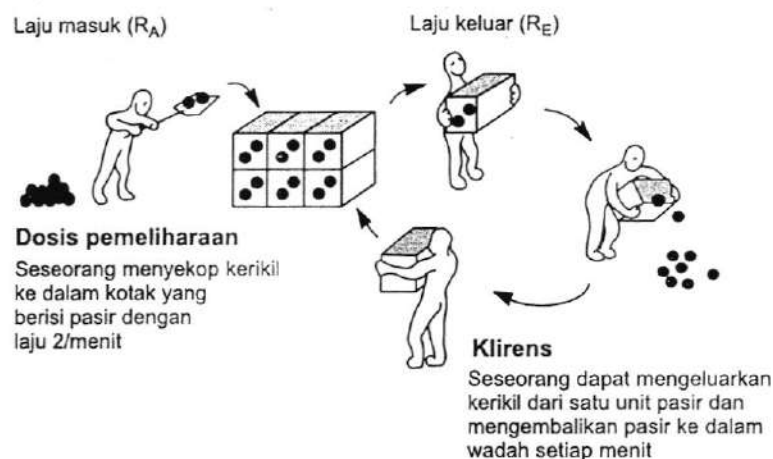
Klirens dapat dinyatakan sebagai kemampuan intrinsik tubuh atau organ eliminasi tubuh (biasanya ginjal dan hati) mengeluarkan obat dari darah atau plasma. Klirens dinyatakan sebagai volume per satuan waktu. Penting ditegaskan bahwa klirens bukan indikator jumlah obat yang dikeluarkan; klirens hanya menunjukkan volume teoretis darah atau plasma yang dibersihkan dari obat secara sempurna dalam periode tertentu. Jumlah obat yang dikeluarkan bergantung pada konsentrasi obat dalam plasma dan klirens (Gbr. 10).

Pada keadaan tunak (*steady state*), laju pemberian obat (R_A) sama dengan laju eliminasi obat (R_E) [lihat juga Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t_{1/2}$): Konstanta Laju Eliminasi (K), pada bagian ini].

$$R_A = R_E$$

[Pers. 13]

KEADAAN TUNAK



GAMBAR 10 Keadaan tunak, dosis pemeliharaan, klirens, konstanta laju eliminasi. Pada keadaan tunak, laju pemberian obat (R_A) sama dengan laju eliminasi obat (R_E), dan konsentrasi obat konstan. Pada contoh ini, orang di sebelah kiri mampu menyekop kerikil atau "obat" ke dalam wadah yang berisi pasir dengan laju 2/menit. Orang di sebelah kanan mampu mengeluarkan satu unit pasir yang mengandung kerikil atau "obat" dari wadah, mengeluarkan kerikil, dan mengembalikan pasir ke dalam wadah setiap menit. Jumlah kerikil atau "obat" yang dikeluarkan per satuan waktu (laju eliminasi) ditentukan oleh konsentrasi kerikil per unit pasir dan klirens (volume pasir yang dibersihkan dari kerikil). Konstanta laju eliminasi (K) dapat dinyatakan sebagai fraksi dari volume total yang dibersihkan per satuan waktu. Dalam contoh ini, K bernilai $1/6$ atau $0,17 \text{ menit}^{-1}$.

Klirens (Cl) paling tepat dinyatakan sebagai konstanta kesebandingan yang menyebabkan kadar obat rerata dalam plasma pada keadaan tunak sama dengan laju pemberian obat (R_A):

$$R_A = (Cl)(C_{ss\text{rerata}}) \quad [\text{Pers. 14}]$$

R_A adalah $(S)(F)(\text{Dosis})/\tau$ (lihat Persamaan 5) dan C_{ss} rerata adalah konsentrasi obat rerata pada keadaan tunak.

Jika konsentrasi plasma rerata pada keadaan tunak dan laju pemberian obat diketahui, klirens dapat dihitung dengan menyusun ulang Persamaan 14:

$$Cl = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}} \quad [\text{Pers. 15}]$$

Sebagai contoh, jika lidokain IV diinfuskan secara kontinu dengan laju 2 mg/menit dan konsentrasi lidokain pada keadaan tunak adalah 3 mg/L, klirens lidokain yang dihitung menggunakan Persamaan 15 adalah 0,667 L/menit:

$$\begin{aligned} Cl &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}} \\ &= \frac{(1)(1)(2 \text{ mg/menit})}{3 \text{ mg/L}} \\ &= 0,667 \text{ L/menit} \end{aligned}$$

atau klirens adalah 40 L/jam jika laju pemberian lidokain dinyatakan dalam 120 mg/jam.

$$\begin{aligned} Cl &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}} \\ &= \frac{(1)(1)(120 \text{ mg/jam})}{3 \text{ mg/L}} \\ &= 40 \text{ L/jam} \end{aligned}$$

F dianggap bernilai 1,0 karena obat diberikan secara intravena. S juga diasumsikan bernilai 1,0 karena garam hidroklorida hanya merupakan fraksi kecil dari bobot molekul total lidokain dan koreksi untuk bentuk garam tidak diperlukan.

DOSIS PEMELIHARAAN

Jika estimasi klirens diperoleh dari literatur, rumus untuk klirens (Persamaan 15) dapat disusun kembali dan digunakan untuk menghitung laju pemberian atau dosis pemeliharaan yang akan menghasilkan konsentrasi plasma rerata yang diharapkan pada keadaan tunak:

yang biasanya diberikan dalam gram atau miligram, tetapi konsentrasi metotrekstat dilaporkan dalam satuan mikromolar atau mikromol/L (lihat Bagian II: Bab 8). Perhatian khusus perlu diberikan untuk memastikan bahwa perhitungan farmakokinetik telah menggunakan satuan dan konversi yang tepat.

FAKTOR YANG MEMENGARUHI KLIRENS (CI)

Luas Permukaan Tubuh (LPT)

Kebanyakan nilai klirens dalam literatur dinyatakan dalam satuan volume/kg/waktu atau volume/70 kg/waktu. Namun, beberapa bukti menunjukkan bahwa klirens obat lebih tepat apabila ditentukan berdasarkan luas permukaan tubuh (LPT) dan bukan berdasarkan berat badan.⁴⁶⁻⁵¹ LPT dapat dihitung menggunakan Persamaan 17 atau dapat diperoleh dari berbagai grafik dan nomogram⁵²⁻⁵⁴ (lihat Lampiran II).

$$\text{LPT dalam m}^2 = \left(\frac{\text{Berat Badan Pasien dalam kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{0,7} (1,73 \text{ m}^2) \quad [\text{Pers. 17}]$$

Nilai berat badan pasien dibagi 70 dan dipangkatkan 0,7 merupakan pendekatan untuk menentukan skala atau ukuran pasien dibandingkan individu rata-rata, yaitu 1,73 m² atau 70 kg. Berat badan dibagi 70 dan dipangkatkan 0,7 tidak memiliki satuan dan harus dianggap sebagai fraksi dari ukuran orang rata-rata.

Sebagai contoh, seorang pasien dengan berat badan 7 kg memiliki rasio berat badan terhadap berat badan 70 kg sebesar 0,1 sehingga dapat dikatakan memiliki ukuran dan juga kapasitas metabolik dan kapasitas ginjal sebesar 1/10 dari orang rata-rata yang memiliki berat badan 70 kg.

$$\left(\frac{7 \text{ kg}}{70 \text{ kg}} \right) = 0,1$$

Jika individu dengan berat badan yang sama dibandingkan dengan berat badan standar 70 kg kemudian dipangkatkan 0,7, rasio menjadi 0,2 atau 20% dari ukuran dan kapasitas klirens individu standar 70 kg atau 1,73 m².

$$\left(\frac{7 \text{ kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{0,7} = 0,2$$

Pada contoh tersebut, perbedaan antara 0,1 dan 0,2 adalah besar. Akan tetapi, apabila berat badan pasien mendekati 70 kg, perbedaan antara menggunakan persamaan berat badan dan persamaan berat badan yang dipangkatkan 0,7 atau LPT tidak terlalu signifikan.

Selain itu, penting diingat bahwa nilai 0,2 tidak memiliki satuan dan menunjukkan fraksi dari ukuran individu rata-rata (1,73 m² atau 70 kg). Nilai 0,2 ter-

kadang disalahartikan sebagai luas permukaan atau ukuran pasien dalam satuan meter kuadrat. Hal ini tidak benar dan dapat menyebabkan kesalahan dosis.

Persamaan berikut dapat digunakan untuk menyesuaikan nilai klirens yang dicantumkan dalam literatur untuk pasien spesifik. Selain itu, ada persamaan-persamaan lain yang dapat digunakan, bergantung pada satuan klirens yang digunakan dalam literatur.

$$Cl_{\text{Pasien}} = (Cl_{\text{literatur per m}^2}) (LPT_{\text{Pasien}}) \quad [\text{Pers. 18}]$$

$$Cl_{\text{Pasien}} = (Cl_{\text{literatur per 70 kg}}) \left(\frac{LPT_{\text{Pasien}}}{1,73 \text{ m}^2} \right) \quad [\text{Pers. 19}]$$

$$Cl_{\text{Pasien}} = (Cl_{\text{literatur per 70 kg}}) \left(\frac{\text{Berat Badan Pasien dalam kg}}{70 \text{ kg}} \right) \quad [\text{Pers. 20}]$$

$$Cl_{\text{Pasien}} = (Cl_{\text{literatur per kg}}) (\text{Berat Badan Pasien dalam kg}) \quad [\text{Pers. 21}]$$

Persamaan 20 dan 21 menyesuaikan klirens berdasarkan perbandingan berat badan, sedangkan Persamaan 18 dan 19 menggunakan perbandingan LPT.

Penggunaan parameter berat badan atau luas permukaan untuk menyesuaikan klirens untuk pasien spesifik didasarkan atas asumsi bahwa ukuran hati dan ginjal pasien (dan diharapkan juga fungsinya) bervariasi sesuai atau sebanding dengan ukuran fisik. Hal ini mungkin tidak selalu berlaku; karena itu, apabila memungkinkan, sebaiknya digunakan nilai klirens yang diperoleh dari populasi pasien yang memiliki usia dan ukuran tubuh yang mirip. Jika berat badan pasien mendekati 70 kg ($LPT = 1,73 \text{ m}^2$), pasien akan menunjukkan klirens terhitung yang mirip, baik menggunakan berat badan maupun LPT untuk menghitung klirens. Akan tetapi, jika berat badan pasien jauh berbeda dari 70 kg, penggunaan berat badan atau luas permukaan kemungkinan akan menghasilkan estimasi nilai klirens pasien yang cukup berbeda. Apabila ukuran pasien jauh lebih besar atau jauh lebih kecil dari nilai standar 70 kg atau $1,73 \text{ m}^2$, penilaian yang hati-hati harus dilakukan apakah ukuran tubuh pasien normal, obes, atau kurus. Pada pasien obes dan kurus, baik berat badan maupun luas permukaan kemungkinan kurang

TABEL 2 Faktor yang Memengaruhi Klirens (Cl)

Berat badan
Luas permukaan tubuh
Curah jantung
Interaksi obat dan obat
Rasio ekstraksi
Genetika
Fungsi hati
Ikatan protein plasma
Fungsi ginjal

efektif untuk memprediksi klirens karena ukuran tubuh pasien tidak menggambarkan ukuran atau fungsi hati dan ginjal (Tabel 2).

Ikatan Protein Plasma

Untuk obat-obat yang sangat terikat pada protein, berkurangnya ikatan protein plasma berkaitan dengan menurunnya konsentrasi obat dalam plasma pada keadaan tunak yang dilaporkan (total obat tidak terikat ditambah obat bebas) untuk setiap dosis yang diberikan [lihat Gbr. 4 dan 5 dan Konsentrasi Plasma yang Dihasilkan (C), pada Bagian I ini]. Menurut Persamaan 15, penurunan nilai penyebut, C_{ss} rerata, menaikkan nilai klirens terhitung.

$$Cl = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}}$$

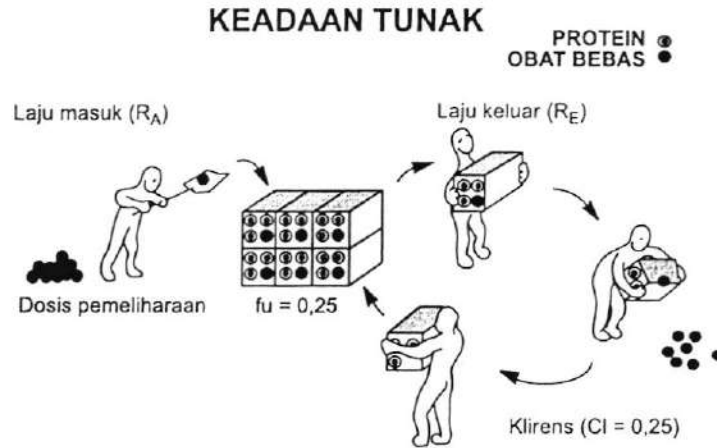
Meskipun demikian, tidak tepat juga apabila kita mengasumsikan bahwa karena klirens terhitung meningkat, jumlah obat yang dieliminasi per satuan waktu meningkat. Persamaan 15 mengasumsikan bahwa apabila C_{ss} rerata (total obat terikat ditambah obat bebas) berubah, konsentrasi obat bebas, yang tersedia untuk metabolisme dan eliminasi renal, juga berubah secara proporsional. Pada kenyataannya, fraksi obat bebas atau tidak terikat di dalam plasma umumnya meningkat (walaupun C_{ss} rerata menurun) dengan berkurangnya ikatan protein plasma.^{15,55} Akibatnya, jumlah obat bebas yang dieliminasi per satuan waktu tidak berubah.²⁹ Hal ini akan tampak nyata apabila kita memerhatikan bahwa pada keadaan tunak, jumlah obat yang diberikan per satuan waktu (R_A) akan sama dengan jumlah obat yang dieliminasi per satuan waktu (R_E). Jika R_A tidak berubah, R_E tentu tetap sama.

Kesimpulannya, apabila dosis obat harian yang sama diberikan dalam kondisi terjadi penurunan ikatan protein, jumlah yang sama dengan dosis obat tersebut akan dieliminasi dari tubuh setiap hari pada keadaan tunak walaupun konsentrasi obat dalam plasma pada keadaan tunak berkurang dan klirens terhitung meningkat. Konsentrasi plasma yang lebih rendah ini (C terikat + C bebas) disebabkan oleh C terikat yang menurun, C bebas tidak berubah, dan akibatnya terjadi peningkatan fraksi obat tidak terikat (f_u).

$$\uparrow f_u = \frac{C_{\text{bebas}}}{C_{\text{terikat}} + C_{\text{bebas}}} \quad \text{[Pers. 22]}$$

Karena itu, efek farmakologi yang dicapai akan sama dengan yang dihasilkan oleh konsentrasi serum yang lebih tinggi yang diamati pada kondisi ikatan protein yang normal. Contoh ini menegaskan kembali prinsip bahwa klirens saja bukan merupakan indikator yang baik tentang jumlah obat yang dieliminasi per satuan waktu (R_E) (Gbr. 11 dan 12).

Prinsip ini diilustrasikan dengan membandingkan klirens fenitoin pada pasien uremia dan pasien non-uremia pada keadaan tunak. Seperti yang dijelaskan



GAMBAR 11 Klirens (Cl) obat yang sangat terikat pada protein dengan rasio ekstraksi yang rendah. Obat bebas atau tidak terikat tersedia untuk klirens. Obat yang terikat pada protein dikembalikan ke wadah sehingga volume sesungguhnya yang dibersihkan dari obat adalah ¼ dari volume total yang dikeluarkan oleh orang itu dari wadah dan dibawa ke organ pembersih (yaitu ginjal atau hati). (Bandingkan dengan Gbr. 10)



GAMBAR 12 Efek berkurangnya ikatan protein pada klirens (Cl) obat yang sangat terikat pada protein dan memiliki rasio ekstraksi yang rendah. Bandingkan gambar ini dengan Gbr. 11. Konsentrasi obat di dalam plasma menurun, tetapi konsentrasi obat bebas tetap sama (f_u meningkat) (lihat Gbr. 4). Volume yang dibersihkan dari obat meningkat (½) dibandingkan dengan volume yang dibersihkan pada Gbr. 11, walaupun konsentrasi obat tidak terikat dan jumlah obat yang dibersihkan per satuan waktu tidak berubah. Hal ini mengilustrasikan prinsip bahwa untuk obat yang sangat terikat pada protein, jumlah obat yang dibersihkan per satuan waktu atau laju eliminasi (R_E) tetap sama apabila peningkatan klirens disebabkan oleh berkurangnya ikatan plasma dan metabolisme intrinsik atau eliminasi renal tidak berubah.

sebelumnya pada diskusi tentang konsentrasi yang diharapkan dalam plasma, konsentrasi fenitoin yang tidak terikat di dalam plasma (C bebas) pada keadaan tunak akan sama pada pengidap uremia dan bukan pengidap uremia yang menerima dosis harian yang sama dan memiliki kapabilitas metabolik yang sama. Akan tetapi, karena ikatan protein berkurang, konsentrasi obat yang terikat (C terikat) dan, akibatnya, juga C total akan menjadi lebih rendah pada pasien uremia dibandingkan pada pasien non-uremia.

Sebagai contoh, perhatikan dua pasien yang memiliki kapabilitas metabolik yang sama berikut. Kedua pasien ini menerima fenitoin 300 mg/hari. Pasien pertama tidak menderita uremia dan menunjukkan konsentrasi fenitoin 10 mg/L dan ikatan plasma normal ($f_u = 0,1$). Pasien kedua menderita uremia dan menunjukkan konsentrasi fenitoin sebesar 5 mg/L dan ikatan plasma menurun ($f_u = 0,2$). Apabila klirens kedua pasien ini dihitung dengan menggunakan Persamaan 15, pasien uremia akan tampak memiliki klirens lebih tinggi.

$$Cl = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}}$$

Pasien non-uremia

$$\begin{aligned} Cl &= \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}} \\ &= \frac{(1)(1)(300\text{ mg/hari})}{10\text{ mg/L}} \\ &= 30\text{ L/hari} \end{aligned}$$

Pasien uremia

$$\begin{aligned} Cl &= \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}} \\ &= \frac{(1)(1)(300\text{ mg/hari})}{5\text{ mg/L}} \\ &= 60\text{ L/hari} \end{aligned}$$

Walaupun klirens terhitung pasien uremia lebih tinggi daripada klirens terhitung pasien non-uremia (60 L/hari vs. 30 L/hari), jumlah obat yang dibersihkan per hari sama (300 mg) karena laju pemberian obat (R_A) pada keadaan tunak sama dengan laju eliminasi obat (R_E), baik pada pasien uremia maupun pasien non-uremia.

$$R_A = R_E$$

$$300\text{ mg/hari} = 300\text{ mg/hari}$$

Pada saat ikatan protein menurun, peningkatan klirens terhitung umumnya sebanding dengan perubahan f_u . Walaupun klirens terhitung dapat digunakan untuk mengestimasi dosis pemeliharaan, pemilihan kadar plasma yang hati-hati yang akan menghasilkan kadar obat tidak terikat (obat bebas) dalam plasma dan

efek farmakologi yang diharapkan sangat penting untuk menentukan dosis pemeliharaan yang tepat secara terapeutik.

Rasio Ekstraksi

Kesebandingan langsung antara klirens terhitung dan fraksi tidak terikat (f_u) tidak berlaku untuk obat-obat yang dimetabolisme atau diekskresi dengan sangat efisien sehingga sejumlah obat (mungkin seluruh obat) yang terikat pada protein plasma dikeluarkan ketika melewati organ eliminasi.^{29,48,56} Pada situasi ini, protein plasma berperan sebagai "sistem transpor" untuk obat tersebut, yang membawa obat ke organ eliminasi. Dengan demikian, klirens bergantung pada aliran darah atau aliran plasma ke organ eliminasi. Untuk menentukan apakah klirens suatu obat yang memiliki ikatan plasma yang signifikan dipengaruhi terutama oleh aliran darah atau ikatan protein plasma, rasio ekstraksi obat itu ditentukan dan dibandingkan dengan nilai f_u obat.

Rasio ekstraksi adalah fraksi obat yang masuk ke dalam organ eliminasi yang dibersihkan setelah melewati organ tersebut satu kali. Rasio ekstraksi dapat diestimasi dengan membagi klirens obat dalam darah atau dalam plasma dengan aliran darah atau aliran plasma ke organ eliminasi. Jika rasio ekstraksi melebihi fraksi bebas (f_u), protein plasma bekerja sebagai sistem transpor dan klirens tidak akan berubah sebanding dengan f_u . Namun, apabila rasio ekstraksi kurang dari f_u , klirens kemungkinan akan meningkat sebanding dengan perubahan f_u . Pendekatan ini tidak mempertimbangkan faktor lain yang dapat memengaruhi klirens, seperti ikatan pada sel darah merah, eliminasi dari sel darah merah, atau perubahan fungsi metabolik.

Fungsi Ginjal dan Hati

Obat dapat dieliminasi atau dibersihkan sebagai obat yang bentuknya tidak berubah (obat utuh) melalui ginjal (klirens ginjal) dan melalui metabolisme di dalam hati (klirens metabolik). Dua rute klirens ini diasumsikan tidak saling terkait dan bersifat aditif.^{37,41}

$$Cl_t = Cl_m + Cl_r \quad \text{[Pers. 23]}$$

Cl_t adalah klirens total, Cl_m adalah klirens metabolik atau fraksi yang dibersihkan oleh metabolisme, dan Cl_r adalah klirens ginjal atau fraksi yang dibersihkan lewat rute ginjal. Karena fungsi ginjal dan hati tidak saling bergantung, diasumsikan bahwa perubahan pada salah satu organ tidak memengaruhi organ lainnya. Jadi, Cl_t dapat diestimasi dalam kondisi gagal ginjal atau gagal hati atau keduanya. Karena fungsi metabolik sulit dihitung, Cl_t sering kali disesuaikan ketika fungsi ginjal menurun:

$$Cl \text{ disesuaikan} = (Cl_m) + \left[(Cl_r) \left(\frac{\text{Fraksi Fungsi Ginjal Normal}}{\text{yang Tersisa}} \right) \right] \quad \text{[Pers. 24]}$$

Klirens yang telah disesuaikan dengan fungsi ginjal dapat digunakan untuk mengestimasi dosis pemeliharaan untuk pasien yang memiliki fungsi ginjal menurun (lihat Persamaan 16). Namun, persamaan klirens yang disesuaikan ini hanya valid jika metabolit obat bersifat inaktif dan jika klirens metabolik memang tidak dipengaruhi oleh disfungsi ginjal seperti yang diasumsikan. Penurunan fungsi organ eliminasi sangat berpengaruh jika organ tersebut berperan sebagai rute utama eliminasi obat. Akan tetapi, ketika jalur eliminasi mayor semakin memburuk, jalur "minor" menjadi lebih signifikan karena jalur tersebut mengambil proporsi yang lebih besar dalam klirens total. Sebagai contoh, obat yang biasanya dieliminasi 67% melalui rute ginjal dan 33% melalui rute metabolik akan dimetabolisme 100% pada kondisi gagal ginjal total; akan tetapi, klirens total hanya akan bernilai $\frac{1}{3}$ dari nilai normal.

Cara lain untuk menyesuaikan Cl untuk menghitung laju pendosisan adalah dengan mensubstitusikan fraksi dari klirens total yang merupakan klirens metabolik dan klirens ginjal pada Cl_m dan Cl_r . Dengan menggunakan teknik ini, dapat diperoleh persamaan berikut.

$$\text{Faktor Penyesuaian Laju Pendosisan} = \left[\left(\frac{\text{Fraksi yang Dieliminasi Secara Metabolik}}{\text{Lewat Ginjal}} \right) + \left(\frac{\text{Fraksi yang Dieliminasi Lewat Ginjal}}{\text{Fraksi Fungsi Ginjal Normal yang Tersisa}} \right) \right] \quad [\text{Pers. 25}]$$

Faktor Penyesuaian Laju Pendosisan dapat digunakan untuk menyesuaikan dosis pemeliharaan untuk pasien yang memiliki fungsi ginjal yang telah berubah.

Sebagai contoh, suatu obat dimetabolisme sebesar 25%, dibersihkan oleh ginjal sebesar 75%, dan biasanya diberikan sebanyak 100 mg setiap 12 jam. Jika obat ini diberikan pada pasien yang fungsi ginjal normalnya hanya tinggal 33%, Faktor Penyesuaian Laju Pendosisan adalah 0,5.

Faktor Penyesuaian Laju Pendosisan =

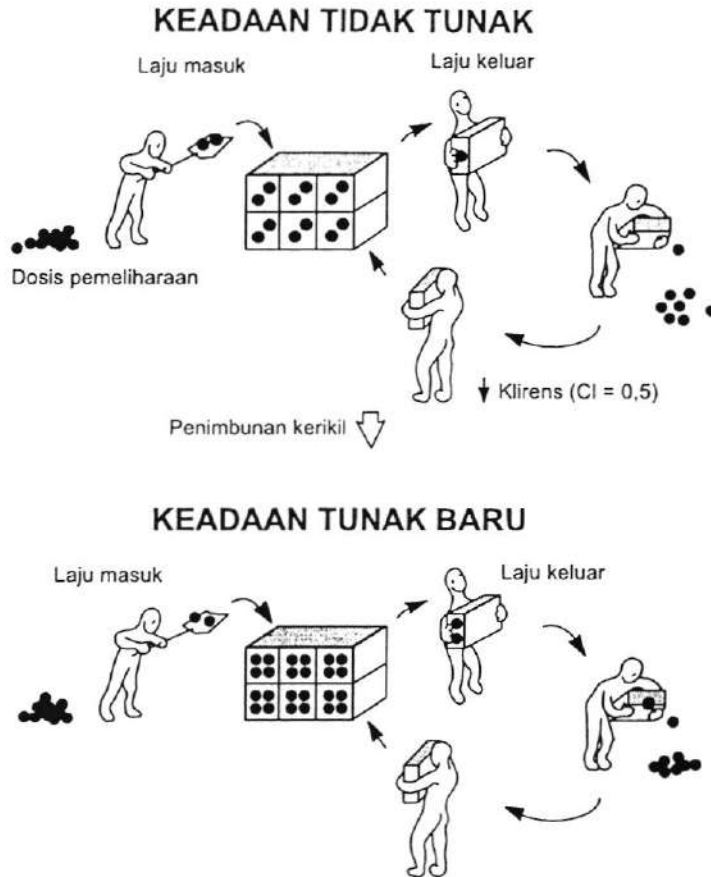
$$\begin{aligned} & \left(\frac{\text{Fraksi yang Dieliminasi Secara Metabolik}}{\text{Lewat Ginjal}} \right) + \left[\left(\frac{\text{Fraksi yang Dieliminasi Lewat Ginjal}}{\text{Fraksi Fungsi Ginjal Normal yang Tersisa}} \right) \right] \\ & = (0,25) + [(0,75) (0,33)] \\ & = (0,25) + [0,25] \\ & = 0,5 \end{aligned}$$

Faktor Penyesuaian Laju Pendosisan sebesar 0,5 menyatakan bahwa obat harus diberikan dengan laju separuh laju normal. Hal ini dapat dicapai dengan mengurangi dosis dan mempertahankan interval (misalnya 50 mg setiap 12 jam) atau mempertahankan dosis dan memperpanjang interval (misalnya 100 mg setiap 24 jam). Salah satu metode ini (atau kombinasi penyesuaian dosis dan interval pendosisan) dapat digunakan bergantung pada situasi dan tujuan terapeutik.

Kebanyakan penyesuaian farmakokinetik untuk eliminasi obat didasarkan pada fungsi ginjal karena fungsi hati biasanya lebih sulit dihitung. Meningkatnya enzim-enzim hati memang mencerminkan kerusakan hati, tetapi bukan merupakan alat ukur fungsi hepatic yang baik. Fungsi hepatic sering kali dievaluasi menggunakan waktu protrombin (*prothrombin time*), konsentrasi albumin serum, dan konsentrasi bilirubin serum. Sayangnya, masing-masing uji laboratorium ini juga dipengaruhi oleh berbagai variabel lain di luar perubahan fungsi hepatic. Sebagai contoh, albumin serum mungkin rendah karena asupan protein yang berkurang atau pengeluaran albumin yang meningkat melalui ginjal atau saluran cerna atau karena fungsi hati yang menurun. Walaupun uji fungsi hati tidak memberikan data kuantitatif, penyesuaian farmakokinetik harus selalu mempertimbangkan fungsi hati karena rute eliminasi ini penting untuk sejumlah besar obat.

Curah Jantung

Curah jantung juga memengaruhi metabolisme obat. Klirens hepatic atau metabolik beberapa obat dapat turun sebesar 25% hingga 50% pada pasien gagal jantung kongestif. Sebagai contoh, klirens metabolik teofilin⁵⁷ dan digoksin⁴⁶ berkurang sekitar separuh pada pasien gagal jantung kongestif. Karena klirens metabolik kedua obat ini jauh lebih rendah daripada aliran plasma atau aliran darah hepatic (rasio ekstraksi rendah), tidak akan diduga bahwa klirens kedua obat tersebut dipengaruhi oleh curah jantung atau aliran darah hepatic hingga sebesar ini. Curah jantung yang menurun dan kongesti hepatic yang diakibatkannya, dengan mekanisme tertentu, akan menurunkan kapasitas metabolik intrinsik hati. Efek berkurangnya klirens pada konsentrasi obat di dalam plasma diilustrasikan pada Gbr. 13 (bandingkan dengan Gbr. 10).



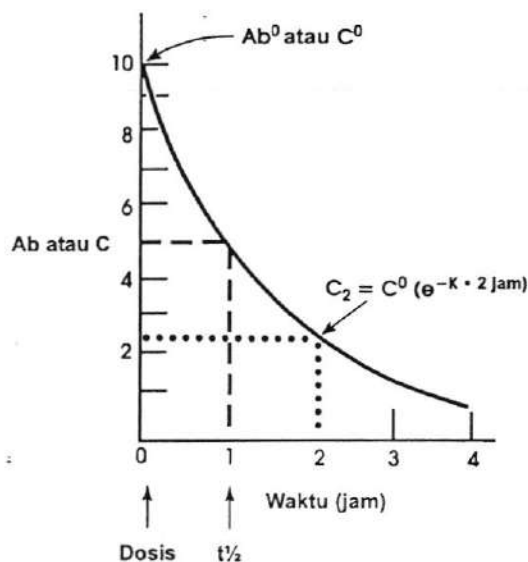
GAMBAR 13 Efek perubahan klirens (CI) terhadap konsentrasi serum pada keadaan tunak. Bandingkan gambar ini dengan Gbr. 10. Pada ilustrasi dalam Gambar 13, dosis pemeliharaan atau jumlah kerikil yang ditambahkan ke dalam wadah per satuan waktu tetap sama; namun, volume pasir yang dibersihkan dari kerikil (klirens) telah menjadi separuhnya. Pada awalnya, jumlah kerikil atau "obat" yang dibersihkan per satuan waktu lebih kecil dari dosis pemeliharaan; konsentrasi kerikil di dalam wadah meningkat hingga dicapai keadaan tunak yang baru. Pada titik ini, sekali lagi, laju penambahan kerikil ke dalam wadah sama dengan laju eliminasi kerikil dari wadah. Apabila klirens meningkat, konsentrasi kerikil akan menurun sampai jumlah yang dikeluarkan per satuan waktu (R_e) sama dengan laju pemberian (R_A).

Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t^{1/2}$)

Bagaimana perubahan kadar obat di dalam plasma seiring dengan berjalannya waktu sering kali penting diprediksi. Untuk obat-obat yang dieliminasi dengan farmakokinetika orde pertama, prediksi ini dilakukan berdasarkan konstanta laju eliminasi (K). Ciri utama eliminasi orde pertama adalah baik klirens maupun volume distribusi tidak berubah oleh dosis atau konsentrasi.

FARMAKOKINETIKA ORDE PERTAMA

Farmakokinetika eliminasi orde pertama merupakan suatu proses berkurangnya jumlah atau konsentrasi obat di dalam tubuh secara logaritmis seiring dengan berjalannya waktu (Gbr. 14).



GAMBAR 14 Eliminasi orde pertama: konsentrasi vs waktu. Jumlah awal (Ab^0) atau konsentrasi awal (C^0) berkurang secara logaritmis dengan berjalannya waktu. Waktu paruh ($t^{1/2}$) adalah waktu yang dibutuhkan untuk mengeliminasi setengah jumlah obat. Konsentrasi pada akhir interval waktu tertentu (pada contoh ini, 2 jam) sama dengan konsentrasi awal dikalikan fraksi obat yang tersisa pada akhir interval waktu ($e^{-k \cdot 2 \text{ jam}}$). Jumlah atau konsentrasi obat yang hilang dalam tiap interval 1 jam akan berkurang dengan berjalannya waktu (5; 2,5; 1,25); akan tetapi, fraksi obat yang hilang pada tiap satuan waktu konstan (0,5). Sebagai contoh, dalam 1 jam pertama (0 hingga 1 jam), dari jumlah total obat di dalam tubuh (10), setengahnya akan hilang (5). Pada interval waktu berikutnya (1 hingga 2 jam), jumlah obat yang tersisa di dalam tubuh (5) akan hilang setengahnya (2,5).

Laju eliminasi (R_e) sebanding dengan konsentrasi obat; oleh sebab itu, jumlah obat yang dikeluarkan per satuan waktu (R_e) akan bervariasi berbanding lurus dengan konsentrasi obat. Akan tetapi, fraksi atau persentase dari jumlah total obat di dalam tubuh (Ab) yang dikeluarkan setiap waktu akan tetap konstan dan tidak bergantung pada dosis atau konsentrasi. Fraksi atau persentase tersebut dinyatakan dengan konstanta laju eliminasi, K . Persamaan yang menggambarkan eliminasi orde pertama suatu obat dari tubuh adalah sebagai berikut.

$$Ab = (Ab^0)(e^{-Kt}) \quad \text{[Pers. 26]}$$

atau

$$C = (C^0)(e^{-Kt}) \quad \text{[Pers. 27]}$$

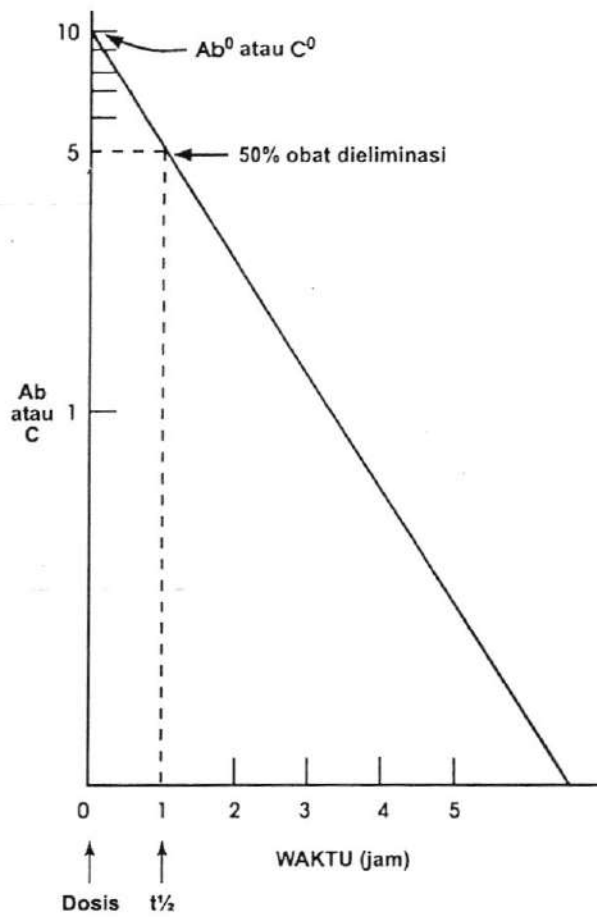
Pada Persamaan 26, Ab^0 dan Ab berturut-turut mewakili jumlah total obat di dalam tubuh pada awal dan akhir interval waktu, t ; e^{-Kt} adalah fraksi yang tersisa pada waktu t . Pada Persamaan 27, C^0 dan C berturut-turut merupakan konsentrasi plasma pada awal dan akhir interval waktu. Karena konsentrasi obat berkurang secara logaritmis, plot grafik logaritma kadar plasma versus waktu menghasilkan garis lurus (Gbr. 15).

Tipe analisis grafik penurunan konsentrasi obat di dalam plasma sering digunakan untuk menentukan apakah obat dieliminasi dengan proses orde pertama. Kunci utamanya adalah penurunan konsentrasi obat akan membentuk kurva cekung bila diplot sebagai C versus waktu (lihat Gbr. 14) dan membentuk garis lurus bila diplot sebagai $\log C$ versus waktu (lihat Gbr. 15). Satu asumsi yang penting dalam analisis ini adalah tidak ada obat tambahan yang diabsorpsi atau dimasukkan ke dalam tubuh selama proses penurunan konsentrasi.

Karena obat-obat orde pertama memiliki volume distribusi dan klirens yang konstan (diasumsikan tidak ada perubahan status klinis pasien), banyak obat, tetapi tidak semua, memiliki hubungan dosis dan konsentrasi yang sebanding. Sebagai contoh, konsentrasi rerata pada keadaan tunak akan sebanding dengan laju pendosisan. Oleh sebab itu, konsentrasi keadaan tunak dapat diatur dengan mengubah laju pendosisan obat sesuai dengan perubahan konsentrasi yang diharapkan (Gbr. 16).

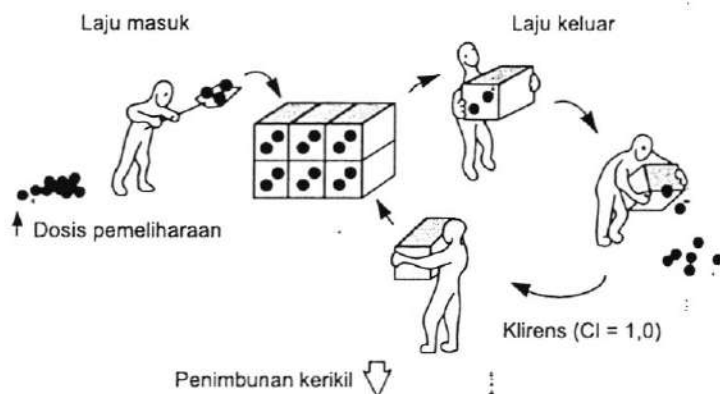
Persamaan 27 dapat juga dinyatakan sebagai konsentrasi obat awal (C_1) yang berkurang dalam suatu interval waktu t_1 untuk menghitung konsentrasi obat selanjutnya (C_2).

$$C_2 = (C_1)(e^{-Kt_1}) \quad \text{[Pers. 28]}$$

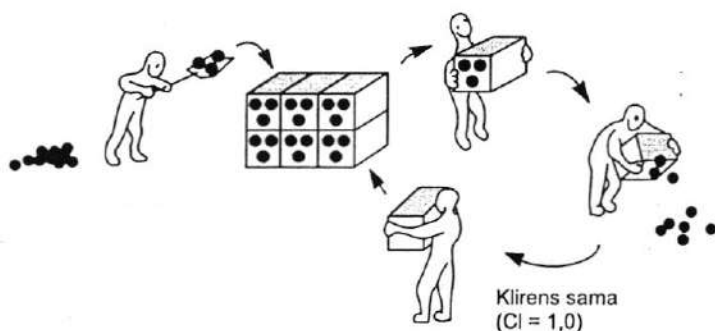


GAMBAR 15 Eliminasi orde pertama: log C versus waktu. Grafik log Ab atau C versus waktu membentuk garis lurus. Waktu paruh adalah waktu yang dibutuhkan oleh Ab atau C untuk menurun sampai dengan setengah nilai awal.

KEADAAN TIDAK TUNAK



KEADAAN TUNAK BARU



GAMBAR 16 Efek perubahan dosis pemeliharaan pada konsentrasi plasma keadaan tunak. Bandingkan gambar ini dengan Gambar 10. Pada ilustrasi di atas, klirens atau volume pasir yang dibersihkan dari kerikil tetap sama; akan tetapi, dosis pemeliharaan atau jumlah kerikil yang ditambahkan ke dalam wadah per satuan waktu meningkat dari 2/menit menjadi 3/menit. Karena itu, konsentrasi kerikil atau “obat” meningkat hingga keadaan tunak baru tercapai. Pada keadaan ini, laju penambahan kerikil ke dalam wadah juga sama dengan laju eliminasi kerikil dari wadah. Jika dosis pemeliharaan diturunkan, konsentrasi kerikil akan turun secara perlahan-lahan hingga keadaan tunak baru tercapai.

KONSTANTA LAJU ELIMINASI (K)

Konstanta laju eliminasi, K, adalah fraksi atau persentase dari jumlah total obat di dalam tubuh yang dikeluarkan per satuan waktu dan merupakan fungsi klirens dan volume distribusi.

$$K = \frac{Cl}{V}$$

[Pers. 29]

Seperti yang ditunjukkan pada Persamaan 29, K dapat juga dianggap sebagai fraksi dari volume distribusi yang akan dibersihkan dari obat per satuan waktu (lihat Gbr. 10). Sebagai contoh, suatu obat dengan Cl (klirens) 10 L/hari dan V (volume distribusi) 100 L akan memiliki konstanta laju eliminasi 0,1 hari⁻¹.

$$K = \frac{10 \text{ L/hari}}{100 \text{ L}} \\ = 0,1 \text{ hari}^{-1}$$

Konstanta laju eliminasi sebesar 0,1 hari⁻¹ mengandung arti bahwa dalam 1 hari, volume yang dibersihkan adalah 1/10 atau 10% dari volume total distribusi. Nilai K didasarkan pada satuan yang digunakan untuk klirens dan volume distribusi dan angkanya cukup random. Sebagai contoh, dengan menggunakan klirens yang sama, yaitu 10 L/hari, yang dinyatakan dengan 0,417 L/jam (10 L/hari dibagi dengan 24 jam/hari) dan V 100 L, nilai K yang sesuai dengan contoh tersebut adalah 0,00417 jam⁻¹ atau 0,417% dari volume distribusi total yang dibersihkan dalam 1 jam. Seperti yang didiskusikan sebelumnya, satuan yang dipilih untuk klirens dan volume distribusi harus konsisten dengan satuan yang digunakan untuk melaporkan dosis, konsentrasi, dan interval pendosisan [lihat Klirens (Cl): Dosis Pemeliharaan, pada bagian ini].

Karena konstanta laju eliminasi obat merupakan *slope* pada plot log normal atau ln C versus waktu, dua konsentrasi plasma yang diukur selama fase penurunan atau eliminasi (yakni antardosis atau setelah dosis tunggal) dapat digunakan untuk menghitung nilai K untuk pasien tertentu. Persamaan yang digunakan untuk menghitung nilai K merupakan penyusunan ulang Persamaan 28:

$$C_2 = (C_1)(e^{-Kt}) \\ \frac{C_2}{C_1} = e^{-Kt} \\ \ln\left(\frac{C_2}{C_1}\right) = -Kt \\ \ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right) = Kt \\ \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t} = K$$

atau

$$K = \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t} \quad [\text{Pers. 30}]$$

C_1 adalah konsentrasi plasma pertama atau yang lebih tinggi, C_2 adalah konsentrasi plasma kedua atau yang lebih rendah, dan t adalah interval waktu antar-sampel plasma. Sebagai contoh, jika C_1 adalah 5 mg/L, C_2 adalah 2 mg/L, dan interval waktu antar-sampel tersebut adalah 8 jam, konstanta laju eliminasi (K) adalah $0,115 \text{ jam}^{-1}$.

$$\begin{aligned} K &= \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t} \\ &= \frac{\ln\left(\frac{5 \text{ mg/L}}{2 \text{ mg/L}}\right)}{8 \text{ jam}} \\ &= 0,115 \text{ jam}^{-1} \end{aligned}$$

Salah satu kunci penting dalam menggunakan Persamaan 30 adalah estimasi nilai K yang akurat diperoleh jika waktu antara C_1 dan C_2 sedikitnya satu waktu paruh [lihat Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t_{1/2}$): Waktu Paruh ($t_{1/2}$)]. Dengan kata lain, C_2 harus sama dengan atau kurang dari separuh nilai C_1 . Interval waktu sebesar satu waktu paruh merupakan nilai minimum, dan diharapkan suatu interval yang lebih panjang dari satu waktu paruh. Meskipun nilai K dapat dihitung berdasarkan dua konsentrasi obat yang mana pun selama fase penurunan, apabila interval kurang dari satu waktu paruh, galat uji (*essay error*) saja akan menghasilkan estimasi nilai K yang sangat bervariasi dan tidak akurat.

WAKTU PARUH ($t_{1/2}$)

Konstanta laju eliminasi sering juga dinyatakan dalam bentuk waktu paruh obat. Waktu paruh lebih cocok diaplikasikan pada ruang lingkup klinis. Waktu paruh ($t_{1/2}$) suatu obat adalah waktu yang dibutuhkan oleh jumlah total obat di dalam tubuh atau konsentrasi obat di dalam plasma untuk berkurang sebanyak setengahnya (lihat Gbr. 15). Waktu paruh terkadang dilambangkan dengan $\beta t_{1/2}$ untuk membedakannya dari waktu paruh distribusi ($\alpha t_{1/2}$) dalam model dua kompartemen. Waktu paruh merupakan fungsi konstanta laju eliminasi, K.

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K}$$

[Pers. 31]

Jika nilai K yang digunakan dalam Persamaan 31 diturunkan dari konsentrasi plasma yang diperoleh selama fase penurunan, interval waktu pengambilan sampel harus memiliki rentang sedikitnya satu waktu paruh seperti dikatakan sebelumnya (lihat diskusi Persamaan 30).

Karena interval pendosisan sering kali sama atau lebih singkat dari waktu paruh lazim untuk kebanyakan obat, pengambilan kadar puncak (kadar tertinggi) dan palung (kadar terendah) di dalam satu interval pendosisan untuk menentukan waktu paruh sering kali tidak tepat (misalnya teofilin, digoksin, dan fenobarbital).

Jika volume distribusi dan klirens obat diketahui, waktu paruh dapat diestimasi dengan menggunakan Persamaan 32. Sama halnya dengan K , waktu paruh bergantung pada dan ditentukan oleh Cl dan V . Hubungan ini diilustrasikan dalam Persamaan 32, yang diperoleh dengan mensubstitusikan Persamaan 29 ke dalam Persamaan 31:

$$t_{1/2} = \frac{0,693(V)}{Cl} \quad [\text{Pers. 32}]$$

Kebergantungan $t_{1/2}$ atau K pada V dan Cl ditegaskan karena volume distribusi dan klirens suatu obat dapat berubah tanpa saling terkait sehingga dapat memengaruhi waktu paruh atau konstanta eliminasi dengan arah yang sama atau berlawanan.

Hal lain yang penting diperhatikan pada topik ini, yang merupakan kesalahpahaman yang sering terjadi, adalah karena Persamaan 29 dapat disusun ulang menjadi

$$Cl = (K)(V) \quad [\text{Pers. 33}]$$

klirens dapat ditentukan dengan K (atau $t_{1/2}$) dan V ; akan tetapi, hal ini tidak tepat mengingat model fisiologis yang digunakan dalam aplikasi farmakokinetika pada ruang lingkup klinis. Sebaliknya, K dan $t_{1/2}$ bergantung pada klirens dan volume distribusi. Oleh sebab itu, perlu hati-hati ketika membuat asumsi mengenai volume distribusi atau klirens obat yang hanya didasarkan pada informasi waktu paruh. Sebagai contoh, jika waktu paruh obat diperpanjang, klirens obat dapat meningkat, menurun, atau tidak berubah bergantung pada perubahan volume distribusi. Namun, sebagai prinsip umum, apabila waktu paruh lebih panjang dari nilai yang lazim untuk obat itu, hal ini kemungkinan disebabkan oleh menurunnya klirens dan bukan meningkatnya volume distribusi. Hal ini karena variabilitas fungsi ginjal dan hati (yakni klirens) lebih mudah berubah daripada karakteristik distribusi suatu obat dalam plasma dan jaringan (volume distribusi). Akan tetapi, beberapa situasi menunjukkan perubahan volume distribusi yang signifikan dan perlu dipertimbangkan ketika menggunakan farmakokinetika dalam ruang lingkup klinis (lihat Bagian II: Bab 1, 3, dan 6).

APLIKASI KLINIS KONSTANTA LAJU ELIMINASI (K) DAN WAKTU PARUH ($t_{1/2}$)

Waktu untuk Mencapai Keadaan Tunak

Waktu paruh merupakan variabel penting yang harus dipertimbangkan pada saat menjawab pertanyaan mengenai waktu, seperti “Berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh konsentrasi obat untuk mencapai keadaan tunak pada regimen dosis tetap?” atau “Berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh konsentrasi obat untuk mencapai keadaan tunak jika regimen dosis diubah?”. Lihat Tabel 3 untuk aplikasi klinis waktu paruh.

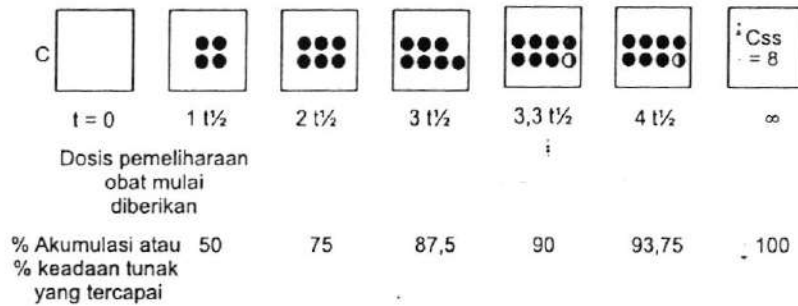
Jika diberikan terus-menerus, obat akan berakumulasi di dalam tubuh hingga jumlah obat yang diberikan pada periode waktu tertentu (dosis pemeliharaan) sama dengan jumlah obat yang dieliminasi pada periode yang sama; dengan kata lain, laju masuk sama dengan laju keluar. Ketika hal ini terjadi, konsentrasi obat di dalam plasma akan stabil (*plateau*) dan akan mencapai “keadaan tunak” (*steady state*) (lihat Gbr. 10 dan 16). Waktu yang dibutuhkan oleh konsentrasi obat untuk mencapai keadaan tunak ditentukan oleh waktu paruh obat. Dibutuhkan satu waktu paruh untuk mencapai 50%; dua waktu paruh untuk mencapai 75%; tiga waktu paruh untuk mencapai 87,5%; 3,3 waktu paruh untuk mencapai 90%; dan empat waktu paruh untuk mencapai 93,75% keadaan tunak. Pada tiap waktu paruh berikutnya, fraksi residu dari keadaan tunak berkurang, dan pada titik tertentu (biasanya $\leq 10\%$), residu ini dianggap dapat diabaikan dan keadaan tunak diasumsikan telah tercapai. Pada kebanyakan situasi klinis, keadaan tunak diasumsikan terjadi setelah tiga sampai lima waktu paruh (Gbr. 17).

Waktu Eliminasi Obat

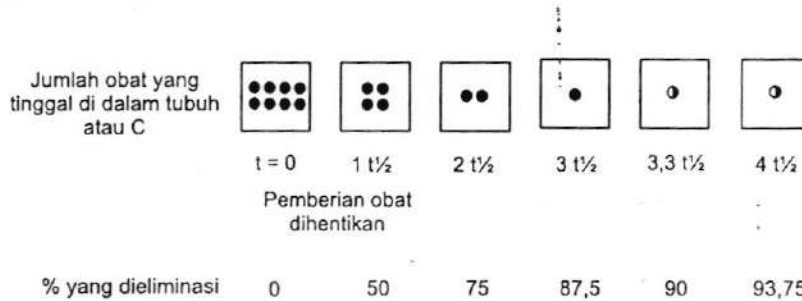
Waktu paruh dapat juga digunakan untuk menentukan berapa lama waktu yang dibutuhkan untuk mengeliminasi seluruh obat secara efektif dari dalam tubuh setelah pemberian obat dihentikan. Dibutuhkan satu waktu paruh untuk mengeliminasi 50%; dua waktu paruh untuk mengeliminasi 75%; tiga waktu paruh

TABEL 3 Aplikasi Klinis Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t_{1/2}$)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Mengestimasi waktu untuk mencapai konsentrasi plasma keadaan tunak setelah dosis pemeliharaan diberikan atau diubah 2. Mengestimasi waktu yang dibutuhkan untuk mengeliminasi seluruh atau sebagian obat dari tubuh setelah pemberian obat dihentikan 3. Memprediksi kadar-kadar plasma pada keadaan tidak tunak setelah infus mulai diberikan 4. Memprediksi kadar plasma pada keadaan tunak berdasarkan kadar plasma pada keadaan tidak tunak yang ditentukan pada waktu tertentu setelah infus mulai diberikan 5. Menentukan interval bila tingkat fluktuasi konsentrasi plasma yang diharapkan dalam interval pendosisan diketahui; menentukan fluktuasi konsentrasi plasma bila interval diketahui |
|--|



GAMBAR 17 Akumulasi orde pertama. Ketika dosis pemeliharaan mulai diberikan, dibutuhkan tiga hingga lima waktu paruh untuk mencapai kadar plasma keadaan tunak; 3,3 waktu paruh menunjukkan 90% keadaan tunak. Contoh ini mengasumsikan bahwa dosis pemeliharaan yang diberikan akan menghasilkan kadar plasma rerata keadaan tunak (C_{ss} rerata atau C_{ss}) sebesar 8.



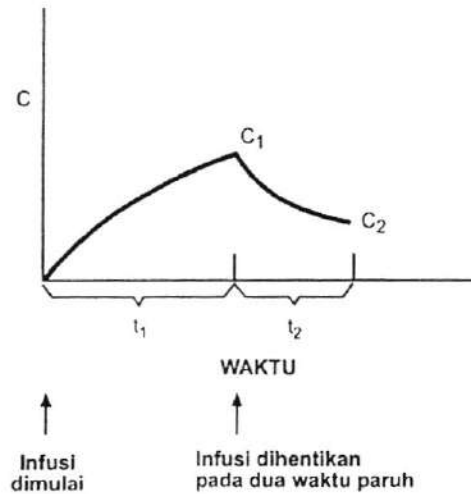
GAMBAR 18 Eliminasi orde pertama: jumlah obat yang tinggal di dalam tubuh setelah satu hingga empat waktu paruh terlewati. Jumlah obat yang dieliminasi per satuan waktu berkurang dengan berlalunya waktu. Akan tetapi, fraksi yang dieliminasi tiap interval waktu tetap sama (dalam hal ini, fraksi yang dieliminasi adalah 0,5 karena interval adalah satu t_{1/2}); 3,3 t_{1/2} menunjukkan 90% obat tereliminasi atau hanya 10% obat yang tinggal di dalam tubuh.

untuk mengeliminasi 87,5%; 3,3 waktu paruh untuk mengeliminasi 90%; dan empat waktu paruh untuk mengeliminasi 93,75% jumlah total obat di dalam tubuh. Sekali lagi, pada kebanyakan situasi klinis, dapat diasumsikan bahwa seluruh obat dieliminasi secara efektif setelah tiga hingga lima waktu paruh (Gbr. 18).

Prediksi Kadar Plasma Setelah Infusi Dimulai

Apabila obat diberikan dalam bentuk infusi konstan, konsentrasi plasma yang akan dicapai pada waktu tertentu sering kali perlu diprediksi (Gbr. 19). Laju suatu obat mendekati keadaan tunak juga ditentukan oleh konstanta laju eliminasi; karena itu, parameter ini dapat digunakan untuk menghitung fraksi keadaan tunak yang dicapai pada sembarang waktu setelah infusi dimulai (t_i):

Fraksi Keadaan Tunak yang Dicapai pada Waktu t_i = 1 - e^{-k_rt_i} [Pers. 34]



$$C_1 = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl} (1 - e^{-kt_1})$$

$$C_2 = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl} (1 - e^{-kt_1})(1 - e^{-kt_2})$$

GAMBAR 19 Grafik suatu infusi yang dihentikan sebelum keadaan tunak. C_1 adalah konsentrasi yang dicapai pada waktu tertentu (t_1) setelah infusi dimulai dan C_2 adalah konsentrasi yang dicapai pada interval waktu tertentu (t_2) setelah infusi dihentikan.

Konsentrasi plasma rerata pada keadaan tunak (C_{ss} rerata) dapat dihitung dengan menyusun ulang rumus klirens (Persamaan 15):

$$Cl = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}}$$

$$C_{ss\text{rerata}} = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl} \quad \text{[Pers. 35]}$$

Konsentrasi plasma yang diharapkan (C_1) pada waktu tertentu (t_1) setelah infusi dimulai dapat dihitung dengan mengalikan konsentrasi rerata pada keadaan tunak (C_{ss} rerata) dengan fraksi keadaan tunak yang dicapai pada waktu t_1 .

$$C_1 = (C_{ss\text{rerata}}) \left(\frac{\text{Fraksi Keadaan Tunak yang Dicapai pada Waktu } t_1}{1} \right) \quad \text{[Pers. 36]}$$

Dengan mensubstitusi bagian yang sesuai pada Persamaan 34 dan 35 ke dalam Persamaan 36, suatu persamaan baru untuk konsentrasi plasma C_1 pada t_1 diperoleh:

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-k_1 t_1}) \quad [\text{Pers. 37}]$$

Semua satuan dalam Persamaan 37 harus konsisten (misalnya waktu dalam τ , Cl , dan t_1 ; volume dalam Cl , V , dan C ; massa dalam dosis dan C). Menurut Persamaan 37, ketika durasi infusi (t_1) mendekati tiga hingga lima waktu paruh, fraksi keadaan tunak yang dicapai mendekati nilai 1, dan untuk semua kepentingan praktis, pasien berada pada keadaan tunak. Sebaliknya, jika konsentrasi obat dalam plasma (C_1) ditentukan sebelum konsentrasi keadaan tunak tercapai, konsentrasi mendekati keadaan tunak yang akhirnya harus dicapai dapat diestimasi melalui penyusunan ulang Persamaan 37 dan mensubstitusi C_{ss} rerata untuk $[(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)]/Cl$:

$$C_{ss \text{ rerata}} = \frac{C_1}{1 - e^{-k_1 t_1}} \quad [\text{Pers. 38}]$$

Jika konsentrasi pada keadaan tunak yang diprediksi terlalu tinggi dan tidak dapat diterima, efek samping atau toksisitas dapat dihindari dengan mengurangi infusi pemeliharaan sebelum keadaan tunak tercapai.

Prediksi Kadar Plasma Setelah Infusi Dihentikan

Konsentrasi plasma pada sembarang waktu setelah infusi dihentikan (C_2) dapat diestimasi dengan mengalikan konsentrasi plasma yang diukur atau yang diprediksi (C_1) pada waktu infusi dihentikan dengan fraksi obat yang tertinggal pada t_2 jam dari akhir infusi (Gbr. 19).

$$\text{Fraksi Obat yang Tertinggal pada } t_2 = e^{-k_1 t_2} \quad [\text{Pers. 39}]$$

$$C_2 = (C_1)(e^{-k_1 t_2}) \quad [\text{Pers. 40}]$$

Jika sisi kanan Persamaan 37

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-k_1 t_1})$$

disubstitusikan untuk C_1 dalam Persamaan 40, konsentrasi plasma (C_2) pada sembarang waktu (t_2) setelah pemberian infus dihentikan adalah sebagai berikut:

$$C_2 = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl} (1 - e^{-kt_1})(e^{-kt_2}) \quad \text{[Pers. 41]}$$

(lihat Gbr. 19).

Walaupun Persamaan 41 terlihat rumit, persamaan ini sebenarnya merupakan gabungan beberapa persamaan yang lebih sederhana yang saling dihubungkan untuk memodel infusi kontinu yang dihentikan pemberiannya sebelum keadaan tunak tercapai (Persamaan 37) yang mengikuti penurunan orde pertama (Persamaan 39).

Perhitungan konsentrasi teofilin yang diharapkan pada 8 jam setelah infusi teofilin 80 mg/jam dihentikan dapat digunakan untuk mengilustrasikan prinsip ini. Teofilin diasumsikan telah diberikan selama 16 jam kepada pasien dengan klirens teofilin 2,8 L/jam dan waktu paruh 8 jam ($K = 0,087 \text{ jam}^{-1}$). Perhitungan dapat diselesaikan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Konsentrasi teofilin yang diharapkan pada keadaan tunak dari infusi teofilin 80 mg/jam pada pasien dengan klirens teofilin sebesar 2,8 L/jam dan nilai S dan F diasumsikan sebesar 1 dapat dihitung menggunakan Persamaan 35:

$$\begin{aligned} C_{ss \text{ rerata}} &= \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl} \\ &= \frac{(1)(1)(80 \text{ mg} / 1 \text{ jam})}{2,8 \text{ L/jam}} \\ &= 28,6 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

2. Konsentrasi yang diharapkan setelah infusi selama 16 jam (t_1) dapat dihitung menggunakan Persamaan 37:

$$\begin{aligned} C_1 &= \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl} (1 - e^{-kt_1}) \\ C_1 &= 28,6 \text{ mg/L} (1 - e^{-(0,087 \text{ jam}^{-1})(16 \text{ jam})}) \\ &= 28,6 \text{ mg/L} (1 - e^{-1,392}) \\ &= 28,6 \text{ mg/L} (1 - 0,25) \\ &= 21,45 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

3. Konsentrasi yang diharapkan pada 8 jam setelah infusi dihentikan dapat dihitung menggunakan Persamaan 40:

$$\begin{aligned} C_2 &= (C_1)(e^{-kt_2}) \\ C_2 &= 21,45 \text{ mg/L} (e^{-(0,087 \text{ jam}^{-1})(8 \text{ jam})}) \\ &= 21,45 \text{ mg/L} (e^{-0,696}) \\ &= 21,45 \text{ mg/L} (0,5) \\ &= 10,7 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Ketiga langkah ini tentunya dapat digabungkan dengan menggunakan Persamaan 41 dengan $t_1 = 16$ jam dan $t_2 = 8$ jam.

$$C_2 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-k_1 t_1}) (e^{-k_1 t_2})$$

Pilihan akan menggunakan persamaan yang berlangkah atau persamaan gabungan bergantung pada bagaimana urutan kejadian digambarkan dan bagaimana masalah atau persamaan dinyatakan (lihat Gbr. 19).

Interval Pendosisan (τ)

Waktu paruh dapat juga digunakan untuk mengestimasi interval pendosisan yang tepat atau *tau* (τ) untuk terapi pemeliharaan apabila obat diberikan secara intermiten dan absorpsi atau input ke dalam tubuh relatif cepat. Sebagai contoh, jika tujuan terapi adalah meminimalkan fluktuasi plasma antardosis hingga tidak lebih dari 50%, interval pendosisan (τ) harus lebih kecil atau sama dengan waktu paruh. Dosis pemeliharaan dapat dihitung menggunakan Persamaan 16:

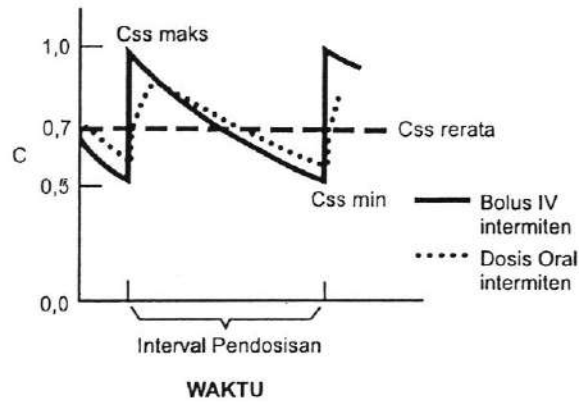
$$\text{Dosis Pemeliharaan} = \frac{(Cl)(C_{ss \text{ rerata}})(\tau)}{(S)(F)}$$

Jika τ lebih kecil atau sama dengan waktu paruh obat, dosis pemeliharaan terhitung akan menghasilkan konsentrasi plasma yang akan berfluktuasi $\leq 50\%$ selama interval pendosisan tersebut. Kadar plasma akan berada di atas kadar plasma rerata keadaan tunak pada setengah interval pendosisan yang pertama dan di bawah kadar plasma rerata keadaan tunak selama setengah interval pendosisan yang kedua (Gbr. 20).

Jika interval pendosisan dan waktu paruh hampir diketahui, tingkat perubahan konsentrasi obat di dalam plasma yang terjadi selama interval pendosisan dapat ditentukan. Setelah tingkat fluktuasi diketahui, dapat ditentukan apakah penentu utama kadar plasma antar-interval pendosisan adalah volume distribusi atau klirens atau keduanya pada beberapa kasus.

Pada situasi tertentu, interval pendosisan jauh lebih lama daripada waktu paruh, dan untuk kepentingan praktis, seluruh obat dieliminasi sebelum dosis berikutnya diberikan. Karena itu, tiap pemberian dosis baru pada dasarnya merupakan dosis muatan yang baru. Dalam situasi ini, tiap konsentrasi puncak baru dapat ditentukan terutama dengan menggunakan volume distribusi karena hampir tidak ada obat yang tertinggal dari dosis sebelumnya.

Antibiotik umumnya didosis dengan pola demikian. Indeks terapeutik antibiotik umumnya sangat besar sehingga fluktuasi yang besar pada kadar plasma dapat diterima dan bahkan mungkin diinginkan.^{58,59} Lagi pula, untuk menghasilkan efek terapeutik, kadar plasma di atas konsentrasi bakterisida minimum atau konsentrasi hambatan minimum mungkin hanya diperlukan dalam periode waktu yang singkat dibandingkan dengan interval pendosisan.⁶⁰



$$C_{ss \text{ rerata}} = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl}$$

$$C_{ss \text{ maks}} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V(1 - e^{-K\tau})}$$

$$C_{ss \text{ min}} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V(1 - e^{-K\tau})} e^{-K\tau}$$

$$C_{ss_1} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V(1 - e^{-K\tau})} e^{-Kt_1}$$

GAMBAR 20 Kurva kadar plasma-waktu untuk pendosisan intermiten pada keadaan tunak. Apabila interval pendosisan sama dengan waktu paruh, konsentrasi plasma berada di atas konsentrasi plasma rerata keadaan tunak (*C_{ss rerata}*) sekitar 50% dari waktu. Pemberian oral memperkecil kurva; dan konsentrasi maksimum pada keadaan tunak (*C_{ss maks}*) terjadi lebih lambat dan lebih rendah daripada yang dihasilkan oleh bolus IV. Konsentrasi minimum pada keadaan tunak (*C_{ss min}*) lebih besar daripada yang dihasilkan oleh dosis bolus IV karena efek absorpsi. Pada persamaan tersebut, τ adalah interval antardosis dan t_1 adalah waktu mulai dari konsentrasi puncak teoretis setelah sebuah dosis diberikan sampai dengan waktu pengambilan sampel.

Apabila interval pendosisan jauh lebih pendek daripada waktu paruh, fluktuasi konsentrasi plasma selama interval pendosisan sangat kecil. Dalam kasus ini, konsentrasi plasma akan ditentukan terutama oleh klirens. Digoksin dan fenobarbital yang diberikan per oral dan setiap obat lainnya yang diberikan dalam bentuk infusi konstan atau bentuk sediaan lepas-berkelanjutan (*sustained-release*) yang melepaskan obat sepanjang interval pendosisan merupakan contoh yang baik untuk keadaan ini (lihat juga bagian mengenai Konsentrasi Maksimum dan Minimum dalam Plasma).

Penentuan parameter yang paling memengaruhi konsentrasi plasma pada setiap regimen dosis (jika τ lebih lama atau lebih pendek daripada $t_{1/2}$) sangat

penting karena selanjutnya dapat diketahui parameter yang dapat dihitung dengan terpercaya dari konsentrasi plasma keadaan tunak yang dilaporkan. Sebagai contoh, jika seorang pasien yang mengonsumsi digoksin setiap hari dengan dosis 0,375 mg memiliki konsentrasi plasma terendah pada keadaan tunak (palung) sebesar 3,8 mcg/L, klirens digoksin untuk pasien ini dapat dihitung dengan terpercaya dengan menggunakan Persamaan 15.

$$Cl = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{C_{ss \text{ rerata}}}$$

Karena interval pendosisan jauh lebih pendek daripada waktu paruh, konsentrasi palung (*trough*) merupakan perkiraan yang baik untuk C_{ss} rerata; karena itu, klirens merupakan penentu utama konsentrasi plasma pasien. Konsentrasi plasma yang dilaporkan tidak dapat digunakan dengan terpercaya untuk menghitung V (volume distribusi) pasien spesifik karena konsentrasi rerata keadaan tunak hanya merupakan fungsi klirens (lihat bagian mengenai Konsentrasi Maksimum dan Minimum dalam Plasma).

Dengan nilai klirens revisi yang baru, dosis pemeliharaan yang baru dapat diestimasi. Dosis muatan ditentukan berdasarkan volume distribusi dan akan membutuhkan estimasi V dari literatur karena tidak ada informasi tentang V untuk pasien spesifik dapat ditentukan dari kadar obat ini. Selain itu, dengan menggunakan nilai V dari literatur dan nilai klirens revisi, nilai estimasi K yang baru (Persamaan 29) atau $t_{1/2}$ (Persamaan 32) dapat diperoleh:

$$K = \frac{Cl_{\text{revisi}}}{V_{\text{asumsi}}}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693 (V_{\text{asumsi}})}{Cl_{\text{revisi}}}$$

Tingkat kepercayaan nilai K atau $t_{1/2}$ yang baru ini tentu saja bergantung pada tingkat kepercayaan nilai V_{asumsi} yang diperoleh dari literatur.

Konsentrasi Maksimum dan Minimum dalam Plasma

Estimasi konsentrasi obat maksimum (C_{ss} maks atau puncak) dan konsentrasi obat minimum (C_{ss} min atau palung) dalam plasma yang dihasilkan oleh suatu dosis obat tertentu di dalam interval pendosisan pada keadaan tunak sering kali sangat penting ditentukan (lihat Gbr. 20). Sebagai contoh, meskipun gentamisin harus mencapai konsentrasi puncak tertentu untuk menghasilkan efikasi, kadar palung juga harus dipastikan berada di bawah konsentrasi tertentu untuk meminimalkan toksisitas yang berkaitan dengan konsentrasi.

Untuk obat-obat yang memiliki indeks terapeutik sempit (seperti teofilin), tingkat fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma yang terjadi antardosis sebaiknya ditentukan. Hal ini terutama sangat penting dilakukan jika interval pendosisan lebih lama daripada waktu paruh (yakni fluktuasi akan besar) dan kadar C_{ss} min digunakan untuk memantau terapi.

Sampel plasma untuk pengujian obat sering kali diambil pada kadar palung atau tepat sebelum dosis berikutnya diberikan karena kadar C_{ss} min merupakan parameter yang paling reproduksibel. Konsentrasi obat dalam plasma yang dilaporkan untuk sampel ini sering dianggap sebagai konsentrasi rerata pada keadaan tunak (C_{ss} rerata). Akan tetapi, apabila interval pendosisan mendekati atau melebihi waktu paruh obat, parameter farmakokinetik pasien dapat diestimasi lebih akurat dengan menggunakan persamaan yang menggambarkan C_{ss} min dan bukan C_{ss} rerata [lihat Konsentrasi Maksimum dan Minimum dalam Plasma: Konsentrasi Obat Minimum dalam Plasma (C_{ss} min) pada bagian ini].

KONSENTRASI OBAT MAKSIMUM DALAM PLASMA (C_{ss} maks)

Konsentrasi obat maksimum dalam plasma dapat dihitung dari Persamaan 43 jika dosis obat yang diberikan, bentuk garam (S), bioavailabilitas (F), volume distribusi (V), dan konstanta laju eliminasi (K) diketahui:

$$C_{ss \text{ maks}} = \frac{\Delta C}{\text{Fraksi Obat yang Hilang dalam } \tau} \quad [\text{Pers. 42}]$$

atau

$$C_{ss \text{ maks}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V(1 - e^{-K\tau})} \quad [\text{Pers. 43}]$$

ΔC dan $(S)(F)(\text{Dosis})/V$ menyatakan perubahan konsentrasi obat yang terjadi selama interval pendosisan dan $(1-e^{-kt})$ menyatakan fraksi obat yang dieliminasi pada interval pendosisan.

Beberapa ahli farmakokinetika memilih mendeskripsikan fraksi yang hilang dalam interval pendosisan $(1-e^{-kt})$ sebagai "faktor akumulasi" dan menyatakannya sebagai:

$$\frac{1}{1-e^{-kt}}$$

dan persamaan C_{ss} maks adalah

$$C_{ss} \text{ maks} = \left(\frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \right) \left(\frac{1}{1-e^{-kt}} \right)$$

Persamaan ini sama dengan Persamaan 43 yang dinyatakan dalam format yang sedikit berbeda.

Persamaan 43 mengasumsikan bahwa obat memiliki laju absorpsi dan laju distribusi yang cepat dalam kaitannya dengan waktu paruh eliminasi obat dan interval pendosisan. Asumsi ini valid sepanjang sampel konsentrasi obat tidak diambil selama fase absorpsi dan distribusi. Setelah injeksi IV, fase absorpsi dan distribusi relatif pendek dibandingkan dengan interval pendosisan dan waktu paruh untuk kebanyakan obat. Apabila obat diberikan secara oral, perhatian utama adalah pada fase absorpsi karena komponen distribusi yang berkaitan dengan model dua kompartemen umumnya dapat diabaikan. Digoksin dan litium merupakan dua pengecualian khusus karena fase distribusinya masih berjalan terus selama beberapa jam setelah pemberian oral.

Untuk digoksin, konsentrasi puncak yang diamati setelah pemberian oral akan lebih besar daripada C_{ss} maks yang diprediksikan dengan Persamaan 43 karena distribusi obat ke dalam jaringan membutuhkan waktu minimum 6 jam. Jika teofilin diberikan setiap 6 hingga 8 jam sebagai produk lepas-segera, konsentrasi puncak yang diamati akan sedikit lebih rendah daripada yang diprediksikan dengan Persamaan 43 karena absorpsi obat ini relatif lambat dibandingkan dengan interval pendosisan dan waktu paruh obat. Hal ini cenderung menumpulkan atau mengurangi fluktuasi kadar puncak dan palung teofilin karena eliminasi mulai terjadi sebelum seluruh obat masuk ke dalam tubuh. Sebagian besar obat oral yang diberikan dalam bentuk produk lepas-segera membutuhkan waktu 1-2 jam setelah pemberian untuk mencapai konsentrasi puncak.

KONSENTRASI OBAT MINIMUM DALAM PLASMA ($C_{ss} \text{ min}$)

Konsentrasi obat minimum dalam plasma dapat diestimasi dengan mengurangi ΔC atau perubahan konsentrasi plasma dalam satu interval pendosisan dari konsentrasi maksimum dalam plasma:

$$C_{ss} \text{ min} = C_{ss} \text{ maks} - \Delta C$$

[Pers. 44]

atau

$$C_{ss\ min} = C_{ss\ maks} - \left(\frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \right) \quad [\text{Pers. 45}]$$

Selain itu, $C_{ss\ min}$ dapat dihitung dengan mengalikan $C_{ss\ maks}$ dengan fraksi obat yang tinggal pada akhir interval pendosisan ($e^{-K\tau}$).

$$C_{ss\ min} = C_{ss\ maks}(e^{-K\tau}) \quad [\text{Pers. 46}]$$

Dengan mensubstitusikan $C_{ss\ maks}$ pada Persamaan 43 ke dalam Persamaan 46, $C_{ss\ min}$ dapat dihitung jika dosis, konstanta laju eliminasi (K), volume distribusi (V), bentuk garam (S), dan bioavailabilitas (F) diketahui.

$$C_{ss\ min} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \frac{e^{-K\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \quad [\text{Pers. 47}]$$

Jika sampel dalam keadaan tunak diambil pada waktu tertentu di luar konsentrasi puncak atau palung, konsentrasi dapat dihitung dengan persamaan berikut.

$$C_{ss\ t} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \frac{e^{-Kt}}{1 - e^{-K\tau}} \quad [\text{Pers. 48}]$$

t , adalah jumlah jam setelah dosis terakhir dan $C_{ss\ t}$ adalah konsentrasi plasma dalam keadaan tunak pada " t ," jam setelah dosis terakhir atau $C_{ss\ maks}$, yang "diasumsikan" terjadi pada saat pemberian dosis (yakni absorpsi atau input obat diasumsikan terjadi seketika). Perlu dicatat bahwa meskipun keadaan tunak telah tercapai, tidak semua konsentrasi plasma dalam interval pendosisan mewakili konsentrasi rerata atau $C_{ss\ rerata}$. Jika interval pendosisan (τ) lebih pendek dibandingkan waktu paruh, konsentrasi plasma sangat sedikit berubah dalam interval pendosisan dan semua konsentrasi mendekati nilai $C_{ss\ rerata}$ (lihat Gbr. 20 dan 31).

Catatan penting: Apabila laju absorpsi yang lambat secara signifikan mengurangi kurva konsentrasi obat dalam plasma versus waktu (misalnya bentuk

sediaan lepas-berkelanjutan), C_{ss} min biasanya dapat diasumsikan mendekati konsentrasi rerata pada keadaan tunak (C_{ss} rerata) dan Persamaan 15

$$Cl = \frac{(S)(F)(Dosis / \tau)}{C_{ss} \text{ rerata}}$$

dapat digunakan untuk menghitung parameter farmakokinetik pasien (yakni klirens) (lihat Gbr 20 dan 31). Asumsi ini juga dapat diterapkan ketika interval pendosisan lebih pendek dibandingkan waktu paruh. Walaupun tidak salah menggunakan Persamaan 48:

$$C_{ss_1} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} e^{-k\tau}$$

jika interval pendosisan jauh lebih pendek daripada waktu paruh obat, kompleksitas persamaan tersebut cenderung mengaburkan fakta bahwa semua konsentrasi obat di dalam interval pendosisan pada dasarnya merupakan suatu perkiraan nilai C_{ss} rerata. Selain itu, jika revisi farmakokinetik dibuat dengan memanipulasi nilai K dan/atau V dalam Persamaan 48, harus diingat bahwa hasil kali K dan V atau klirens yang memiliki nilai paling penting atau akurasi tertinggi dari proses revisi. Sekali lagi, bila interval pendosisan jauh lebih pendek daripada waktu paruh, kadar plasma puncak dan palung kurang lebih sama dengan konsentrasi rerata; karena itu, kadar plasma puncak dan palung terutama ditentukan oleh klirens. Walaupun hasil kali V dan K yang diperoleh dari manipulasi Persamaan 48 dapat memberikan nilai yang mendekati klirens, tingkat kepercayaan pada nilai V dan K lebih rendah.

Memilih Persamaan yang Tepat

Kita mungkin sering kali sulit menentukan persamaan yang tepat dari berbagai persamaan yang tersedia untuk memecahkan masalah klinis yang spesifik. Teknik yang digunakan oleh penulis untuk menghindari penggunaan persamaan yang tidak tepat adalah dengan menggambarkan grafik kurva konsentrasi obat dalam plasma versus waktu yang diharapkan berdasarkan regimen pendosisan yang diterima pasien. Setelah grafik digambarkan dan konsentrasi plasma divisualisasikan, persamaan matematis yang menjelaskan perilaku farmakokinetik obat dapat dipilih. Untuk memudahkan proses ini, sejumlah kurva kadar plasma-waktu yang khas dan rumusnya yang sesuai ditunjukkan pada Gambar 21 hingga 27.

DOSIS MUATAN ATAU DOSIS BOLUS

Apabila dosis muatan atau dosis bolus obat telah diberikan (Gbr. 21), konsentrasi plasma awal (C_1) dapat ditentukan dengan menyusun ulang persamaan “dosis muatan” (lihat Persamaan 11):

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} \quad [\text{Pers. 49}]$$

Kadar plasma berikutnya (C_2) pada waktu tertentu (t_1) setelah dosis diberikan dapat dihitung dengan menggunakan variasi Persamaan 28 yang menggambarkan eliminasi orde pertama:

$$C_2 = (C_1)(e^{-kt_1})$$

Jika C_1 digantikan dengan $\frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V}$ dan C_2 digantikan dengan C_1 , diperoleh

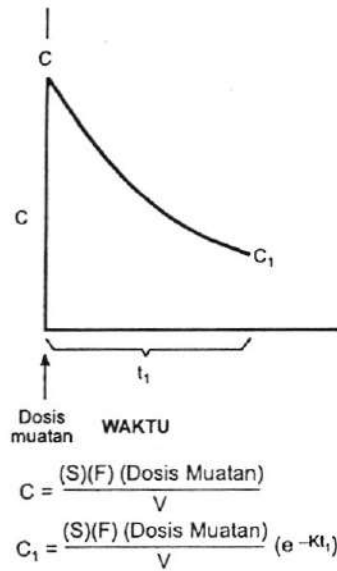
$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} (e^{-kt_1}) \quad [\text{Pers. 50}]$$

Pada persamaan ini, C_1 menggambarkan konsentrasi yang tersisa pada t_1 jam setelah pemberian dosis muatan.

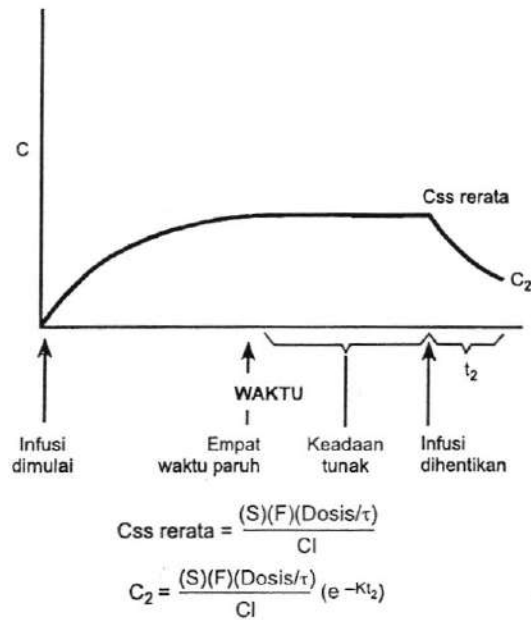
INFUSI KONTINU SAMPAI KEADAAN TUNAK

Kurva konsentrasi plasma versus waktu yang dihasilkan oleh infusi kontinu yang diberikan hingga tercapai keadaan tunak ditunjukkan oleh Gambar 22. Konsentrasi keadaan tunak rerata (C_{ss} rerata) yang akan dihasilkan oleh infusi dapat dihitung menggunakan Persamaan 35.

$$C_{ss \text{ rerata}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl}$$



GAMBAR 21 Grafik perubahan kadar plasma seiring berjalannya waktu setelah pemberian suatu dosis muatan. C menunjukkan konsentrasi awal setelah pemberian dosis muatan dan C₁ menunjukkan konsentrasi pada interval waktu tertentu (t₁) setelah pemberian dosis. Jika obat diberikan secara oral, diasumsikan bahwa obat menunjukkan model satu kompartemen dan absorpsi cepat.



GAMBAR 22 Grafik kurva konsentrasi plasma versus waktu yang dihasilkan jika infusi dilanjutkan hingga tercapai keadaan tunak dan kemudian dihentikan. C_{ss rerata} adalah konsentrasi keadaan tunak dan C₂ adalah konsentrasi pada interval waktu tertentu (t₂) setelah infusi dihentikan.

PENGHENTIAN INFUSI SETELAH KEADAAN TUNAK TERCAPAI

Kurva yang menggambarkan perubahan konsentrasi plasma setelah infusi dihentikan juga ditunjukkan pada Gambar 22. Konsentrasi (C_2) yang dihasilkan pada waktu tertentu (t_2) setelah infusi dihentikan dapat dihitung menggunakan sebuah variasi persamaan eliminasi orde pertama (Persamaan 28):

$$C_2 = (C_1)(e^{-kt_2})$$

Jika C_1 digantikan oleh C_{ss} rerata dan t_1 digantikan oleh t_2 , diperoleh

$$C_2 = (C_{ss \text{ rerata}})(e^{-kt_2}) \quad [\text{Pers. 51}]$$

atau Jika C_{ss} rerata disubstitusikan oleh $\frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl}$, diperoleh

$$C_2 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (e^{-kt_2}) \quad [\text{Pers. 52}]$$

PEMBERIAN AWAL DAN PENGHENTIAN INFUSI SEBELUM KEADAAN TUNAK TERCAPAI

Apabila infusi dimulai dan dihentikan sebelum keadaan tunak tercapai ($< 3-5 t_{1/2}$), kurva konsentrasi plasma-waktu dapat digambarkan seperti yang ditunjukkan pada Gambar 19. Pada situasi ini, konsentrasi (C_1) yang terjadi pada waktu tertentu (t_1) setelah infusi dimulai dan konsentrasi (C_2) yang terjadi pada waktu tertentu (t_2) setelah infusi dihentikan dapat diestimasi dengan Persamaan 37:

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-kt_1})$$

dan Persamaan 41:

$$C_2 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-kt_1})(e^{-kt_2})$$

Model input untuk Persamaan 37 dan 41 merupakan model infusi. Apakah input atau absorpsi obat ke dalam tubuh akan digambarkan sebagai model bolus atau model infusi bergantung pada hubungan relativitas antara durasi input obat dan waktu paruh obat. Sebagai contoh, jika obat diberikan secara cepat sebagai bolus IV atau jika obat yang diberikan secara oral diabsorpsi relatif cepat dibandingkan waktu paruh obat, jumlah obat yang dibersihkan atau dieliminasi selama

pemberian obat atau proses absorpsi obat sangat kecil. Karena itu, absorpsi dapat dianggap terjadi seketika dan model bolus $\left(\frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V}\right)$ dapat digunakan.

Akan tetapi, jika obat diabsorpsi dalam waktu yang relatif lama dibandingkan waktu paruh obat, sejumlah besar obat akan dieliminasi selama periode input atau absorpsi dan konsentrasi plasma yang dihasilkan dari pemberian oral kurang lebih sama dengan konsentrasi yang dihasilkan dari model infusi. Sebagai aturan umum, jika waktu input obat (t_{in}) kurang dari sepersepuluh waktu paruh, obat dapat dimodelkan secara efektif sebagai dosis bolus; namun, jika waktu input obat lebih besar dari setengah waktu paruh, lebih tepat menggunakan model infusi. Apabila durasi input obat berada di antara sepersepuluh dan setengah waktu paruh, model dosis bolus dan model infusi dapat dipilih secara bebas.

Sebagai panduan klinis, penulis menggunakan seperenam waktu paruh obat sebagai titik putus (*break point*) random. Artinya, obat-obat yang diabsorpsi selama periode yang sama dengan atau kurang dari seperenam waktu paruh menggunakan model bolus, sedangkan obat-obat yang diabsorpsi dalam periode lebih besar dari seperenam waktu paruh menggunakan model infusi singkat. Walaupun "aturan" seperenam waktu paruh ini merupakan pilihan pribadi penulis, nilai ini dipilih karena perbedaan pada konsentrasi plasma yang dihitung bila menggunakan model bolus atau model infusi singkat < 10% (lihat Gbr. 24).

Jika tidak pasti mengenai model yang lebih tepat, sebaiknya menggunakan model infusi singkat karena hasilnya lebih mendekati kurva absorpsi dan konsentrasi plasma yang sesungguhnya selama absorpsi dan eliminasi obat. Gambar 23 menunjukkan konsentrasi plasma yang diperoleh pada akhir suatu infusi singkat, seperti yang dihitung dengan Persamaan 53:

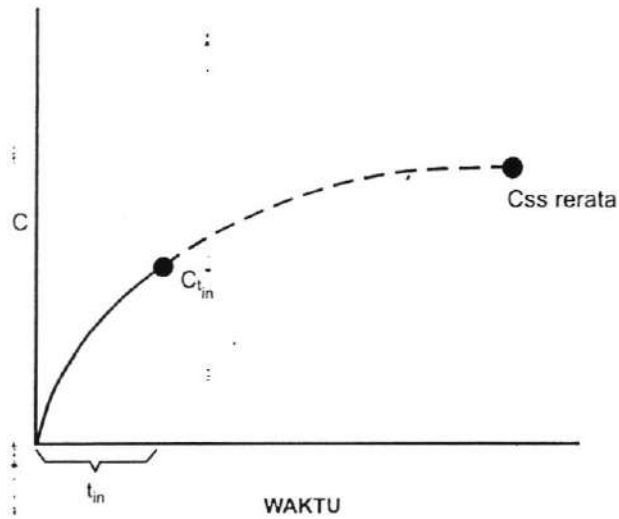
$$C_{in} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})(1 - e^{-k_{el}t_{in}})}{Cl} \quad \text{[Pers. 53]}$$

Perlu dicatat bahwa dalam persamaan tersebut, t_{in} menunjukkan durasi input obat dan $(1 - e^{-k_{el}t_{in}})$ menunjukkan fraksi keadaan tunak yang akan dicapai selama infusi. Karena itu, konsentrasi (C_{in}) ini menunjukkan kadar puncak pada akhir infusi.

Secara konseptual, ada baiknya Persamaan 53 dibandingkan dengan Persamaan 37.

$$C_{in} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)(1 - e^{-k_{el}t_{in}})}{Cl}$$

Kedua persamaan tersebut menunjukkan proses perkalian antara konsentrasi rerata keadaan tunak dengan fraksi keadaan tunak yang tercapai. Interval pendosisan (τ) dan durasi infusi (t_{in}) dalam Persamaan 37 digantikan pada Persamaan 53 dengan durasi input obat (t_{in}). Walaupun kedua persamaan tersebut memiliki proses dasar yang sama, Persamaan 37 biasanya digunakan apabila infusi kontinu



$$\text{Proyeksi} \\ \text{Konsentrasi} \\ \text{Keadaan Tunak} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})}{Cl}$$

$$C_{t_{in}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})}{Cl} (1 - e^{-Kt_{in}})$$

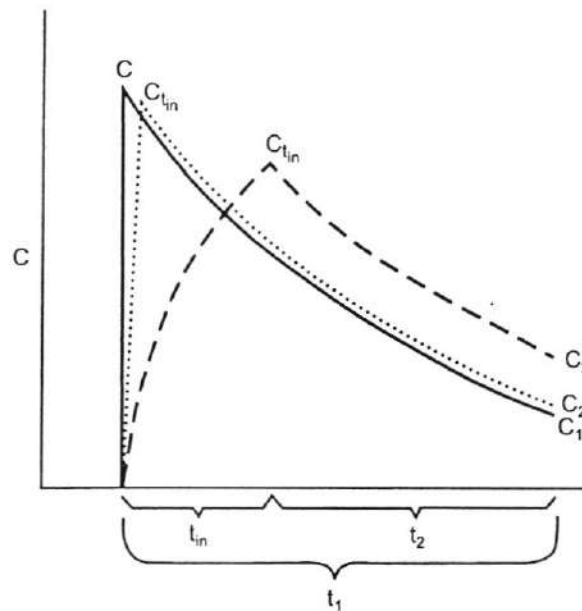
GAMBAR 23 Grafik suatu infusi singkat. Konsentrasi plasma pada akhir infusi singkat ($C_{t_{in}}$) dapat dihitung dengan mengalikan "proyeksi konsentrasi keadaan tunak" (---) dengan fraksi keadaan tunak yang dicapai ($1 - e^{-Kt_{in}}$) selama periode infusi (t_{in}).

(misalnya teofilin, lidokain, dll) dihentikan atau sampelnya diambil sebelum keadaan tunak tercapai, sedangkan Persamaan 53 digunakan jika dosis obat diberikan dalam waktu yang relatif singkat (misalnya antibiotik aminoglikosida). Perlu dicatat bahwa pada Persamaan 53, "fungsi" t_{in} dalam $(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})$ adalah untuk mengonversikan dosis ke dalam laju input obat dan t_{in} dalam $(1 - e^{-Kt_{in}})$ merupakan durasi selama input obat terjadi. Walaupun nilai t_{in} umumnya sama dalam Persamaan 53 (sebagai contoh, 0,5 jam karena dosis sering kali dianggap diinfusikan selama 0,5 jam), fungsi farmakokinetik kedua t_{in} tersebut berbeda.

Setelah infusi diakhiri, konsentrasi obat selanjutnya (C_2) dapat dihitung dengan mengalikan konsentrasi pada akhir infusi ($C_{t_{in}}$) dengan fraksi yang tersisa pada interval waktu tertentu setelah akhir infusi (t_2).

$$C_2 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})}{Cl} (1 - e^{-Kt_{in}})(e^{-Kt_2}) \quad [\text{Pers. 54}]$$

Hubungan antara konsentrasi plasma yang diprediksi oleh persamaan dosis bolus (Persamaan 49 dan 50) dan persamaan infusi singkat (Persamaan 53 dan 54)



WAKTU

$$C = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V}$$

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} (e^{-kt_1})$$

$$C_{t_{in}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})}{Cl} (1 - e^{-kt_{in}})$$

$$C_2 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})}{Cl} (1 - e^{-kt_{in}})(e^{-kt_2})$$

GAMBAR 24 Grafik obat yang diberikan sebagai bolus (—) atau sebagai infusi singkat (---) atau (.....). Model dosis bolus mengasumsikan bahwa input obat atau absorpsi terjadi seketika. Karena itu, interval penurunan, t_1 (yakni $t_{in} + t_2$), diasumsikan mulai terjadi pada awal infusi. Sebaliknya, model infusi mengasumsikan bahwa interval penurunan (t_2) mulai terjadi pada akhir periode infusi (t_{in}). Jika $t_{in} \leq \frac{1}{2}$ dari $t_{1/2}$ (.....), konsentrasi hampir sama untuk model infusi singkat dan model dosis bolus. Jika t_{in} jauh lebih besar dari $\frac{1}{2}$ dari $t_{1/2}$ (---), konsentrasi yang dihitung dengan menggunakan model infusi singkat dan dosis bolus sangat berbeda.

ditunjukkan pada Gambar 24. Perlu dicatat bahwa dosis bolus diasumsikan diabsorpsi seketika pada awal infusi; karena itu, konsentrasi puncak awal lebih tinggi daripada yang diprediksikan oleh model infusi singkat.

Akan tetapi, konsentrasi plasma pada akhir model infusi singkat (t_{in} jam setelah infusi dimulai) dan semua kadar plasma berikutnya lebih rendah untuk model dosis bolus dibandingkan untuk model infusi. Jika waktu infusi t_{in} kurang dari seperenam waktu paruh obat, perbedaan antara konsentrasi plasma yang diprediksi berdasarkan model dosis bolus dan model infusi singkat akan minimal.

- Walaupun kedua persamaan tersebut dapat digunakan, model dosis bolus jauh lebih sederhana.

DOSIS MUATAN DILANJUTKAN INFUSI

Jika pasien diberikan dosis muatan dan dilanjutkan infusi, konsentrasi plasma (C_1) pada waktu tertentu (t_1) dapat dihitung dengan menjumlahkan persamaan-persamaan yang menjelaskan konsentrasi yang dihasilkan oleh dosis muatan pada t_1 (Persamaan 50) dan konsentrasi yang dihasilkan oleh infusi pada t_1 (Persamaan 37). Perhatikan C_1 pada Gambar 21 dan C_1 pada Gambar 19.

$$C_1 = \begin{array}{l} \text{Konsentrasi yang} \\ \text{Dihasilkan oleh Dosis} \\ \text{Muatan pada } t_1 \end{array} + \begin{array}{l} \text{Konsentrasi yang} \\ \text{Dihasilkan oleh} \\ \text{Infusi pada } t_1 \end{array}$$

$$C_1 = \left[\frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} (e^{-kt_1}) \right] + \left[\frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-kt_1}) \right]$$

Perlu dicatat bahwa $(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)$ pada suku kedua persamaan tersebut menunjukkan laju infusi. Penting diingat bahwa pada situasi ini, dosis muatan dieliminasi sesuai dengan farmakokinetika orde pertama seperti yang dijelaskan pada Gambar 21 walaupun infusi pemeliharaan mulai diberikan. Hal ini perlu menjadi pertimbangan dalam memprediksi konsentrasi plasma. Dengan kata lain, infusi pemeliharaan berakumulasi pada saat konsentrasi yang dihasilkan dari dosis muatan berkurang (Gbr. 25).

PEMBERIAN INTERMITEN DENGAN INTERVAL TETAP MENUJU KEADAAN TUNAK

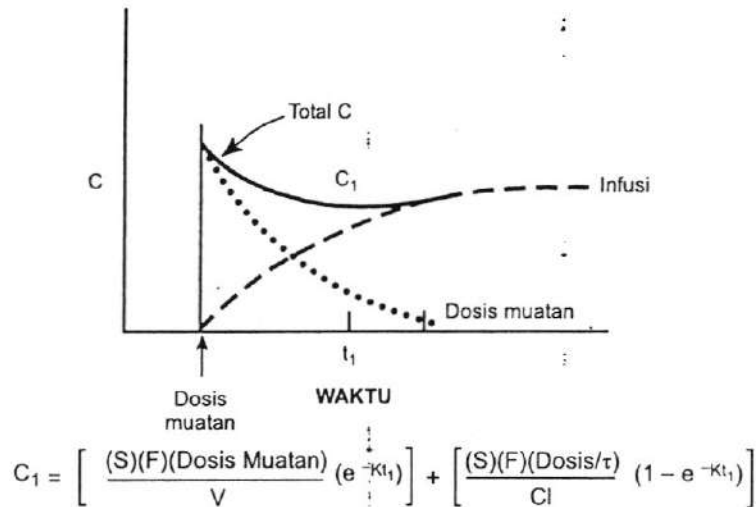
Jika obat diberikan secara intermiten dengan interval pendosisan tetap hingga keadaan tunak tercapai (sedikitnya tiga hingga lima waktu paruh), konsentrasi rerata keadaan tunak dapat dihitung menggunakan Persamaan 35.

$$C_{ss \text{ rerata}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl}$$

Jika absorpsi diasumsikan relatif cepat dibandingkan $t_{1/2}$, konsentrasi maksimum dan minimum pada keadaan tunak masing-masing dapat ditentukan dengan menggunakan Persamaan 43 dan 47.

$$C_{ss \text{ maks}} = \frac{\frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V}}{1 - e^{-kt}}$$

$$C_{ss \text{ min}} = \frac{\frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V}}{1 - e^{-kt}} e^{-kt}$$



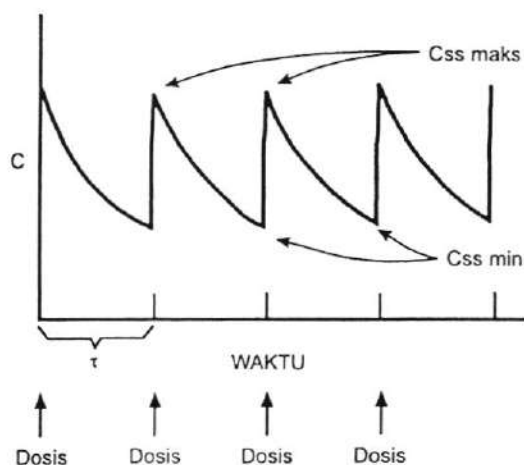
GAMBAR 25 Grafik kurva kadar plasma-waktu yang dihasilkan dari dosis muatan dilanjutkan infusi pemeliharaan. Kurva menunjukkan penjumlahan kurva dosis muatan (---) dan kurva infusi (- - -). C_1 adalah konsentrasi pada waktu tertentu (t_1) setelah dosis muatan diberikan dan setelah infusi pemeliharaan mulai diberikan.

Prediksi konsentrasi plasma pada waktu tertentu (t_1) setelah puncak dapat diperoleh dengan menggunakan Persamaan 48. Gambar 26 menunjukkan kurva konsentrasi plasma versus waktu yang diperoleh jika obat diberikan dengan regimen pendosisan tipe ini (lihat juga Bagian Konsentrasi Plasma Maksimum dan Minimum).

$$C_{ss_1} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} e^{-kt_1}$$

RANGKAIAN DOSIS INDIVIDUAL

Apabila pasien diberi rangkaian dosis individual dan konsentrasi sebelum keadaan tunak harus dihitung, beberapa metode dapat digunakan. Salah satu metode adalah menjumlahkan kontribusi setiap dosis individual. Hal ini dilakukan dengan menurunkan konsentrasi puncak setiap dosis hingga waktu pada saat konsentrasi plasma perlu diprediksi. Gambar 27 menunjukkan rangkaian tiga dosis yang kontribusi individualnya dihitung dan kemudian dijumlahkan untuk mengestimasi konsentrasi plasma total pada beberapa titik waktu setelah dosis ketiga. Perlu dicatat bahwa ini hanyalah penjumlahan tiga dosis individual, seperti yang dimodelkan oleh Persamaan 50. Metode inilah yang paling tepat diaplikasikan jika interval antar-dosis atau jumlah obat yang diberikan dalam setiap dosis bervariasi. Perlu diperhatikan bahwa bergantung pada letak tanda kurung, persamaan penjumlahan ini dapat memprediksi konsentrasi dari satu dosis ke dosis berikutnya atau kontribusi setiap dosis pada konsentrasi akhir atau C_{sum} . Metode peng-



$$C_{ss \text{ maks}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$

$$C_{ss \text{ min}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} e^{-k\tau}$$

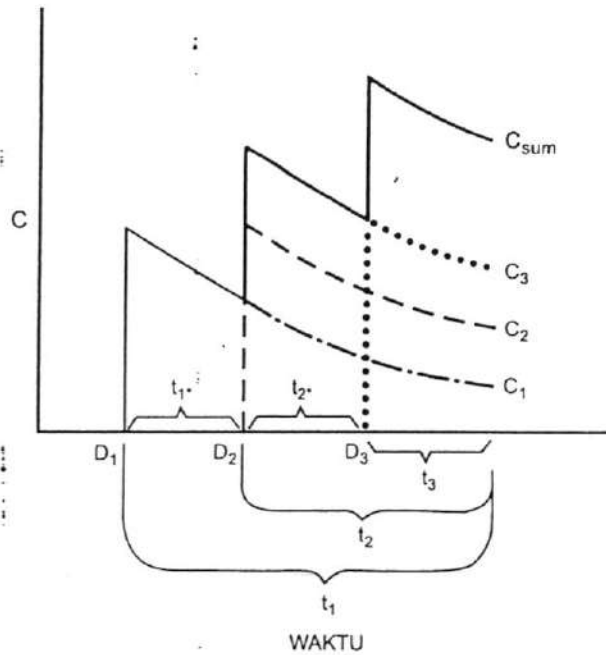
$$C_{ss_1} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} e^{-kt_1}$$

GAMBAR 26 Grafik kurva konsentrasi plasma versus waktu pada keadaan tunak yang diperoleh jika obat diberikan secara intermiten dengan interval pendosisan tetap. Setiap konsentrasi maksimum ($C_{ss \text{ maks}}$) identik dengan konsentrasi maksimum lainnya; setiap konsentrasi minimum ($C_{ss \text{ min}}$) juga identik dengan konsentrasi minimum lainnya. Selain itu, setiap konsentrasi (C_{ss_1}) pada waktu t_1 dalam interval pendosisan identik dengan konsentrasi yang sesuai pada waktu t_1 yang sama dalam interval pendosisan yang lainnya.

hitungan konsentrasi dari dosis ke dosis sangat berguna jika pola akumulasi obat dan potensi efek obat pada setiap titik waktu menjadi perhatian utama. Akan tetapi, jika tujuan pengamatan adalah melihat besar kontribusi setiap dosis individual atau jika harus dilakukan solusi berulang untuk memperbaiki parameter farmakokinetik, dibutuhkan metode yang memungkinkan kita melihat besar kontribusi setiap dosis terhadap solusi akhir.

Jika setiap dosis dan interval antar-dosis sama, perhitungan yang lebih sederhana adalah mengalikan $C_{ss \text{ maks}}$ atau konsentrasi puncak yang akan dicapai pada keadaan tunak (Persamaan 43) dengan fraksi keadaan tunak yang dicapai setelah N dosis.

$$C_{ss \text{ maks}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$



$$C_{sum} = \left[\left\{ \left[\left(\frac{(S)(F)(D_1)}{V} e^{-Kt_1} \right) + \frac{(S)(F)(D_2)}{V} \right] e^{-Kt_2} \right\} + \frac{(S)(F)(D_3)}{V} \right] e^{-Kt_3}$$

$$C_{sum} = \left[\frac{(S)(F)(D_1)}{V} (e^{-Kt_1}) \right] + \left[\frac{(S)(F)(D_2)}{V} (e^{-Kt_2}) \right] + \left[\frac{(S)(F)(D_3)}{V} (e^{-Kt_3}) \right]$$

GAMBAR 27 Grafik penjumlahan dosis-dosis individual pada keadaan tidak tunak. Garis penuh menunjukkan persamaan penjumlahan atas dan konsentrasi plasma pada saat setiap dosis diberikan dan berakumulasi (D_1, D_2, D_3). t_1 adalah waktu dari D_1 ke D_2 ; t_2 adalah waktu dari D_2 ke D_3 , dan t_3 adalah waktu dari D_3 ke waktu penentuan konsentrasi plasma (C_{sum}). Garis putus-putus dan titik-titik menunjukkan persamaan penjumlahan bawah dan kontribusi setiap dosis individual terhadap konsentrasi total atau C_{sum} . t_1, t_2 , dan t_3 menunjukkan waktu mulai dari setiap dosis diberikan sampai waktu penentuan konsentrasi plasma (C_{sum}).

Fraksi Keadaan Tunak yang Dicapai Setelah (N) Dosis $= (1 - e^{-KN\tau})$ [Pers. 55]

Pada Persamaan 55, τ adalah interval antara tiap dosis dan N menunjukkan jumlah dosis yang telah diberikan. Konsentrasi puncak setelah N dosis dapat dihitung dengan menggabungkan Persamaan 43 dan 55. Setiap konsentrasi (C_2) setelah dosis ke- N dapat dihitung dengan mengalikan konsentrasi puncak setelah N dosis dengan (e^{-Kt_2}); t_2 adalah jumlah jam setelah pemberian dosis terakhir.

$$C_{ss_2} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V(1 - e^{-k_1 N \tau})(e^{-k_1 t_2})} \quad [\text{Pers. 56}]$$

Perlu diperhatikan bahwa jika dosis-dosis dan interval-interval pendosisan bernilai sama pada Gambar 27, konsentrasi (C_{sim}) dapat dihitung menggunakan Persamaan 56, dengan N bernilai 3 dan t_2 merupakan jumlah jam setelah pemberian dosis ketiga. Persamaan 56 sangat berguna ketika sejumlah dosis diberikan dengan τ yang konsisten, tetapi keadaan tunak belum tercapai. Persamaan 56 menunjukkan konsentrasi obat yang dihasilkan oleh rangkaian dosis bolus yang diberikan secara konsisten, tetapi belum mencapai keadaan tunak. Persamaan ini selanjutnya dapat diperluas untuk menunjukkan rangkaian dosis yang diabsorpsi dalam waktu yang cukup panjang dari waktu paruh obat (yakni $t_{in} > \frac{1}{2} t_{1/2}$).

$$C_{ss_2} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})(1 - e^{-k_1 t_{in}})}{Cl(1 - e^{-k_1 \tau})(e^{-k_1 t_2})} \quad [\text{Pers. 57}]$$

Persamaan 57 mirip dengan Persamaan 56, kecuali model input dosis bolus digantikan dengan model input infusi singkat. Persamaan 57 jarang digunakan dalam praktik klinis. Hal ini karena waktu paruh obat, yang penggunaannya membutuhkan model input infusi singkat, cenderung agak singkat sehingga keadaan tunak akan tercapai setelah dua atau tiga dosis diberikan.

BENTUK SEDIAAN LEPAS-BERKELANJUTAN

Kebanyakan bentuk sediaan lepas-berkelanjutan (*sustained-release*) dirancang untuk menghasilkan konsentrasi yang tidak banyak berfluktuasi dalam interval pendosisan. Karena itu, konsentrasi yang dihasilkan oleh produk lepas-berkelanjutan sering kali dapat diestimasi dengan menggunakan persamaan yang menggambarkan konsentrasi rerata keadaan tunak (Persamaan 35):

$$C_{ss \text{ rerata}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl}$$

Seperti yang diilustrasikan di bawah ini, penggunaan rumus C_{ss} rerata untuk produk lepas-berkelanjutan berdasarkan pada asumsi bahwa waktu yang dibutuhkan untuk absorpsi (t_{in}) hampir sama dengan interval pendosisan (τ).

$$C_{ss_2} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})(1 - e^{-k_1 t_{in}})}{Cl(1 - e^{-k_1 \tau})(e^{-k_1 t_2})} \quad [\text{Pers. 58}]$$

$$C_{ss_2} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)(1 - e^{-k\tau})}{Cl(1 - e^{-k\tau})} (e^{-k\tau})$$

Pada persamaan tersebut, $1 - e^{-k\tau}$ pada pembilang dan penyebut saling meniadakan; selanjutnya, dengan mengasumsikan t_2 adalah 0, kita memperoleh Persamaan 35.

$$C_{ss\text{rerata}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl}$$

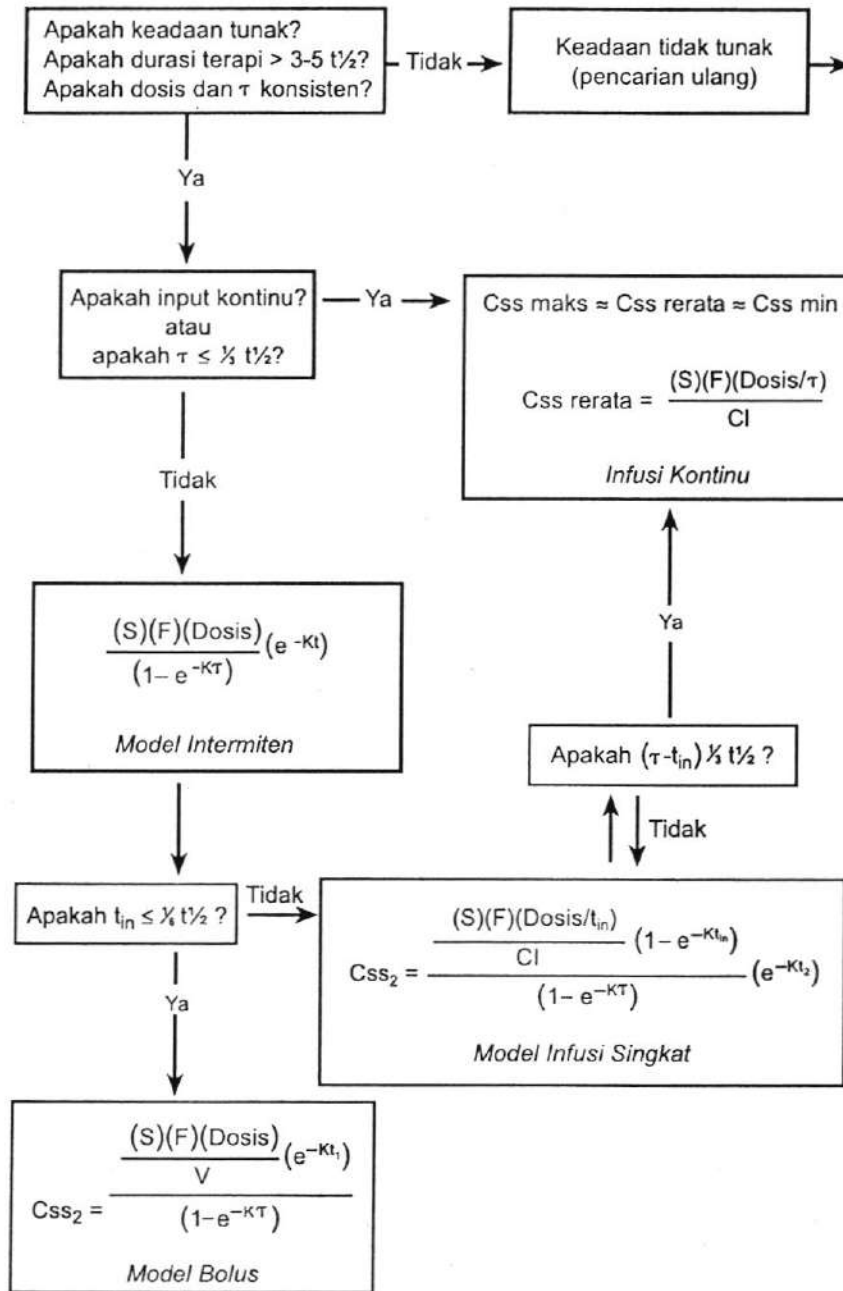
Jika t_{in} sama persis dengan τ , input dari satu dosis berhenti pada waktu yang sama dengan dimulainya proses infusi dosis berikutnya. Dengan demikian, konsentrasi rerata keadaan tunak dalam interval pendosisan tidak naik atau turun. Hal ini akan sama persis dengan mengganti kantong IV pada infusi konstan tanpa mengganggu proses infusi. Dalam praktik, waktu absorpsi tidak sama persis dengan interval pendosisan. Namun, untuk sebagian besar produk lepas-berkelanjutan, nilainya hampir mendekati sehingga konsentrasi plasma dapat dianggap sebagai nilai rerata pada keadaan tunak. Akan tetapi, perlu ditekankan bahwa penggunaan Persamaan 35 tidak universal dan tidak hanya bergantung pada absorpsi produk obat, tetapi juga bergantung pada interval pendosisan yang dipilih dan waktu paruh obat pada pasien tertentu. Pada umumnya, tidak masalah apabila waktu absorpsi melampaui interval pendosisan. Akan tetapi, jika durasi absorpsi (t_{in}) jauh lebih kecil dari interval pendosisan, beberapa fluktuasi konsentrasi plasma akan terjadi. Pendekatan yang penting adalah mempertimbangkan durasi penurunan konsentrasi plasma setelah absorpsi berakhir. Ini dapat diestimasi dengan mengurangi waktu absorpsi dari interval pendosisan.

$$\tau - t_{in} = \frac{\text{Waktu dalam Interval Pendosisan}}{\text{Tanpa Absorpsi Obat}} \quad [\text{Pers. 59}]$$

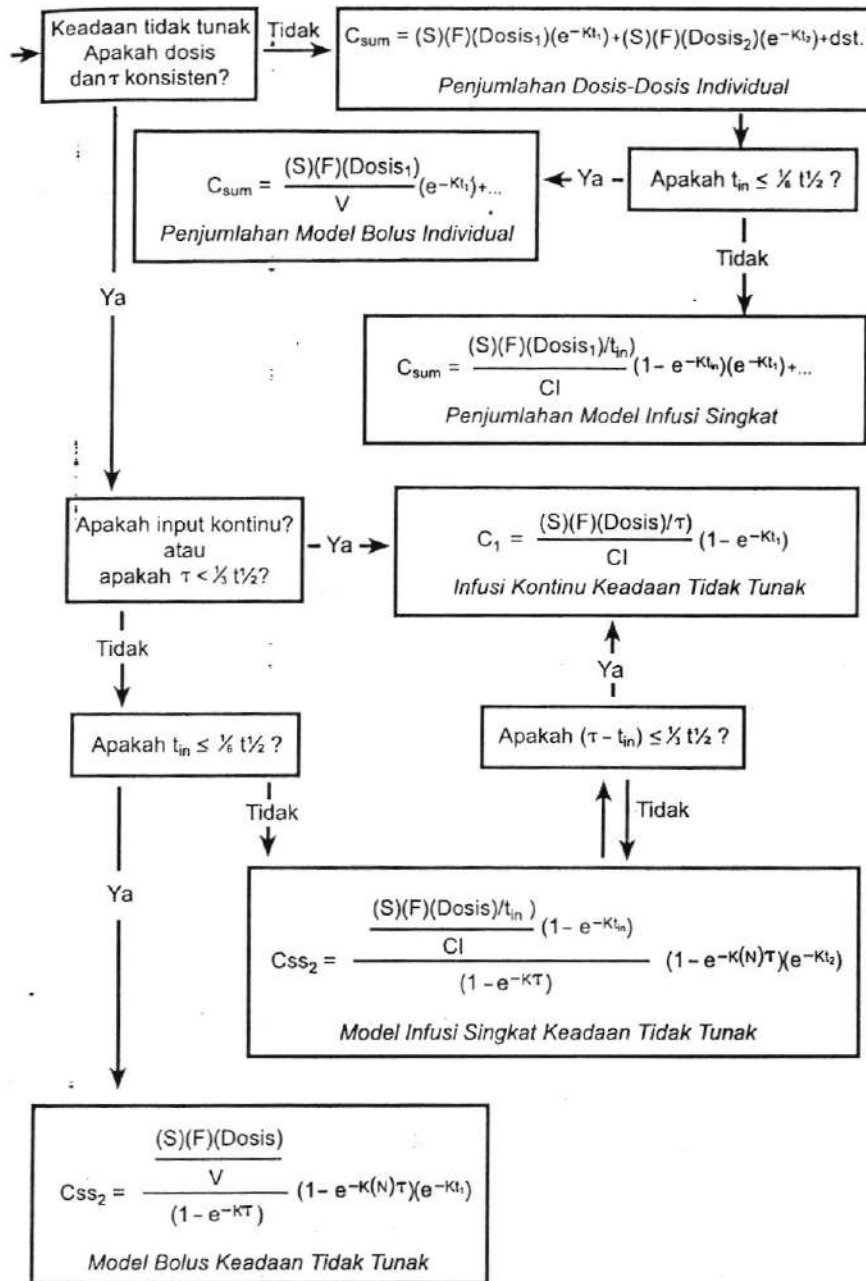
Jika waktu dalam interval pendosisan tanpa input obat relatif pendek dibandingkan dengan waktu paruh obat, dinyatakan bahwa akan terjadi fluktuasi kecil pada konsentrasi plasma dalam interval pendosisan. Sebagai pedoman klinis, jika $\tau - t_{in} \leq \frac{1}{3} t_{1/2}$, persamaan konsentrasi rerata keadaan tunak (Persamaan 35) dapat digunakan. Perlu diperhatikan bahwa pedoman ini sangat mirip dengan pedoman yang digunakan untuk mensubstitusikan persamaan rerata keadaan tunak (Persamaan 35) untuk persamaan dosis bolus intermiten (Persamaan 48) (lihat Gbr. 31 dan Bagian Interpretasi Konsentrasi Obat dalam Plasma: Memilih Model untuk Merevisi atau Mengestimasi Klirens Pasien pada Keadaan Tunak). Namun, perlu dicatat bahwa pada Gambar 31, waktu penurunan dianggap sebagai seluruh interval pendosisan karena absorpsi diasumsikan terjadi seketika dan t_{in} bernilai 0.

ALGORITME UNTUK MEMILIH PERSAMAAN YANG TEPAT

Memilih persamaan yang tepat untuk digunakan pada situasi klinis tertentu dapat menjadi proses yang kompleks. Algoritme yang ditunjukkan pada Gambar 28 menampilkan pendekatan secara bertahap untuk proses ini. Aturan proses mengikuti hal-hal yang telah diuraikan di dalam teks. Hal yang harus dipertimbangkan mula-mula adalah apakah keadaan tunak telah tercapai; kemudian, pilih model yang tepat untuk memprediksi atau menghitung konsentrasi obat.



GAMBAR 28 Algoritme untuk memilih model farmakokinetik yang tepat.



GAMBAR 28—lanjutan. Algoritme untuk memilih model farmakokinetik yang tepat.

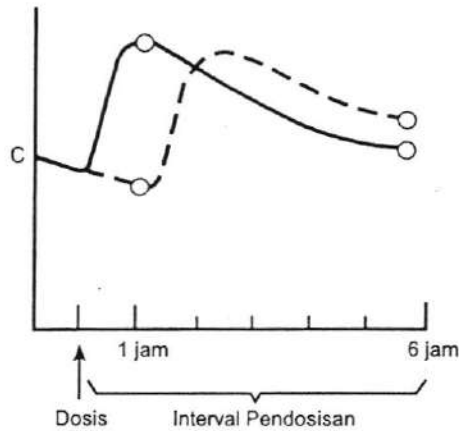
Interpretasi Konsentrasi Obat dalam Plasma

Konsentrasi obat dalam plasma diukur dalam lingkungan klinis untuk menentukan apakah konsentrasi yang dihasilkan oleh suatu regimen dosis berpotensi terapeutik atau toksik. Proses ini berdasarkan pada asumsi bahwa konsentrasi obat dalam plasma mencerminkan konsentrasi obat pada reseptor. Dengan demikian, konsentrasi obat dalam plasma dapat dikorelasikan dengan respons farmakologi. Asumsi ini tidak selalu valid. Apabila sampel plasma diambil pada waktu yang tidak tepat atau apabila faktor lain (seperti penundaan absorpsi atau perubahan ikatan plasma) mengubah sifat farmakokinetik lazim obat, interpretasi konsentrasi obat dalam serum dapat mengarah pada kesimpulan farmakokinetik dan farmakodinamik yang salah dan pada akhirnya menyebabkan pengambilan keputusan yang tidak tepat untuk terapi pasien. Faktor-faktor ini akan dibicarakan lebih lanjut di bagian ini.

WAKTU SAMPLING PLASMA

Untuk dapat menginterpretasikan konsentrasi plasma secara tepat, kita harus mengetahui waktu pengambilan sampel plasma dari waktu pemberian dosis terakhir dan waktu regimen dosis mulai diberikan. Jika sampel plasma diambil sebelum distribusi obat ke dalam jaringan selesai (misalnya digoksin), konsentrasi plasma akan lebih tinggi daripada yang diperkirakan berdasarkan dosis dan respons. Kadar plasma puncak (C_{ss} maks) berguna dalam mengevaluasi dosis antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi berat yang mengancam jiwa. Walaupun kebanyakan obat mencapai konsentrasi serum puncak dalam waktu 1 hingga 2 jam setelah dosis oral diberikan, faktor seperti absorpsi yang lambat atau tertunda dapat sangat menunda waktu dicapainya konsentrasi serum puncak. Kesalahan besar dapat terjadi pada pengestimasian nilai C_{ss} maks jika sampel plasma diambil pada waktu yang salah (Gbr. 29). Oleh sebab itu, dengan beberapa pengecualian, sampel plasma harus diambil pada konsentrasi palung (terendah) atau tepat sebelum dosis berikutnya (C_{ss} min) saat menentukan konsentrasi obat rutin di dalam plasma. Kadar plasma bagian palung ini hampir tidak dipengaruhi oleh masalah absorpsi dan distribusi.

Jika respons terapeutik lengkap yang dihasilkan oleh suatu regimen dosis obat akan dinilai, sampel plasma sebaiknya tidak diambil sebelum konsentrasi keadaan tunak obat dicapai. Jika dosis obat dinaikkan atau diturunkan berdasarkan konsentrasi obat yang telah diukur ketika proses akumulasi obat masih berlangsung, konsekuensi yang berbahaya dapat terjadi. Meskipun demikian, pada beberapa situasi klinis, pengukuran kadar obat cocok dilakukan sebelum keadaan tunak tercapai. Sebagai contoh, parameter farmakokinetik obat yang diberikan kepada pasien yang sakit parah dapat berubah sangat cepat sehingga ekstrapolasi konsentrasi plasma yang dilaporkan bisa jadi tidak valid dari satu hari ke hari berikutnya. Demikian pula, jika ada alasan yang logis untuk menduga bahwa para-

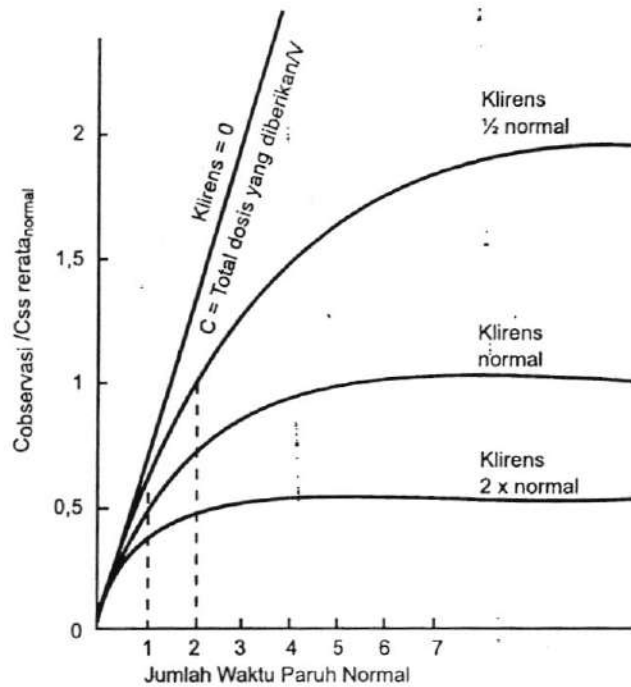


GAMBAR 29 Skema efek absorpsi yang tertunda (---) pada pengukuran kadar plasma. Perhatikan besar kesalahan pada 1 jam (waktu teoretis untuk mencapai C_{ss} maks) dan dibandingkan dengan 6 jam (C_{ss} min).

meter farmakokinetik pada pasien tertentu kemungkinan sangat berbeda dari yang dilaporkan dalam literatur (misalnya lidokain pada pasien gagal jantung kongestif)⁶¹, atau proses akumulasi diperpanjang karena waktu paruh ($t_{1/2}$) yang panjang (misalnya fenobarbital)^{34,62} sampel plasma boleh diambil sebelum keadaan tunak untuk mencegah terjadinya akumulasi yang berlebihan atau konsentrasi subterapeutik yang lebih lama dan tidak seharusnya dari dosis yang diberikan saat itu. Jika memungkinkan, sampel plasma harus diambil setelah minimum dua waktu paruh karena nilai klirens yang dihitung dari kadar obat yang diambil kurang dari satu waktu paruh setelah regimen dosis mulai diberikan sangat sensitif terhadap perbedaan kecil pada volume distribusi dan kesalahan pengujian minor (Gbr. 30).

MEREVISI PARAMETER FARMAKOKINETIK

Proses penggunaan konsentrasi obat dalam plasma dan riwayat pendosisan pasien untuk menentukan parameter farmakokinetik pada pasien tertentu dapat menjadi proses yang kompleks dan sulit. Namun, jika hubungan antara persamaan farmakokinetik, parameter spesifik, dan kadar plasma resultan dapat dimengerti, proses ini akan menjadi lebih sederhana. Satu sampel plasma yang diambil pada waktu yang tepat dapat memberikan informasi untuk merevisi satu parameter saja, volume distribusi atau klirens, tetapi tidak keduanya. Konsentrasi obat yang diukur dari sampel yang diambil pada waktu yang tidak tepat terbukti tidak dapat digunakan untuk mengestimasi nilai V atau Cl pasien secara akurat. Jadi, sasarannya adalah mengambil sampel plasma pada waktu tertentu yang kemungkinan besar akan menghasilkan data yang dapat digunakan secara meyakinkan untuk mengestimasi parameter farmakokinetik. Selain itu, data konsentrasi plasma yang tersedia sebaiknya dievaluasi untuk menentukan apakah



GAMBAR 30 Hubungan antara konsentrasi plasma yang diamati ($C_{\text{observasi}}$) dan konsentrasi normal pada keadaan tunak ($C_{\text{ss rerata normal}}$) setelah regimen pemeliharaan mulai diberikan dengan berbagai nilai klirens. Pada keadaan tunak, konsentrasi plasma berbanding terbalik dengan klirens. Konsentrasi-konsentrasi plasma yang diperoleh pada saat atau sebelum satu waktu paruh normal adalah sama berapa pun nilai klirens. Setelah dua waktu paruh, perubahan pada klirens pasien dan akhirnya konsentrasi keadaan tunak dapat dideteksi melalui nilai konsentrasi obat dalam plasma yang tinggi atau rendah yang tidak diharapkan.

data tersebut dapat digunakan untuk mengestimasi nilai V dan/atau Cl dengan tingkat kepercayaan tertentu. Parameter farmakokinetik yang akan direvisi sangat berkaitan dengan waktu pengambilan sampel dan profil farmakokinetik obat. Sasaran revisi farmakokinetik tidak hanya mengenali parameter farmakokinetik yang dapat direvisi, tetapi juga akurasi atau tingkat kepercayaan yang dimiliki oleh parameter farmakokinetik yang direvisi atau parameter farmakokinetik pada pasien tertentu tersebut. Pada keadaan klinis, berdasarkan cara pendosisan obat dan waktu pengambilan sampel yang dianjurkan, nilai bioavailabilitas hampir tidak pernah direvisi, volume distribusi kadangkala direvisi, dan klirens sering kali merupakan parameter farmakokinetik yang dapat direvisi untuk menentukan nilai pada seorang pasien khusus.

Volume Distribusi

Konsentrasi plasma yang diperoleh segera setelah dosis bolus awal diberikan terutama ditentukan oleh dosis pemberian dan volume distribusi. Hal ini dengan

mengasumsikan bahwa baik fase absorpsi maupun distribusi tidak dilalui. Ilustrasi untuk hal ini dapat dilihat melalui Persamaan 50 (lihat juga Gbr. 21 dan 32):

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} (e^{-kt_1})$$

Apabila e^{-kt_1} mendekati 1 (yakni apabila t_1 jauh lebih kecil dari $t_{1/2}$), konsentrasi plasma (C_1) sangat bergantung pada dosis yang diberikan dan volume distribusi nyata. Pada titik ini, jumlah obat yang dieliminasi dari tubuh sangat kecil. Sebagai pedoman klinis, volume distribusi pasien umumnya dapat diestimasi jika fase absorpsi dan distribusi dihindari dan t_1 , atau interval antara waktu pemberian dan sampling, bernilai kurang dari atau sama dengan sepertiga waktu paruh obat. Jika t_1 melebihi sepertiga waktu paruh, konsentrasi yang diukur semakin dipengaruhi oleh klirens. Semakin banyak obat yang dieliminasi (yakni t_1 meningkat), semakin sulit mengestimasi nilai V pasien dengan suatu kepastian. Aplikasi khusus pedoman klinis ini bergantung pada tingkat kepercayaan nilai klirens yang diketahui. Jika nilai klirens sangat bervariasi dan tidak pasti, interval waktu sebaiknya kurang dari sepertiga waktu paruh karena hal itu penting untuk merevisi volume distribusi. Sebaliknya, jika nilai klirens pada pasien tertentu telah ditentukan, nilai t_1 boleh melebihi sepertiga waktu paruh dan estimasi nilai volume distribusi yang cukup akurat dapat diperoleh. Kita harus memahami bahwa parameter farmakokinetik yang paling memengaruhi konsentrasi obat tidak ditentukan oleh model yang dipilih untuk menunjukkan kadar obat. Sebagai contoh, meskipun dosis yang diberikan dimodelkan sebagai infusi singkat (Persamaan 54), volume distribusi dapat tetap menjadi parameter penting untuk mengendalikan konsentrasi obat dalam plasma. Walaupun tidak dinyatakan dengan jelas dalam persamaan, nilai V tergabung di dalam konstanta laju eliminasi (K).

$$C_2 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis} / t_{in})}{Cl} (1 - e^{-kt_{in}})(e^{-kt_2})$$

Walaupun Persamaan 54 tidak selalu dipilih untuk menunjukkan bahwa konsentrasi obat sangat bergantung pada volume distribusi, harus dipahami bahwa hubungan antara volume distribusi dan konsentrasi obat yang diamati tidak akan berubah selama waktu total yang dilewati ($t_{in} + t_2$) tidak melebihi sepertiga waktu paruh.

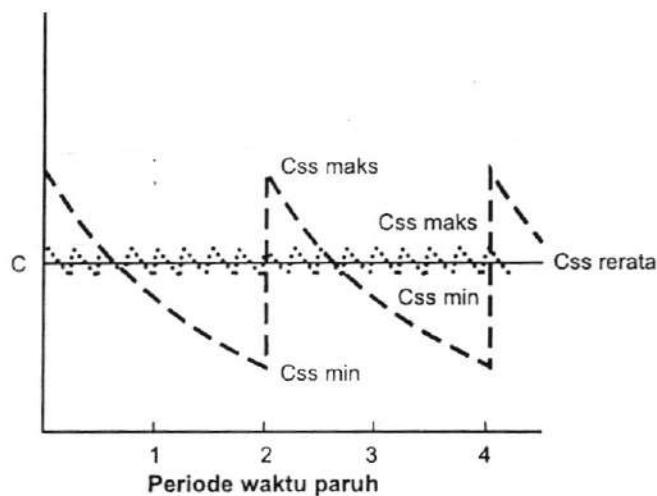
Dalam mengevaluasi volume distribusi, diasumsikan bahwa walaupun waktu sampling tidak melebihi sepertiga waktu paruh, pengamatan dilakukan setelah proses absorpsi dan distribusi obat selesai.

Klirens

Konsentrasi obat dalam plasma yang diperoleh pada keadaan tunak dari pasien yang diberikan infusi obat secara konstan ditentukan oleh klirens. Hal ini diilustrasikan oleh Persamaan 35:

$$C_{ss\text{rerata}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl}$$

Perlu diperhatikan bahwa konsentrasi plasma rerata pada keadaan tunak tidak dipengaruhi oleh volume distribusi. Oleh sebab itu, konsentrasi plasma yang menunjukkan kadar obat rerata dalam keadaan tunak dapat digunakan untuk mengestimasi nilai klirens pasien, tetapi tidak dapat digunakan untuk mengestimasi volume distribusi pasien. Seperti yang diilustrasikan dalam Gambar 31, semua konsentrasi plasma pada keadaan tunak di dalam interval pendosisan yang relatif singkat dibandingkan waktu paruh obat ($\tau \leq \frac{1}{3} t_{1/2}$) memiliki nilai mendekati konsentrasi rerata. Oleh sebab itu, konsentrasi-konsentrasi ini juga sangat bergantung pada klirens dan hanya sedikit dipengaruhi oleh V. Jika konsentrasi obat rerata diasumsikan terjadi sekitar pertengahan interval pendosisan, konsentrasi palung akan menurun dari nilai rerata hanya selama separuh dari interval pendosisan atau seperenam waktu paruh obat (dengan mengasumsikan bahwa in-



$$C_{ss\text{ rerata}} = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl}$$

$$C_{ss_1} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} e^{-k t_1}$$

$$\Delta C = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V}$$

GAMBAR 31 Konsentrasi plasma terhadap C_{ss} rerata (—) apabila τ jauh lebih kecil dari (---) dan jauh lebih besar dari (- - -) waktu paruh. Jika τ bernilai jauh lebih kecil dari $t_{1/2}$ (....), semua konsentrasi plasma mendekati konsentrasi rerata (C_{ss} rerata) maka sangat bergantung pada klirens. Jika τ bernilai jauh lebih besar dari $t_{1/2}$ (- - -), konsentrasi plasma sangat berfluktuasi. Besar pengaruh klirens dan/atau volume distribusi terhadap konsentrasi plasma sangat bergantung pada waktu pengambilan sampel kadar plasma di dalam interval pendosisan. Perlu diperhatikan juga bahwa pada model bolus, selisih antara C_{ss} maks dan C_{ss} min (ΔC) ditentukan oleh dosis dan volume distribusi.

terval pendosisan adalah sepertiga waktu paruh atau kurang). Dalam keadaan ini, konsentrasi palung kira-kira 90% kadar obat rerata; kesalahan ini umumnya dapat diterima dalam praktik klinis. Jadi, dalam keadaan ini, persamaan yang digunakan untuk C_{ss} rerata (Persamaan 35) atau persamaan yang menunjukkan konsentrasi plasma dalam keadaan tunak yang diambil sampelnya pada waktu tertentu dalam interval pendosisan (Persamaan 48) dapat digunakan untuk mengestimasi nilai klirens pada pasien tertentu.

$$C_{ss_1} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \frac{1}{1 - e^{-k_1 t_1}} e^{-k_1 t_1}$$

Jika Persamaan 48 digunakan, volume distribusi yang diharapkan harus dipertahankan dan konstanta laju eliminasi harus disesuaikan sehingga C_{ss_1} pada t_1 sama dengan konsentrasi plasma obat yang diamati. Klirens selanjutnya dapat dihitung menggunakan Persamaan 33:

$$Cl = (K)(V)$$

Analisis Sensitivitas

Apakah pengukuran konsentrasi obat ditentukan oleh klirens atau volume distribusi tidak selalu terlihat dengan jelas. Jika hal ini sulit dipastikan, kita dapat menilai sensitivitas atau responsivitas konsentrasi plasma yang diprediksi terhadap sebuah parameter dengan mengubah salah satu parameter, sementara parameter lainnya dijaga konstan. Sebagai contoh, Persamaan 37 menunjukkan konsentrasi plasma (C_1) pada suatu interval waktu (t_1) setelah infusi pemeliharaan mulai diberikan.

$$C_1 = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl} (1 - e^{-k_1 t_1})$$

Apabila fraksi keadaan tunak yang telah dicapai ($1 - e^{-k_1 t_1}$) kecil, perubahan yang besar pada klirens sering kali dibutuhkan untuk menyesuaikan nilai konsentrasi plasma yang diprediksi dengan nilai yang layak. Jika perubahan yang cukup besar pada nilai klirens hanya menyebabkan terjadi sedikit perubahan yang tidak proporsional pada kadar obat yang diprediksi, ini berarti konsentrasi obat dipengaruhi oleh parameter lain selain klirens. Dalam kasus ini, volume distribusi dan jumlah obat yang diberikan merupakan penentu utama konsentrasi obat yang diamati. Selain itu, apabila konsentrasi obat sangat rendah, bisa jadi kesalahan pengujian atau sensitivitas merupakan faktor penentu-utama konsentrasi obat. Akibatnya, kemungkinan merevisi berbagai parameter farmakokinetik sangat terbatas atau bahkan tidak ada. Konsep ini diilustrasikan dalam bentuk grafik pada Gambar 30. Perhatikan bahwa semua konsentrasi plasma pada dua waktu paruh pertama hampir sama, sedangkan konsentrasi pada keadaan tunak cukup berbeda. Dalam dua waktu paruh pertama setelah pemberian regimen pemeliharaan dimulai, diperlukan perubahan klirens yang sangat besar untuk menghasilkan perubahan kecil pada kadar plasma.

Analisis sensitivitas semacam ini sangat berguna untuk memperkuat konsep bahwa revisi parameter farmakokinetik yang paling dipercaya diperoleh ketika

konsentrasi obat yang diprediksi berubah dengan persentase yang hampir sama dengan parameter farmakokinetik yang direvisi. Untuk mengilustrasikan prinsip ini, mari kita perhatikan hubungan antara konsentrasi obat teofilin yang diperoleh 6,93 jam setelah dimulainya pemberian infus teofilin sebesar 30 mg/jam kepada pasien dengan parameter yang diharapkan untuk teofilin sebagai berikut: Cl 3 L/jam, V 30 L, K 0,1 jam⁻¹, dan t_{1/2} 6,93 jam. Mengingat obat yang diberikan adalah teofilin, S dan F diasumsikan bernilai 1,0. Dengan menggunakan Persamaan 37, konsentrasi plasma yang diharapkan (C_i) adalah 5 mg/L.

$$\begin{aligned} C_i &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-Kt_i}) \\ &= \frac{(1)(1)(30 \text{ mg/jam})}{3 \text{ L/jam}} (1 - e^{-(0,1 \text{ jam}^{-1})(6,93 \text{ jam})}) \\ &= 10 \text{ mg/L} (1 - 0,5) \\ &= 5 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Seperti yang dapat dilihat pada perhitungan tersebut, konsentrasi keadaan tunak yang diharapkan adalah 10 mg/L dan fraksi keadaan tunak yang dicapai (1 - e^{-Kt_i}) adalah 0,5 karena waktu pengambilan sampel adalah pada satu waktu paruh dan konsentrasi plasma pada keadaan tunak yang telah tercapai adalah 50%. Jika konsentrasi plasma yang diamati adalah 6 mg/L (nilai ini hanya sedikit lebih tinggi dari nilai yang dihitung atau diharapkan, yaitu 5 mg/L), kita mungkin menduga bahwa nilai klirens pasien hanya sedikit lebih rendah dari yang diharapkan (yaitu 3 L/jam). Akan tetapi, hubungan ini cukup menipu karena untuk menghitung konsentrasi plasma 6 mg/L pada 6,93 jam dengan volume 30 L, dibutuhkan klirens sekitar 1,32 L/jam dengan nilai K sebesar 0,044 jam⁻¹ dan t_{1/2} sebesar 15,7 jam.

$$\begin{aligned} C_i &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-Kt_i}) \\ &= \frac{(1)(1)(30 \text{ mg/jam})}{1,32 \text{ L/jam}} (1 - e^{-(0,044 \text{ jam}^{-1})(6,93 \text{ jam})}) \\ &= 22,7 \text{ mg/L} (1 - 0,737) \\ &= 22,7 \text{ mg/L} (0,263) \\ &= 5,97 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Seperti yang dapat dilihat pada ilustrasi ini, nilai klirens 3 L/jam harus diturunkan lebih dari separuhnya (yakni dari 3 L/jam menjadi 1,32 L/jam) agar dapat meningkatkan konsentrasi obat yang diprediksi sekitar 20%. Respons yang buruk dari konsentrasi obat yang dihitung terhadap perubahan klirens menunjukkan bahwa klirens bukan merupakan parameter farmakokinetik utama yang menentukan konsentrasi obat. Karena itu, semua estimasi klirens dan regimen dosis berikutnya yang didasarkan pada perhitungan ini sangat meragukan. Walaupun konsentrasi teofilin pasien sebesar 6 mg/L merupakan informasi klinis yang cukup berharga, tidak banyak informasi farmakokinetik lain yang dapat

diperoleh dari kadar obat ini. Karena itu, walaupun nilai klirens teofilin pasien mungkin saja hampir sama dengan yang diprediksi, nilai klirens pasien mungkin juga cukup berbeda. Dalam hal ini, diperlukan kadar obat selanjutnya dalam proses akumulasi untuk menentukan nilai konsentrasi teofilin akhir pada keadaan tunak (lihat Gbr. 30).

Apabila konsentrasi obat yang diprediksi berubah berbanding lurus atau berbanding terbalik dengan perubahan salah satu parameter farmakokinetik, konsentrasi obat yang diukur kemungkinan besar dapat digunakan untuk mengestimasi parameter tersebut pada pasien tertentu. Jika klirens dan volume distribusi memiliki pengaruh yang besar terhadap prediksi konsentrasi obat yang diukur, revisi terhadap parameter farmakokinetik pasien menjadi kurang pasti karena kombinasi nilai klirens dan volume distribusi yang dapat digunakan untuk memprediksi konsentrasi obat yang diamati dapat terbentuk dalam jumlah yang tidak terbatas. Ketika hal ini terjadi, karakteristik farmakokinetik pada pasien tertentu dapat diestimasi dengan mengatur salah satu atau kedua parameter farmakokinetik tersebut. Meskipun demikian, pada kebanyakan kasus seperti ini, pengambilan sampel plasma tambahan perlu dilakukan agar dapat memprediksi nilai klirens atau volume distribusi pasien dengan akurat sehingga regimen dosis berikutnya dapat disesuaikan.

Ketika konsentrasi obat di dalam plasma yang dihitung dengan persamaan tertentu mirip dengan nilai yang dilaporkan, parameter farmakokinetik yang digunakan dalam persamaan tersebut tidak selalu merupakan penentu utama konsentrasi obat. Persamaan 48 dan Gambar 31 dapat digunakan untuk mendemonstrasikan prinsip ini.

$$C_{ss,t} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \frac{1 - e^{-kt}}{1 - e^{-k\tau}} e^{-kt}$$

Jika interval pendosisan jauh lebih pendek dari waktu paruh obat, perubahan konsentrasi di dalam interval pendosisan relatif kecil, dan setiap konsentrasi obat yang diperoleh selama interval pendosisan dapat digunakan untuk memperkirakan nilai konsentrasi rerata keadaan tunak. Walaupun Persamaan 43 dan 47

$$C_{ss \text{ maks}} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$

$$C_{ss \text{ min}} = \frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \frac{e^{-k\tau}}{1 - e^{-k\tau}}$$

dapat digunakan untuk memprediksi konsentrasi puncak dan palung, pendekatan yang logis juga dapat diperoleh dengan menggunakan Persamaan 35 untuk C_{ss} rerata:

$$C_{ss \text{ rerata}} = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl}$$

Hal ini menunjukkan bahwa walaupun Persamaan 43 dan 47 tidak mengandung parameter klirens, fungsi konstanta laju eliminasi yang diperoleh dari Persamaan 43 atau 47 dengan cara sedemikian rupa pada dasarnya sama dengan klirens dari Persamaan 35.

Apabila interval pendosisan lebih besar dari sepertiga waktu paruh, Persamaan 43 dan 47 lebih tepat digunakan karena tidak semua konsentrasi obat dalam interval pendosisan dapat dianggap sebagai C_{ss} rerata. Akan tetapi, selama interval pendosisan tidak diperpanjang melebihi satu waktu paruh, klirens tetap merupakan parameter farmakokinetik utama yang menentukan konsentrasi obat di dalam interval pendosisan. Walaupun konstanta laju eliminasi dan volume distribusi dapat dimanipulasi dalam Persamaan 43 dan 47, hanya hasil perkalian dari kedua nilai tersebut (yakni klirens) yang dapat diketahui dengan pasti:

$$Cl = (K)(V)$$

Jika obat diberikan pada interval pendosisan yang jauh lebih lama daripada waktu paruh nyata (lihat Gbr. 31), konsentrasi puncak kemungkinan sangat dipengaruhi oleh volume distribusi. Karena sebagian besar dosis dieliminasi selama interval pendosisan, masing-masing dosis hampir dapat dianggap sebagai dosis muatan baru. Pada keadaan tunak, di beberapa titik dalam interval pendosisan, konsentrasi plasma (C_{ss} rerata) tentu saja ditentukan oleh klirens. Konsentrasi terendah dalam plasma pada situasi ini bergantung baik pada klirens maupun pada volume distribusi. Karena klirens dan volume distribusi merupakan parameter kritis untuk memprediksi konsentrasi puncak dan palung ketika interval pendosisan jauh lebih lama dari $t_{1/2}$ obat, dibutuhkan minimal dua konsentrasi plasma untuk dapat menentukan parameter farmakokinetik pada pasien tertentu secara akurat dan untuk menentukan suatu regimen dosis yang dapat menghasilkan konsentrasi puncak dan konsentrasi palung yang diinginkan. Antibiotik aminoglikosida merupakan contoh obat yang diberikan pada interval pendosisan yang jauh lebih panjang dari waktu paruh obat; karena itu, apabila harus mencapai konsentrasi puncak dan palung yang ditargetkan, sedikitnya dibutuhkan dua konsentrasi plasma (lihat Bagian II: Bab 1).

Apabila konsentrasi obat yang diamati berkorelasi dengan kadar yang diprediksi berdasarkan parameter farmakokinetik literatur, parameter farmakokinetik khusus yang merupakan penentu utama konsentrasi obat yang diamati harus ditentukan sebelum membuat prediksi lebih lanjut. Sebagai contoh, prediksi yang sukses mengenai dosis muatan yang tepat untuk mencapai kadar plasma tertentu tidak menjamin bahwa dosis pemeliharaan yang diberikan juga tepat. Oleh sebab itu, evaluasi yang kritis mengenai parameter yang memengaruhi konsentrasi obat yang diukur pada pasien akan meminimalkan asumsi yang tidak tepat mengenai aplikabilitas parameter farmakokinetik yang berasal dari literatur pada situasi pasien tertentu atau mengenai prediktabilitas konsentrasi plasma di waktu yang akan datang.

MEMILIH MODEL UNTUK MEREVISI ATAU MENGESTIMASI KLIRENS PASIEN PADA KEADAAN TUNAK

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, waktu paruh obat sering menentukan persamaan farmakokinetik yang harus digunakan untuk merevisi atau mengestimasi parameter farmakokinetik pada pasien tertentu. Namun, masalah umum yang sering ditemui secara klinis adalah waktu paruh yang diamati pada pasien sering kali berbeda dari nilai yang diharapkan. Model farmakokinetik sering kali tidak jelas karena perubahan pada klirens atau volume distribusi atau keduanya dapat menjadi penyebab nilai yang tidak diharapkan tersebut. Salah satu cara untuk menangani dilema ini adalah dengan mula-mula menghitung perubahan konsentrasi obat plasma yang diharapkan sehubungan dengan masing-masing dosis:

$$\Delta C = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \quad [\text{Pers. 60}]$$

ΔC adalah perubahan konsentrasi setelah pemberian setiap dosis [(S)(F)(Dosis)] ke dalam volume distribusi pasien (V). Selanjutnya, perubahan konsentrasi ini dapat dibandingkan dengan konsentrasi palung keadaan tunak yang diukur pada pasien.

$$\frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \quad \text{versus } C_{ss \text{ min}}$$

atau

$$\Delta C \quad \text{versus } C_{ss \text{ min}}$$

Perhatikan pada Gambar 31 bahwa ketika interval pendosisan (τ) jauh lebih kecil dari waktu paruh obat, ΔC juga akan menjadi kecil jika dibandingkan dengan $C_{ss \text{ min}}$. Dengan meningkatnya interval pendosisan dibandingkan τ , ΔC juga akan meningkat dibandingkan $C_{ss \text{ min}}$. Karena itu, perbandingan ΔC atau $(S)(F)(\text{Dosis})/V$ terhadap $C_{ss \text{ min}}$ dapat digunakan sebagai pedoman untuk mengestimasi $t_{1/2}$ obat dan model atau teknik farmakokinetik yang paling tepat untuk revisi. Dengan beberapa pengecualian, obat-obat yang harus dimonitor kadar plasmanya sering diberikan pada interval pendosisan yang kurang dari atau sama dengan waktu paruhnya. Karena itu, klirens merupakan parameter farmakokinetik paling sering direvisi atau dihitung pada pasien yang sedang diteliti. Pedoman berikut ini dapat digunakan untuk memilih model farmakokinetik yang paling sederhana dan tentunya paling cocok untuk mengestimasi parameter farmakokinetik spesifik pada pasien tertentu.

Kondisi 1

- Apabila:

$$\frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \leq \frac{1}{2} C_{ss \text{ min}}$$

- Maka:

$$\tau \leq \frac{1}{2} t_{1/2}$$

- Dalam kondisi ini:

$$C_{ss \text{ min}} = C_{ss \text{ rerata}}$$

- Cl dapat diestimasi dengan Persamaan 15:

$$Cl = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{C_{ss \text{ rerata}}}$$

- Peraturan/Persyaratan: Harus pada keadaan tunak.

Kondisi 2

- Apabila:

$$\frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \leq C_{ss \text{ min}}$$

- Maka:

$$\tau \leq t_{1/2}$$

- Dalam kondisi ini:

$$C_{ss \text{ min}} + \left(\frac{1}{2}\right) \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} \approx C_{ss \text{ rerata}} \quad [\text{Pers. 61}]$$

- Cl dapat diestimasi dengan Persamaan 15:

$$Cl = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{C_{ss \text{ rerata}}}$$

- Peraturan/Persyaratan: Harus pada keadaan tunak.
C adalah $C_{ss \text{ min}}$.

Model bolus untuk absorpsi dapat diterima.

Artinya, bentuk sediaan bukan lepas-berkelanjutan.

Model infusi singkat tidak dibutuhkan, yaitu $t_{in} \leq \frac{1}{2} t_{1/2}$.

Kondisi 3

- Apabila:

$$\frac{(S)(F)(Dosis)}{V} > C_{ss \text{ min}}$$

- Maka:

$$\tau > t_{1/2}$$

- Dalam kondisi ini:

$$C_{ss \text{ min}} + \frac{(S)(F)(Dosis)}{V} = C_{ss \text{ maks}} \quad \text{[Pers. 62]}$$

V merupakan nilai asumsi dari literatur.

- K direvisi (K_{revisi}):

$$K_{\text{revisi}} = \frac{\ln \left(\frac{C_{ss \text{ min}} + \frac{(S)(F)(Dosis)}{V}}{C_{ss \text{ min}}} \right)}{\tau} = \frac{\ln \left(\frac{C_{ss \text{ maks}}}{C_{ss \text{ min}}} \right)}{\tau} \quad \text{[Pers. 63]}$$

- Klirens direvisi (Cl_{revisi}) dengan menggunakan K_{revisi} pada Persamaan 33:
 $Cl_{\text{revisi}} = (K_{\text{revisi}})(V)$

- Peraturan/Persyaratan: Harus pada keadaan tunak.

C adalah $C_{ss \text{ min}}$.

Model bolus untuk absorpsi dapat diterima.

Artinya, bentuk sediaan bukan lepas-berkelanjutan.

Model infusi singkat tidak dibutuhkan, yaitu $t_{in} \leq \frac{1}{6} t_{1/2}$.

Perhatikan bahwa pendekatan yang digunakan menjadi lebih kompleks dengan meningkatnya interval pendosisan dibandingkan waktu paruh obat. Jika obat diberikan pada interval pendosisan kurang dari atau sama dengan sepertiga waktu paruh dan teknik Kondisi 3 digunakan untuk merevisi klirens, klirens yang direvisi pada dasarnya benar. Kalkulasi tidak salah, hanya saja perhitungan yang digunakan terlalu kompleks. Akan tetapi, jika obat diberikan pada interval pendosisan lebih besar dari satu waktu paruh dan teknik Kondisi 1 digunakan untuk merevisi klirens, nilai klirens yang direvisi tidak akurat karena $C_{ss \text{ min}}$ tidak dapat diasumsikan kurang lebih sama dengan $C_{ss \text{ rerata}}$. Walaupun cukup beralasan untuk menyatakan bahwa teknik yang digunakan pada Kondisi 3 sudah mencakup semua kondisi lainnya, teknik tersebut tidak praktis dan cenderung berfokus pada parameter intermediet, yaitu K dan V, tetapi tidak Cl. Satu hal yang harus diperhatikan bahwa dengan meningkatnya interval pendosisan dibandingkan waktu paruh obat, tingkat kepercayaan klirens yang direvisi berkurang karena nilai vo-

lume distribusi, yang merupakan nilai asumsi dari literatur, mulai akan memberikan pengaruh yang lebih besar terhadap nilai klirens yang direvisi. Pada umumnya, tingkat kepercayaan Cl biasanya dikatakan baik apabila interval pendosisan $<t_{1/2}$, keadaan tunak telah tercapai, dan konsentrasi obat diperoleh dengan tepat.

REVISI KLIRENS PADA KEADAAN TIDAK TUNAK (PENELUSURAN BERULANG)

Teknik yang dijelaskan pada bagian sebelumnya memungkinkan perhitungan klirens revisi dilakukan secara langsung. Akan tetapi, pada beberapa situasi, revisi nilai klirens dapat dilakukan, tetapi tidak ada solusi yang eksplisit. Situasi ini membutuhkan teknik penelusuran yang berulang. Situasi pertama adalah ketika parameter yang direvisi muncul pada bagian eksponensial dan noneksponensial dari persamaan, seperti yang diilustrasikan oleh Persamaan 37.

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-k_1\tau})$$

Walaupun klirens tidak langsung terlihat dengan jelas baik pada bagian eksponensial maupun noneksponensial dari persamaan tersebut, konstanta laju eliminasi mengandung klirens dan V .

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} \left(1 - e^{-\left(\frac{Cl}{V}\right)\tau} \right)$$

Karena itu, jika V bernilai konstan, proses revisi akan berkaitan dengan perubahan klirens (dan konstanta laju eliminasi) untuk mencocokkan konsentrasi plasma yang diamati (C_1). Klirens yang cocok atau yang menentukan nilai C_1 yang bernilai sama dengan konsentrasi yang diuji dikatakan sebagai klirens yang direvisi. Seperti yang dikatakan sebelumnya, bahwa tidak ada solusi langsung dan nilai klirens (ketika dimasukkan ke dalam Persamaan 37 akan menghitung C_1 spesifik) hanya dapat ditemukan dengan teknik coba-coba (*trial and error*). Situasi kedua yang membutuhkan penelusuran berulang adalah ketika terdapat beberapa bentuk eksponensial (e^{-kt}) dengan nilai t berbeda. Hal ini dapat terjadi ketika dosis bolus ganda diberikan dan konsentrasi plasma merupakan penjumlahan dari residu masing-masing dosis ini (lihat Pers. 27). Contoh lain adalah model infusi singkat pada keadaan tunak atau Persamaan 58.

$$C_{ss_2} = \frac{\frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_m)}{Cl} (1 - e^{-k_1 t_m})}{(1 - e^{-k_1 \tau})} (e^{-k_1 t})$$

Pada Persamaan 58, klirens terkandung dalam bagian eksponensial (yakni $K = Cl/V$) dan bagian noneksponensial. Selain itu, masing-masing bentuk eksponensial memiliki nilai t yang berbeda. Karena itu, kondisi ini dengan sendirinya merupakan suatu kondisi yang membutuhkan penelusuran berulang untuk menemukan solusi yang unik untuk Cl .

Walaupun proses penelusuran berulang tidak praktis, pada kebanyakan kasus, perkiraan nilai klirens yang direvisi dapat diperoleh melalui satu hingga tiga kali percobaan. Salah satu teknik yang dapat digunakan adalah dengan menyesuaikan Cl berdasarkan rasio selisih antara nilai C_1 yang diprediksi dan konsentrasi obat yang diuji. Sebagai contoh, jika konsentrasi obat yang diprediksi adalah 10 mg/L dan konsentrasi obat yang diuji adalah 12 mg/L, nilai Cl pada Persamaan 58 akan berkurang sebanyak 20% dengan harapan bahwa penurunan Cl 20% tersebut akan meningkatkan C_1 yang dihitung sebesar 20%. Akan tetapi, mungkin saja tidak demikian karena pada Persamaan 58, hubungan antara Cl dan C_1 tidak proporsional. Jika perubahan Cl yang dibutuhkan sangat tidak sebanding dengan rasio C_1 terhadap konsentrasi obat yang diuji, itu merupakan indikasi yang kuat bahwa Cl bukan satu-satunya parameter farmakokinetik yang menentukan nilai C_1 . Oleh sebab itu, setiap estimasi nilai Cl yang diperoleh dalam kondisi diperlukan perubahan Cl yang besar untuk menghasilkan sedikit perubahan pada nilai C_1 tidak terlalu meyakinkan. Banyak ahli farmakokinetik menggunakan kalkulator yang terprogram atau komputer untuk mempermudah penghitungan dengan teknik coba-coba yang berulang. Walaupun penggunaan komputer sebagai alat yang dapat mengurangi beban kerja perlu didorong, pengguna harus memahami proses fundamental dan keterbatasan metode tersebut (lihat Bagian Interpretasi Konsentrasi Obat dalam Plasma: Merevisi Parameter Farmakokinetik: Analisis Sensitivitas; Interpretasi Konsentrasi Obat dalam Plasma: Analisis Bayesian).

REVISI KLIRENS PADA KEADAAN TIDAK TUNAK (KESETIMBANGAN MASSA)

Teknik kesetimbangan massa dianjurkan sebagai suatu alternatif yang lebih langsung untuk pendekatan berulang.^{63,64} Teknik kesetimbangan massa relatif lebih sederhana dan dapat divisualisasikan dengan sangat baik dengan menguji hubungan antara laju pemberian obat dan laju eliminasi obat. Pada keadaan tunak, laju eliminasi obat (R_E) sama dengan laju pemberian obat (R_A). Perubahan jumlah obat di dalam tubuh seiring berjalannya waktu adalah nol.

$$R_A - R_E = \text{Perubahan Jumlah Obat di dalam Tubuh seiring Berjalannya Waktu} = 0$$

Namun, dalam keadaan tidak tunak, jumlah obat di dalam tubuh akan berubah seiring berjalannya waktu. Perubahan ini dapat diestimasi dengan mengalikan perbedaan konsentrasi plasma (ΔC) dengan volume distribusi, dan membaginya dengan interval waktu antara kedua konsentrasi obat tersebut.

$$R_A - R_E = \frac{(\Delta C)(V)}{t} \quad [\text{Pers. 64}]$$

Dengan mensubstitusi nilai yang tepat pada Persamaan 64, estimasi klirens dapat diperoleh sebagai berikut:

$$R_A - R_E = \frac{(\Delta C)(V)}{t}$$

$$(S)(F)(\text{Dosis}/\tau) - R_E = \frac{(C_2 - C_1)(V)}{t}$$

$$(S)(F)(\text{Dosis}/\tau) - \frac{(C_2 - C_1)(V)}{t} = R_E$$

$$(S)(F)(\text{Dosis}/\tau) - \frac{(C_2 - C_1)(V)}{t} = (Cl)(C_{\text{rerata}})$$

$$\frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau) - \frac{(C_2 - C_1)(V)}{t}}{C_{\text{rerata}}} = Cl \quad [\text{Pers. 65}]$$

Perlu dicatat bahwa konsentrasi plasma rerata (C_{rerata}) umumnya diasumsikan sebagai rata-rata dari C_1 dan C_2 .

$$C_{\text{rerata}} = \frac{(C_1 + C_2)}{2} \quad [\text{Pers. 66}]$$

Walaupun bukan nilai rerata pada keadaan tunak, C_{rerata} ini diasumsikan sebagai konsentrasi rerata yang dihasilkan pada eliminasi obat selama konsentrasi berjalan menuju keadaan tunak. Persamaan 65 merupakan metode yang akurat untuk mengestimasi klirens jika kondisi berikut ini ditemui:

1. t atau interval waktu antara C_1 dan C_2 harus paling tidak sama dengan satu, tetapi tidak lebih dari dua waktu paruh obat yang direvisi. Aturan ini membantu memastikan bahwa interval waktu tidak begitu pendek sehingga tidak dapat mendeteksi perubahan konsentrasi dan tidak begitu panjang sehingga konsentrasi kedua (C_2) berada pada keadaan tunak.
2. Nilai-nilai konsentrasi plasma harus cukup dekat satu dengan yang lain. Jika konsentrasi obat meningkat, C_2 harus lebih kecil dari dua kali nilai C_1 ; jika konsentrasi plasma menurun, C_2 harus lebih dari setengah nilai C_1 (yakni $0,5 < C_2/C_1 < 2,0$). Aturan ini membatasi perubahan konsentrasi sehingga nilai V yang diasumsikan bukan merupakan penentu utama nilai Cl yang dihitung dari Persamaan 65.
3. Laju pemberian obat $[(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)]$ harus reguler dan konsisten. Aturan ini membantu memastikan progresi berlangsung relatif mulus dari C_1 ke C_2 sehingga nilai $C_{\text{rerata}} [(C_1 + C_2)/2]$ hampir sama dengan konsentrasi obat rerata sebenarnya antara C_1 dan C_2 .

Pendekatan kesetimbangan massa merupakan teknik yang berguna jika ketiga kondisi itu dipenuhi. Pendekatan ini relatif sederhana dan memungkinkan penghitungan klirens dalam keadaan tidak tunak melalui proses solusi langsung. Pada beberapa situasi tertentu, ketiga kondisi ini tidak ditemukan, tetapi teknik ke-

setimbangan massa dapat digunakan dengan baik. Sebagai contoh, jika interval waktu antara C_1 dan C_2 jauh lebih besar dari dua waktu paruh, tetapi nilai C_2 sangat mendekati nilai C_1 , Persamaan 65 hampir sama dengan Persamaan 15 karena konsentrasi plasma rerata hampir sama dengan nilai rerata pada keadaan tunak.

$$\frac{(S)(F)(Dosis/\tau) - \frac{(C_2 - C_1)(V)}{t}}{C_{rerata}} = Cl$$

$$\frac{(S)(F)(Dosis/\tau) - (= 0)}{C_{rerata}} = Cl$$

$$\frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{C_{rerata}} = Cl$$

Pendekatan kesetimbangan massa biasanya sangat cocok untuk obat-obat yang diberikan sebagai infusi IV yang kontinu, produk lepas-berkelanjutan, atau obat-obat yang diberikan pada interval pendosisan yang jauh lebih kecil dari waktu paruh obat itu.

Sebagai contoh, mari kita perhatikan pasien yang memiliki kadar fenobarbital 10 mg/L pada hari ke-1 dan diberikan dosis 100 mg/hari selama 10 hari. Pada akhir hari ke-10, kadar fenobarbital dilaporkan menjadi 18 mg/L. Mengingat $t_{1/2}$ fenobarbital umumnya kira-kira 4 atau 5 hari, kadar fenobarbital sebesar 18 mg/L ini tampaknya tidak mungkin menunjukkan keadaan tunak (yakni kurang dari tiga hingga lima $t_{1/2}$ pada regimen ini). Salah satu pendekatan yang dapat diambil untuk mengatasi masalah ini adalah dengan menulis persamaan yang merupakan penjumlahan dari konsentrasi awal yang menurun hingga waktu pengambilan sampel kedua dengan masing-masing dari kesepuluh dosis yang menurun hingga waktu pengambilan sampel kedua. Untuk menyelesaikan persamaan, nilai S, F, dan V harus diasumsikan dan selanjutnya nilai K disubstitusikan secara berulang hingga persamaan yang diperoleh sama dengan kadar fenobarbital yang diamati, yaitu 18 mg/L.

$$C_{sum} = C(e^{-Kt}) + \left[\frac{(S)(F)(D_1)}{V} (e^{-Kt_1}) \right] + \left[\frac{(S)(F)D_2}{V} (e^{-Kt_2}) \right] + \dots$$

Nilai K selanjutnya dapat dikombinasikan dengan nilai V asumsi pada Persamaan 33 untuk menghitung nilai klirens.

$$Cl = (K)(V)$$

Pendekatan kedua juga dapat dimulai dari konsentrasi awal yang menurun sampai dengan waktu pengambilan sampel kedua. Selanjutnya, pada konsentrasi tersebut, ditambahkan kontribusi model infusi kontinu yang berakumulasi menuju keadaan tunak. Model infusi kontinu dapat digunakan karena interval 1 hari di antara dosis-dosis fenobarbital cukup pendek dibandingkan $t_{1/2}$ sehingga proses akumulasi berlangsung relatif mulus (lihat Bagian II: Bab 9 dan Gbr. 9.1).

$$C_1 = [C(e^{-kt_1})] + \left[\frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-kt_1}) \right]$$

Pada persamaan tersebut, Cl/V akan menggantikan K atau $(K)(V)$ menggantikan Cl sehingga hanya ada satu nilai yang harus dipecahkan di dalam persamaan.

Pada akhirnya, pendekatan kesetimbangan massa dapat digunakan.

$$\frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau) - \frac{(C_2 - C_1)(V)}{t}}{C_{\text{rerata}}} = Cl$$

Dengan nilai t merupakan interval waktu 10 hari antara kadar awal fenobarbital dan kadar kedua. Pendekatan terakhir yang menggunakan kesetimbangan massa ini merupakan solusi langsung dan tidak membutuhkan penelusuran berulang. Solusi untuk klirens akan tetap baik asalkan ketiga aturan yang telah dibicarakan sebelumnya terpenuhi. Jika nilai Cl dikhawatirkan tidak benar, nilai Cl tersebut dapat digunakan dalam salah satu persamaan yang telah diberikan untuk mengetahui apakah persamaan yang lebih kompleks dapat memprediksi konsentrasi fenobarbital kedua yang diamati. Perhatian: jika nilai klirens dapat memprediksi konsentrasi fenobarbital dengan baik (nilai yang dihitung mendekati nilai yang diamati), tidak sepenuhnya berarti bahwa klirens tersebut benar; hal ini hanya berarti bahwa persamaan apa pun yang digunakan, kita akan mendapatkan jawaban yang sama.

PENENTUAN KLIRENS TITIK TUNGGAL

Konsentrasi obat yang diperoleh pada kira-kira 1,44 waktu paruh setelah pemberian dosis bolus tunggal sangat bergantung pada klirens dan juga dikenal sebagai waktu tinggal rerata. Konsep ini ditunjukkan pada Gambar 32. Kemampuan memprediksi klirens dengan menggunakan prinsip ini didasarkan pada suatu hubungan kompleks antara volume distribusi, klirens, dan waktu paruh. Seperti yang dapat dilihat dari Persamaan 49 untuk C dan Persamaan 32 untuk $t_{1/2}$:

$$C = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} \qquad t_{1/2} = \frac{(0,693)(V)}{Cl}$$

Jika klirens bernilai tetap dan volume distribusi berkurang, kadar plasma awal akan lebih tinggi dan waktu paruh eliminasi akan menurun. Akan tetapi, jika volume distribusi meningkat, konsentrasi plasma awal akan lebih rendah dan waktu paruh eliminasi akan lebih panjang.

Dengan menganalisis Gambar 32, dapat dilihat bahwa pada kisaran nilai volume distribusi, terdapat suatu tempat atau titik sumbu perpotongan kurva-kurva konsentrasi plasma yang menurun versus waktu. Titik sumbu ini berada pada 1,44 waktu paruh. Untuk alasan ini, konsentrasi plasma tunggal yang di-

peroleh pada 1,44 waktu paruh setelah pemberian dosis bolus awal dapat digunakan untuk mengestimasi klirens.⁶⁵⁻⁶⁷ Pendekatan ini pada dasarnya merupakan penyusunan ulang Persamaan 30:

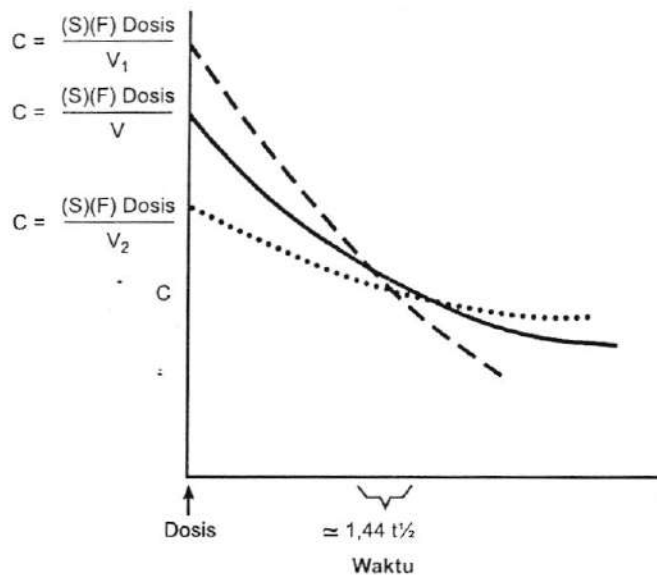
$$K = \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t}$$

(S)(F)(Dosis)/V disubstitusi untuk C₁. C₂ adalah konsentrasi plasma yang diukur pada waktu t setelah pemberian dosis muatan.

$$K = \frac{\ln\left(\frac{(S)(F)(Dosis\ Muatan) / V}{C_2}\right)}{t} \quad [Pers. 67]$$

Persamaan 33 berikut kemudian dapat digunakan bersama dengan nilai V asumsi untuk menghitung klirens pasien.

$$Cl = (K)(V)$$



GAMBAR 32 Penentuan klirens titik tunggal. Konsentrasi-konsentrasi plasma setelah pemberian dosis bolus tunggal bila klirens bernilai konstan dan volume distribusi berubah cenderung berpotongan di sebuah titik tunggal pada sekitar 1,44 waktu paruh setelah pemberian dosis. Apabila volume distribusi lebih kecil (--- V₁), konsentrasi sebelum titik 1,44 waktu paruh lebih tinggi dibandingkan konsentrasi yang diamati pada pasien dengan volume distribusi yang lebih besar (...V₂). Kondisi yang sebaliknya terjadi setelah titik 1,44 waktu paruh.

Kita harus memahami bahwa apabila nilai klirens atau volume distribusi pasien cukup jauh berbeda dari nilai yang diasumsikan, waktu pengambilan sampel berdasarkan waktu paruh yang diperoleh dari literatur kemungkinan tidak menggambarkan 1,44 waktu paruh untuk pasien itu. Dalam hal ini, klirens yang akurat untuk pasien spesifik ini tidak dapat diperoleh dari metode yang diuraikan menggunakan Persamaan 67 dan 33. Sebagai contoh, jika pasien memiliki klirens yang sangat rendah dan waktu paruh eliminasi yang lebih panjang dari yang diperkirakan, sampel plasma yang diperoleh pada 1,44 kali waktu paruh yang dilaporkan untuk obat akan menunjukkan waktu pengambilan sampel yang lebih cepat daripada 1,44 kali waktu paruh pasien yang sesungguhnya. Sampel plasma yang diperoleh pada saat ini sangat bergantung pada volume distribusi dan sangat sedikit dipengaruhi oleh klirens. Sebaliknya, jika klirens pasien jauh lebih besar dari nilai dalam literatur, sampel yang diperoleh pada 1,44 waktu paruh umum dapat menunjukkan beberapa waktu paruh pasien yang sesungguhnya. Dalam kondisi ini, konsentrasi plasma yang diamati sangat dipengaruhi baik oleh volume distribusi maupun klirens. Akibatnya, kemampuan mengekstraksi (dengan tingkat kepercayaan tertentu) nilai revisi untuk klirens atau volume distribusi sangat terbatas. Seperti yang telah diketahui dari pembahasan sebelumnya, penentuan klirens titik tunggal hanya dapat dilakukan apabila nilai $t_{1/2}$ pasien mendekati nilai prediksi. Apabila pasien banyak berbeda dari yang diprediksikan, klirens tidak dapat ditentukan dengan akurat menggunakan sampel tunggal.

Waktu pengambilan sampel yang dapat digunakan untuk metode titik tunggal sering kali sulit direncanakan dengan akurat. Namun, jika uji sensitivitas menunjukkan bahwa klirens merupakan penentu utama konsentrasi yang diperoleh pada sekitar 1,44 waktu paruh setelah pemberian dosis bolus, konsentrasi ini dapat digunakan untuk memastikan klirens pasien tertentu.

ANALISIS BAYESIAN

Seperti didiskusikan sebelumnya, pendekatan yang umum dilakukan ketika menggunakan farmakokinetika dalam ruang lingkup klinis adalah memecahkan masalah kinetik dengan menggunakan operasi persamaan sederhana dan selanjutnya memecahkan persamaan tersebut dengan merevisi atau mengubah satu atau terkadang dua variabel, yang umumnya adalah volume distribusi dan/atau klirens. Teknik ini akan sukses jika klinisi memiliki pemahaman yang baik tentang farmakokinetika dan memiliki penilaian klinis yang baik. Salah satu masalah yang berpotensi membahayakan adalah keputusan klinis dapat diambil menggunakan data farmakokinetik yang memiliki tingkat reliabilitas yang sangat rendah. Untuk membantu melindungi terhadap kesalahan semacam ini, banyak program farmakokinetik komputer menggunakan analisis Bayesian.

Matematika dalam pendekatan ini rumit dan membutuhkan kapasitas komputasional yang signifikan. Akan tetapi, konsepnya relatif sederhana. Pendekatan dasar yang digunakan pada teknik analisis ini adalah menyesuaikan tiap unsur dalam persamaan hingga tingkat yang dapat membantu memecahkan persamaan dan hingga tingkat yang kemungkinan estimasi awal salah. Bergantung pada

desain program, segala sesuatu mulai dari kepatuhan hingga bioavailabilitas, variabilitas pengukuran konsentrasi, dan parameter umum klirens dan volume distribusi dapat dipertimbangkan dalam proses revisi. Ada tiga hal yang sangat penting dalam pendekatan Bayesian. Pertama, nilai populasi rerata merupakan estimasi yang baik dan masuk akal bagi pasien. Kedua, ketidakpastian atau variabilitas parameter individual diketahui. Ketiga, model farmakokinetik yang digunakan tepat.

Sebagai contoh, kita dapat mempertimbangkan Persamaan 50 berikut:

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} (e^{-Kt_1})$$

Jika kita mengambil contoh ketika dua sampel obat diambil dalam waktu yang relatif singkat setelah dosis muatan 100 mg diberikan, kedua konsentrasi obat itu akan memiliki informasi tentang V, tetapi sedikit sekali informasi tentang klirens. Pada masalah ini, kita dapat mulai dengan mengasumsikan bahwa S dan F adalah 1, nilai V adalah 10 L, nilai Cl adalah 1 L/jam, $K = 0,1 \text{ jam}^{-1}$ ($t_{1/2} = 6,93 \text{ jam}$), dan kedua waktu pengambilan sampel adalah 0,5 jam dan 1 jam setelah pemberian dosis.

$$\begin{aligned} C_1 &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} (e^{-K(1/2)}) \\ &= \frac{(1)(1)(100 \text{ mg})}{10 \text{ L}} (e^{-(0,1 \text{ jam}^{-1})(0,5 \text{ jam})}) \\ &= 10 \text{ mg/L} (0,951) \\ &= 9,51 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

dan konsentrasi kedua menjadi:

$$\begin{aligned} &= \frac{(1)(1)(100 \text{ mg})}{10 \text{ L}} (e^{-(0,1 \text{ jam}^{-1})(1 \text{ jam})}) \\ &= 10 \text{ mg/L} (0,905) \\ &= 9,05 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Jika laboratorium melaporkan konsentrasi obat pada 0,5 jam dan 1 jam adalah 9,8 mg/L dan 8,7 mg/L, dari sudut pandang klinis, kita hanya akan melihat pada nilai yang diharapkan, yaitu 9,51 dan 9,05, serta menyatakan bahwa prediksi sangat baik. Kita akan mengasumsikan bahwa perbedaan kurang dari 10% antara konsentrasi obat yang diprediksi dan konsentrasi obat yang diamati disebabkan oleh kesalahan pengujian. Mengingat kedua kadar obat diambil dalam waktu yang sangat singkat setelah pemberian dosis muatan awal, volume distribusi diasumsikan kurang lebih benar. Akan tetapi, sangat sedikit informasi mengenai nilai klirens yang "tercakup" di dalam kedua sampel obat tersebut. Artinya, regimen pendosisan pemeliharaan harus berdasarkan pada estimasi nilai klirens semula, yaitu 1 L/jam. Kita menggunakan nilai klirens yang diharapkan bukan karena mengetahui bahwa nilai tersebut benar, tetapi karena tidak memiliki informasi tambahan apa pun yang dapat mengubah nilai yang diharapkan semula.

Program komputer tertentu (dan klinisi yang menggunakan kalkulator) menggunakan metode analisis yang biasanya dianggap sebagai metode "sama persis" (*exact fit*). Metode ini berusaha menjadikan segala sesuatu sedapat mungkin sesuai dengan konsentrasi obat. Sebagai contoh, S , F , t , dan C_1 akan diasumsikan sebagai nilai yang pasti, dan perbedaan apa pun antara nilai C yang diamati dan nilai C yang diharapkan disebabkan oleh perbedaan pada nilai V dan Cl yang diharapkan. Dengan mengikuti alasan ini, Persamaan 30 dan kedua konsentrasi obat dapat digunakan untuk menghitung konstanta laju eliminasi yang baru, yaitu $0,238 \text{ jam}^{-1}$.

$$K = \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t}$$

C_1 adalah $9,8 \text{ mg/L}$, C_2 adalah $8,7 \text{ mg/L}$, dan t merupakan interval waktu antara sampel pertama dan kedua, yakni $0,5 \text{ jam}$. (Perlu dicatat bahwa kedua sampel ini diperoleh kurang dari satu $t_{1/2}$, yang mengindikasikan bahwa nilai K adalah dugaan).

$$K = \frac{\ln\left(\frac{9,8 \text{ mg/L}}{8,7 \text{ mg/L}}\right)}{0,5 \text{ jam}}$$

$$= 0,238 \text{ jam}^{-1}$$

Sekarang, dengan menggunakan Persamaan 28 dan menyusun ulang persamaan tersebut untuk memecahkan nilai C_1 , segera setelah pemberian dosis bolus atau setengah jam sebelum pengambilan sampel pertama, kita menghitung bahwa kadar obat adalah $11,04 \text{ mg/L}$.

$$C_2 = C_1 (e^{-Kt})$$

$$9,8 \text{ mg/L} = C_1 (e^{-(0,238 \text{ jam}^{-1})(0,5 \text{ jam})})$$

$$9,8 \text{ mg/L} = C_1 (0,888)$$

$$\frac{9,8 \text{ mg/L}}{(0,888)} = C_1$$

$$11,04 \text{ mg/L} = C_1$$

Sekarang, dengan menggunakan konsentrasi $11,04 \text{ mg/L}$ yang cocok untuk C pada Persamaan 49, kita dapat menghitung bahwa nilai volume distribusi yang direvisi adalah $9,1 \text{ L}$.

$$C = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V}$$

$$11,04 \text{ mg/L} = \frac{(1)(1)(100 \text{ mg})}{V}$$

$$V = \frac{(1)(1)(100 \text{ mg})}{11,04 \text{ mg/L}}$$

$$V = 9,1 \text{ L}$$

Perhatikan bahwa nilai V yang direvisi, yaitu 9,1 L, cukup mendekati nilai estimasi awal, yaitu 10 L. Hal ini sesuai dengan yang kita duga mengingat bahwa waktu pengambilan sampel mendekati pemberian dosis muatan.

Akan tetapi, jika kita menggunakan nilai K yang direvisi $0,238 \text{ jam}^{-1}$ dan nilai V 9,1 L pada Persamaan 33 untuk menghitung nilai Cl yang direvisi, akan diperoleh nilai Cl sebesar 2,17 L/jam.

$$Cl = (K)(V)$$

$$Cl = (0,238 \text{ jam}^{-1})(9,1L)$$

$$Cl = (2,17L/jam)$$

Nilai klirens revisi ini lebih dari dua kali nilai estimasi awal, yaitu 1 L/jam, dan tentunya akan memiliki pengaruh yang besar pada regimen pemeliharaan.

Revisi ini merupakan contoh pengambilan kesimpulan yang terlalu besar berdasarkan informasi yang terlalu sedikit. Program farmakokinetika Bayesian berusaha menyeimbangkan perubahan konsentrasi obat terhitung akibat perubahan klirens dan berusaha untuk menghasilkan estimasi yang masuk akal atau disetujui bersama mengingat adanya kesalahan yang mungkin terjadi pada pengujian dan juga ada beberapa kesalahan yang mungkin terjadi pada nilai V dan Cl . Hasil akhir mungkin adalah nilai klirens yang sedikit lebih tinggi, volume distribusi yang sedikit lebih kecil, dan beberapa perbedaan kecil pada konsentrasi obat yang diamati dan yang diprediksi. Pendekatan ini akan membantu menghindari perubahan yang sangat besar pada nilai klirens yang terjadi bila menggunakan analisis tipe "sama persis" (*exact fit*). Analisis Bayesian akan sama dengan kesimpulan awal bahwa konsentrasi obat yang diamati dan yang diprediksi hampir sama dan menegaskan nilai V , tetapi tidak banyak mengandung informasi tentang Cl .

Apabila kadar obat diperoleh pada waktu "optimal" dan parameter farmakokinetik yang dianalisis tepat, baik pendekatan "sama persis" maupun Bayesian biasanya memberikan jawaban yang pada dasarnya sama. Selain itu, perlu ditegaskan bahwa meskipun pendekatan Bayesian akan membantu mencegah kesalahan mengambil kesimpulan terlalu besar dari terlalu sedikit informasi, pendekatan ini tidak dapat memperbaiki atau menjelaskan kesalahan nyata yang besar. Program komputer Bayesian tidak dapat membetulkan kesalahan yang besar. Sebagai contoh, kesalahan dosis (pasien diberi dosis sebesar 200 mg, tetapi yang dicatat 100 mg), pemberian label sampel (sampel diberi label atas nama pasien lain atau konsentrasi puncak disebut konsentrasi palung), dan model (eliminasi linear vs eliminasi nonlinear). Kesalahan-kesalahan ini tidak dapat dikoreksi dengan program Bayesian atau jenis program komputer apa pun. Masalah potensial lain pada program Bayesian terjadi bila pasien sangat berbeda dari populasi pasien yang diharapkan. Pada situasi ini, komputer akan cenderung mengurangi penekanan pada konsentrasi obat dari pasien dan berusaha merevisi parameter-parameter yang lebih mendekati pasien rata-rata. Masalah ini harus diperhatikan karena pada kebanyakan situasi klinis, data yang tidak lazim sering kali disebabkan oleh suatu kesalahan. Jenis pendekatan apa pun yang digunakan, klinisi harus

mengevaluasi konsentrasi obat dalam konteks pasien dan menggunakan penilaian yang rasional tentang bagaimana memanfaatkan farmakokinetika dalam merancang regimen dosis.

SPEFISITAS PENGUJIAN

Akurasi dan spesifisitas pengujian yang digunakan laboratorium klinis untuk mengukur konsentrasi obat dalam serum sangat penting. Menurut sejarah, laboratorium mengembangkan prosedur pengujiannya menggunakan berbagai metode analisis, mulai dari prosedur pengujian *radioimmunoassay* hingga kromatografi cair kinerja tinggi (*high performance liquid chromatography*, HPLC). Namun, sekarang ini, sebagian besar pengujian obat yang dilakukan dalam ruang lingkup klinis merupakan sejumlah varian dari prosedur pengujian *immuno-binding* yang tersedia secara komersial. Prosedur yang paling umum digunakan adalah varian dari imunoasai polarisasi berfluoresensi (*fluorescence polarization immunoassay*, FPLA), imunoasai enzim (*enzyme-multiplied immunoassay technique*, EMIT), dan uji imunosorben terkait-enzim (*enzyme-linked immuno-sorbent assay*, ELISA).^{68,69}

Pengujian-pengujian ini umumnya spesifik; akan tetapi, pada kasus tertentu, metabolit atau substansi lain yang mirip obat juga dikenali oleh antibodi.⁷⁰⁻⁷⁴ Sebagian besar gangguan dalam pengujian disebabkan oleh reaktivitas silang dengan metabolit obat. Namun, pada beberapa kasus, senyawa endogen atau obat yang memiliki struktur mirip dapat mengalami reaksi silang, yang menyebabkan hasil pengujian konsentrasi obat menunjukkan nilai yang meningkat atau menurun palsu.⁷³⁻⁷⁸

Parameter farmakokinetik yang diperoleh dari pengujian yang nonspesifik atau konsentrasi plasma yang salah dapat memengaruhi klinisi dalam mengambil keputusan yang tidak optimal untuk perawatan pasien.⁷⁵⁻⁷⁸ Meskipun literatur terkini biasanya didasarkan pada pengujian obat yang relatif spesifik, perhatian khusus harus selalu diberikan ketika menggunakan konsentrasi obat dalam serum sebagai bagian dalam proses pengambilan keputusan klinis.^{80,81} Hal ini terutama berlaku ketika menggunakan literatur lama karena parameter farmakokinetik yang diperoleh dari pengujian dengan spesifisitas yang berbeda tidak dapat dipertukarkan. Rentang terapeutik lazim juga akan berubah ketika pengujian yang dilakukan lebih spesifik.

Apabila pengujian hanya mengukur senyawa induk, aktivitas farmakologi dan sifat farmakokinetik metabolit juga perlu diperhatikan. Banyak obat memiliki metabolit aktif yang dapat memengaruhi respons farmakologi pasien (Tabel 4); sifat farmakokinetik metabolit ini tidak dapat diprediksi hanya dengan menguji senyawa induk.

Jika memungkinkan, respons klinis pasien harus dievaluasi secara langsung. Jika kadar obat dan respons klinis tidak berkorelasi seperti yang diprediksikan, hal ini mungkin disebabkan oleh kesalahan laboratorium. Demikian pula, faktor-faktor yang unik pada pasien, seperti adanya penyakit lain atau terapi obat antagonis, dapat mengubah interpretasi konsentrasi obat dalam plasma. Sebagai

TABEL 4 Contoh Obat yang Memiliki Metabolit Aktif^{34,79}

Amitriptilin
Karbamazepin
Klordiazepoksida
Klorpromazin
Klorpropamida
Diazepam
Lidokain
Meperidin
Metronidazol
Primidon
Propranolol
Warfarin

contoh, pada observasi klinis, lazim dijumpai bahwa dibutuhkan konsentrasi digoksin dalam plasma yang lebih tinggi dari biasanya untuk mencapai respons klinis pada pasien yang mengalami fibrilasi atrium. Selain itu, untuk obat-obat yang memiliki ikatan protein plasma yang tinggi, efek terapeutik yang sama akan tercapai dengan konsentrasi plasma yang lebih rendah ketika ikatan protein plasma berkurang. Hal ini terjadi karena pada kebanyakan pengujian klinis, konsentrasi yang dilaporkan adalah konsentrasi plasma total (terikat + bebas). Seperti yang dibahas sebelumnya, menurunnya ikatan menurunkan konsentrasi obat yang terikat, tetapi tidak menurunkan konsentrasi obat yang bebas, yang merupakan konsentrasi yang aktif secara farmakologi [lihat Konsentrasi Plasma yang Diharapkan (C), pada bagian ini]. Pembentukan metabolit yang tidak lazim dan takifilaksis merupakan penyebab lain konsentrasi obat dalam plasma tidak berkorelasi dengan respons terapeutik yang diharapkan.

Klirens Kreatinin (Cl_{cr})

Mengingat banyak obat dieliminasi sebagian atau seluruhnya oleh ginjal, estimasi yang akurat terhadap fungsi ginjal merupakan komponen penting dalam aplikasi farmakokinetika untuk merancang regimen terapi obat. Banyak klinisi beranggapan bahwa klirens kreatinin yang ditentukan melalui pengumpulan sampel urine dan sampel plasma yang sesuai merupakan metode pengujian fungsi ginjal yang paling akurat. Pada situasi klinis, penundaan waktu dan kesulitan memperoleh kreatinin 24 jam membatasi kegunaan pengambilan urine 24 jam. Selain itu, pengambilan urine sering kali tidak akurat karena ada bagian yang secara tidak sengaja terbuang atau waktu pengambilan urine lebih pendek atau lebih lama dari yang dibutuhkan.^{82,83} Kesalahan umum yang paling sering terjadi mungkin adalah pengambilan sampel urine yang tidak lengkap sehingga fungsi ginjal tampak terlalu rendah. Karena keputusan yang berkaitan dengan penetapan dosis obat sering kali harus diambil dengan segera, beberapa ahli telah mengusulkan berbagai metode yang dapat digunakan untuk mengestimasi nilai Cl_{cr} menggunakan nilai kreatinin dalam serum. Faktor yang paling akurat dalam persamaan-persamaan ini meliputi kreatinin serum, berat badan atau ukuran badan, usia, dan jenis kelamin.^{83,84}

FARMAKOKINETIKA KREATININ

Farmakokinetika kreatinin ditampilkan lebih terperinci di banyak buku lain,^{82,85-88} tetapi gambaran singkat akan diberikan di buku ini. Kreatinin merupakan produk metabolik sampingan otot. Laju pembentukan komponen ini (R_p) terutama ditentukan oleh massa otot atau berat badan tanpa lemak (*lean body weight*) seseorang. Karena itu, nilai kreatinin bervariasi menurut usia (lebih rendah pada lansia) dan jenis kelamin (lebih rendah pada wanita).⁸⁹⁻⁹¹ Pada semua individu, kecepatan produksi kreatinin diasumsikan konstan. Begitu kreatinin dilepaskan dari otot ke dalam plasma, sebagian besar dieliminasi melalui filtrasi glomerulus ginjal. Setiap penurunan laju filtrasi glomerulus menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum hingga tercapai keadaan tunak (*steady state*) baru dan jumlah kreatinin yang dibersihkan per hari sama dengan laju produksi kreatinin. Dengan kata lain, pada keadaan tunak, laju masuk harus sama dengan laju keluar. Karena laju produksi kreatinin tetap konstan walaupun klirens kreatinin berkurang, kreatinin dalam serum tentu meningkat hingga produk klirens dan kreatinin dalam serum kembali sama dengan laju produksi kreatinin. Konsep ini ditunjukkan pada Persamaan 14 dan telah dibahas sebelumnya pada bagian mengenai Klirens.

$$\leftrightarrow R_p = (\downarrow Cl) (\uparrow C_{ss \text{ rerata}})$$

$\leftrightarrow R_p$ merupakan konstanta laju produksi kreatinin, $\downarrow Cl$ merupakan penurunan klirens kreatinin, dan $\uparrow C_{ss \text{ rerata}}$ merupakan peningkatan kadar kreatinin serum

pada keadaan tunak atau SCr_{ss} . Jadi, pada keadaan tunak, hasil kali dari ($\downarrow Cl$) dan ($\uparrow C_{ss}$ rerata) akan sama dengan R_f atau laju produksi kreatinin.

ESTIMASI KLIRENS KREATININ BERDASARKAN KONSENTRASI KREATININ DALAM SERUM PADA KEADAAN TUNAK

Peningkatan kadar kreatinin serum pada keadaan tunak berbanding terbalik dengan penurunan klirens kreatinin. Karena itu, klirens kreatinin baru dapat diestimasi dengan mengalikan nilai Cl_{cr} normal dengan perubahan fraksi di dalam kreatinin serum: SCr normal/ SCr_{ss} pasien. Untuk pria yang memiliki berat badan 70 kg, dapat diasumsikan bahwa SCr normal adalah 1,0 mg/dL dan Cl_{cr} adalah 120 mL/menit.

$$Cl_{cr} \text{ Baru} = (120 \text{ mL/menit}) \left[\frac{1 \text{ mg/dL}}{SCr_{ss}} \right] \quad [\text{Pers. 68}]$$

Berdasarkan konsep ini, dapat kita lihat bahwa setiap kali kreatinin serum meningkat dua kali, klirens kreatinin turun separuhnya dan sedikit perubahan kreatinin serum pada konsentrasi rendah berdampak lebih besar daripada perubahan kreatinin serum yang serupa pada konsentrasi tinggi. Untuk mengilustrasikan hal ini, apabila seorang pasien yang memiliki kreatinin serum normal 1,0 mg/dL dilaporkan memiliki kreatinin serum pada keadaan tunak yang baru sebesar 2 mg/dL, klirens kreatinin menurun dari 120 mL/menit menjadi 60 mL/menit. Akan tetapi, jika seorang pasien pengidap disfungsi ginjal kronik memiliki kreatinin serum 4 mg/dL ($Cl_{cr} = 30$ mL/menit), peningkatan kreatinin serum yang sama sebesar 1,0 mg/dL menjadi 5 mg/dL akan menyebabkan penurunan kecil pada Cl_{cr} (6 mL/menit) dan akan diperoleh nilai klirens baru sebesar 24 mL/menit. Namun, pada titik tertentu, perubahan sekecil apa pun pada Cl_{cr} akan memberikan pengaruh fisiologis yang signifikan pada pasien. Sebagai contoh, penurunan fungsi ginjal sebesar 10 mL/menit pada pasien yang memiliki klirens kreatinin 100 mL/menit hanya memiliki pengaruh yang sangat kecil terhadap pasien tersebut, tetapi untuk pasien yang memiliki klirens kreatinin 15 mL/menit, penurunan sebesar 10 mL/menit kemungkinan besar akan menyebabkan perubahan status klinis pasien, dari pasien yang memiliki fungsi ginjal buruk menjadi pasien yang membutuhkan dialisis.

Estimasi Cl_{cr} berdasarkan SCr_{ss} saja cukup memuaskan selama produksi kreatinin harian pasien berada pada nilai rata-rata (misalnya 20 mg/kg/hari); berat badan pasien sekitar 70 kg dan kreatinin serum pasien berada pada keadaan tunak (tidak naik atau turun). Kondisi ini umumnya dijumpai pada dewasa muda yang sehat, tetapi pasien seperti ini biasanya tidak terlalu membutuhkan penanganan farmakokinetik.

Penyesuaian dengan Ukuran Tubuh: Berat atau Luas Permukaan Tubuh (LPT)

Untuk menghitung adanya perubahan produksi dan klirens kreatinin yang disebabkan oleh perbedaan ukuran tubuh, Persamaan 68 dapat dimodifikasi untuk mengompensasi setiap deviasi luas permukaan tubuh (LPT)/*Body Surface Area* (BSA) pada pasien dengan berat badan 70 kg (1,73 m²):

LPT pasien dapat diperoleh dari nomogram (lihat Lampiran II), yang diestimasi dari Persamaan 17:

$$\text{LPT dalam m}^2 = \left(\frac{\text{Berat Badan Pasien dalam kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{0,7} (1,73 \text{ m}^2)$$

atau dihitung dari Persamaan berikut ini⁹²:

$$\text{LPT dalam m}^2 = (W^{0,425})(H^{0,725})0,007184 \quad [\text{Pers. 69}]$$

LPT dalam meter persegi (m²), W adalah berat dalam kilogram, dan H adalah tinggi pasien dalam sentimeter (cm).

Kelemahan hanya menggunakan berat atau luas permukaan tubuh adalah pasien lansia atau pasien kurus yang memiliki massa otot rendah tidak memiliki klirens kreatinin "normal," yaitu 120 mL/menit/1,73 m², dengan kreatinin serum normal sebesar 1,0 mg/dL. Karena itu, kemungkinan akan terjadi kesalahan jika SCr 1,0 mg/dL diasumsikan sebagai petunjuk bahwa individu tersebut memiliki klirens kreatinin sebesar 120 mL/menit/1,73 m².

Umumnya, dengan bertambahnya usia, massa otot pasien menunjukkan proporsi yang lebih kecil terhadap berat badan total dan produksi kreatinin menurun (Tabel 5). Beberapa persamaan memperhitungkan usia, jenis kelamin, ukuran tubuh, dan kreatinin serum untuk menghitung atau mengestimasi klirens krea-

TABEL 5 Perkiraan Produksi Kreatinin Harian pada Pria⁹¹

Usia (tahun)	Produksi Kreatinin Harian (mg/kg/hari)
20-29	24 ^a
30-39	22
40-49	20
50-59	19
60-69	17
70-79	14
80-89	12
90-99	9

^aProduksi kreatinin harian pada wanita diperkirakan sekitar 85% dari nilai pada tabel di atas.

tinin orang dewasa.^{90,93,94} Walaupun semua metode tersebut serupa dan ekuivalen dalam praktik klinis, metode yang paling umum digunakan oleh klinisi kemungkinan adalah metode yang dikemukakan oleh Cockcroft dan Gault.⁹³

$$Cl_{cr} \text{ untuk Pria (mL/menit)} = \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat})}{(72)(SCr_{ss})} \quad [\text{Pers. 70}]$$

$$Cl_{cr} \text{ untuk Wanita (mL/menit)} = (0,85) \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat})}{(72)(SCr_{ss})} \quad [\text{Pers. 71}]$$

Usia dalam tahun, berat dalam kg, dan kreatinin serum dalam mg/dL. Persamaan 70 dan 71 menghitung klirens kreatinin dalam mL/menit untuk karakteristik pasien yang sesuai dengan persamaan.

Dua faktor kritis yang harus dipertimbangkan ketika menggunakan kedua persamaan tersebut adalah asumsi bahwa kreatinin serum berada pada keadaan tunak dan bahwa berat, usia, dan jenis kelamin individu mencerminkan massa otot normal. Sebagai contoh, ketika mengestimasi klirens kreatinin untuk pasien obes, Anda harus menggunakan estimasi berat pasien non-obes atau Berat Badan Ideal (BBI) atau *Ideal Body Weight* (IBW) dalam Persamaan 70 dan 71 tersebut. Estimasi ini dapat dirujuk pada tabel-tabel BBI atau persamaan berikut ini.⁹⁵

$$\text{Berat Badan Ideal untuk Pria (dalam kg)} = 50 + (2,3)(\text{Tinggi dalam inchi} > 60) \quad [\text{Pers. 72}]$$

$$\text{Berat Badan Ideal untuk Wanita (dalam kg)} = 45 + (2,3)(\text{Tinggi dalam inchi} > 60) \quad [\text{Pers. 73}]$$

Perlu ditekankan bahwa BBI yang diperoleh berdasarkan tinggi badan pasien, seperti yang terdapat pada Persamaan 72 dan 73, kemungkinan tidak menunjukkan berat badan pasien non-obes yang sesungguhnya. Walaupun terdapat sejumlah potensi kelemahan dalam mengestimasi berat pasien non-obes berdasarkan tinggi badan, BBI biasanya cenderung didasarkan pada berat badan pasien yang sesungguhnya [berat badan total (BBT)] jika pasien jelas mengalami obesitas. Sebagai pedoman klinis, salah satu pendekatan yang digunakan adalah melakukan penyesuaian BBI jika berat badan pasien sesungguhnya > 120% dari BBI pasien itu.

$$\text{Pasien Dinyatakan "Obes secara Klinis" jika } \left[\left(\frac{\text{Berat Badan Total}}{\text{Berat Badan Ideal}} \right) \times 100 \right] > 120 \quad [\text{Pers. 74}]$$

Beberapa klinisi menggunakan nilai > 130% dari BBI sebagai definisi obes secara klinis. Pada kasus apa pun, penyesuaian berat badan pasien yang mendekati BBI mereka tidak dijamin keakuratannya mengingat kesalahan bawaan

yang lazim terjadi pada asumsi dan estimasi literatur ketika menerapkan prinsip farmakokinetik pada situasi asuhan pasien.

Beberapa studi mengindikasikan bahwa BBT melebihi dan BBI menurunkan nilai estimasi fungsi ginjal pada pasien yang obes. Estimasi fungsi ginjal pada individu yang obes dianjurkan menggunakan penyesuaian berat badan antara BBI dan BBT. Walaupun faktor penyesuaian ini bervariasi, biasanya digunakan 40% dari kelebihan berat badan.^{96,97}

$$\text{Berat Badan yang Disesuaikan} = \text{BBI} + 0,4 (\text{BBT} - \text{BBI}) \quad [\text{Pers. 75}]$$

BBI adalah berat badan ideal pasien dalam kg sesuai dengan yang dihitung dalam Persamaan 72 atau 73; BBT adalah berat badan total pasien dalam kg.

Beberapa faktor tidak dipertimbangkan dalam persamaan untuk BBI dan Berat Badan yang Disesuaikan ini. Sebagai contoh, pada pasien dengan penumpukan cairan yang luas pada ruang-ketiga (yaitu pada edema atau asites), jumlah liter (kilogram) kelebihan cairan ruang-ketiga (*third-space fluid*) seharusnya tidak diikuti dalam estimasi BBT pasien. Misalnya, seorang pasien pria memiliki tinggi 5 kaki 4 inchi, berat badan 75 kg, dan estimasi cairan asites dan edema sebesar 15 kg. Dengan menggunakan tinggi badan (64 inchi) dan berat badan pasien (75 kg), dapat diperkirakan bahwa berat badan pasien melampaui 120% dari BBI-nya. Karena itu, pasien dikatakan "obes secara klinis" untuk tujuan perhitungan farmakokinetik.

$$\begin{aligned} \text{Berat Badan Ideal} &= 50 + (2,3) (\text{Tinggi dalam Inchi} > 60) \\ \text{untuk Pria dalam kg} & \\ &= 50 + (2,3)(4) \\ &= 59,2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{"Obes Secara Klinis", jika: } & \left[\left(\frac{\text{BBT}}{\text{BBI}} \right) \times 100 \right] > 120 \\ & \left[\left(\frac{75}{59,2} \right) \times 100 \right] = 127 \end{aligned}$$

Sesungguhnya, pasien tidak obes, tetapi mengalami penumpukan cairan interstisial yang signifikan. Hal ini dapat dibuktikan jika kita mengurangi kelebihan cairan pada ruang-ketiga (15 kg) dari berat badan total 75 kg, diperoleh berat badan 60 kg. Selisih antara "berat tanpa cairan pada ruang-ketiga" (60 kg) dan BBI yang diestimasi (59,2 kg) tentu saja sangat kecil sehingga pasien tidak dikatakan obes secara klinis.

Demikian pula, ketika menghitung Berat Badan yang Disesuaikan dengan Persamaan 75, sebaiknya menggunakan berat badan pasien yang telah dikurangi berat cairan yang signifikan pada ruang-ketiga. Berat cairan yang berlebihan pada ruang-ketiga bisa jadi penting atau tidak penting dipertimbangkan dalam membuat perhitungan farmakokinetik. Sebagai contoh, cairan ruang-ketiga yang

signifikan berkontribusi terhadap volume distribusi nyata beberapa obat (lihat Bagian II: Bab 1), tetapi tampaknya bukan merupakan kontributor yang penting terhadap volume distribusi jika volume distribusi nyata besar (misalnya digoksin) atau jika terdapat ikatan protein plasma yang signifikan (misalnya fenitoin, siklosporin, lidokain).

Karena tampaknya tidak memberikan kontribusi, berat cairan pada ruang-ketiga sebaiknya tidak digunakan ketika menentukan estimasi awal klirens. Akan tetapi, walaupun tidak langsung memengaruhi klirens, adanya asites atau edema dapat mengindikasikan adanya suatu proses penyakit yang diketahui dapat mengubah klirens.

Pasien yang memiliki berat badan jauh di bawah BBI-nya atau kurus juga memerlukan pertimbangan khusus ketika mengestimasi fungsi ginjalnya. Walaupun mungkin tampak berlawanan, klirens kreatinin yang dihitung untuk subjek yang kurus dengan menggunakan berat badan pasien juga cenderung memberikan nilai klirens kreatinin pasien yang lebih tinggi dari yang sebenarnya. Hal ini disebabkan pasien yang kurus cenderung kehilangan massa otot yang tidak proporsional dengan berat badan totalnya. Akibatnya, kreatinin serum pada penyebut Persamaan 70 dan 71 mengalami penurunan yang lebih banyak daripada berat pada pembilang sehingga dihasilkan klirens kreatinin yang lebih tinggi daripada yang sebenarnya. Karena itu, jika berat badan pasien sesungguhnya kurang dari berat badan ideal, berat sesungguhnya sebaiknya digunakan ketika menghitung klirens kreatinin pada subjek yang kurus. Walaupun demikian, nilai klirens kreatinin cenderung lebih tinggi daripada yang sebenarnya.

Selain itu, apabila nilai kreatinin serum seorang pasien $< 1,0$ mg/dL, prediksi klirens kreatinin yang lebih akurat dinyatakan dapat diperoleh jika kadar tersebut dinaikkan atau dinormalkan menuju nilai $1,0$ mg/dL. Pernyataan ini berdasarkan asumsi bahwa nilai kreatinin serum yang rendah berkaitan dengan massa otot yang kecil dan produksi kreatinin yang menurun, dan bukan karena nilai klirens kreatinin yang sangat besar. Penyesuaian nilai kreatinin serum dari nilai < 1 menjadi $1,0$ mg/dL lazim dilakukan oleh para klinisi.^{98,99} Akan tetapi, sebuah bukti menunjukkan bahwa penggunaan nilai kreatinin serum sesungguhnya sebesar < 1 mg/dL akan menghasilkan estimasi klirens kreatinin yang lebih akurat.^{100,101} Karena kontroversi yang terus berlanjut dan sulitnya mengestimasi klirens kreatinin secara akurat, pertimbangan klinis harus digunakan dalam mengevaluasi risiko versus manfaat terapi obat. Apabila Persamaan 70 atau 71 menggunakan nilai kreatinin serum < 1 mg/dL, kebanyakan klinisi merekomendasikan penetapan batas tertinggi untuk klirens kreatinin. Sebagai contoh, seorang pria berusia 50 tahun dengan berat badan 60 kg dan kreatinin serum 0,5 mg/dL memiliki klirens kreatinin yang dihitung sebesar 150 mL/menit jika nilai kreatinin serum yang digunakan adalah 0,5 mg/dL.

$$\begin{aligned} Cl_{cr} \text{ untuk Pria (mL/menit)} &= \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat})}{(72)(SCr_{ss})} \\ &= \frac{(140 - 50)(60)}{(72)(0,5)} \\ &= 150 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

dan nilai klirens kreatinin sebesar 75 mL/menit jika nilai kreatinin serum dinormalkan menjadi 1 mg/dL.

$$\begin{aligned} Cl_{cr} \text{ untuk Pria (mL/menit)} &= \frac{(140 - \text{Usia}) (\text{Berat})}{(72) (SCr_{s,})} \\ &= \frac{(140 - 50) (60)}{(72) (1)} \\ &= 75 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Walaupun menggunakan metode pertama, kebanyakan klinisi menganjurkan penetapan batas tertinggi untuk klirens kreatinin yang dihitung, yaitu pada suatu nilai yang mendekati 120 mL/menit. Akan tetapi, pada situasi spesifik (misalnya pasien pria muda yang sehat, berukuran besar, dan tidak obes), klirens kreatinin yang bernilai lebih dari 120 mL/menit mungkin dapat dipertimbangkan. Oleh sebab itu, perlu tidaknya menormalkan kreatinin serum pasien atau perlu tidaknya menetapkan batasan tertinggi untuk nilai klirens kreatinin yang dihitung harus ditetapkan berdasarkan pertimbangan klinis dan bukan berdasarkan suatu aturan spesifik.

Ketika menangani pasien yang kurus atau memiliki massa otot yang kecil karena cedera atau tidak ada aktivitas otot, masalah penilaian klirens kreatinin yang lebih tinggi daripada yang sebenarnya tetap ada walaupun kreatinin serum \geq 1. Sebagai contoh, jika pasien dalam contoh sebelumnya ternyata mengalami gangguan ginjal dan memiliki nilai kreatinin serum 2 mg/dL, klirens kreatinin yang diestimasi akan bernilai 37,5 mL/menit.

$$\begin{aligned} Cl_{cr} \text{ untuk Pria (mL/menit)} &= \frac{(140 - \text{Usia}) (\text{Berat})}{(72) (SCr_{s,})} \\ &= \frac{(140 - 50) (60)}{(72) (2)} \\ &= 37,5 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Nilai yang diperoleh (37,5 mL/menit) kemungkinan juga melebihi nilai yang sebenarnya. Sangat sulit mengoreksi nilai tersebut agar mendekati nilai yang sesungguhnya. Misalnya, jika Anda mengestimasi bahwa pasien memiliki massa otot sekitar separuh massa otot pasien rata-rata dengan usia dan tinggi yang sama, Anda dapat mempertimbangkan untuk mengurangi klirens kreatinin pasien tersebut sebesar separuhnya, tetapi ini pun hanya suatu dugaan. Dengan bertambahnya pengalaman, beberapa klinisi dapat membuat suatu estimasi yang masuk akal mengenai fungsi ginjal pasien yang memiliki massa otot yang rendah. Jika memungkinkan, pengukuran kadar obat selalu dianjurkan untuk memastikan keakuratan estimasi Anda.

Pasien Pediatrik

Estimasi klirens kreatinin pada anak-anak sangat sulit dilakukan. Adanya beberapa pendekatan untuk estimasi klirens¹⁰²⁻¹⁰⁴ dan fakta bahwa massa otot dan

fungsi ginjal terus berkembang pada tahun pertama kehidupan membuat estimasi klirens bayi menjadi sangat menantang. Salah satu persamaan yang umum digunakan pada anak-anak yang berusia 1 hingga 18 tahun adalah sebagai berikut.^{102, 105}

$$Cl_{cr} \text{ untuk Anak (mL/menit/1,73 m}^2) = \frac{(K) (\text{Tinggi dalam cm})}{SCr_s} \quad \text{[Pers. 76]}$$

Nilai K berdasarkan usia bayi atau anak.

Usia	K
Bayi prematur hingga berusia 1 tahun	0,33
Bayi cukup bulan hingga berusia 1 tahun	0,45
1 - 12 tahun	0,55
Anak perempuan berusia 13 - 21 tahun	0,55
Anak laki-laki 13 - 21 tahun	0,70

Persamaan 76 digunakan untuk menghitung klirens kreatinin anak jika anak tersebut berukuran sama dengan ukuran standar pasien yang memiliki luas permukaan tubuh 1,73 m² atau berat badan 70 kg. Walaupun Persamaan 76 tidak menghitung klirens kreatinin untuk anak, persamaan tersebut dapat berguna sebagai panduan untuk menentukan fungsi ginjal relatif anak. Nilai mendekati 100 mL/menit/1,73 m² bisa dikatakan relatif normal; banyak panduan dosis memperlihatkan klirens kreatinin dengan cara seperti ini. Untuk menghitung klirens kreatinin yang sesungguhnya pada anak, nilai klirens kreatinin yang dihitung pada Persamaan 76 harus disesuaikan dengan ukuran tubuh pasien.

$$Cl_{cr} \text{ untuk Anak (mL/menit)} = (Cl_{cr} \text{ mL/menit/1,73 m}^2) \left(\frac{\text{LPT}}{1,73 \text{ m}^2} \right) \quad \text{[Pers. 77]}$$

LPT (Luas Permukaan Tubuh) dalam m² seperti yang dihitung dari nomogram pada Lampiran II, atau

$$Cl_{cr} \text{ untuk Anak (mL/menit)} = (Cl_{cr} \text{ mL/menit/1,73 m}^2) \left(\frac{\text{Berat dalam kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{0,7} \quad \text{[Pers. 78]}$$

Walaupun Persamaan 76 dirancang untuk anak-anak yang berusia 1 hingga 18 tahun, persamaan ini ternyata kurang akurat untuk anak-anak yang memiliki tinggi badan < 100 cm.⁹⁴ Tinggi badan rata-rata 100 cm biasanya ditemukan pada anak-anak berusia 3 sampai 4 tahun.¹⁰⁶

Meskipun Persamaan 76 tidak memerlukan berat badan anak untuk menghitung klirens kreatinin, massa otot anak diasumsikan normal untuk tinggi badan anak tersebut. Sebagai contoh, seorang anak dengan massa otot rendah yang tidak normal untuk tinggi badannya akan memproduksi kreatinin yang lebih sedikit daripada anak dengan tinggi badan sama yang memiliki massa otot normal. Dalam kasus ini, estimasi nilai klirens kreatinin akan melebihi nilai sebenarnya. Hal yang sama juga perlu diperhatikan pada anak-anak yang obes. Persamaan 76 tidak membutuhkan berat anak dan diasumsikan anak obes memiliki massa otot yang normal untuk tinggi badannya maka klirens kreatinin yang dihitung sebagai mL/menit/1,73 m² seharusnya cukup akurat. Akan tetapi, pertimbangan khusus harus diberikan jika klirens kreatinin dalam mL/menit/1,73 m² dikonversikan menjadi klirens kreatinin untuk anak dengan menggunakan Persamaan 77 atau 78. Dalam perhitungan LPT atau berat badan (dalam kg), yang paling logis digunakan adalah estimasi berat anak yang non-obes.

Prinsip dan pertimbangan khusus yang perlu diberikan ketika menghitung klirens kreatinin anak-anak sama dengan yang dilakukan untuk orang dewasa. Kreatinin serum harus berada pada keadaan tunak dan massa otot harus cukup mendekati nilai rata-rata untuk usia dan ukuran anak tersebut.

ESTIMASI WAKTU UNTUK MENCAPAI KADAR KREATININ SERUM PADA KEADAAN TUNAK

Semua metode estimasi Cl_c yang telah dijelaskan membutuhkan konsentrasi kreatinin serum pada keadaan tunak. Ketika fungsi ginjal pasien tiba-tiba berubah, dibutuhkan waktu tertentu untuk mencapai konsentrasi kreatinin serum pada keadaan tunak yang baru. Pada situasi ini, waktu yang dibutuhkan oleh SCr untuk mencapai keadaan tunak harus dapat ditentukan. Jika nilai kreatinin serum yang meningkat digunakan pada salah satu persamaan yang telah dijelaskan, estimasi klirens kreatinin pasien akan lebih tinggi dari yang sebenarnya.

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, waktu paruh bergantung baik pada volume distribusi maupun pada klirens. Jika volume distribusi kreatinin (0,5–0,7 L/kg)^{107,108} diasumsikan konstan, waktu yang dibutuhkan untuk mencapai 90% keadaan tunak pada pasien dengan fungsi ginjal normal kurang dari 1 hari.^{107,109} Sebagai contoh, pasien dengan berat rerata 70 kg, klirens kreatinin 120 mL/menit (7,2 L/jam), dan volume distribusi kreatinin 45,5 L (0,65 L/kg) diperkirakan memiliki $t_{1/2}$ kreatinin sebesar 4,4 jam, seperti yang dihitung dengan Persamaan 32 berikut ini:

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{0,693(V)}{Cl} \\ &= \frac{0,693(45,5L)}{7,2L/jam} \\ &= 4,4 \text{ jam} \end{aligned}$$

Dalam kondisi ini, 90% keadaan tunak akan tercapai dalam waktu 15 jam (3,3 $t_{1/2}$). Namun, jika pasien ini memiliki klirens kreatinin 10 mL/menit (0,6 L/jam),

$t_{1/2}$ kreatinin akan menjadi 52,5 jam dan dibutuhkan lebih dari satu minggu untuk memastikan bahwa keadaan tunak telah tercapai. Satu pendekatan penting yang membantu para klinisi melakukan penilaian SCr dengan relatif cepat adalah dengan mengingat bahwa dengan berakumulasinya konsentrasi obat (dalam kasus ini adalah kreatinin) menuju keadaan tunak, separuh dari perubahan total akan terjadi pada waktu paruh pertama. Oleh sebab itu, dua konsentrasi kreatinin dalam serum yang diambil dengan selisih beberapa jam (8 hingga 12 jam) yang tampak mirip (tidak meningkat atau menurun secara signifikan) dan memperlihatkan fungsi ginjal yang cukup normal kemungkinan besar menunjukkan keadaan tunak. Dengan menurunnya fungsi ginjal, diperlukan interval waktu yang lebih lama secara proporsional di antara pengukuran-pengukuran kreatinin untuk memastikan bawah keadaan tunak telah tercapai.

Dalam praktik klinis, pasien adakalanya mengalami peningkatan kreatinin serum secara perlahan. Sebagai contoh, seorang pasien mungkin memiliki konsentrasi kreatinin serum dalam 4 hari berturut-turut sebagai berikut: 1; 1,2; 1,6; dan 1,8 mg/dL. Pertama-tama, harus dipahami bahwa peningkatan kreatinin serum dari hari 1 ke hari 2 mungkin disebabkan oleh kesalahan pengujian; kesalahan absolut pada kebanyakan uji kreatinin adalah $\pm 0,1$ hingga 0,2 mg/dL. Selain itu, mengingat $t_{1/2}$ kreatinin pada konsentrasi 1 – 2 mg/dL sekitar 4 hingga 8 jam, keadaan tunak tentu sudah tercapai pada hari pertama. Oleh sebab itu, meningkatnya kreatinin serum kemungkinan mencerminkan perubahan klirens kreatinin yang terjadi selama 4 hari. Isu klinis yang rumit dalam contoh ini bukan berapa nilai klirens kreatinin hari ini selama 4 hari tersebut, melainkan berapa nilai klirens kreatinin pada hari berikutnya, apa penyebabnya, dan bagaimana mencegah atau meminimalkan kerusakan ginjal yang berkelanjutan.

ESTIMASI KLIRENS KREATININ BERDASARKAN KONSENTRASI KREATININ SERUM PADA KEADAAN TIDAK TUNAK

Klirens kreatinin sulit ditentukan dengan menggunakan nilai kreatinin serum pada keadaan tidak tunak. Beberapa pendekatan telah dikemukakan.^{85,86} Penulis menggunakan Persamaan 79 untuk mengestimasi klirens kreatinin apabila keadaan tunak belum tercapai.

$$Cl_{cr} \text{ mL/menit} = \frac{\left(\text{Produksi Kreatinin dalam mg/hari} \right) - \left[\frac{(SCr_2 - SCr_1)(V_{cr})}{t} \right] (10 \text{ dL/L})}{(SCr_1)(10 \text{ dL/L})} \times \left(\frac{1000 \text{ mL/L}}{1440 \text{ menit/hari}} \right) \quad \text{[Pers. 79]}$$

Produksi kreatinin harian dalam miligram dihitung dengan mengalikan nilai produksi harian dalam mg/kg/hari yang diperoleh dari Tabel 5 dengan berat

badan pasien (dalam kg). Nilai kreatinin serum pada Persamaan 79 dinyatakan dalam satuan mg/dL; t merupakan jumlah (atau fraksi) hari antara pengukuran kreatinin serum pertama (SCr_1) dan kedua (SCr_2). Volume distribusi kreatinin (V_d) dihitung dengan mengalikan berat pasien (kg) dengan 0,65 L/kg. Persamaan 79 pada dasarnya merupakan modifikasi persamaan kesetimbangan massa dalam Persamaan 65.

$$\frac{(S)(F)(Dosis/\tau) - \frac{(C_2 - C_1)(V)}{t}}{C \text{ rerata}} = Cl$$

Pada persamaan tersebut, produksi kreatinin harian dalam miligram menggantikan kecepatan infusi obat dan nilai kreatinin serum kedua menggantikan C rerata. Kreatinin serum kedua digunakan terutama karena Persamaan 79 umumnya diaplikasikan ketika klirens kreatinin menurun (kreatinin serum meningkat). Kreatinin serum kedua menggunakan nilai yang lebih tinggi di antara kedua nilai kreatinin serum menghasilkan estimasi fungsi ginjal yang lebih rendah dan lebih konservatif. Beberapa ahli menganjurkan penggunaan proses penelusuran berulang, seperti yang ditunjukkan pada kombinasi Persamaan 28 dan 37:

$$C_2 = (C)(e^{-kt}) + \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl}(1 - e^{-kt})$$

C_2 menggambarkan SCr_2 dan C menggambarkan SCr_1 . $(S)(F)(Dosis/\tau)$ menggambarkan produksi kreatinin harian dan t menggambarkan interval waktu antara konsentrasi kreatinin serum pertama dan kedua. Cl menunjukkan klirens kreatinin dengan konstanta laju eliminasi K sama dengan Cl/V atau klirens kreatinin dibagi volume distribusi kreatinin. Seperti yang didiskusikan sebelumnya [lihat bagian Interpretasi Konsentrasi Obat dalam Plasma: Revisi Klirens pada Keadaan Tidak tunak (Penelusuran Berulang)], untuk memecahkan masalah dibutuhkan suatu penelusuran berulang, dan kesalahan yang melekat pada proses penghitungan mungkin tidak menjamin perhitungan tipe ini.

Penggunaan Persamaan 79 dapat diilustrasikan sebagai berikut: Seorang pria berusia 45 tahun dengan berat badan 70 kg memiliki konsentrasi kreatinin serum 1,0 mg/dL pada hari pertama dan konsentrasi 2,0 mg/dL 24 jam kemudian pada hari kedua. Dengan menggunakan Tabel 5, produksi harian kreatinin untuk pasien ini adalah 1.400 mg/hari (20 mg/kg/hari \times 70 kg). Volume distribusi kreatinin adalah 45,5 L (0,65 L/kg \times 70 kg) dan waktu di antara pengambilan sampel (t) adalah 1 hari. Dengan menggunakan nilai-nilai ini, Persamaan 79 mengestimasi klirens kreatinin sebesar 32,8 mL/menit.

$$Cl_e \text{ mL/menit} = \frac{\left(\begin{array}{c} \text{Produksi Kreatinin} \\ \text{dalam mg/hari} \end{array} \right) - \left[\left(\frac{(SCr_2 - SCr_1)(V_d)}{t} \right) (10 \text{ dL/L}) \right]}{(SCr_2)(10 \text{ dL/L})} \times \left(\frac{1000 \text{ mL/L}}{1440 \text{ menit/hari}} \right)$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{(1400 \text{ mg/hari}) - \left[\left(\frac{(2 \text{ mg/dL} - 1 \text{ mg/dL})(45,5 \text{ L})}{1 \text{ hari}} \right) (10 \text{ dL/L}) \right]}{(2 \text{ mg/dL})(10 \text{ dL/L})} \times \left(\frac{1000 \text{ mL/L}}{1440 \text{ menit/hari}} \right) \\
&= \frac{(1400 \text{ mg/hari}) - (455 \text{ mg/hari})}{(2 \text{ mg/L})(10)} \left(0,694 \frac{\text{mL/L}}{\text{menit/hari}} \right) \\
&= 47,25 \text{ L/hari} \left(0,694 \frac{\text{mL/L}}{\text{menit/hari}} \right) \\
&= 32,8 \text{ mL/menit}
\end{aligned}$$

Walaupun Persamaan 79 dapat digunakan untuk mengestimasi klirens kreatinin pasien ketika kreatinin serum pasien tersebut meningkat atau menurun, beberapa masalah yang berkaitan dengan pendekatan ini dan semua pendekatan lainnya mungkin muncul jika menggunakan nilai kreatinin serum pada keadaan tidak tunak. Pertama, konsentrasi kreatinin serum yang meningkat dapat menggambarkan penurunan fungsi ginjal yang berkelanjutan. Untuk mengimbangi terjadi kemungkinan ini, digunakan kreatinin kedua (SCr_2) dan bukan kreatinin rerata sebagai angka penyebut pada Persamaan 79. Selain itu, eliminasi kreatinin melalui rute bukan ginjal menjadi signifikan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal yang signifikan.¹⁰⁷ Karena 30% ekskresi kreatinin harian pasien berasal dari konsumsi makanan, produksi kreatinin harian pasien pada kondisi klinis tertentu sangat sulit diprediksi.¹⁰⁹ Kita juga perlu mempertimbangkan kemungkinan kesalahan dalam mengestimasi produksi kreatinin untuk pasien yang sakit kritis, kesalahan pengukuran kreatinin serum, dan ketidakpastian estimasi volume distribusi kreatinin. Estimasi klirens kreatinin pada pasien dengan kreatinin serum meningkat atau menurun harus dipandang sebagai prediksi terbaik dalam kondisi yang sulit. Penilaian ulang fungsi ginjal pasien tentu saja harus terus dilakukan.

EVALUASI KLIRENS KREATININ: PENGUMPULAN URINE

Akurasi klirens kreatinin yang dilaporkan bergantung pada pengumpulan urine yang lengkap dan akurat dalam waktu 12 atau 24 jam. Kesalahan dalam proses pengumpulan harus selalu dipertimbangkan. Prediksi jumlah kreatinin yang dihasilkan atau diekskresikan untuk pasien (dengan mempertimbangkan usia, gender, berat badan, dan perawakan) harus dibandingkan dengan jumlah kreatinin sesungguhnya yang dikumpulkan dalam sampel urine. Pada keadaan tunak, laju masuk (produksi kreatinin) sama dengan laju keluar (ekskresi kreatinin). Jika jumlah yang dikumpulkan sangat berbeda dari produksi yang diprediksikan untuk pasien, klirens kreatinin yang dilaporkan cenderung tidak akurat. Usia, gender, dan massa otot pasien harus dipertimbangkan ketika mengestimasi jumlah kreatinin yang diproduksi. Bertambahnya usia dan berkurangnya massa otot akan mengurangi jumlah produksi kreatinin yang diharapkan (lihat Tabel 5).

Waktu Pengumpulan Total	24 jam
Volume Urine	1200 mL
Konsentrasi Kreatinin Urine	42 mg/dL
Kreatinin Serum	1,5 mg/dL
Klirens Kreatinin	23 mL/menit (tidak dikoreksi) 30 mL/menit (dikoreksi)

Prinsip ini akan diilustrasikan menggunakan contoh berikut. Data berikut dilaporkan untuk seorang pria berusia 55 tahun dengan berat badan 50 kg. Urine pria ini telah dikumpulkan selama 24 jam untuk menentukan Cl_{cr} .

Klirens kreatinin sebesar 23 mL/menit (tidak dikoreksi) menunjukkan klirens kreatinin pasien yang dihitung dari pengumpulan urine. Klirens kreatinin sebesar 30 mL/menit (dikoreksi) menunjukkan klirens kreatinin yang dimiliki pasien jika pasien mempunyai berat badan 70 kg atau luas permukaan tubuh 1,73 m². Nilai yang "dikoreksi" ini sangat berguna untuk mengestimasi fungsi ginjal jika pasien berukuran jauh lebih kecil atau jauh lebih besar daripada rata-rata pasien yang memiliki berat 70 kg dan luas permukaan tubuh 1,73 m².

Klirens kreatinin (Cl_{cr}) yang tidak dikoreksi dihitung menggunakan persamaan berikut ini:

$$Cl_{cr} = \frac{(U)(V)}{P} \quad \text{[Pers. 80]}$$

U adalah konsentrasi kreatinin urine dalam mg/dL, V merupakan volume urine per waktu pengumpulan dalam mL/menit, dan P merupakan konsentrasi kreatinin plasma dalam mg/dL. Persamaan 80 memberikan nilai Cl_{cr} dalam satuan mL/menit.

$$\begin{aligned} Cl_{cr} &= \frac{(U)(V)}{P} \\ &= \frac{(42 \text{ mg/dL})(1200 \text{ mL}/1440 \text{ menit})}{1,5 \text{ mg/dL}} \\ &= 23 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Komputer laboratorium dapat menunjukkan penghitungan klirens kreatinin yang tidak dikoreksi dan yang dikoreksi. Dengan melakukan perhitungan tersebut, yang kita periksa adalah kemampuan matematik komputer dan bukan validitas pengumpulan urine.

Untuk menentukan apakah pengumpulan yang dilakukan sudah lengkap, jumlah kreatinin total yang dikumpulkan selama 24 jam harus dihitung.

Karena pasien memiliki berat badan 50 kg, produksi kreatinin nyata per hari dapat dihitung menggunakan data pengumpulan urine dan faktor konversi yang tepat sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \text{Laju Nyata} & & \text{Jumlah Kreatinin yang} \\
 \text{Produksi Kreatinin} & = \frac{\text{Diekstraksi per Hari dalam mg}}{\text{Berat Pasien dalam kg}} = \frac{(U)(V)}{\text{Berat Pasien dalam kg}} \quad [\text{Pers. 81}] \\
 \text{mg/kg/hari} & & \\
 & = \frac{(42 \text{ mg/dL})(1200 \text{ mL/hari})(1 \text{ dL}/100 \text{ mL})}{50 \text{ kg}} \\
 & = 10,08 \text{ mg/kg/hari}
 \end{aligned}$$

Laju nyata produksi kreatinin nyata sebesar 10 mg/kg/hari jauh lebih rendah dari laju produksi normal, yaitu 19 mg/kg/hari, seperti yang diestimasi dari Tabel 5 untuk seorang pasien pria berusia 55 tahun. Oleh sebab itu, satu kemungkinan yang dapat terjadi adalah pengumpulan urine yang dilakukan tidak lengkap, dan nilai klirens kreatinin yang dilaporkan jauh lebih rendah dari Cl_{cr} pasien sebenarnya. Akan tetapi, jika pasien memiliki massa otot yang lebih kecil dari massa otot rata-rata, pengumpulan urine dapat dianggap adekuat dan klirens kreatinin yang dilaporkan sebesar 23 mL/menit merupakan estimasi terbaik untuk fungsi ginjal pasien. Dalam praktik klinis, komposisi tubuh pasien juga harus dievaluasi. Pasien yang memiliki massa otot kurang dari rata-rata umumnya tampak kurus atau sangat kurus dan/atau secara fisik tidak aktif dalam jangka waktu yang cukup lama (misalnya pasien tirah baring karena menderita penyakit kronik atau cedera tulang belakang). Kesimpulan bahwa urine yang dikumpulkan selama 24 jam merupakan urine lengkap bergantung pada penilaian perawakan fisik pasien.

Cara lain untuk mengevaluasi pengumpulan urine 24 jam adalah dengan membandingkan Cl_{cr} yang dihitung dengan persamaan Cockcroft dan Gault, Persamaan 70, dengan klirens kreatinin yang tidak dikoreksi dari hasil pengumpulan urine 24 jam.

$$\begin{aligned}
 Cl_{cr} \text{ untuk Pria (mL/menit)} & = \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat})}{(72)(SCr_{ss})} \\
 & = \frac{(140 - 55)(50)}{(72)(1,5 \text{ mg/dL})} \\
 & = 39,4 \text{ mL/menit}
 \end{aligned}$$

Pada kasus ini, Persamaan 70 menghitung Cl_{cr} sekitar 40 mL/menit, sedangkan pengumpulan urine 24 jam bernilai 23 mL/menit. Tentu saja tidak mungkin keduanya benar. Karena Persamaan 70 dan pengumpulan urine 24 jam menggunakan SCr sebesar 1,5 mg/dL, selisih keduanya tentu adalah laju produksi kreatinin. Persamaan 70 mengasumsikan bahwa produksi kreatinin rata-rata pada pria berusia 55 tahun sekitar 19 mg/kg/hari (lihat Tabel 5). Ini cukup kontras dengan kreatinin pada pengumpulan urine 24 jam, yang menyatakan laju produksi sebesar 10 mg/kg/hari. Manakah yang tepat? Seperti yang dikatakan sebelumnya, jika pasien memiliki massa otot yang terlalu kecil untuk ukuran tubuh, usia, dan gender mereka, dapat disimpulkan bahwa Persamaan 70 akan menghasilkan pre-

diksi laju produksi kreatinin dan klirens kreatinin yang lebih tinggi dari nilai yang sebenarnya. Jika memang ini yang terjadi, pengumpulan urine 24 jam merupakan estimasi yang paling masuk akal untuk klirens kreatinin pasien. Akan tetapi, jika pasien terlihat memiliki massa otot normal (misalnya pasien memiliki perawakan fisik yang lazim untuk pria berusia 55 tahun), dapat disimpulkan bahwa pengumpulan urine 24 jam tidak adekuat dan memberikan estimasi laju produksi kreatinin dan juga klirens kreatinin yang lebih rendah dari nilai yang sebenarnya. Jika hal ini yang terjadi, klirens kreatinin sebesar 40 mL/menit berdasarkan Persamaan 70 dapat dianggap sebagai estimasi yang lebih baik untuk fungsi ginjal pasien. Dalam menentukan fungsi ginjal, baik dengan menggunakan persamaan maupun dengan metode pengumpulan urine, hasil yang diperoleh harus selalu dievaluasi terhadap massa otot pasien.

ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS

Metode lain untuk mengestimasi fungsi ginjal adalah menggunakan persamaan yang dikembangkan dari Studi Modifikasi Diet pada Penyakit Ginjal (MDPG) atau persamaan MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

$$\text{eGFR (mL/menit/1,73 m}^2\text{)} = 170 \times (\text{SCr})^{-0,999} \times (\text{Usia})^{-0,176} \\ \times [0,762 \text{ jika Wanita}] \times [1,18 \text{ jika Ras Hitam}] \times (\text{BUN})^{-0,17} \times (\text{Alb})^{+0,318} \quad [\text{Pers. 82}]$$

eGFR adalah estimasi laju filtrasi glomerulus (*estimating glomerular filtration rate*). SCr diukur dalam mg/dL, usia dalam tahun, BUN dalam mg/dL, dan albumin dalam g/dL.

Persamaan MDPG/MDRD terbukti dapat mengestimasi fungsi ginjal dan laju filtrasi glomerulus (eGFR) pada pasien dengan GFR < 60 mL/menit dengan presisi yang lebih baik dan bias yang lebih kecil daripada Persamaan Cockcroft dan Gault (Persamaan 70 dan 71).¹¹⁰

Walaupun Persamaan MDPG merupakan metode yang direkomendasikan untuk memonitor pasien dengan fungsi ginjal yang menurun, hingga sekarang, MDPG belum menunjukkan kelebihannya dari Persamaan Cockcroft dan Gault dalam hal pendosisan obat yang dieliminasi melalui ginjal. Karena sudah banyak bukti dan pengalaman menggunakan Cockcroft dan Gault, MDPG sebaiknya tidak digunakan untuk pendosisan obat sebelum dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendokumentasi akurasi MDPG dalam menyesuaikan dosis obat-obat yang dieliminasi melalui ginjal.^{111,112} Ini merupakan hal yang penting mengingat banyak rumah sakit dan sistem kesehatan secara otomatis menghitung dan menampilkan estimasi fungsi ginjal dan standar yang ada adalah melaporkan eGFR yang dihitung menggunakan Persamaan MDPG atau sejumlah kecil menggunakan versi modifikasi (lihat Pers. 83).

Karena banyak pasien, atau bahkan semua pasien, tidak memiliki nilai serum albumin, banyak sistem kesehatan menggunakan versi modifikasi MDPG yang lebih singkat:

$$eGFR (\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{m}^2) = 175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{Usia})^{-0,203} \quad [\text{Pers. 83}]$$

$$\times (0,742 \text{ jika Wanita}) \times (1,21 \text{ jika Ras Hitam})$$

Walaupun Persamaan 83 dapat diaplikasikan pada kebanyakan pasien, persamaan ini tidak memiliki presisi yang sama dengan persamaan yang lebih panjang. Perlu dicatat bahwa Persamaan 83 disesuaikan untuk pengujian kreatinin serum yang dapat dilacak dengan metode pengenceran isotop dengan menggunakan metode rujukan spektrometri massa.¹¹³ Pengujian baru ini melaporkan SCr yang bernilai sekitar 10% lebih rendah jika SCr berada dalam kisaran 1 mg/L. Uniknya, walaupun Persamaan 83 telah disesuaikan untuk pengujian SCr yang baru, hingga saat ini, belum ada rekomendasi untuk melakukan penyesuaian semacam ini untuk Persamaan Cockcroft dan Gault (Persamaan 70 dan 71) atau Persamaan Schwartz (Persamaan 76).

Ketika mengestimasi fungsi ginjal untuk menentukan dosis obat-obat yang dieliminasi melalui ginjal, banyak klinisi mengestimasi fungsi ginjal pasien dengan menggunakan persamaan Cockcroft dan Gault dan persamaan MDPG, lalu membandingkan kedua persamaan tersebut. Pada kebanyakan kasus, kedua estimasi tersebut akan memberikan hasil yang mirip, jika dilakukan penyesuaian Persamaan MDPG, dalam mL/menit/1,73 m², untuk ukuran pasien dengan menggunakan metode yang mirip dengan yang digunakan untuk pasien pediatrik, yaitu rasio luas permukaan tubuh (LPT):

$$\frac{eGFR \text{ untuk Pasien}}{\text{mL}/\text{menit}} = \frac{eGFR}{\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{m}^2} \left(\frac{\text{LPT}}{1,73\text{m}^2} \right) \quad [\text{Pers. 84}]$$

atau rasio berat/70 kg dengan pangkat 0,7

$$\frac{eGFR \text{ untuk Pasien}}{\text{mL}/\text{menit}} = \frac{eGFR}{\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{m}^2} \left(\frac{\text{Berat dalam kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{0,7} \quad [\text{Pers. 85}]$$

Pada beberapa kasus, walaupun fungsi ginjal telah disesuaikan untuk ukuran pasien, perbedaan estimasi fungsi ginjal bisa saja signifikan. Sebagai contoh, seorang pria kulit hitam berusia 76 tahun yang memiliki berat badan 52,3 kg, SCr 1 mg/dL, BUN 12 mg/dL, dan albumin 2,1 g/dL akan memiliki estimasi fungsi ginjal sebagai berikut.

Dengan menggunakan Persamaan 70, Cockcroft dan Gault:

$$\begin{aligned} Cl_c \text{ untuk Pria (mL}/\text{menit}) &= \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat})}{72 \times \text{SCr}_{ss}} \\ &= \frac{(140 - 76)(52,3)}{72 \times 1} \\ &= 46,5 \text{ mL}/\text{menit} \end{aligned}$$

Dengan menggunakan Persamaan 82, MDPG:

$$\begin{aligned} \text{eGFR (mL/menit/1,73 m}^2) &= 170 \times (\text{SCr})^{-0,999} \times (\text{Usia})^{-0,176} \\ &\times [0,762 \text{ jika Wanita}] \times [1,18 \text{ jika Ras Hitam}] \times (\text{BUN})^{-0,17} \times (\text{Alb})^{+0,318} \end{aligned}$$

dan nilai "0,762 jika wanita" diganti dengan nilai 1:

$$\begin{aligned} &= 170 \times (1)^{-0,999} \times (76)^{-0,176} \times 1 \\ &\times (1,18 \text{ jika Ras Hitam}) \times (12)^{-0,17} \times (2,1)^{+0,318} \\ &= 77,7 \text{ mL/menit/1,73 m}^2 \end{aligned}$$

Dan dengan menyesuaikan ukuran pasien menggunakan Persamaan 85:

$$\begin{aligned} \frac{\text{eGFR untuk Pasien}}{\text{mL/menit}} &= \frac{\text{eGFR}}{\text{mL/menit/1,73m}^2} \left(\frac{\text{Berat dalam kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{0,7} \\ &= \frac{77,7}{\text{mL/menit/1,73m}^2} \left(\frac{52,3 \text{ kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{0,7} \\ &= \frac{77,7}{\text{mL/menit/1,73m}^2} (0,815) \\ &= 63,3 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Menggunakan Persamaan 83, versi MDPG yang lebih singkat:

$$\begin{aligned} \text{eGFR (mL/menit/1,73m}^2) &= 175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{Usia})^{-0,203} \\ &\times [0,742 \text{ jika Wanita}] \times [1,21 \text{ jika Ras Hitam}] \end{aligned}$$

Juga dengan mensubstitusi 1 pada "0,742 jika wanita":

$$\begin{aligned} &= 175 \times (1)^{-1,154} \times (76)^{-0,203} \times 1 \\ &\times [1,21 \text{ jika Ras Hitam}] \\ &= 87,9 \text{ mL/menit/1,73m}^2 \end{aligned}$$

Sekali lagi, disesuaikan untuk ukuran pasien menggunakan Persamaan 85:

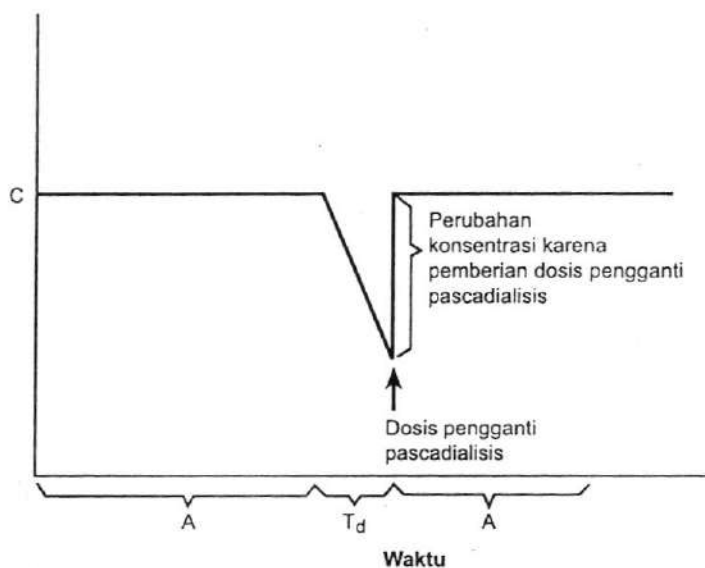
$$\begin{aligned} \frac{\text{eGFR untuk Pasien}}{\text{mL/menit}} &= \frac{\text{eGFR}}{\text{mL/menit/1,73m}^2} \left(\frac{\text{Berat dalam kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{0,7} \\ &= \frac{87,9}{\text{mL/menit/1,73m}^2} \left(\frac{52,3 \text{ kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{0,7} \\ &= \frac{87,9}{\text{mL/menit/1,73m}^2} (0,815) \\ &= 71,6 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Kesalahan yang paling sering terjadi dalam membandingkan Cockcroft dan Gault dengan MDPG adalah tidak menyesuaikan untuk ukuran pasien, yaitu mL/menit versus mL/menit/ $1,73 \text{ m}^2$. Akan tetapi, pada contoh ini, walaupun penyesuaian untuk ukuran pasien telah dilakukan, estimasi fungsi ginjal cukup berbeda bergantung pada persamaan yang digunakan; dan hasil yang diperoleh dari Persamaan MDPG akan tampak jauh lebih tinggi dari yang diperkirakan untuk seorang pria dengan berat 52,3 kg dan berusia 76 tahun. Meskipun tidak umum, contoh ini mengilustrasikan pentingnya memeriksa fungsi ginjal pasien dengan Cockcroft dan Gault, bahkan jika komputer laboratorium mengindikasikan eGFR > 60 mL/menit. Sekali lagi, hingga diketahui informasi spesifik mengenai manfaat MDPG (baik versi singkat maupun panjang), sangat direkomendasikan menggunakan metode Cockcroft dan Gault, Persamaan 70 dan 71, untuk dewasa atau Swartz, Persamaan 76 untuk pediatrik dalam menghitung regimen pendosisan obat-obat yang dieliminasi melalui ginjal.

Dialisis Obat

PEMODELAN FARMAKOKINETIK: HEMODIALISIS

Model farmakokinetik untuk obat-obat yang diberikan pada pasien-pasien yang menjalani hemodialisis intermiten umumnya mengikuti salah satu dari dua pola berikut. Pada Gambar 33, dosis obat pemeliharaan menghasilkan konsentrasi-konsentrasi plasma yang relatif konstan antar-periode dialisis. Konsentrasi obat dalam plasma ini menunjukkan kondisi keadaan tunak dan sangat sedikit fluktuasi konsentrasi obat antar-dosis. Pola ini terjadi jika obat masuk secara kontinu (IV atau oral lepas-berkelanjutan) atau interval pendosisan jauh lebih pendek daripada waktu paruh obat ($\tau < \frac{1}{2} t_{1/2}$). Penurunan konsentrasi obat yang cepat berhubungan dengan periode hemodialisis ketika obat dikeluarkan dengan cepat, dan kembalinya konsentrasi obat dalam plasma ke keadaan tunak dengan



GAMBAR 33 Kurva konsentrasi plasma antar-periode dialisis. Gambar ini menunjukkan kurva konsentrasi plasma untuk pasien yang mendapatkan dosis pemeliharaan suatu obat di antara periode-periode dialisis pada interval yang menghasilkan sedikit fluktuasi konsentrasi plasma. Interval pendosisan selama periode antardialisis (A) berubah-ubah, tetapi harus kurang dari waktu paruh obat. Selama periode antardialisis (T_d), obat hilang dengan cepat melalui prosedur dialisis. Peningkatan konsentrasi obat dalam plasma selanjutnya disebabkan oleh pemberian dosis pengganti pascadialisis. Model ini mengasumsikan bahwa sejumlah besar obat dikeluarkan selama dialisis dan tidak mencakup fase distribusi setelah pemberian dosis pengganti pascadialisis.

cepat merefleksikan pemberian dosis pengganti pascadialisis. Pola ini dapat ditunjukkan oleh persamaan-persamaan berikut ini:

$$Cl_{pat} = Cl_m + Cl_r \quad \text{[Pers. 86]}$$

$$Css_{rerata} = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{Cl_{pat}} \quad \text{[Pers. 87]}$$

$$Dosis = \frac{(Css_{rerata})(Cl_{pat})(\tau)}{(S)(F)} \quad \text{[Pers. 88]}$$

Pada persamaan, Cl_{pat} adalah klirens obat pasien selama periode nondialisis dan merupakan penjumlahan klirens metabolik pasien (Cl_m) dan setiap residu klirens ginjal (Cl_r). S adalah bentuk garam dan F adalah bioavailabilitas (ketersediaan) obat. τ adalah interval dosis. Persamaan 87 dapat digunakan untuk memprediksi konsentrasi plasma rerata keadaan tunak; Persamaan 88 bisa digunakan untuk menghitung dosis pemeliharaan berdasarkan estimasi Cl_{pat} dan Css_{rerata} yang diinginkan. Selain dosis pemeliharaan, pasien juga mungkin membutuhkan dosis tambahan setelah dialisis untuk menggantikan kehilangan obat selama periode dialisis.

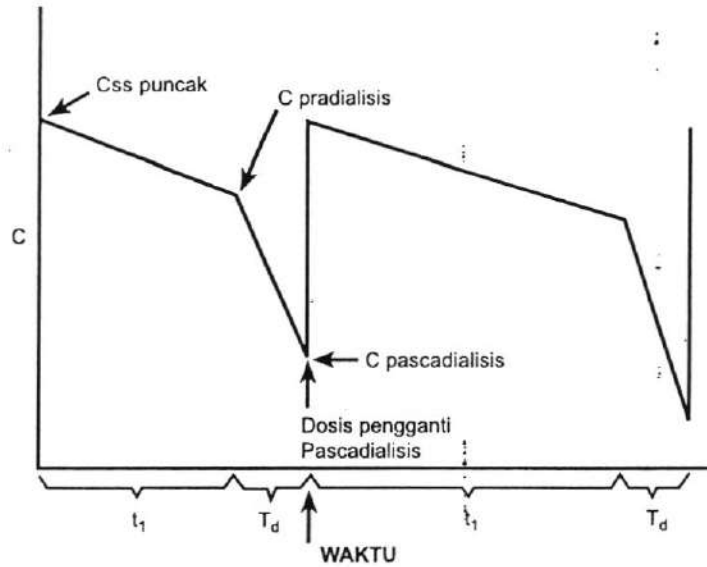
$$\text{Dosis Pengganti Pascadialisis} = \left[\begin{array}{l} \text{Jumlah Obat dalam} \\ \text{Tubuh Sebelum Dialisis} \end{array} \right] \left[\begin{array}{l} \text{Fraksi Obat yang Hilang} \\ \text{Selama Dialisis} \end{array} \right]$$

$$\text{Dosis Pengganti Pascadialisis} = (V)(Css_{rerata}) \left(1 - e^{-\left(\frac{Cl_{pat} + Cl_{dial}}{V} \right) T_d} \right) \quad \text{[Pers. 89]}$$

$$\text{Dosis Pengganti Pascadialisis} = (V)(Css_{rerata})(1 - e^{-K_{dial} T_d}) \quad \text{[Pers. 90]}$$

Pada kedua persamaan itu, $(V)(Css_{rerata})$ adalah jumlah obat dalam tubuh pada permulaan dialisis. Konstanta laju eliminasi selama dialisis (K_{dial}) menunjukkan jumlah klirens pasien dan klirens dialisis dibagi volume distribusi $[(Cl_{pat} + Cl_{dial})/V]$. T_d adalah durasi dialisis. Jika dosis pemeliharaan pasien diberikan dalam dosis terbagi per hari atau satu kali sehari, dosis pasien akan dihitung menggunakan Persamaan 88 pada hari tanpa dialisis. Pada hari dialisis, selain dosis pemeliharaan, pasien akan menerima sebuah dosis pengganti pascadialisis yang dihitung dengan Persamaan 89 atau 90.

Model farmakokinetik kedua untuk pendosisan obat pada pasien yang menjalani hemodialisis digambarkan dalam Gambar 34. Dalam model ini, sebuah dosis tunggal diberikan pada akhir tiap periode dialisis. Sejumlah besar obat hilang di antara periode-periode dialisis dan banyak lagi yang hilang selama dialisis.



GAMBAR 34 Profil plasma untuk obat yang diberikan hanya pada periode pascadialisis untuk pasien yang menjalani hemodialisis intermiten. Periode antardialisis (t_1) menunjukkan waktu dari konsentrasi puncak keadaan tunak hingga awal dialisis dan periode ini dapat bervariasi sesuai dengan jumlah hari di antara masing-masing periode hemodialisis. Periode intradialisis digambarkan oleh T_d . Dosis pascadialisis menunjukkan jumlah obat yang hilang dari tubuh, yang disebabkan oleh klirens pasien selama periode antardialisis dan klirens dialisis selama periode intradialisis.

Dalam model ini, dosis yang diberikan pada akhir dialisis menggantikan semua obat yang hilang oleh klirens pasien sendiri dan juga oleh klirens dialisis, dan mengembalikan kadar obat pada konsentrasi “puncak” yang ditargetkan. Dosis pengganti ini dapat dihitung menggunakan persamaan 91 atau 92:

$$\text{DosisPengganti Pascadialisis} = (V)(C_{ss} \text{ puncak}) \left(1 - \left[\left(e^{-\left(\frac{Cl_{pat}}{V}\right)(t_1)} \right) \left(e^{-\left(\frac{Cl_{pat} + Cl_{dial}}{V}\right)(T_d)} \right) \right] \right) \quad \text{[Pers. 91]}$$

$$\text{DosisPengganti Pascadialisis} = (V)(C_{ss} \text{ puncak}) \left(1 - \left[\left(e^{-K_{pat}(t_1)} \right) \left(e^{-K_{dial}(T_d)} \right) \right] \right) \quad \text{[Pers. 92]}$$

t_1 adalah periode antardialisis atau periode dari konsentrasi puncak sampai awal dialisis dan T_d adalah periode dialisis atau interval waktu dari awal hingga akhir prosedur dialisis. K_{pat} adalah konstanta laju eliminasi selama periode antardialisis ketika obat hilang oleh Cl_{pat} saja; K_{dial} adalah konstanta laju eliminasi selama periode dialisis ketika obat hilang oleh Cl_{pat} dan Cl_{dial} .

Dalam beberapa kasus, konsentrasi obat akan lebih tepat bila dihitung pada awal dan akhir periode dialisis. Hal ini bisa dilakukan dengan menggunakan Persamaan 93 dan 94.

$$\text{Konsentrasi Pradialisis} = (C_{ss} \text{ puncak}) \left(e^{-\left(\frac{Cl_{cr}}{V}\right) (t_1)} \right) \quad [\text{Pers. 93}]$$

$$\text{Konsentrasi Pascadialisis} = \left(\text{Konsentrasi Pradialisis} \right) \left(e^{-\left(\frac{Cl_{cr} + Cl_{dia}}{V}\right) (t_2)} \right) \quad [\text{Pers. 94}]$$

Persamaan-persamaan ini digunakan apabila ada konsentrasi puncak dan/atau palung yang ditargetkan secara spesifik atau apabila penurunan konsentrasi plasma sesaat menyebabkan kegagalan terapi, seperti pada obat antikonvulsan atau antiaritmia. Sesuai dengan tujuan terapeutik, konsentrasi obat tertentu bisa jadi penting atau kurang penting. Sebagai contoh, untuk antibiotik aminoglikosida, konsentrasi pradialisis dan bukan pascadialisis harus dipertimbangkan sebagai "palung" dalam menilai risiko toksisitas aminoglikosida. Hal ini karena pola penurunan konsentrasi lebih cepat selama periode intradialisis sehingga konsentrasi "palung" aminoglikosida pascadialisis bersifat sesaat dan tidak bisa diterjemahkan sebagai pemajanan obat dan risiko toksisitas (lihat Gambar 34). Mengingat interval antar-dialisis biasanya sekitar 48 jam, aminoglikosida tidak mungkin diberikan pada pasien dialisis dengan regimen dosis yang akan mencapai konsentrasi puncak dan palung yang biasa ditargetkan. Untuk pasien ini, konsentrasi puncak dan palung sebelum dialisis yang lazim untuk gentamisin/tobramisin pada keadaan tunak kira-kira 5 dan 2 mg/L. Oleh sebab itu, risiko toksisitas aminoglikosida kemungkinan lebih besar pada pasien dialisis.

ESTIMASI KEMAMPUAN OBAT TERDIALISIS

Untuk menghitung kebutuhan dosis pasien yang menjalani hemodialisis intermiten, klirens dialisis harus diketahui. Meskipun tersedia sejumlah referensi umum^{87, 88, 114-120} informasi obat yang spesifik sering kali sulit ditemukan, terutama untuk obat yang sulit didialisis. Untuk menentukan kemampuan sebuah obat terdialisis, volume distribusi nyata, ikatan protein plasma, klirens pasien, dan waktu paruh obat harus diperhitungkan sebagai berikut:

1. Bagilah volume distribusi dengan f_u atau fraksi bebas biasa untuk menghitung volume distribusi nyata obat tidak terikat. Hanya obat tidak terikat yang dapat melewati membran dialisis dan obat akan terdialisis dalam volume distribusi obat tidak terikat. Jika volume distribusi obat tidak terikat melebihi 3,5 L/kg atau kira-kira 250 L/70 kg, obat yang akan dihilangkan oleh dialisis tidak mungkin signifikan.

$$\text{Volume Distribusi Obat Tidak Terikat} = \frac{V}{f_u} \quad [\text{Pers. 95}]$$

2. Estimasi klirens pasien ($Cl_m + \text{residu } Cl$). Jika nilai klirens pasien $> 10 \text{ mL/ menit/kg}$ atau $700 \text{ mL/menit/70 kg}$, hemodialisis tidak mungkin akan memperbesar proses eliminasi obat intrinsik yang dimiliki pasien secara signifikan. Hal ini karena kebanyakan obat memiliki klirens hemodialisis kurang dari 150 mL/menit .
3. Jika interval pendosisan yang lazim jauh lebih besar dari $t_{1/2}$ obat pada pasien gagal ginjal tahap akhir, hemodialisis tidak mungkin akan mengubah regimen dosis secara signifikan. Kuncinya di sini adalah mengatur jadwal pemberian obat segera setelah dialisis dan bukan sesaat sebelum dialisis. Jadi, walaupun obat dapat didialisis, sangat sedikit obat yang tersisa untuk dihilangkan oleh dialisis.
4. Obat-obat dengan berat molekul rendah cenderung dihilangkan secara signifikan oleh dialisis. Obat-obat dengan berat molekul $> 1000 \text{ Dalton (Da)}$ umumnya tidak dihilangkan oleh hemodialisis fluks-rendah (hemodialisis yang memiliki kecenderungan kecil untuk berubah secara terus-menerus). Hemodialisis fluks-tinggi (hemodialisis yang memiliki kecenderungan besar untuk berubah secara terus-menerus) dapat menghilangkan molekul-molekul dengan berat molekul $> 1000 \text{ Da}$ (lihat bagian Hemodialisis Fluks-Rendah versus Fluks-Tinggi).

Bagi hampir semua obat, jika salah satu kriteria tersebut terpenuhi, obat tersebut tidak mungkin akan dihilangkan secara signifikan oleh hemodialisis. Namun, jika sebuah obat memiliki volume tidak terikat $< 3,5 \text{ L/kg}$, klirens $< 10 \text{ mL/menit/kg}$, τ yang tidak jauh lebih besar dari $t_{1/2}$ obat, dan berat molekul $< 1000 \text{ Da}$ jika memiliki fluks-rendah atau $< 5000 \text{ Da}$ jika memiliki fluks-tinggi, hemodialisis mungkin akan, tetapi tidak selalu, secara signifikan mengubah pola eliminasi obat. Dalam kasus-kasus seperti ini, bacalah literatur untuk mengetahui apakah obat secara signifikan dihilangkan lewat hemodialisis. Jika Cl_{dial} memperbesar klirens pasien secara signifikan, penggantian obat setelah hemodialisis mungkin diperlukan.

Sebagai pemeriksaan tambahan, waktu paruh obat selama periode dialisis dapat dihitung menggunakan persamaan berikut ini:

$$t_{1/2} \text{ selama Hemodialisis} = \frac{(0,693)(V)}{(Cl_{\text{pat}} + Cl_{\text{dial}})} \quad [\text{Pers. 96}]$$

Jika $t_{1/2}$ selama hemodialisis jauh lebih besar dari durasi dialisis, sangat sedikit obat akan dihilangkan pada setiap periode dialisis.

Walaupun teknik-teknik yang telah diuraikan dapat digunakan untuk mengestimasi kemampuan obat-obat terdialisis dan tentunya juga dapat mengestimasi model perilaku farmakokinetik selama dialisis, sejumlah keterbatasan mungkin akan dijumpai. Aktivitas dan kemampuan terdialisis metabolit dari kebanyakan obat relatif tidak banyak diketahui. Selain itu, panduan-panduan ini harus digunakan secara hati-hati dalam situasi overdosis akut karena kejenuhan ikatan plasma dan jaringan serta kemungkinan perubahan jalur eliminasi dapat terjadi

apabila konsentrasi obat sangat tinggi. Perbedaan yang besar pada alat dialisis yang dipakai, tipe membran plasma yang digunakan dalam dialisis, dan durasi dialisis dapat menghasilkan data yang tidak dapat diaplikasikan untuk semua situasi dialisis.¹²¹

Meskipun idealnya data diperoleh dari alat dialisis spesifik yang digunakan oleh pasien yang diperiksa, hal ini sering kali tidak dapat dilakukan. Sebaliknya, kita harus mengandalkan data di dalam literatur untuk mengestimasi jumlah rata-rata obat yang kemungkinan dikeluarkan selama hemodialisis pasien.

Prosedur-prosedur dialisis yang ada juga memiliki durasi dan efektivitas yang beragam, tetapi kebanyakan pasien menjalani hemodialisis tiga kali seminggu dan masing-masing dialisis berkisar 3 sampai 4 jam. Durasi dialisis biasanya dapat ditemukan pada kartu catatan hemodialisis pasien dan harus diperiksa untuk memastikan bahwa rencana awal dialisis telah diselesaikan dengan baik. Pada beberapa kasus, karena hipotensi, akses vena sulit, atau tidak berfungsinya peralatan, dialisis tidak selesai sesuai dengan yang direncanakan, baik dalam hal durasi dialisis maupun kemampuan mempertahankan aliran darah pasien melewati ginjal buatan (membran dialisis) selama periode dialisis. Sebagaimana dinyatakan sebelumnya, durasi dialisis biasa adalah 3 jam dan darah biasanya mengalir melalui ginjal buatan sebanyak 200 sampai 350 mL/menit. Jika parameter dialisis yang umum tidak terpenuhi, obat yang hilang selama dialisis mungkin lebih rendah dari yang diperkirakan.

Ketidakpastian dan masalah-masalah yang mungkin muncul pada prediksi kadar obat selama hemodialisis menunjukkan bahwa konsentrasi obat dalam plasma sebaiknya mengarahkan pendekatan terapi jika memungkinkan. Ketika ingin mengambil sampel plasma, harus dihindari mengambil sampel pada fase distribusi dari pemberian obat IV dan periode sementara ketidakseimbangan antara plasma dan kompartemen jaringan yang berkaitan dengan proses hemodialisis. Ketidakseimbangan antara plasma dan jaringan terjadi dengan tingkat yang berbeda-beda pada kebanyakan obat karena ketika obat dihilangkan dari plasma selama dialisis, obat dalam jaringan membutuhkan waktu tambahan untuk membentuk kesetimbangan kembali dengan konsentrasi plasma yang menurun. Meskipun waktu yang dibutuhkan untuk membangun kembali kesetimbangan antara jaringan dan plasma tidak terdokumentasi pada kebanyakan obat, sepertinya masuk akal jika menunggu paling tidak 60 menit setelah akhir hemodialisis jika sampel plasma pascodialisis ingin diambil.

HEMODIALISIS FLUKS-RENDAH VERSUS FLUKS-TINGGI

Hemodialisis fluks-tinggi atau efisiensi tinggi mengacu pada proses dialisis yang menggunakan sebuah membran dialisis yang memiliki pori-pori lebih besar yang dapat dilalui pelarut (air) dan solut atau zat terlarut (elektrolit-elektrolit, obat-obat, dan sebagainya).^{87,88} Karena memiliki ukuran pori-pori yang lebih besar, hemodialisis fluks-tinggi lebih efisien dalam menghilangkan senyawa-senyawa yang lebih kecil dan juga dapat mengeluarkan senyawa-senyawa lebih besar yang tidak bisa dihilangkan menggunakan hemodialisis fluks-rendah. Dialisis fluks-tinggi lebih efisien dibandingkan dialisis fluks-rendah sehingga teknik-teknik

yang digunakan untuk mengestimasi kemampuan terdialisis yang telah dijelaskan sebelumnya kurang dapat diandalkan sebagai prediktor, tetapi bukan tidak valid. Untuk mengilustrasikan hal ini, vankomisin dengan berat molekul yang besar (berkisar 1.450 Da) relatif tidak terpengaruh oleh hemodialisis fluks-rendah. Hal ini karena ukuran pori-pori membran hemodialisis fluks-rendah hanya dapat dilalui oleh senyawa-senyawa dengan berat molekul kurang dari 1000 Da dan memiliki kemampuan yang terbatas untuk menghilangkan obat-obat dengan berat molekul 500-1000 Da. Akan tetapi, ketika membran dialisis fluks-tinggi digunakan, ukuran pori-porinya yang besar memungkinkan senyawa-senyawa yang lebih besar dari 1000 Da lewat dan dieliminasi. Akibatnya, pada hemodialisis fluks-tinggi yang berjalan selama 3 jam, terjadi penurunan konsentrasi obat vankomisin yang cepat dan diikuti oleh kembalinya konsentrasi pascodialisis yang mengindikasikan bahwa kira-kira 17% vankomisin yang disimpan di dalam tubuh dikeluarkan.¹²¹⁻¹²⁴

Untuk beberapa senyawa yang dieliminasi dalam jumlah besar selama dialisis fluks-rendah, lebih banyak obat akan tereliminasi pada hemodialisis fluks-tinggi. Namun, perbedaan eliminasi tersebut biasanya hanya satu tingkat dan jarang yang signifikan seperti pada vankomisin.

TERAPI SULIH RENAL KONTINU (TSRK)

Terapi sulih renal kontinu atau TSRK (*Continuous Renal Replacement Therapy*, CRRT) menggunakan proses ultrafiltrasi dengan sebuah membran berpori besar yang mirip dengan membran yang digunakan dalam hemodialisis fluks-tinggi untuk menyaring solut dan air bebas, termasuk obat yang tidak terikat. Kecepatan filtrasi plasma umumnya 1 L/jam, tetapi dapat pula berkisar antara 0,5 dan 2 L/jam. Tentu saja, pasien tidak bisa menoleransi kecepatan pengeluaran cairan seperti ini kecuali jika sebagian besar cairan yang dihilangkan digantikan secara kontinu. Dialisis kadangkala ditambahkan pada proses ultrafiltrasi, yang bisa meningkatkan eliminasi solut dan obat melalui proses difusi pasif. Total output (keluaran) TSRK (ultrafiltrasi + dialisis) biasanya berkisar 1 sampai 2 L/jam. Kelebihan TSRK adalah terapi ini secara hemodinamis lebih dapat diterima dibandingkan hemodialisis dan digunakan pada pasien kritis yang tidak dapat menjalani hemodialisis intermiten, yang umumnya disebabkan oleh hipotensi.^{87,88,125-127}

TSRK juga disebut sebagai hemofiltrasi arteriovena yang kontinu (*continuous arteriovenous hemofiltration*, CAVH) atau hemofiltrasi venovena yang kontinu (*continuous venovenous hemofiltration*, CVVH); jika dialisis ditambahkan dalam proses, disebut sebagai CAVHD atau CVVHD. Dokumentasi yang ada menyatakan TSRK dengan atau tanpa dialisis dapat menghilangkan vankomisin dan obat-obat lain.¹²⁸⁻¹³² Meskipun klirens absolut TSRK tidak tinggi, proses ini berkesinambungan dan dapat memperbesar eliminasi beberapa obat secara signifikan.

Salah satu metode untuk mengidentifikasi obat-obat yang banyak dipengaruhi oleh TSRK adalah dengan menghitung klirens dialisis TSRK maksimal (Cl_{TSRK}). Karena membran-membran TSRK, seperti juga membran-membran fluks-tinggi dan fluks-rendah, tidak mungkin dilewati protein plasma, hanya obat

tidak terikat (Cu) dapat dihilangkan oleh TSRK. Satu metode untuk mengestimasi Cl_{TSRK} maksimal adalah dengan mengalikan total kecepatan aliran TSRK (volume ultrafiltrat + volume dialisis setiap interval waktu) dengan fraksi obat tidak terikat dalam plasma (fu). Proses ini mengasumsikan bahwa ultrafiltrat dan dialisis akan berada pada kesetimbangan dengan plasma dan mempunyai konsentrasi obat yang setimbang dengan konsentrasi obat tidak terikat dalam plasma. Asumsi ini mungkin benar karena kebanyakan obat memiliki berat molekul lebih rendah dari 2000 Da. Sementara berat molekul "pemisah" untuk membran-membran TSRK berada dalam kisaran 30.000 Da, molekul-molekul yang lebih besar tidak mungkin dapat melalui membran dan dibersihkan. Akan tetapi, molekul-molekul dengan berat molekul < 5000 dan hampir pasti < 2000 Da semestinya dapat disaring secara efisien dan mencapai kesetimbangan.

$$Cl_{TSRK} \text{ Maksimal} = (fu)(\text{Kecepatan Aliran TSRK}) \quad [\text{Pers. 97}]$$

Dalam persamaan 97, fu adalah fraksi obat tidak terikat dalam plasma, dan kecepatan aliran TSRK adalah rata-rata volume output ultrafiltrasi + dialisis per satuan waktu. Satuan untuk kecepatan aliran TSRK biasanya adalah mL/menit atau L/jam, bergantung pada pilihan klinisi. Jika $Cl_{TSRK} \text{ Maksimal} \leq 25\%$ klirens residual pasien (Cl_{pat}), TSRK tidak memperbesar proses eliminasi obat pasien secara signifikan dan tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis karena ada atau tidak adanya TSRK. Jika $Cl_{TSRK} \text{ Maksimal}$ banyak berpengaruh pada klirens pasien, literatur harus dipelajari untuk mengidentifikasi nilai-nilai Cl_{TSRK} atau dosis pengganti yang direkomendasikan bagi pasien yang menjalankan TSRK.^{127, 129-134}

Kalkulasi dosis hampir sama dengan metode umum yang digunakan karena proses TSRK dimaksudkan untuk berjalan secara kontinu atau berkesinambungan. Dalam kebanyakan kasus, $t_{1/2}$ diperpanjang meskipun ketika pasien menerima TSRK; dosis-dosis dapat dihitung menggunakan variasi Persamaan 16:

$$\text{Dosis Pemeliharaan} = \frac{(Cl_{pat} + Cl_{TSRK})(C_{ss} \text{ rerata})(\tau)}{(S)(F)} \quad [\text{Pers. 98}]$$

C_{ss} rerata adalah konsentrasi rerata yang ditargetkan pada keadaan tunak; Cl_{pat} adalah klirens metabolik (Cl_m) ditambah estimasi klirens renal residual pasien (Cl_r); dan Cl_{TSRK} adalah estimasi klirens TSRK dari salah satu sumber literatur atau dari Persamaan 97. Ketika ada kemungkinan terjadi fluktuasi yang signifikan pada konsentrasi obat antardosis ($\tau > \frac{1}{2} t_{1/2}$), persamaan berikut dapat digunakan:

$$\text{Dosis} = \frac{(C_{ss}) (V) (1 - e^{-k_{1/2} \tau})}{(S)(F)(e^{-k_{1/2} \tau})} \quad [\text{Pers. 99}]$$

Persamaan untuk menentukan dosis ini merupakan penyusunan kembali Persamaan 48; C_{ss} adalah konsentrasi obat yang diinginkan, biasanya C_{ss} maksimal atau C_{ss} minimal, t_i adalah interval waktu dari pemberian dosis hingga diperoleh C_{ss} , dan K_{TSRK} menunjukkan konstanta laju eliminasi yang meliputi $Cl_{pat} (Cl_m + Cl_r)$ ditambah Cl_{TSRK} dibagi volume distribusi obat.

Sebagaimana pada hemodialisis, pasien yang menjalani TSRK harus dimonitor untuk memastikan bahwa proses TSRK berjalan sesuai dengan rencana. Karena pasien-pasien yang menerima TSRK berada dalam keadaan kritis dan prosesnya kompleks, terapi TSRK ini sering disesuaikan dari jam ke jam dan hari ke hari. Dua hal paling penting yang harus dipertimbangkan adalah apakah proses TSRK terputus dan/atau apakah kecepatan aliran TSRK berubah secara signifikan. Perubahan-perubahan kecil pada kecepatan aliran TSRK adalah normal, tetapi jika akses vaskular TSRK pasien gagal atau karena beberapa alasan, proses TSRK berhenti atau kecepatan aliran berubah, besar dosis yang direkomendasikan untuk kebanyakan obat biasanya harus diubah.

DIALISIS PERITONEAL

Dialisis peritoneal, dan khususnya dialisis peritoneal ambulatori yang kontinu (*continuous ambulatory peritoneal dialysis/CAPD*), kadang-kadang digunakan sebagai sebuah alternatif untuk hemodialisis intermiten. Teknik ini memanfaatkan luas permukaan ruang intraperitoneal yang besar dan semipermeabel dan dilakukan dengan memasukkan cairan dialisat melalui sebuah kateter ke dalam ruang peritoneal. Dialisat dibiarkan membentuk kesetimbangan dengan vaskulatur jaringan di sekelilingnya dan kemudian dikeluarkan. Hal ini menciptakan sebuah mekanisme klirens untuk solut yang meliputi produk buangan tubuh dan obat-obat. Volume dialisat yang lazim dimasukkan ke dalam ruang peritoneal bagi orang dewasa adalah ≈ 2 L, meskipun bisa bervariasi bergantung pada ukuran pasien dan tujuan dialisis. Efisiensi dialisis peritoneal dalam membuang baik obat-obat maupun produk buangan tubuh bergantung pada sejumlah faktor. Dengan anggapan bahwa solut dalam plasma seimbang dengan cairan dialisat, konsentrasi obat dalam dialisat dapat diperkirakan sama dengan konsentrasi obat tidak terikat dalam plasma. Karena itu, klirens CAPD maksimum yang diharapkan (Cl_{CAPD}) kira-kira sama dengan dalam Persamaan 100:

$$Cl_{CAPD} \text{ Maksimum} = (f_u) \left(\frac{\text{Volume Dialisat}}{T_D} \right) \quad [\text{Pers. 100}]$$

f_u adalah fraksi obat tidak terikat dalam plasma, volume dialisat adalah volume pertukaran peritoneal, dan T_D adalah waktu tinggal atau waktu dialisat dibiarkan berada di dalam ruang peritoneal sebelum dikeluarkan.

Dengan memberikan volume dialisat sejumlah yang biasa dimasukkan ke dalam ruang peritoneal, yaitu ≈ 2000 mL, waktu pertukaran atau waktu tinggal (T_D)

biasanya ≈ 6 jam dan jika f_u diasumsikan sama dengan 1 (tidak ada ikatan plasma), Cl_{CAPD} Maksimum untuk solut dan obat-obat diperkirakan akan bernilai sekitar 5,5 mL/menit.

$$\begin{aligned} Cl_{CAPD} \text{ Maksimum} &= (f_u) \left(\frac{\text{Volume Dialisat}}{T_D} \right) \\ &= (1)(2L/6 \text{ jam}) \\ &= 0,333L/\text{jam} \end{aligned}$$

atau

$$\begin{aligned} &= (0,333L/\text{jam})(1000 \text{ mL/L})(1 \text{ jam}/60 \text{ menit}) \\ &= 5,5 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Obat-obat dengan Cl_{pat} residual jauh lebih besar dari 5,5 mL/menit atau 0,333 L/jam tidak akan dipengaruhi secara signifikan oleh dialisis peritoneal. Sebagai panduan umum, jika Cl_{CAPD} Maksimum $< 25\%$ dari klirens residual pasien (Cl_{pat}), tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis obat jika dialisis peritoneal dimulai atau dihentikan. Salah satu asumsi dalam Persamaan 100 adalah kesetimbangan dicapai antara konsentrasi obat plasma yang tidak terikat (C_u) dan cairan dialisat. Asumsi ini mungkin benar untuk obat-obat yang memiliki berat molekul relatif rendah (< 500 Da). Senyawa-senyawa yang memiliki berat molekul lebih besar kemungkinan tidak mencapai kesetimbangan dalam waktu tinggal yang lazim, yaitu 6 jam. Molekul-molekul yang sangat besar (seperti protein) tidak bisa menyebar sepanjang dinding-dinding sel peritoneal. Beberapa protein plasma dapat menyeberang masuk ke dalam ruang peritoneal dan walaupun hilangnya protein dapat menjadi sebuah masalah, jumlah yang hilang tidak signifikan berkaitan dengan eliminasi obat.

Secara teoretis, Cl_{CAPD} untuk senyawa-senyawa yang lebih besar dapat dihitung dengan mempertimbangkan fraksi kesetimbangan keadaan tunak yang tercapai pada waktu tinggal dialisat sebagai berikut:

$$Cl_{CAPD} = (f_u) \left(\frac{\text{Volume Dialisat}}{T_D} \right) (1 - e^{-K_{eq}(T_D)}) \quad [\text{Pers. 101}]$$

Sekali lagi, f_u adalah fraksi senyawa atau obat yang bebas dalam plasma, T_D adalah waktu tinggal dialisat, K_{eq} adalah konstanta laju kesetimbangan untuk kesetimbangan antara obat tidak terikat dalam plasma dan dialisat, dan $(1 - e^{-K_{eq}(T_D)})$ merupakan fraksi kesetimbangan yang tercapai selama waktu tinggal dialisat (T_D). Meskipun fraksi bebas atau f_u tersedia untuk banyak obat, perlu diketahui bahwa pada penyakit renal, fraksi bebas obat sering meningkat. Selain itu, konstanta laju kesetimbangan (K_{eq}) tidak secara umum tersedia untuk kebanyakan obat. Namun, fraksi kesetimbangan yang dicapai dapat diestimasikan berdasar-

kan berat molekul obat. Sebagai contoh, urea dan kreatinin, dengan berat molekul sekitar 60 dan 113 Da, tampak mencapai kesetimbangan dengan relatif cepat. Rata-rata waktu paruh kesetimbangan untuk urea dan kreatinin kira-kira 0,66 jam dan 2 jam. Karena itu, dalam waktu pertukaran 6 jam biasa, urea pada dasarnya telah mencapai kesetimbangan dan kreatinin telah mencapai kira-kira 85% kesetimbangan.^{87,135} Menariknya, antibiotik aminoglikosida dengan $fu \approx 1$ dan berat molekul ≈ 500 Da memiliki klirens CAPD yang mendekati kecepatan pertukaran dialisis pada saat waktu tinggal (T_D) ≈ 6 jam.¹³⁵⁻¹³⁷ Jika kesetimbangan didapatkan dalam waktu 6 jam, waktu paruh kesetimbangan diduga berkisar 2 jam. Sebaliknya, vankomisin memiliki klirens dialisis peritoneal hanya 1 sampai 3 mL/menit. Mengingat vankomisin memiliki fu mendekati 1,^{34,128,138} Cl_{CAPD} yang rendah ini menunjukkan bahwa kesetimbangan antara plasma dan dialisat tidak dapat dicapai dalam waktu tinggal yang lazim, 6 jam. Pengamatan ini sesuai dengan fakta bahwa vankomisin adalah sebuah molekul dengan berat molekul ≈ 1450 Da.

Pengaruh ikatan protein plasma yang tinggi terhadap klirens obat cukup jelas. Senyawa-senyawa yang banyak terikat pada protein plasma dan memiliki konsentrasi bebas yang rendah tidak mungkin secara signifikan dibersihkan oleh dialisis peritoneal kecuali jika klirens residualnya sangat rendah. Pengaruh berat molekul dan waktu untuk mencapai kesetimbangan terhadap kemampuan terdialisis suatu obat belum dipahami sepenuhnya karena data yang tersedia relatif sedikit. Akan tetapi, klirens senyawa-senyawa yang tampak mencapai kesetimbangan dengan cepat dapat diubah jika waktu tinggal diubah. Sebagai contoh, jika seorang pasien meminum obat yang memiliki berat molekul rendah, lebih banyak obat akan dihilangkan jika cairan dialisat peritoneal lebih sering ditukar, sesuai dengan yang diprediksi oleh Persamaan 100. Jadi, dosis-dosis pengganti obat yang dibutuhkan karena dialisis kemungkinan dipengaruhi oleh kecepatan pertukaran dialisat. Sebaliknya, dosis pengganti obat-obat dengan berat molekul tinggi umumnya tidak banyak dipengaruhi oleh kecepatan pertukaran. Hal ini karena peningkatan kecepatan pertukaran diimbangi oleh penurunan waktu tinggal dan fraksi kesetimbangan yang diperoleh. Akibatnya, klirens total yang dihitung dengan Persamaan 100 akan cenderung menghasilkan estimasi Cl_{CAPD} yang lebih tinggi dari sebenarnya dan jika memungkinkan Persamaan 101 sebaiknya digunakan untuk senyawa yang lebih besar dan lebih lambat mencapai kesetimbangan ini.

Karena membran peritoneal memiliki luas permukaan yang besar dan infeksi peritoneal sering terjadi, pemberian antibiotik langsung ke dalam ruang peritoneal sering dilakukan dalam praktik.¹³⁹⁻¹⁴³ Ketika obat diberikan melalui rute peritoneal, obat tidak tetap berada di dalam ruang peritoneal, tetapi berdifusi dari konsentrasi tinggi dalam cairan dialisat ke dalam plasma dan sirkulasi sistemik. Antibiotik yang paling umum diberikan secara intraperitoneal adalah sefalosporin, aminoglikosida, dan vankomisin. Teknik-teknik yang digunakan untuk memberikan obat-obat ini berbeda-beda, antara lain menambahkan secara intermiten obat dalam dosis besar pada pertukaran dialisat tunggal tiap hari atau tiap minggu atau menambahkan obat dalam jumlah kecil pada masing-masing pertukaran. Apabila obat dimasukkan dalam cairan dialisat peritoneal secara intermiten

atau dalam setiap pertukaran, kemampuan mencapai konsentrasi puncak dan konsentrasi palung terbatas (lihat Bagian II: Bab 1 dan 13 untuk rekomendasi dosis lazim).

DAFTAR PUSTAKA

1. Huffman DH, et al. Absorption of digoxin from different oral preparations in normal subjects during steady state. *Clin Pharmacol Ther.* 1974; 16:310.
2. Lisalo E. Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacokinet.* 1977;2:1.
3. Mooradian AD. Digitalis. An update of clinical pharmacokinetics: therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations. *Clin Pharmacokinet.* 1988;15: 165-179.
4. Weinberger M, et al. The relation of product formulation to absorption of oral theophylline. *N Engl J Med.* 1978;299:852.
5. Hendeles L, et al. Food-induced dose dumping from a once-a-day theophylline product as a cause of theophylline toxicity. *Chest.* 1985;87:758.
6. Mallis GI, et al. Superior bioavailability of digoxin solution in capsules. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18;761.
7. Marcus FI, et al. Digoxin bioavailability: formulations and rates of infusions. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;20:253.
8. Nahata MC, Powell DA. Bioavailability and clearance of chloramphenicol after intravenous chloramphenicol succinate. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:368.
9. Burke JT, Wargin WA, Sherertz JR, et al. Pharmacokinetics of intravenous chloramphenicol sodium succinate in adult patients with normal renal and hepatic function. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1982;10:601-614.
10. Kramer WG, Rensimer ER, Ericsson CD, Pickering LK. Comparative bioavailability of intravenous and oral chloramphenicol in adults. *J Clin Pharmacol.* 1984;24:181-186.
11. Niles AS, Shand DG. Clinical pharmacology of propranolol. *Circulation.* 1975;52:6.
12. Boyer RW, et al. Pharmacokinetics of lidocaine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1971;12:105.
13. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24:472-495.
14. Koch-Weser J, Sellers EM. Binding of drugs to serum albumin. *N Engl J Med.* 1976; 294:311.
15. Levy RH, Shand D, ed. Clinical implications of drug-protein binding. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(suppl):1.
16. Levine M, Chang T. Therapeutic drug monitoring of phenytoin. Rationale and current status. *Clin Pharmacokinet.* 1990;19:341-358.
17. Barre J, Didey F, Delion F, Tillement JP. Problems in therapeutic drug monitoring: free drug level monitoring. *Ther Drug Monit.* 1988;10:133-143.
18. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs.* 2002;10:695-714.
19. Fremstad D, et al. Increased plasma binding of quinidine after surgery. A preliminary report. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976;10:441.
20. Tucker GT, et al. Binding of anilide-type local anaesthetics in human plasma. *Anesthesiology.* 1970;33:287.
21. Borga O, et al. Plasma protein binding of basic drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 22:539.

22. Adler DS, et al. Hemodialysis of phenytoin in a uremic patient. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18:65.
23. Piafsky KM. Disease-induced changes in the plasma binding of basic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1980;5:246.
24. Pike E, et al. Binding and displacement of basic drugs, acidic and neutral drugs in normal and orosomucoid deficient plasma. *Clin Pharmacokinet.* 1981;6:367.
25. Edwards DJ, et al. Alpha-1-acid glycoprotein concentration and protein binding in trauma. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;31:62.
26. Routledge PA, et al. Relationship between alpha-1-acid glycoprotein and lidocaine disposition in myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:154.
27. Odar-Cederlof I, et al. Kinetics of diphenylhydantoin in uremic patients: consequence of decreased protein binding. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974;7:31.
28. Koch-Weser J, Sellers EM. Binding of drugs to serum albumin. *N Engl J Med.* 1976;294:311.
29. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;3:115-121.
30. Svensson CK, Woodruff MN, Baxter JG, Lalka D. Free drug concentration monitoring in clinical practice. Rationale and current status. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11:450-469.
31. Booker HE, Darcy B. Serum concentrations of free diphenylhydantoin and their relationship to clinical intoxication. *Epilepsia.* 1973;14:177-184.
32. Conford EM, et al. Increased blood-brain barrier transportation of protein-bound anticonvulsant drugs in the newborn. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983;3:280-286.
33. Tozer TN, Gambertoglio JG, Furst DE, Avery DS, Holford NH. Volume shifts and protein binding estimates using equilibrium dialysis: application to prednisolone binding in humans. *J Pharm Sci.* 1983; 12:1442-1446.
34. Thummel KE, Shen DD. Appendix II: design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In: Hardman JG, ed. *Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics.* 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:1917-2023.
35. LeMarie M, Tillement JP. Role of lipoproteins and erythrocytes in the in vitro binding and distribution of cyclosporin A in the blood. *J Pharm Pharmacol.* 1982;34:715-718.
36. Niederberger W, et al. Distribution and binding of cyclosporine in blood and tissue. *Transplant Proc.* 1983;15:2419-2421.
37. Rowland M. Drug administration and regimens. In: Melmon K, Morelli H, eds. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2nd ed. New York: Macmillan; 1978:25-70.
38. Reuning RH, et al. Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment: I. Pharmacologic effect kinetics and apparent volume of distribution of digoxin. *J Clin Pharmacol.* 1973;13:127.
39. Gibaldi M, Perrier D. Drug distribution and renal failure. *J Clin Pharmacol.* 1972;12:201.
40. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ.* 2002;1664:473-477.
41. Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1989.
42. Benowitz N. Clinical application of the pharmacokinetics of lidocaine. In: Melmon K, ed. *Cardiovascular Drug Therapy.* Philadelphia, PA: FA Davis; 1974:77-101.
43. Mitenko PA, Ogilvie RI. Rapidly achieved plasma concentration plateaus, with observation on theophylline kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1972;13:329.

44. Walsh FM, et al. Significance of non-steady state serum digoxin concentrations. *Am J Clin Pathol*. 1975;63:446.
45. Shapiro W, et al. Relationship of plasma digitoxin and digoxin to cardiac response following intravenous digitalization in man. *Circulation*. 1970;42:1065.
46. Sheiner LB, et al. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977;5:445.
47. Barot MH, et al. Individual variation in daily dosage requirement for phenytoin sodium in patients with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;6:267.
48. Vogelstein B, et al. The pharmacokinetics of amikacin in children. *J Pediatr*. 1977;91:333.
49. FDA Drug Bulletin. IV guidelines for theophylline products. 1980;10:4-6.
50. Lack JA, Stuart-Taylor ME. Calculation of drug dosage and body surface area of children. *Br J Anaesth*. 1997;5:601-605.
51. Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs*. 2001;2:171-177.
52. Diem K, Lentner C, eds. *Documenta Geigy: Scientific Tables*. 7th ed. Switzerland: Ciba-Geigy; 1972.
53. Gunn VL, Nechyba C, eds. *The Harriet Lane Handbook: A Manual for Pediatric House Officers*. 16th ed. Chicago, IL: Mosby; 2003.
54. Taketomo CK, ed. *Pediatric Dosage Handbook*. 9th ed. Hudson, OH: Lexi-Comp; 2002.
55. Ohnhaus EE, et al. Protein binding of digoxin in human serum. *Eur J Clin Pharmacol*. 1972;5:34.
56. Pang SK, Rowland M. Hepatic clearance of drugs: I. Theoretical considerations of a "well-stirred" model and a "parallel tube" model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding and hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977;5:625.
57. Powell JR, et al. Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:229.
58. Terbraak EW, et al. Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus beta-lactam combination therapy for serious bacterial infection: comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone. *Am J Med*. 1990;89:58-66.
59. Nicolau D, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:650-655.
60. Craig WA, Vogelman B. The post antibiotic effect [editorial]. *Ann Intern Med*. 1987;106:900-902.
61. Zeisler JA, et al. Lidocaine therapy: time for re-evaluation. *Clin Pharm*. 1993;12: 527-528.
62. Wilensky AJ, et al. Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23:87-92.
63. Chiou WL, et al. Method for rapid estimation of the total body drug clearance and adjustment of dosing regimen in patients during a constant-rate intravenous infusion. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1978;6:135-151.
64. Vozeh S, et al. Rapid prediction of steady-state serum theophylline concentration in patients treated with intravenous aminophylline. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980;18:473-477.
65. Slattery JT, et al. Prediction of maintenance dose required to attain a desired drug concentration at steady state from a single determination of concentration after an initial dose. *Clin Pharmacokinet*. 1980;5:377.

66. Koup JR. Single-point prediction methods: a critical review. *Drug Intell Clin Pharm.* 1982; 16:855.
67. Unadkat JD, et al. Further considerations of the "single-point, single-dose" method to estimate individual maintenance dosage requirements. *Ther Drug Monit.* 1982;4:201.
68. Glazko AJ. Phenytoin: chemistry and methods of determination. In: Levy RH, et al., eds. *Antiepileptic Drugs*. 3rd ed. New York: Raven Press; 1989:159-176.
69. Steijns LS, Bouw J, van der Weide J. Evaluation of fluorescence polarization assays for measuring valproic acid, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital in serum. *Ther Drug Monit.* 2002;24:432-435.
70. Patel JA, et al. Abnormal theophylline levels in plasma by fluorescence polarization immunoassay in patients with renal disease. *Ther Drug Monit.* 1984;6:458-460.
71. Hicks JM, Brett EM. Falsely increased digoxin concentrations in samples from neonates and infants. *Ther Drug Monit.* 1984;6:461-464.
72. Flachsh H, Rasmussen JM. Renal disease may increase apparent phenytoin in serum as measured by enzyme-multiplied immunoassay. [letter]. *Clin Chem.* 1980;26:361.
73. Frank EJ, et al. Performance characteristics of four immunoassays for antiepileptic drugs on the IMMULITE 2000 automated analyzer. *Am J Clin Pathol.* 2002;1:124-131.
74. Dasgupta A. Digoxin-like immunoreactive substances in elderly people. Impact on therapeutic drug monitoring of digoxin and digitoxin concentrations. *Am J Clin Pathol.* 2002;118;4:600-604.
75. Steimer W, Muller C, Eber B. Digoxin assays: frequent, substantial and potentially dangerous interference by spironolactone, canrenone, and other steroids. *Clin Chem.* 2002;48:507-516.
76. Somerville AL, Wright DH, Rotschafer JC. Implications of vancomycin degradation products on therapeutic drug monitoring in patients with end-stage renal disease. *Pharmacotherapy.* 1999;19:702-707.
77. Sym D, Smith C, Meenan G, Lehrer M. Fluorescence polarization immunoassay: can it result in an overestimation of vancomycin in patients not suffering from renal failure? *Ther Drug Monit.* 2001;23:441-444.
78. Kingery JR, Sowinski KM, Kraus MA, Klaunig JE, Mueller BA. Vancomycin assay performance in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2000;20:653-656.
79. Drayer E. Pharmacologically active metabolites, therapeutic and toxic activities, plasma and urine data in man, accumulation in renal failure. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1:426.
80. Rainey PM, Rogers KE, Roberts WL. Metabolite and matrix interference in phenytoin immunoassays. *Clin Chem.* 1996;42:1645-1653.
81. Roberts WL, Annesley TM, De BK, et al. Performance characteristics of four free phenytoin immunoassays. *Ther Drug Monit.* 2001;23:148-154.
82. Kassirer JP. Clinical evaluation of kidney function-glomerular function. *N Engl J Med.* 1971;285:385.
83. Toto RD. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995;4:505-509.
84. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate. Dos and don'ts for assessing kidney function. *Postgrad Med.* 2001;110:55-62.
85. Lott RS, Hayton WL. Estimation of creatinine clearance from serum creatinine concentration: a review. *Drug Intell Clin Pharm.* 1978;12:140.

86. Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clin Pharmacokinet.* 1979;4:200.
87. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of Dialysis.* New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
88. Henrich W. *Principles and Practice of Dialysis.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
89. Goldman R. Creatinine excretion in renal failure. *Proc Soc Biol Med.* 1954;85:446.
90. Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med.* 1973;79:604.
91. Siersbaek-Nielsen K, et al. Rapid evaluation of creatinine clearance. [Letter.] *Lancet.* 1971;1:1133.
92. Lentner C, Lentner C, Wink A, eds. *Geigy Scientific Tables. Body Surface of Children/Adults.* West Caldwell, NJ: Ciba-Geigy; 1981:226-227.
93. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31.
94. Hernandez de Acevedo L, Johnson CE. Estimation of creatinine clearance in children: comparison of six methods. *Clin Pharm.* 1982;1:158.
95. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1974;7:650-655.
96. Dionne RE, et al. Estimating creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm.* 1981;38:841-844.
97. Bauer LA, et al. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24:643-647.
98. Robert S, Zarowitz BJ, Peterson EL, Dumler F. Predictability of creatinine clearance estimates in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1993;21:1487-1495.
99. Woo MC, Boro MS. Predicting serum aminoglycoside concentrations in patients with low serum creatinine. *Hosp Pharm.* 1998;33:1378-1383.
100. Smythe M, Hoffman J, Kizy K, Dmuchowski C. Estimating creatinine clearance in elderly patients with low serum creatinine concentrations. *Am J Hosp Pharm.* 1994; 51:198-204.
101. Bertino JS. Measured versus estimated creatinine clearance in patients with low serum creatinine values. *Ann Pharmacother.* 1993;27:1439-1441.
102. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:571-590.
103. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;104:259-263.
104. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984;104:849-854.
105. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr.* 1985;106:522-526.
106. Diem K, Lentner C, eds. *Documenta Geigy: Scientific Tables.* 7th ed. Switzerland: Ciba-Geigy; 1972:696.
107. Mitch WE, et al. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci.* 1980;58:327.
108. Chow MS, Schweitzer R. Estimation of renal creatinine clearance in patients with unstable serum creatinine concentrations: comparisons of multiple methods. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985;19:385-390.

109. Bleiler RE, Schedl HP. Creatinine excretion: variability and relationships to diet and body size. *J Lab Clin Med.* 1962;59:945.
110. Levey AS, Bosch JP, Breyer J, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999; 130:461-470.
111. NKDEP National Disease Education Program. July 2006. Laboratory Professionals Creatinine Standardization Program. Recommendations for Pharmacists and Authorized Drug Prescribers. Available at: http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/Pharmacists_and_Authorized_Drug_Prescribers.htm (accessed June 28, 2008).
112. Melloni C, Peterson, ED, Chen AY, et al. Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:991-996.
113. Levey AS, Coresh J, Green T, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized creatinine values. *Clin Chem.* 2007;53:766-772.
114. Aweeka FT. Appendix: drug reference table. In: Schrier RW, Gambertoglio JG, eds. *Handbook of Drug Therapy in Liver and Kidney Disease.* Boston, MA: Little, Brown and Co.; 1991.
115. Takki S, et al. Pharmacokinetic evaluation of hemodialysis in acute drug overdose. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1978;6:427.
116. Lee CC, Marbury TC. Drug therapy in patients undergoing haemodialysis. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9:42.
117. Maher JF Pharmacokinetics in patients with renal failure. *Clin Nephrol.* 1984;21:39-46.
118. Gokal R, Hutchison A. Dialysis therapies for end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2002;14:220-226.
119. Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial.* 2008;21:63-70.
120. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, Berns JS. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Semin Dial.* 2006;19:408-416.
121. Decker BS, Mueller BA, Sowinski KM. Drug dosing considerations in alternative hemodialysis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14:e17-e26.
122. Nanese DM, et al. Markedly increased clearance of vancomycin during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int.* 1989;35:1409-1412.
123. Pollard TA, et al. Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. *Kidney Int.* 1994;45:232-237.
124. Zoer J, Schrandt-van der Meer AM, van Dorp WT. Dosage recommendation of vancomycin during haemodialysis with highly permeable membranes. *Pharm World Sci.* 1997;19:191-196.
125. Glopfer TA. Continuous arteriovenous hemofiltration in acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1985;6:373-386.
126. Pattison ME, et al. Continuous arteriovenous hemodiafiltration: an aggressive approach to the management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1988;11:43-47.
127. Pea F, Viale P, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46: 997-1038.

128. Bickley SK. Drug dosing during continuous arteriovenous hemofiltration. *Clin Pharm.* 1988;7:198-206.
129. Davies JG, Kingswood JC, Sharpstone P, Street MK. Drug removal in continuous haemofiltration and haemodialysis. *Br. J Hosp Med.* 1995;12:524-528.
130. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:929-934.
131. Bohler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int Suppl.* 1999;72:S24-S28.
132. Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy: pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24:362-379.
133. Golper TA, Marx MA. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S165-S168.
134. Domoto DT, Brown WW, Bruggensmith P. Removal of toxic levels of *N*-acetyl procainamide with continuous arteriovenous hemofiltration or continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Ann Intern Med.* 1987;106:550-552.
135. Lamier N, et al. Peritoneal pharmacokinetics and pharmacological manipulation of peritoneal transport in continuous ambulatory peritoneal dialysis. In: Gokal R, ed. New York: Churchill Livingstone; 1986:56-93.
136. Matzke GR, Millikin SP. Influence of renal function and dialysis on drug disposition. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics; 1992.
137. Mars RL, Moles K, Pope K, Hargrove P. Use of bolus intraperitoneal aminoglycosides for treating peritonitis in end-stage renal disease patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis and continuous cycling peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2000; 16:280-284.
138. Matzke GR. Vancomycin. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics; 1992.
139. O'Brien MA, Mason NA. Systemic absorption of intra-peritoneal antimicrobials in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharm.* 1992;11:256.
140. Voinescu CG, Khanna R. Peritonitis in peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs.* 2002;25:249-260.
141. Keller E, Reetze P, Schollmeyer P. Drug therapy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clinical and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1990;18:104-117.
142. Keane WF, Everett ED, Golper TA, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations 1993 update. *Perit Dial Int.* 1993;13:14-28.
143. Wiggins KJ, Craig JC, Johnson DW, Strippoli GF. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23:CD005284.

Monografi Obat

ANTIBIOTIK AMINOGLIKOSIDA

Paul Beringer dan Michael E. Winter

Aminoglikosida adalah antibiotik bakterisida yang digunakan untuk mengobati infeksi Gram-negatif yang serius. Karena absorpsi dari saluran gastrointestinal buruk, aminoglikosida harus diberikan secara parenteral untuk memperoleh konsentrasi terapeutik di dalam sirkulasi sistemik. Aminoglikosida umumnya diberikan melalui infusi intravena (IV) yang intermiten. Pemilihan dosis aminoglikosida bergantung pada obat yang digunakan (misalnya gentamisin versus amikasin), infeksi (misalnya letak infeksi dan organisme penyebab), fungsi ginjal, dan berat badan atau komposisi tubuh pasien. Tiga antibiotik aminoglikosida yang paling sering dipantau adalah gentamisin, tobramisin, dan amikasin. Dosis lazim untuk gentamisin dan tobramisin adalah 5-7 mg/kg/hari, yang diberikan selama 30-60 menit sebagai dosis tunggal harian atau dosis terbagi setiap 8-12 jam; dosis amikasin adalah 15-20 mg/kg/hari, yang diberikan selama 30-60 menit sebagai dosis tunggal harian atau dosis terbagi setiap 8-12 jam. Semua senyawa aminoglikosida memiliki klirens, volume distribusi, dan waktu paruh yang mirip.¹ Karena itu, model farmakokinetik yang sama dapat digunakan untuk semua aminoglikosida. Prinsip-prinsip yang dijelaskan dalam bab ini untuk aminoglikosida tertentu umumnya juga berlaku untuk aminoglikosida lainnya. Senyawa-senyawa aminoglikosida memiliki kisaran konsentrasi "terapeutik" serum yang berlainan. Selain itu, senyawa-senyawa ini memiliki kecenderungan yang berbeda-beda dalam interaksinya dengan senyawa penisilin.

FARMAKODINAMIKA AMINOGLIKOSIDA

Aminoglikosida dulu diberikan dalam dosis beberapa kali sehari (konvensional). Selama dekade terakhir ini, berbagai investigasi terhadap sifat farmakodinamik aminoglikosida telah menghasilkan data yang mendukung pemberian obat dalam interval yang diperpanjang. Aktivitas bakterisida aminoglikosida telah dibuktikan bergantung pada konsentrasi [yaitu konsentrasi plasma sepuluh kali lebih tinggi dari konsentrasi hambatan minimum (KHM) atau *minimum inhibitory concentration* (MIC) untuk bakteri tertentu lebih efektif daripada konsentrasi sedikit di atas KHM].²⁻⁵ Selain daya bunuh yang bergantung pada konsentrasi, aminoglikosida juga memiliki efek pasca-penggunaan antibiotik yang menyebabkan pertumbuhan bakteri ditekan setelah konsentrasi plasma berada di bawah KHM.^{2,6,7} Secara keseluruhan, sifat farmakodinamik aminoglikosida menunjukkan bahwa pemberian dosis besar dengan frekuensi lebih kecil dapat memaksimalkan aktivitas bakterisida aminoglikosida. Selain itu, mekanisme ambilan yang dapat men-

jadi jenuh di dalam korteks ginjal dan telinga bagian dalam mengindikasikan bahwa pendosisan dengan interval yang diperpanjang dapat pula meminimalkan kecenderungan terjadi nefrotoksisitas dan ototoksisitas.⁸⁻¹⁰ Pengalaman dari percobaan terkontrol acak (*randomized controlled trial*) menyatakan bahwa pemberian aminoglikosida sekali sehari menghasilkan efikasi yang sama dan mungkin risiko toksisitas yang lebih kecil dibandingkan dengan metode pendosisan konvensional.^{11,12}

KONSENTRASI TERAPEUTIK DAN TOKSIK DALAM PLASMA

Konsentrasi plasma puncak untuk gentamisin dan tobramisin yang dihasilkan dari pendosisan dengan interval yang diperpanjang (yaitu 5–7 mg/kg setiap 24 jam) berada dalam kisaran 20–30 mg/L. Target konsentrasi puncak ini didasarkan pada tujuan farmakodinamik, yaitu mencapai rasio puncak terhadap KHM yang bernilai lebih besar dari 10 dan nilai ambang kerentanan 2 mg/L.¹³ Konsentrasi terendah (palung) diatur di bawah batas deteksi dengan tujuan menyediakan interval bebas obat, yang dapat mengurangi risiko nefrotoksisitas. Konsentrasi plasma puncak setelah pemberian regimen dosis ganda harian konvensional berada dalam kisaran 5–8 mg/L.¹⁴⁻¹⁶ Konsentrasi plasma puncak < 2–4 mg/L kemungkinan tidak efektif.¹⁵ Pneumonia kemungkinan akan berhasil diobati bila konsentrasi puncak 8 mg/L atau lebih.¹⁴ Konsentrasi puncak yang dibutuhkan untuk amikasin biasanya 20–30 mg/L; konsentrasi palung biasanya < 10 mg/L.¹

Kebanyakan data yang tersedia menunjukkan bahwa hubungan konsentrasi aminoglikosida dengan ototoksisitas dan nefrotoksisitas berkaitan dengan konsentrasi plasma palung, walaupun beberapa data menunjukkan adanya korelasi antara konsentrasi puncak dan toksisitas.^{17,18} Walaupun konsentrasi palung gentamisin > 2 mg/L dijumpai pada kondisi toksisitas ginjal, konsentrasi palung yang tinggi ini kemungkinan merupakan suatu akibat, bukan penyebab, disfungsi ginjal. Kenyataannya, beberapa peneliti bahkan mengusulkan penggunaan konsentrasi palung yang meningkat sebagai suatu indikasi adanya kerusakan ginjal awal.^{19,20} Untungnya, fungsi ginjal pada kebanyakan pasien yang mengalami disfungsi ginjal selama terapi aminoglikosida tampak kembali normal setelah pemberian obat dihentikan.²¹

Ototoksisitas dinyatakan dapat terjadi bila konsentrasi palung gentamisin dalam plasma melebihi 4 mg/L selama lebih dari 10 hari. Apabila konsentrasi palung dikalikan dengan jumlah hari terapi, risiko ototoksisitas meningkat bila hasil perkalian itu lebih besar dari 40 mg/hari/L. Ototoksisitas aminoglikosida juga tampak paling sering dijumpai pada pasien yang telah mengalami gangguan fungsi ginjal atau telah mendapatkan dosis tinggi selama berjalannya pengobatan.^{17-19,22,23}

Walaupun penggunaan konsentrasi aminoglikosida plasma sebagai prediktor efikasi dan toksisitas merupakan praktik standar, kevalidan praktik ini masih menimbulkan perdebatan.²⁴ Penerimaan prosedur pendosisan aminoglikosida sekali sehari di banyak institusi telah menyebabkan pemantauan konsentrasi serum menjadi kurang intensif. Nomogram yang dikembangkan oleh Nicolau, dkk. merekomendasikan kadar tunggal diambil 6–14 jam setelah pemberian

PARAMETER UTAMA: Antibiotik Aminoglikosida

Konsentrasi Terapeutik dalam Serum		
Gentamisin, tobramisin	Pendosisan konvensional Puncak 5–8 mg/L Palung < 2 mg/L	Pendosisan "sekali sehari" 20 mg/L Tidak terdeteksi
Amikasin	Puncak 20–30 mg/L Palung < 10 mg/L	60 mg/L Tidak terdeteksi
V_d	0,25 L/kg	
Cl		
Fungsi ginjal normal	Sama dengan Cl_c	
Pasien anefrik fungsional ^b	0,0043 L/kg/jam	
Pasien anefrik operasi ^b	0,0021 L/kg/jam	
Hemodialisis ^b	1,8 L/jam	
AUC_{24}	70–100 mg x jam/L	Gentamisin dan tobramisin (amikasin kurang lebih tiga kali lebih tinggi)
$t_{1/2}$		
Fungsi ginjal normal	2–3 jam	
Pasien anefrik fungsional	30–60 jam	
f_u (fraksi tidak terikat dalam plasma)	> 0,95	

^aVolume distribusi harus disesuaikan pada obesitas dan/ atau perubahan status cairan ekstraseluler.

^bPasien anefrik fungsional adalah pasien dialisis yang ginjalnya utuh. Pasien anefrik operasi adalah pasien dialisis yang ginjalnya telah diangkat. Klirens hemodialisis sebesar 1,8 L/jam menunjukkan hemodialisis fluks-rendah, bukan dialisis fluks-tinggi atau dialisis peritoneal.

dosis.¹³ Nomogram itu akan memperlihatkan dalam bentuk grafik apakah interval pendosisan tepat atau perlu diperpanjang. Tipe pendekatan ini jauh lebih sederhana daripada metode konvensional yang digunakan untuk menentukan parameter farmakokinetik individual berdasarkan konsentrasi puncak dan palung yang diukur; namun, pendekatan ini mungkin tidak memberikan kontrol pemajanan obat dengan presisi yang sama [yaitu puncak, luas di bawah kurva (AUC)] pada pasien-pasien yang menunjukkan farmakokinetika yang berubah (yaitu pada cairan ruang ketiga, luka bakar, fibrosis sistik, cedera sumsum tulang belakang). Untuk pilihan lain, Barclay, dkk. telah menetapkan suatu metode individualisasi dosis untuk pendosisan aminoglikosida interval diperpanjang berdasarkan konsentrasi puncak yang diukur dan estimasi AUC.²⁵ Metode pendosisan ini didasarkan pada asumsi bahwa sasaran yang ingin dicapai adalah memberikan tingkat pemajanan obat yang sama dengan yang dihasilkan dengan metode pendosisan harian yang lama (yaitu AUC) untuk meminimalkan risiko toksisitas, tetapi menghasilkan konsentrasi puncak yang lebih tinggi untuk memaksimalkan aktivitas

bakterisida. Kisaran AUC_{24} target untuk gentamisin dan tobramisin adalah 70–100 $\text{mg} \times \text{jam/L}$.

BIOAVAILABILITAS (F)

Antibiotik aminoglikosida merupakan seriyawa yang sangat larut dalam air dan sukar larut dalam lipid. Akibatnya, obat-obat ini sukar diabsorpsi bila diberikan secara oral dan harus diberikan secara parenteral untuk mengobati infeksi sistemik.

VOLUME DISTRIBUSI (V)

Volume distribusi aminoglikosida $\approx 0,25 \text{ L/kg}$ walaupun telah dilaporkan kisaran yang relatif luas, yaitu 0,1–0,5 L/kg .²⁶⁻³² Karena aminoglikosida terdistribusi sangat buruk ke dalam jaringan adiposa, penggunaan berat badan tanpa lemak akan menghasilkan nilai perkiraan V yang lebih akurat pada pasien obes dibandingkan berat badan total (BBT).³³ Volume distribusi aminoglikosida pada subjek obes dapat pula disesuaikan berdasarkan berat badan ideal (BBI) pasien ditambah 10% dari kelebihan berat badan pasien itu.^{34,35} Penyesuaian dalam mengestimasi volume distribusi aminoglikosida pada pasien obes ini kelihatannya beralasan karena antibiotik aminoglikosida tampak terdistribusi ke dalam ruang ekstraseluler, dan volume cairan ekstraseluler pada jaringan adiposa sekitar 10% berat adiposa versus 25% yang merupakan rata-rata untuk semua jaringan lain. Persamaan 1.1 dapat digunakan untuk memperkirakan volume distribusi (V) pada pasien obes:

$$V_{\text{Aminoglikosida}} \text{ (Pasien Obes)} = (0,25 \text{ L/kg}) (\text{BBI}) + 0,1 (\text{BBT} - \text{BBI}) \quad [\text{Pers. 1.1}]$$

Pasien yang tidak obes atau BBI dapat diperkirakan dengan menggunakan Persamaan 1.2 dan 1.3 [lihat Bagian 1: Klirens Kreatinin (Cl_{cr})].

$$\text{Berat Badan Ideal untuk Pria (kg)} = 50 + (2,3) (\text{Tinggi dalam inchi} > 60) \quad [\text{Pers. 1.2}]$$

$$\text{Berat Badan Ideal untuk Wanita (kg)} = 45 + (2,3) (\text{Tinggi dalam inchi} > 60) \quad [\text{Pers. 1.3}]$$

Volume distribusi aminoglikosida meningkat pada pasien asites, edema, atau yang mengalami pembesaran volume “ruang ketiga” lainnya.^{36,37} Salah satu pendekatan untuk memperkirakan volume distribusi yang meningkat pada pasien asites atau edema adalah menambah V sebesar 1 L untuk setiap 1 kg penambahan berat badan. Pendekatan ini didasarkan pada asumsi bahwa volume distribusi antibiotik aminoglikosida kurang lebih sama dengan volume cairan ekstraseluler.

Hal ini sesuai dengan ikatan protein plasma yang rendah¹ dan fakta bahwa aminoglikosida melintasi membran dengan sangat buruk.

V Aminoglikosida (L) =

$$\left(0,25 \text{ L/kg} \times \text{Berat Badan Pasien Tidak Obes, Tidak Kelebihan Cairan (kg)} \right) + 0,1 \left(\text{Berat Kelebihan Adiposa (kg)} \right) + \left(\text{Berat Kelebihan Cairan pada Ruang Ketiga (kg)} \right)$$

[Pers. 1.4]

Volume distribusi aminoglikosida dapat diestimasi menggunakan Persamaan 1.4. Dengan persamaan ini, berat pasien yang tidak obes dan tidak kelebihan cairan dapat selalu diestimasi sebagai BBI; kelebihan berat adiposa sebagai selisih antara berat tidak obes dan berat badan total pasien tanpa kelebihan cairan ruang ketiga. Kelebihan berat cairan ruang ketiga dapat diestimasi secara klinis. Apabila berat badan naik dengan cepat hanya dalam beberapa hari, kenaikan berat badan ini kemungkinan besar mewakili cairan pada ruang ketiga; oleh sebab itu, sangat mudah diestimasi dengan melihat selisih antara berat badan sebelumnya dan berat sekarang. Beberapa pasien dapat menunjukkan besar cairan ruang ketiga yang signifikan (tampak sebagai edema atau asites) pada evaluasi awal. Estimasi V aminoglikosida pada pasien obes yang memiliki cairan ruang ketiga yang signifikan. Seperti yang ditunjukkan pada Persamaan 1.4, bila kelebihan cairan ruang ketiga dimasukkan sebagai berat adiposa dapat menghasilkan estimasi volume distribusi yang jauh lebih rendah daripada nilai yang sebenarnya. Karena itu, perlu diperhatikan bahwa Persamaan 1.4 hanya dapat memperkirakan nilai V dan dibutuhkan pengukuran konsentrasi plasma untuk melakukan penyesuaian bagi pasien spesifik.

Pasien pediatrik berusia di bawah 5 tahun cenderung memiliki volume distribusi lebih tinggi. Antara usia lahir dan 5 tahun, volume distribusi cenderung terus menurun dari nilai awal 0,5 L/kg sampai dengan nilai orang dewasa sebesar 0,25 L/kg.³⁸

$$\begin{array}{l} \text{V Aminoglikosida (L)} \\ \text{pada Anak} \\ \text{Berusia 1-5 tahun} \end{array} = \left[0,5 \text{ L/kg} - \left(\frac{\text{Usia dalam Tahun}}{5} \times 0,25 \right) \right] \left(\text{Berat Badan dalam kg} \right)$$

[Pers. 1.5]

Karena perubahan volume distribusi terjadi secara berangsur-angsur, beberapa klinisi memilih menggunakan Persamaan 1.5 tersebut dalam mengestimasi volume distribusi pasien yang berusia 1 hingga 5 tahun. Setelah usia 5 tahun, nilai V yang umum digunakan adalah 0,25 L/kg. Perlu dicatat bahwa pada Persamaan 1.5, diasumsikan bahwa berat anak yang diukur dalam kg menunjukkan berat pada anak yang tidak obes dan tidak memiliki kelebihan cairan ruang ketiga yang

signifikan. Walaupun tidak ada data pada subjek ini, anak-anak yang obes tampaknya akan memiliki volume distribusi yang lebih rendah dari nilai rata-rata untuk usia dan ukuran mereka, sedangkan anak-anak yang memiliki jumlah cairan ruang ketiga signifikan memiliki nilai V lebih besar dari nilai rata-rata.

Farmakokinetika antibiotik aminoglikosida telah dideskripsikan menggunakan model dua kompartemen atau tiga kompartemen.^{39,40} Akan tetapi, model kompartemen tunggal telah banyak digunakan dalam lingkungan klinis untuk memudahkan perhitungan farmakokinetik aminoglikosida. Fase distribusi awal setelah pemberian infus gentamisin IV tidak diperhitungkan bila digunakan model satu kompartemen untuk menghitung farmakokinetika gentamisin.⁴⁰⁻⁴² Karena itu, nilai sampel plasma yang dilaporkan dari sampel plasma yang diperoleh pada waktu mendekati akhir infus IV kemungkinan lebih tinggi dari nilai yang diharapkan. Selain itu, beberapa bukti menunjukkan bahwa durasi fase distribusi dipengaruhi oleh dosis.⁴³ Nilai yang dilaporkan ini kemungkinan tidak memiliki korelasi dengan efek terapeutik atau efek toksik obat; akan tetapi, nilai tersebut penting untuk menentukan waktu optimal dan interpretasi konsentrasi serum yang diukur. Fase distribusi ketiga atau fase gamma telah diidentifikasi untuk obat gentamisin.³⁹ Fase volume distribusi akhir untuk gentamisin bernilai besar, dan karena klirens gentamisin menurun ketika konsentrasi di dalam plasma rendah, waktu paruh rata-rata akibat kompartemen ketiga ini lebih dari 100 jam.^{39,40} Volume distribusi akhir yang besar dan waktu paruh akhir yang lama ini kemungkinan signifikan ketika mengevaluasi potensi toksisitas aminoglikosida pada pasien.⁴⁴

Meskipun dapat dideskripsikan dengan model tiga kompartemen, kalkulasi farmakokinetik aminoglikosida dapat dilakukan berdasarkan model satu kompartemen yang memanfaatkan volume distribusi kedua. Kesalahan yang muncul ketika menggunakan model satu kompartemen untuk aminoglikosida dapat diminimalkan jika konsentrasi obat di dalam plasma diambil bukan pada fase distribusi pertama dan ketiga dan pada 24 jam setelah terapi mulai diberikan.⁴⁵ Konsentrasi aminoglikosida < 1 mg/L harus dievaluasi dengan hati-hati karena pengaruh kompartemen ketiga yang besar akan menjadi lebih besar pada konsentrasi yang rendah ini.⁴⁰

KLIRENS (CI)

Antibiotik aminoglikosida dieliminasi hampir semuanya melalui rute renal.^{1,31} Karena klirens aminoglikosida dan klirens kreatinin memiliki nilai yang mirip pada berbagai kondisi fungsi ginjal, klirens aminoglikosida dapat diestimasi dengan persamaan yang digunakan untuk mengestimasi klirens kreatinin (Persamaan 1.6 dan 1.7) apabila konsentrasi aminoglikosida berada di dalam rentang terapeutik.^{1,26,31,40}

$$Cl_{cr} \text{ untuk Pria (mL/menit)} = \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat Badan})}{(72)(SCr_g)} \quad [\text{Pers. 1.6}]$$

$$Cl_c \text{ untuk Wanita (mL/menit)} = (0,85) \frac{(140 - \text{Usia}) (\text{Berat Badan})}{(72) (SCr_s)} \quad [\text{Pers. 1.7}]$$

Seperti yang telah dijelaskan pada Bagian I, usia dalam satuan tahun, berat dalam kg, dan kreatinin serum dalam mg/dL. Estimasi klirens kreatinin yang tepat hanya dapat diperoleh jika berat badan pasien menunjukkan rasio yang normal antara massa otot dan berat badan total (BBT) serta kreatinin serum berada pada keadaan tunak. Karena itu, kalkulasi farmakokinetik untuk pasien obes dan pasien yang memiliki cairan pada ruang ketiga yang signifikan memerlukan pertimbangan penyesuaian untuk kondisi obesitas dan ruang ketiga. Umumnya, pada pasien obes, dapat digunakan berat badan ideal (BBI) untuk dikalkulasi dari Persamaan 1.2 dan 1.3 dapat digunakan; penyesuaian terhadap BBI pada pasien yang kelebihan berat badan < 20% kemungkinan tidak diperlukan.

Pada pasien yang berada dalam kategori obes tidak sehat (yaitu berat badan sesungguhnya kira-kira dua kali BBI), klirens kreatinin dan klirens aminoglikosida dapat diestimasi dengan baik menggunakan berat yang berada di antara BBI dan BBT.^{46,47} Karena itu, beberapa klinisi lebih suka mengestimasi berat tidak obes dengan menggunakan persamaan berikut ini:

$$\text{Berat Tidak Obes} = \text{BBI} + 0,4 (\text{BBT} - \text{BBI})$$

BBI adalah estimasi berat badan ideal sesuai dengan yang dihitung menggunakan Persamaan 1.2 dan 1.3; BBT menunjukkan berat badan total pasien tanpa ada cairan ruang ketiga yang berlebihan.

Nilai prediksi klirens kreatinin merupakan metode yang paling umum digunakan untuk mengestimasi klirens aminoglikosida; namun, formula ini diketahui tidak akurat pada konsentrasi kreatinin yang rendah. Persamaan Modifikasi Diet pada Penyakit Ginjal (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) dikembangkan baru-baru ini untuk memberikan estimasi laju filtrasi glomerulus yang lebih akurat. Data tentang korelasi antara laju filtrasi glomerulus yang dihitung menggunakan Persamaan MDRD dan klirens aminoglikosida yang terukur saat ini belum banyak.^{47a} Akhir-akhir ini, konsentrasi cistatin c telah digunakan untuk mengestimasi filtrasi glomerulus. Cistatin c adalah suatu protein endogen yang diproduksi secara terus-menerus dari semua sel berinti dan dieliminasi melalui filtrasi glomerulus. Salah satu keuntungan menggunakan metode cistatin c adalah protein ini tidak dipengaruhi oleh perubahan massa otot. Beberapa studi telah menunjukkan peningkatan sensitivitas dalam mengidentifikasi penyakit ginjal awal. Studi terbaru menunjukkan peningkatan kemampuan untuk memprediksi klirens amikasin dengan membandingkan klirens cistatin c dengan klirens kreatinin.^{47b} Hingga diperoleh lebih banyak data yang pasti, penggunaan nilai prediksi klirens kreatinin sebagai petunjuk klirens aminoglikosida tetap direkomendasikan.

Klirens Non-Renal

Faktor lain yang harus dipertimbangkan ketika mengestimasi klirens aminoglikosida adalah klirens non-renal, yaitu $\approx 0,0021$ L/kg/jam (atau $\approx 2,5$ mL/menit/70 kg). Klirens non-renal aminoglikosida umumnya diabaikan pada kebanyakan pasien, namun nilai klirens ini signifikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang signifikan. Pada pasien anefrik fungsional yang menjalani hemodialisis secara intermiten, nilai klirens $\approx 0,0043$ L/kg/jam (5 mL/menit/70 kg) menunjukkan klirens renal yang tersisa dan klirens non-renal. Namun, nilai ini hanya perkiraan; konsentrasi aminoglikosida dalam serum harus dimonitor pada pasien dengan fungsi ginjal yang buruk.

Interaksi Penisilin

Karbenisilin, tikarsilin, dan senyawa-senyawa penisilin spektrum-diperluas secara kimiawi menginaktivasi gentamisin dan tobramisin *in vitro*. Inaktivasi ini dapat menjadi signifikan secara klinis *in vivo* pada pasien gagal ginjal. Meskipun biasanya tidak dipertimbangkan sebagai rute klirens aminoglikosida, interaksi ini dapat bertindak sebagai suatu mekanisme "eliminasi" obat. Interaksi ini ditentukan oleh jenis aminoglikosida, jenis senyawa penisilin, konsentrasi senyawa penisilin, dan suhu. Umumnya, tobramisin dan gentamisin berinteraksi dengan penisilin dengan cara yang sama; amikasin lebih jarang berinteraksi dengan penisilin.⁴⁸⁻⁵³ Penisilin *asilureido* semisintetik terbaru tampak kurang reaktif dibandingkan karbenisilin; sedangkan sefalosporin tampak relatif tidak reaktif.⁵⁴⁻⁵⁶ Untuk pasien dengan fungsi ginjal sangat buruk yang menerima karbenisilin atau tikarsilin, klirens gentamisin tambahan dapat diperkirakan dengan mengalikan volume distribusi nyata aminoglikosida pasien dengan $0,017 \text{ jam}^{-1}$.

$$\begin{array}{l} \text{Klirens Tobramisin/Gentamisin} \\ \text{yang Diberikan Bersama} \\ \text{Karbenisilin atau Tikarsilin (L/jam)} \end{array} = (0,017 \text{ jam}^{-1}) \left(\frac{\text{Volume Distribusi}}{\text{Aminoglikosida}} \right) \quad [\text{Pers. 1.8}]$$

Konstanta laju eliminasi (K) $0,017 \text{ jam}^{-1}$ menunjukkan perkiraan laju eliminasi *in vitro* untuk aminoglikosida yang terpajan karbenisilin berkonsentrasi 250 hingga 500 mg/L pada suhu 37°C . Klirens yang disebabkan pemberian karbenisilin ini hanya merupakan perkiraan dan sebaiknya tidak digunakan untuk amikasin karena interaksi antara amikasin dan karbenisilin relatif kecil. Klirens tambahan akibat inaktivasi oleh karbenisilin atau penisilin lainnya secara klinis tidak relevan pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Peningkatan klirens gentamisin akibat interaksi ini kecil dan umumnya hanya berpengaruh pada pasien anefrik fungsional ($0,3$ L/jam atau 5 mL/menit). Mengingat antibiotik sefalosporin generasi ketiga telah banyak menggantikan penggunaan derivat penisilin, interaksi antara antibiotik aminoglikosida dan derivat penisilin jarang ditemukan pada kebanyakan praktik klinis.

WAKTU PARUH ELIMINASI

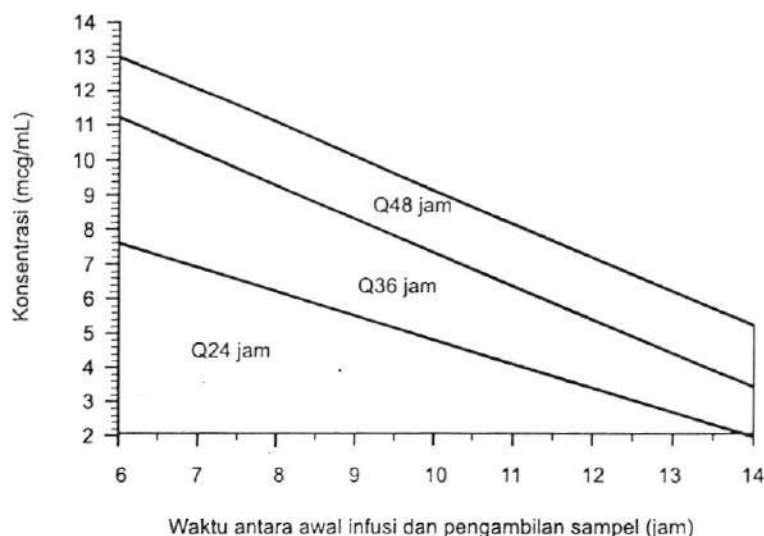
Waktu paruh eliminasi antibiotik aminoglikosida dari tubuh ditentukan oleh volume distribusi dan klirens. Karena kondisi fungsi renal setiap orang berbeda, waktu paruh pun bervariasi. Sebagai contoh, seorang pria berusia 25 tahun dengan berat badan 70 kg yang memiliki kreatinin serum sebesar 0,8 mg/dL dapat memiliki klirens aminoglikosida 100 mL/menit atau lebih. Jika volume distribusi pria ini 0,25 L/kg, waktu paruh eliminasi kira-kira 2 jam. Sebaliknya, seorang pria berusia 75 tahun dengan nilai V yang mirip dengan pria pertama dan memiliki kreatinin serum 1,4 mg/dL mungkin memiliki klirens aminoglikosida \approx 35 mL/menit dan waktu paruh \approx 6 jam. Karena itu, dosis aminoglikosida awal dan interval dosisnya harus dipilih dengan hati-hati. Walaupun estimasi awal parameter farmakokinetik aminoglikosida pada pasien mungkin sangat bervariasi, penyesuaian farmakokinetika diharapkan dapat mengoptimalkan hasil terapi yang diperoleh dari konsentrasi antibiotik aminoglikosida terapeutik, tetapi tidak toksik.

NOMOGRAM DAN KOMPUTER

Banyaknya nomogram yang tersedia untuk mengkaji dosis aminoglikosida mungkin menimbulkan pertanyaan mengenai pentingnya perhitungan farmakokinetik.¹⁰ Salah satu nomogram yang digunakan di beberapa pusat pengkajian adalah nomogram Hartford untuk obat yang diberikan dengan dosis tinggi dan interval dosis yang diperpanjang.¹⁵ Dosis dalam nomogram ini adalah 7 mg/kg dengan target konsentrasi puncak 20 hingga 30 mg/L, yang merupakan 10 kali lipat titik ambang kepekaan untuk gentamisin dan tobramisin (yaitu 2 mcg/mL). Interval pendosisan disesuaikan berdasarkan kondisi fungsi ginjal demi mempertahankan target konsentrasi puncak dan memperoleh interval bebas obat \approx 6 jam untuk mengurangi akumulasi di dalam korteks renal dan telinga bagian dalam.

Klirens Kreatinin	Dosis Awal dan Interval
> 60 mL/menit	7 mg/kg setiap 24 jam
40–60 mL/menit	7 mg/kg setiap 36 jam
20–40 mL/menit	7 mg/kg setiap 48 jam
< 20 mL/menit	7 mg/kg, selanjutnya tentukan kadar-kadar yang diperoleh untuk menentukan waktu dosis berikutnya (kadar < 1 mcg/mL)

Nomogram tersebut juga dapat digunakan untuk mengatur interval pendosisan berdasarkan konsentrasi serum yang diukur pada 6 hingga 14 jam setelah dosis diberikan. Tiga daerah akan tampak pada nomogram bila digunakan interval pendosisan yang tepat yang harus dipilih berdasarkan konsentrasi tunggal yang diukur. Sebagai contoh, jika pasien diberikan dosis awal 7 mg/kg setiap 24 jam dan pengukuran konsentrasi menunjukkan 8,2 mg/L \approx 9 jam setelah dosis diberikan, nomogram menunjukkan bahwa interval pendosisan harus diperpanjang menjadi setiap 36 jam (lihat Gambar 1.1).



Gambar 1.1 Konsentrasi gentamisin atau tobramisin yang diperoleh 6 hingga 14 jam setelah pemberian dosis 7 mg/kg diplotkan pada nomogram terhadap waktu pengambilan sampel setelah pemberian dosis. Konsentrasi-konsentrasi pada kuadran Q24 jam mengindikasikan bahwa interval dosis 24 jam harus dipertahankan. Konsentrasi-konsentrasi pada kuadran Q36 jam atau Q48 jam menunjukkan bahwa interval pendosisan harus diperpanjang hingga 36 jam atau 48 jam. (Diadaptasi dari Nicolau D, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 650-655, dengan izin dari the American Society for Microbiology.)

Keterbatasan jenis nomogram ini adalah nomogram ini didesain untuk mendapatkan konsentrasi serum puncak dan palung tertentu dan klinisi tidak dapat mengatur regimen dosis untuk menyesuaikan dengan tipe infeksi yang diobati atau rasio manfaat-risiko untuk masing-masing pasien. Terlebih lagi, nomogram ini didasarkan pada parameter farmakokinetik rerata dan tidak ada metode untuk mengatur dosis bagi pasien yang unik (misalnya pasien obes atau memiliki cairan pada ruang ketiga yang signifikan). Penyesuaian untuk pasien spesifik berdasarkan konsentrasi plasma yang diukur juga tidak dapat diekstrapolasikan dari nomogram ini. Dengan memiliki pemahaman tentang prinsip farmakokinetik dasar yang digunakan untuk mengindividualisasikan dosis aminoglikosida, disertai dengan pendekatan klinis yang rasional, klinisi akan mampu memberikan terapi yang optimal bagi pasien.

Sejumlah program komputer tersedia untuk membantu klinisi memilih dosis aminoglikosida dan agen terapeutik lainnya. Komputer cenderung lebih fleksibel daripada nomogram, yaitu pengguna umumnya dapat memilih interval pendosisan dan konsentrasi puncak atau palung berdasarkan penilaian klinis. Selain itu, dengan program komputer ini, pendosisan dapat ditentukan berdasarkan data (yang mencakup sejumlah pengukuran) yang diperoleh pada kondisi tidak tunak; hal ini sangat penting bagi pasien gangguan fungsi ginjal. Kebanyakan program farmakokinetik komputer juga telah mencakup analisis Bayesian, yang telah

terbukti memberikan estimasi parameter farmakokinetik yang sangat presisi. Namun, terdapat satu kelemahan, yaitu pengguna program ini harus terbiasa dengan program yang mula-mula digunakan untuk menentukan parameter farmakokinetik yang diharapkan dan memahami bagaimana revisi parameter pada pasien spesifik ketika konsentrasi plasma dan riwayat dosis dimasukkan ke dalam program. Pada proses revisi, pengguna program harus dapat mengenali data yang jelas salah dan mampu menginterpretasikan *output* komputer untuk memastikan bahwa parameter dan rekomendasi dosis masuk akal. Komputer harus dipandang sebagai alat bantu yang hemat tenaga dan bukan sebagai pengganti pentingnya memahami proses farmakokinetik secara menyeluruh.

WAKTU PENGAMBILAN SAMPEL

Waktu pengambilan sampel yang tepat sangat penting karena antibiotik aminoglikosida memiliki waktu paruh yang relatif pendek dan fase distribusi yang kecil, tetapi signifikan. Pedoman yang paling banyak diterima merekomendasikan bahwa sampel untuk menentukan konsentrasi serum puncak harus diperoleh 1 jam setelah dosis pemeliharaan diberikan. Rekomendasi ini mengasumsikan bahwa obat diinfusikan selama kurang lebih 30 menit; kisaran waktu infusi yang dapat diterima adalah 20 hingga 40 menit. Jika lebih dari 40 menit, sampel untuk konsentrasi puncak harus diperoleh \approx 30 menit setelah akhir infusi untuk memastikan bahwa distribusi telah sempurna. Banyak yang menganjurkan bahwa pengukuran konsentrasi puncak harus diperoleh di akhir interval pendosisan untuk menghindari fase distribusi, khususnya pada pendosisan dengan interval yang diperpanjang karena fase distribusi kemungkinan bergantung pada dosis.⁴³ Konsentrasi palung biasanya dapat diperoleh dalam waktu 30 menit sebelum pemberian dosis pemeliharaan berikutnya. Bila konsentrasi palung diperkirakan lebih rendah daripada sensitivitas uji (khususnya pada pendosisan dengan interval yang diperpanjang), waktu pengambilan sampel yang lebih awal mungkin tepat agar dapat diperoleh konsentrasi palung yang bisa diukur dan parameter farmakokinetik pada pasien spesifik juga dapat diperoleh. Idealnya, interval antara dua pengukuran konsentrasi adalah dua hingga empat waktu paruh untuk mendapatkan estimasi waktu paruh yang lebih presisi dan untuk mengurangi potensi terjadinya penurunan konsentrasi berikutnya di bawah tingkat sensitivitas uji. Waktu pengambilan sampel yang tepat dan waktu pemberian dosis harus selalu dicatat.

Apabila sampel konsentrasi aminoglikosida di dalam plasma diambil pada waktu yang lebih lama dari konsentrasi puncak yang diharapkan, konsentrasi plasma pada waktu yang lebih awal dapat dihitung dengan menyusun kembali Persamaan 1.9 menjadi Persamaan 1.10:

$$C = C^0 e^{-kt}$$

[Pers. 1.9]

C^0 merupakan konsentrasi plasma awal dan C adalah konsentrasi pada waktu t tertentu selanjutnya.

$$C^0 = \frac{C}{e^{-kt}} \quad [\text{Pers. 1.10}]$$

Pada Persamaan 1.10, t menunjukkan waktu dari konsentrasi plasma yang diukur (C) hingga konsentrasi plasma awal (C^0). Persamaan ini digunakan untuk mengekstrapolasi balik suatu konsentrasi plasma ke “puncak klinis”, yaitu 1 jam setelah infus dimulai. Konsentrasi “puncak klinis” telah lama digunakan sebagai penuntun efikasi aminoglikosida.

Waktu yang optimal untuk pengambilan sampel dalam 24 jam pertama terapi sulit ditentukan. Untuk pasien yang sakit kritis, konsentrasi aminoglikosida puncak dan palung (atau titik tengah untuk pendosisan dengan interval diperpanjang) dalam serum yang diperoleh setelah dosis muatan awal dapat digunakan untuk mengevaluasi dengan cepat parameter pasien yang spesifik dan penyesuaian dosis selanjutnya bila diperlukan. Namun, pengambilan sampel yang dini ini sering kali tidak diperlukan, terutama jika durasi terapi yang diharapkan relatif pendek (yaitu 3 hingga 5 hari). Standar praktik pada kebanyakan institusi adalah sampel aminoglikosida pertama diambil setelah tiga atau empat dosis aminoglikosida diberikan. Mayoritas pasien akan mendekati keadaan tunak pada waktu ini; akan tetapi, dengan banyaknya tersedia program komputer dan program perangkat lunak (*software*) farmakokinetika, pengkajian tidak selalu harus menunggu sampai keadaan tunak tercapai. Pada pendosisan dengan interval yang diperpanjang, akumulasi dari pemberian dosis ganda seharusnya tidak signifikan; dengan demikian, pengukuran dapat dilakukan setelah dosis yang mana pun.

Walaupun parameter farmakokinetik pada pasien spesifik dapat diestimasi dengan lebih akurat dengan tiga atau empat konsentrasi plasma aminoglikosida (terutama menggunakan model multi-kompartemen), pada kebanyakan kasus, parameter farmakokinetik yang masuk akal dapat diestimasi menggunakan model satu kompartemen dan dua sampel plasma.

Apabila antibiotik aminoglikosida diberikan secara intramuskular (IM), waktu absorpsi atau *input* obat menjadi lebih sulit diprediksi; akan tetapi, pada kebanyakan pasien, konsentrasi plasma mencapai puncak sekitar 1 jam setelah injeksi IM.⁵⁷ Karena itu, sampel untuk konsentrasi plasma puncak sebaiknya diambil satu jam setelah injeksi IM diberikan. Karena kecepatan absorpsi tidak pasti, sulit diketahui apakah konsentrasi plasma yang tidak umum setelah pemberian IM menyatakan absorpsi yang tertunda atau parameter farmakokinetik yang tidak umum (misalnya volume distribusi yang besar).

PERTANYAAN #1. *R.W. adalah seorang wanita berusia 30 tahun yang tidak obes dengan berat badan 70 kg dan memiliki kreatinin serum 0,9 mg/dL. Dosis gentamisin awal sebesar 140 mg diberikan selama kurang lebih 30 menit dalam bentuk infus intravena. Hitunglah konsentrasi plasma gentamisin 1 jam setelah infus dimulai (setengah jam setelah infusi selesai).*

Estimasi kasar mengenai konsentrasi puncak gentamisin dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.11 dengan memperlakukan infusi selama 60 menit sebagai

dosis bolus. Dosis 140 mg lalu dibagi dengan nilai volume distribusi yang diperoleh dari literatur ($\approx 0,25$ L/kg atau 17,5 L) untuk wanita dengan berat badan 70 kg.

$$C_1 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} \quad [\text{Pers. 1.11}]$$

$$= \frac{(1)(1)(140 \text{ mg})}{17,5}$$

$$= 8,0 \text{ mg/L}$$

Bentuk garam (S) dan ketersediaan hayati (F) diasumsikan bernilai 1; konsentrasi plasma 8 mg/L adalah suatu perkiraan dengan asumsi bahwa absorpsi terjadi dengan sangat cepat dan tidak terjadi eliminasi obat yang signifikan selama waktu pemberian obat. Selain itu, obat diasumsikan terdistribusi ke dalam satu kompartemen. Walaupun pasti terjadi fase distribusi pada pemberian injeksi IV aminoglikosida, konsentrasi obat awal yang tinggi dapat diabaikan asalkan pengambilan sampel plasma tidak dilakukan selama fase distribusi.^{30,31,41}

Perhitungan konsentrasi plasma yang lebih presisi 1 jam setelah infusi diberikan selama setengah jam diberikan belah mencakup perhitungan penurunan kadar gentamisin dari konsentrasi puncak sesuai dengan perhitungan menggunakan Persamaan 1.9. Pada Persamaan 1.12 untuk C_t , t merupakan waktu yang telah berlalu sejak awal infus IV sampai dengan waktu pengambilan sampel pada 1 jam; konstanta laju eliminasi (K) menunjukkan klirens gentamisin dibagi dengan volume distribusi (V) (Persamaan 1.13).

$$C_t = \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{(V)} (e^{-Kt}) \quad [\text{Pers. 1.12}]$$

$$K = \frac{Cl}{V} \quad [\text{Pers. 1.13}]$$

Klirens kreatinin (dan tentunya juga klirens gentamisin) bernilai ≈ 101 mL/menit atau 6,06 L/jam dapat dikalkulasi untuk R.W. menggunakan Persamaan 1.7:

$$Cl_{cr} \text{ untuk Wanita (mL/menit)} = (0,85) \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat Badan})}{(72)(SCr_{cr})}$$

$$= 0,85 \left(\frac{(140 - 30)(70)}{(72)(0,9)} \right)$$

$$= 101 \text{ mL/menit}$$

$$Cl_{cr} \text{ (L/jam)} = 101 \text{ mL/menit} \left(\frac{60 \text{ menit/jam}}{(1000 \text{ mL/L})} \right)$$

$$= 6,06 \text{ L/jam}$$

Dengan menggunakan klirens ≈ 6 L/jam dan volume distribusi nyata 17,5 L, konstanta laju eliminasi $0,346 \text{ jam}^{-1}$ dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.13. Apabila digunakan pada Persamaan 1.12 untuk menghitung konsentrasi gentamisin 1 jam setelah pemberian dosis, konstanta laju eliminasi tersebut akan memberikan nilai prediksi konsentrasi sebesar 5,7 mg/L.

$$\begin{aligned} K &= \frac{Cl}{V} \\ &= \frac{6,06 \text{ L/jam}}{17,5 \text{ L}} \\ &= 0,346 \text{ jam}^{-1} \\ C_1 &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis Muatan})}{V} (e^{-kt_1}) \\ &= (8 \text{ mg/L}) (e^{-0,346 \text{ jam}^{-1} (1 \text{ jam})}) \\ &= (8 \text{ mg/L}) (0,71) \\ &= 5,7 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan model dosis bolus IV, durasi infusi (setengah jam) harus dibandingkan dengan waktu paruh obat nyata. Bila durasi infusi atau absorpsi kurang dari seperenam waktu paruh, model dosis bolus dapat digunakan (lihat Bagian I: Memilih Persamaan yang Tepat). Akan tetapi, jika durasi input obat lebih besar dari seperenam waktu paruh, model infus harus digunakan. Dengan menggunakan Persamaan 1.14 dan konstanta laju eliminasi $0,346 \text{ jam}^{-1}$, waktu paruh untuk R.W. bernilai ≈ 2 jam, sesuai dengan perhitungan berikut:

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{0,693}{K} && [\text{Pers. 1.14}] \\ &= \frac{0,693}{0,346 \text{ jam}^{-1}} \\ &= 2,0 \text{ jam} \end{aligned}$$

Karena durasi infusi adalah setengah jam, waktu absorpsi bernilai sekitar seperempat waktu paruh. Dalam praktik, waktu infusi lebih besar dari seperenam waktu paruh umumnya digunakan sebagai kriteria bahwa perhitungan menggunakan model infusi (lihat Bagian I: Memilih Persamaan yang Tepat).

PERTANYAAN #2. Dengan menggunakan klirens 6,06 L/jam, volume distribusi 17,5 L, konstanta laju eliminasi $0,346 \text{ jam}^{-1}$, dan model infusi singkat, hitunglah konsentrasi gentamisin yang diharapkan untuk R.W. pada 1 jam setelah infusi setengah jam dengan dosis 140 mg diberikan.

Persamaan 1.15 menunjukkan model infusi singkat dan dapat digunakan untuk menghitung konsentrasi plasma 1 jam setelah infusi setengah jam diberikan. Durasi infusi atau t_{in} bernilai 0,5 jam dan t_2 atau waktu penurunan kadar mulai

dari akhir infusi bernilai 0,5 jam. Dengan menggunakan nilai-nilai ini, konsentrasi plasma 1 jam setelah dimulainya infusi setengah jam adalah 6,2 mg/L.

$$C_2 = \frac{(S)(F)(\text{Dosis} / t_{in})}{Cl} (1 - e^{-k_{el} t_{in}}) (e^{-k_{el} t_2}) \quad [\text{Pers. 1.15}]$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(1)(1)(140 \text{ mg} / 0,5 \text{ jam})}{6,06 \text{ L/jam}} (1 - e^{-0,346 \text{ jam}^{-1} (0,5 \text{ jam})}) (e^{-0,346 \text{ jam}^{-1} (1,0 \text{ jam})}) \\ &= (46,2 \text{ mg/L}) (0,16) (0,84) \\ &= (7,4 \text{ mg/L}) (0,84) \\ &= 6,2 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Perhatikan bahwa konsentrasi plasma 7,4 mg/L pada akhir infusi setengah jam lebih rendah daripada konsentrasi puncak yang dihitung sebesar 8 mg/L setelah pemberian dosis bolus (lihat Pertanyaan 1). Konsentrasi infusi yang lebih rendah pada akhir infusi ini mencerminkan klirens obat selama proses infusi. Perhatikan juga bahwa konsentrasi plasma 6,2 mg/L pada 1 jam yang dihitung menggunakan model infusi lebih besar daripada konsentrasi plasma pembandingan (5,7 mg/L) yang dihitung menggunakan model dosis bolus pada Pertanyaan 1. Jumlah obat yang terdapat di dalam tubuh lebih sedikit bila digunakan model dosis bolus karena model ini mengasumsikan bahwa seluruh dosis masuk ke dalam tubuh pada awal infusi. Oleh sebab itu, dosis total telah terpapar mekanisme klirens tubuh dalam waktu yang lebih lama.

PERTANYAAN #3. *Jelaskan tipe pasien yang lebih tepat menggunakan persamaan infusi untuk memprediksi konsentrasi aminoglikosida? Kapankah model dosis bolus lebih tepat digunakan?*

Karena selisih antara hasil yang diperoleh dari kedua pendekatan ini sangat berkaitan dengan jumlah obat yang dibersihkan dari tubuh selama waktu infusi, sangat masuk akal mengasumsikan bahwa model dosis bolus sangat tepat bila digunakan pada pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal dan waktu paruh aminoglikosida yang lebih lama. Pada pasien dengan fungsi renal yang baik (misalnya dewasa muda dan anak-anak), penggunaan model infusi lebih tepat karena pasien-pasien ini sering kali memiliki waktu paruh aminoglikosida yang sangat pendek.

PERTANYAAN #4. *R.W., seorang wanita dengan berat badan 70 kg yang dideskripsikan pada Persamaan 1, mendapatkan 140 mg gentamisin selama setengah jam setiap 8 jam. Prediksikan konsentrasi plasma puncak dan palung R.W. pada keadaan tunak.*

Masalah ini dapat diselesaikan dengan mengasumsikan bahwa R.W. mendapatkan bolus IV intermiten atau mendapatkan infusi setengah jam setiap 8 jam. Jika menggunakan model bolus, Persamaan 1.16 dapat digunakan untuk membuat prediksi kadar puncak; t_1 menunjukkan interval waktu antara awal infusi dan

waktu saat sampel konsentrasi puncak diambil (1 jam) dan τ adalah interval antar dosis (8 jam). Dengan menggunakan volume distribusi 17,5 L dan konstanta laju eliminasi 0,346 jam⁻¹, konsentrasi puncak yang dihitung adalah 6,1 mg/L.

$$C_{ss1} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V(1 - e^{-k\tau})} e^{-kt_1} \quad \text{[Pers. 1.16]}$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(1)(1)(140 \text{ mg})}{17,5 \text{ L}} e^{-(0,346 \text{ jam}^{-1})(1 \text{ jam})} \\ &= \frac{8 \text{ mg/L}}{1 - 0,063} (0,71) \\ &= \frac{8 \text{ mg/L}}{0,937} (0,71) \\ &= (8,5 \text{ mg/L})(0,71) \\ &= 6,1 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Konsentrasi palung dapat pula dihitung menggunakan Persamaan 1.16; t_1 merupakan interval waktu antara awal infusi dan waktu ketika sampel kadar palung diambil (8 jam). Jika sampel konsentrasi palung diperoleh sesaat sebelum infusi berikutnya diberikan, Persamaan 1.17 untuk $C_{ss \text{ min}}$ dapat pula digunakan. Dengan menggunakan nilai volume distribusi, konstanta laju eliminasi, dan interval dosis yang sesuai, konsentrasi palung yang dihitung adalah 0,54 mg/L.

$$C_{ss \text{ min}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V(1 - e^{-k\tau})} e^{-k\tau} \quad \text{[Pers. 1.17]}$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(1)(1)(140 \text{ mg})}{17,5 \text{ L}} e^{-(0,346 \text{ jam}^{-1})(8 \text{ jam})} \\ &= \frac{8 \text{ mg/L}}{1 - e^{-(0,346 \text{ jam}^{-1})(8 \text{ jam})}} \\ &= \frac{8 \text{ mg/L}}{0,937} (0,063) \\ &= 0,54 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Jika menggunakan model *input* infusi,

$$C_{1 \text{ in}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{\text{in}})}{Cl} (1 - e^{-k^* t_{\text{in}}}) \quad \text{[Pers. 1.18]}$$

t_{in} merupakan durasi infusi dan digunakan untuk menggantikan model dosis bolus pada Persamaan 1.16 dan 1.17.

$$\frac{(S)(F)(Dosis)}{V} \quad [Pers. 1.19]$$

Substitusi ini menghasilkan suatu persamaan yang menggambarkan model infusi intermiten pada keadaan tunak (lihat juga Bagian I: Memilih Persamaan yang Tepat).

$$C_{ss_2} = \frac{(S)(F)(Dosis/t_{in})(1 - e^{-Kt_{in}})}{Cl(1 - e^{-K\tau})(e^{-Kt_2})} \quad [Pers. 1.20]$$

τ adalah interval pendosisan dan t_2 adalah interval waktu antara akhir infusi dan waktu saat konsentrasi diukur. Artinya, bila konsentrasi puncak diukur 1 jam setelah infusi setengah jam diberikan, t_2 bernilai 0,5 jam. Untuk konsentrasi pialung yang diambil sampelnya sesaat sebelum infusi berikutnya diberikan (yaitu diberikan dengan jadwal setiap 8 jam), t_2 adalah 7,5 jam.

Sekali lagi, dengan mengasumsikan bahwa S dan F bernilai 1,0, waktu infusi 0,5 jam, interval pendosisan (τ) 8 jam, klirens (Cl) 6,06 L/jam, dan konstanta laju eliminasi (K) 0,346 jam⁻¹, konsentrasi "puncak" 1 jam setelah infusi setengah jam mulai diberikan dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.20 sebagai berikut:

$$\begin{aligned} C_{ss_2} &= \frac{(S)(F)(Dosis/t_{in})(1 - e^{-Kt_{in}})}{Cl(1 - e^{-K\tau})(e^{-Kt_2})} \\ &= \frac{(1)(1)(140 \text{ mg}/0,5 \text{ jam})(1 - e^{-(0,346 \text{ jam}^{-1})(0,5 \text{ jam})})}{6,06 \text{ L/jam}(1 - e^{-(0,346 \text{ jam}^{-1})(8 \text{ jam})})(e^{-(0,346 \text{ jam}^{-1})(7,5 \text{ jam})})} \\ &= \frac{(46,2 \text{ mg/L})(0,16)}{0,937} (0,84) \\ &= (7,9 \text{ mg/L})(0,84) \\ &= 6,6 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

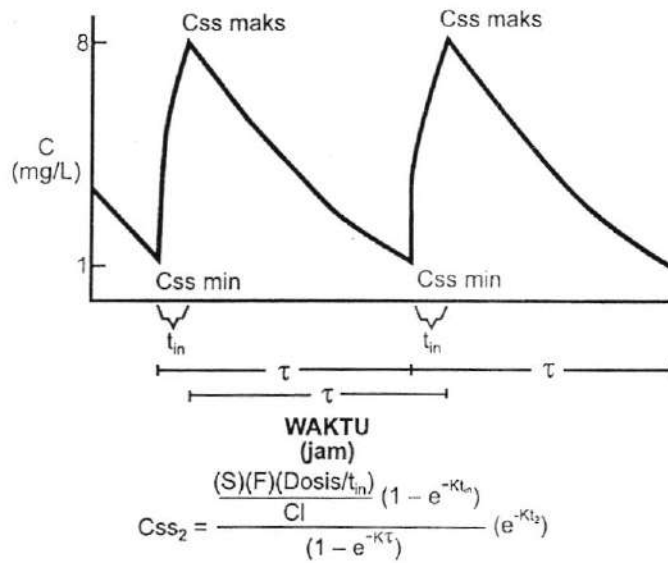
Perlu dicatat bahwa "konsentrasi puncak" pada keadaan tunak ini bukan merupakan nilai puncak sesungguhnya yang akan diperoleh di akhir infusi, melainkan konsentrasi yang diperoleh 1 jam setelah infusi dimulai. Nilai konsentrasi pada waktu 1 jam inilah yang biasanya digunakan untuk menentukan korelasi klinis dengan efikasi aminoglikosida. Konsentrasi yang diukur lebih awal dapat mem-

berikan nilai yang lebih tinggi karena penggunaan model dua kompartemen yang juga berkaitan pemberian aminoglikosida secara IV.

Jika konsentrasi palung diambil sampelnya sesaat sebelum awal infusi diberikan, modifikasi Persamaan 1.20 dapat digunakan, dengan t_2 diwakili oleh $(\tau - t_{in})$. Konsentrasi palung yang diukur adalah 0,59 mg/L, yang merupakan pengganti yang tepat untuk τ yang bernilai 8 jam dan t_{in} yang bernilai 0,5 jam (Gambar 1.2).

$$C_{ss\ min} = \frac{(S)(F)(Dosis/t_{in})(1 - e^{-Kt_{in}})}{Cl(1 - e^{-K\tau})} (e^{-K(\tau - t_{in})}) \quad \text{[Pers. 1.21]}$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(1)(1)(140\text{ mg}/0,5\text{ jam})(1 - e^{-(0,346\text{ jam}^{-1})(0,5\text{ jam})})}{6,06\text{ L/jam}(1 - e^{-(0,346\text{ jam}^{-1})(8\text{ jam})})} (e^{-(0,346\text{ jam}^{-1})(8\text{ jam} - 0,5\text{ jam})}) \\ &= (7,9\text{ mg/L})(e^{-(0,346\text{ jam}^{-1})(7,5\text{ jam})}) \\ &= (7,9\text{ mg/L})(0,075) \\ &= 0,59\text{ mg/L} \end{aligned}$$



Gambar 1.2 Infusi IV intermiten pada keadaan tunak. Infusi diberikan selama t_{in} jam dan τ merupakan interval pendosisan; t_2 menunjukkan waktu dari akhir infusi sampai dengan waktu pengambilan sampel.

Perlu dicatat jika sampel konsentrasi palung diambil jauh sebelum dosis berikutnya diberikan, Persamaan 1.21 sebaiknya tidak digunakan. Dalam kasus demikian, sebaiknya digunakan Persamaan 1.20, dengan t_2 menunjukkan interval waktu dari akhir infusi sampai dengan waktu pengambilan sampel. Sebagai contoh, jika konsentrasi palung diperoleh setengah jam sebelum dosis berikutnya, t_2 dalam Persamaan 1.20 akan menjadi 7 jam dan bukan 7,5 jam seperti dalam Persamaan 1.21.

Konsentrasi palung juga dapat dihitung dengan mengalikan konsentrasi puncak 1 jam setelah pemberian dosis dengan fraksi obat yang tersisa pada saat kadar palung diambil sampelnya (Persamaan 1.9).

$$C = C^0 e^{-kt}$$

C^0 menunjukkan konsentrasi puncak 1 jam setelah pemberian dosis dan t merupakan waktu dari konsentrasi puncak hingga waktu pengambilan sampel palung (7 jam jika sampel palung diperoleh sesaat sebelum pemberian dosis; 6,5 jam jika sampel palung diperoleh setengah jam sebelum suatu dosis diberikan pada interval pendosisan 8 jam).

PERTANYAAN #5. *Apabila aminoglikosida diberikan secara intramuskular, bagaimanakah menghitung konsentrasi puncak dan palung dalam plasma pada keadaan tunak?*

Walaupun waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan konsentrasi plasma puncak setelah pemberian injeksi IM bervariasi, konsentrasi aminoglikosida pada kebanyakan pasien umumnya mencapai puncak setelah sekitar 1 jam.^{15,31,40} Mengingat betapa sulitnya mengestimasi kecepatan absorpsi dari tempat injeksi, pemberian injeksi IM dapat dikaji dengan menganggap seolah-olah pasien menerima infusi IV selama 1 jam. Dengan demikian, model infusi intermiten (Persamaan 1.20) dapat digunakan, dengan nilai t_{in} 1 jam dan t_2 0 jam. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, hasil pengukuran konsentrasi plasma yang tidak lazim sulit dievaluasi pada situasi ini karena tidak dapat ditentukan apakah konsentrasi yang diukur tersebut menggambarkan ketidaklaziman karakteristik absorpsi aminoglikosida atau parameter farmakokinetik aminoglikosida.

PERTANYAAN #6. *Jika R.W. diberikan tobramisin 7 mg/kg QD (setiap hari), berapakah konsentrasi puncak pada keadaan tunak 1 jam setelah infusi setengah jam diberikan? Prediksikan pula konsentrasi plasma pada keadaan tunak berikutnya 12 jam setelah infusi mulai diberikan dan konsentrasi palung.*

Dengan menggunakan perhitungan parameter farmakokinetik gentamisin sebelumnya, yaitu klirens bernilai 6,06 L/jam, volume bernilai 17,5 L, dan K bernilai 0,346 jam⁻¹, konsentrasi puncak pada keadaan tunak yang diharapkan setengah jam setelah infusi setengah jam akan bernilai ≈ 21 mg/L, seperti yang dihitung menggunakan Persamaan 1.20.

$$\begin{aligned}
 C_{ss_2} &= \frac{(S)(F)(Dosis/t_{in})(1-e^{-kt_{in}})}{Cl(1-e^{-kt})}(e^{-kt}) \\
 &= \frac{(1)(1)(480 \text{ mg}/0,5 \text{ jam})(1-e^{-0,346(0,5)})}{6,06 \text{ L/jam}(1-e^{-0,346(24)})}(e^{-0,346(0,5)}) \\
 &= \frac{161,7 \text{ mg/L}(1-0,84)}{(1-0,0002)}(0,84) \\
 &= 21,6 \text{ mg/L}
 \end{aligned}$$

Konsentrasi plasma 12 jam dan 24 jam dapat diestimasi menggunakan Persamaan 1.9, yaitu C^0 akan bernilai sekitar 21 mg/L dan t bernilai 11 jam untuk konsentrasi tengah dan 23 jam untuk konsentrasi palung.

$$\begin{aligned}
 C &= C^0 e^{-kt} \\
 &= (21 \text{ mg/L})(e^{-0,346(11 \text{ jam})}) \\
 &= (21 \text{ mg/L})(0,022) \\
 &= 0,47 \text{ mg/L}
 \end{aligned}$$

12 jam setelah infusi dimulai dan

$$\begin{aligned}
 C &= (21 \text{ mg/L})(e^{-0,346(23 \text{ jam})}) \\
 &= (21 \text{ mg/L})(0,00035) \\
 &= 0,007 \text{ mg/L pada palung}
 \end{aligned}$$

Perhitungan ini menunjukkan bahwa konsentrasi plasma awal cukup berada di atas kisaran terapeutik yang umum diterima untuk tobramisin, sedangkan konsentrasi pada interval tengah (*mid-interval*) dan palung sangat rendah. Seperti yang didiskusikan sebelumnya, pemberian aminoglikosida sebagai dosis harian total sekali setiap 24 jam umumnya tampak memiliki efikasi yang sama dengan dosis terbagi yang diberikan setiap 8 jam dan dapat mengurangi risiko nefrotoksitas. Kebanyakan institusi memiliki pedoman pemberian terapi aminoglikosida dosis tinggi sekali sehari. Tipe regimen ini umumnya hanya diberikan untuk pasien yang memiliki fungsi ginjal yang cukup baik (yaitu, $Cl_{cr} > 60$ mL/menit) dan komposisi tubuh yang cukup normal (yaitu, tidak obes berlebihan atau tidak memiliki kelebihan cairan pada ruang ketiga).

Satu pertanyaan umum adalah apakah konsentrasi plasma aminoglikosida perlu dimonitor pada pasien yang mendapatkan obat sekali sehari. Pada kebanyakan kasus, konsentrasi puncak kurang bermakna karena cenderung berada di atas rentang terapeutik lazim, yaitu: ≈ 20 hingga 30 mg/L untuk gentamisin dan tobramisin; untuk amikasin, sekitar 3 kali lebih besar dari nilai tersebut. Konsentrasi plasma palung tampak tidak berguna karena cenderung berada jauh di

bawah rentang yang umumnya dapat dideteksi dan dapat disalah mengertikan akibat redistribusi jaringan (fase gamma). Pada pasien yang memiliki fungsi ginjal menurun, pemantauan kadar plasma tampaknya wajib dilakukan untuk melindungi terhadap akumulasi obat yang berlebihan. Satu metode yang telah diuraikan adalah metode pendosisan berdasarkan AUC puncak. Dengan metode ini, konsentrasi serum diambil pada puncak dan sekitar dua hingga empat waktu paruh setelahnya. Kedua kadar tersebut selanjutnya digunakan untuk menghitung AUC 24 jam dan konsentrasi puncak yang diekstrapolasi pada satu jam dan dimasukkan ke dalam interval pendosisan. Dalam penggunaan metode ini tingkat pemajanan obat yang diperoleh dari pendosisan dengan interval yang diperpanjang diasumsikan sama dengan hasil yang diperoleh regimen dosis ganda harian yang konvensional (yaitu AUC_{24} sebesar 70 hingga 100 $\text{mg} \times \text{jam/L}$).²⁵

PERTANYAAN #7. *Y.B adalah seorang pasien yang berusia 38 tahun dengan berat badan 70 kg. Ia memiliki kreatinin serum sebesar 1,8 mg/dL dan telah mendapatkan tobramisin sebanyak 100 mg dalam bentuk intravena (IV) setengah jam setiap 8 jam selama beberapa hari. Konsentrasi plasma puncak yang diperoleh 1 jam setelah infusi diberikan adalah 8 mg/L; konsentrasi palung yang diperoleh sesaat sebelum suatu dosis diberikan adalah 3 mg/L. Estimasi nilai konstanta laju eliminasi nyata (K), klirens (Cl), dan volume distribusi (V) untuk tobramisin pada pasien Y.B.*

Kedua konsentrasi plasma yang dilaporkan diukur dari sampel yang diperoleh selama fase eliminasi pada kurva konsentrasi plasma versus waktu. Karena interval waktu 7 jam antara pengambilan sampel melebihi waktu paruh tobramisin pada pasien Y.B (yaitu konsentrasi palung kurang dari setengah konsentrasi puncak yang diukur), kedua konsentrasi dapat digunakan untuk mengestimasi konstanta laju eliminasi [lihat Bagian I: Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t_{1/2}$) dan Persamaan 1.22].

$$K = \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t} \quad \text{[Pers. 1.22]}$$

$$\begin{aligned} &= \ln\left(\frac{8,0}{3,0}\right) \\ &= \frac{0,98}{7 \text{ jam}} \\ &= 0,14 \text{ jam}^{-1} \end{aligned}$$

Dengan menggunakan konstanta laju eliminasi yang bernilai $0,14 \text{ jam}^{-1}$, konsentrasi puncak yang teramati sebesar 8 mg/L, dan regimen pendosisan sebesar 100 mg yang diberikan selama setengah jam setiap 8 jam, volume distribusi

Y.B. dapat dihitung dengan menyusun kembali Persamaan 1.16 untuk C_{ss_1} , dengan τ adalah 8 jam dan sampel diperoleh 0,5 jam setelah akhir infusi setengah jam sehingga t_1 bernilai 1 jam

$$C_{ss_1} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V(1 - e^{-k\tau})} e^{-kt_1}$$

$$V = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{C_{ss_1}(1 - e^{-k\tau})} e^{-kt_1} \quad [\text{Pers. 1.23}]$$

$$\begin{aligned} V &= \frac{(1)(1)(100 \text{ mg})}{8 \text{ mg/L} (1 - e^{-(0,14 \text{ jam}^{-1})(8 \text{ jam})})} (e^{-(0,14 \text{ jam}^{-1})(1 \text{ jam})}) \\ &= \frac{12,5 \text{ L}}{0,67} (0,87) \\ &= 16,2 \text{ L} \end{aligned}$$

dan klirens dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.13 yang disusun ulang untuk memecahkan Cl.

$$K = \frac{Cl}{V}$$

$$Cl = (K)(V) \quad [\text{Pers. 1.24}]$$

$$\begin{aligned} &= (0,14 \text{ jam}^{-1})(16,2 \text{ L}) \\ &= 2,3 \text{ L/jam} \end{aligned}$$

Volume distribusi yang bernilai 16,2 L ini setara dengan 0,23 L/kg. Keuntungan menghitung parameter farmakokinetik tobramisin yang spesifik untuk pasien Y.B. adalah parameter tersebut dapat digunakan untuk menghitung regimen pendosisan yang akan menghasilkan konsentrasi puncak dan palung yang diinginkan.

PERTANYAAN #8. Laporan mikrobiologi menunjukkan adanya *Pseudomonas aeruginosa* yang memiliki konsentrasi hambatan minimum (KHM) sebesar 1 mcg/mL. Hitunglah regimen pendosisan untuk Y.B. yang dapat mencapai konsentrasi puncak sebesar > 10 mg/L (puncak:KHM > 10:1) dan AUC₂₄ yang berkisar dari 70 hingga 100 mg × jam/L.

Seperti sebelumnya, dosis yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi puncak spesifik dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.16. Namun, untuk memilih

interval pendosisan yang tepat, perlu terlebih dahulu mempertimbangkan waktu paruh nyata $T_{1/2}$, yang dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.14 dan konstanta laju eliminasi yang bernilai $0,14 \text{ jam}^{-1}$.

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{0,693}{K} \\ &= \frac{0,693}{0,14 \text{ jam}^{-1}} \\ &= 4,9 \text{ jam} \end{aligned}$$

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, interval pendosisan diharapkan sekitar 4 hingga 5 waktu paruh guna memaksimalkan konsentrasi puncak dan aktivitas bakterisida, meminimalkan akumulasi obat, serta memperkecil potensi nefrotoksisitas dan ototoksisitas. Karena waktu paruh tobramisin Y.B. $\approx 5 \text{ jam}$, interval dosis yang paling mudah untuk diberikan adalah 24 jam. Dengan menggunakan interval pendosisan ini, volume distribusi yang sesuai, dan konstanta laju eliminasi yang tepat, Persamaan 1.25 (penyusunan ulang Persamaan 1.16 untuk menghitung dosis) menunjukkan bahwa dosis 200 mg yang diberikan setiap 24 jam akan memberikan konsentrasi puncak yang bernilai $\approx 10 \text{ mg/L}$ satu jam setelah awal infusi setengah jam diberikan.

$$\text{Dosis} = \frac{(C_{ss,1})(C_{ss,1})(1 - e^{-Kt})}{(S)(F)(e^{-Kt_1})} \quad [\text{Pers. 1.25}]$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{(10 \text{ mg/L})(17,5 \text{ L})(1 - e^{-(0,14 \text{ jam}^{-1})(24 \text{ jam})})}{(1)(1)(e^{-(0,14 \text{ jam}^{-1})(1 \text{ jam})})} \\ &= \frac{(10 \text{ mg/L})(17,5 \text{ L})(0,97)}{(1)(1)(0,87)} \\ &= 195,1 \text{ mg atau } \approx 200 \text{ mg} \end{aligned}$$

Persamaan 1.9 dapat digunakan untuk menentukan konsentrasi palung. Nilai " t " 23 jam dan C^0 10 mg/L sebaiknya digunakan.

$$\begin{aligned} C &= C^0 e^{-Kt} \\ &= (10 \text{ mg/L})(e^{-(0,14 \text{ jam}^{-1})(23 \text{ jam})}) \\ &= (10 \text{ mg/L})(0,04) \\ &= 0,4 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Untuk memastikan apakah tingkat pemajanan obat berada di dalam kisaran yang diharapkan, Persamaan 1.26 dapat digunakan untuk menghitung AUC_{24} .

$$AUC_{24} = \frac{(\text{Dosis dalam mg})(24 \text{ jam}) / \tau \text{ dalam jam}}{C \text{ dalam L/jam}} \quad [\text{Pers. 1.26}]$$

$$= \frac{(200 \text{ mg})(24 \text{ jam}) / 24 \text{ jam}}{2,3 \text{ L/jam}}$$

$$= 87 \text{ mg} \cdot \text{jam/L}$$

PERTANYAAN #9. C.I adalah seorang pria berusia 50 tahun dengan berat badan 60 kg dan memiliki kreatinin serum 1,5 mg/dL. Ia diberi amikasin 350 mg dalam bentuk IV setengah jam setiap 8 jam pada tengah malam, pukul 8 pagi, dan pukul 4 sore. Ia memiliki konsentrasi palung sebesar 6 mg/L yang diperoleh sesaat sebelum dosis pukul 8 pagi diberikan dan konsentrasi puncak sebesar 15 mg/L yang diperoleh pada pukul 9 pagi. Dengan mengasumsikan bahwa konsentrasi puncak dan palung menunjukkan kadar pada keadaan tunak, hitunglah konstanta laju eliminasi, klirens, dan volume distribusi untuk pasien C.I. Evaluasilah apakah parameter ini masuk akal dan dapat digunakan untuk mengatur dosis pemeliharaan amikasin pada pasien C.I.

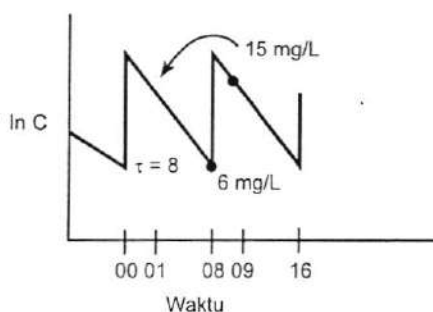
Pendekatan yang digunakan untuk menghitung parameter farmakokinetik revisi untuk pasien C.I. pada dasarnya sama dengan yang digunakan dalam pertanyaan sebelumnya. Pertama, konstanta laju eliminasi sebesar 0,13 jam⁻¹ dapat dihitung menggunakan persamaan 1.22 dan interval waktu 7 jam antara konsentrasi puncak dan palung (Gambar 1.3) Selanjutnya, volume distribusi dapat di-

$$K = \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t}$$

$$= \ln\left(\frac{15}{6}\right)$$

$$= \ln\left(\frac{15}{6}\right)$$

$$= 0,13 \text{ jam}^{-1}$$



Gambar 1.3 Menghitung K dengan memundurkan C_{ss} maks ke dalam interval yang sama dengan C_{ss} min. Perhatikan bahwa keadaan tunak harus tercapai (dosis sama dan interval sama untuk waktu lebih besar dari 3 hingga 5 t_{1/2}). Selain itu, C_{ss} maks dipindahkan ke waktu yang sama di dalam interval dengan dosis sebelumnya (yaitu dari pukul 09:00 pada satu interval ke pukul 01:00 pada interval sebelumnya). Model dosis bolus intermiten telah digunakan untuk model *input* dan konsentrasi yang digunakan adalah ln konsentrasi agar fase penurunan konsentrasi menunjukkan garis lurus.

hitung dengan menggunakan Persamaan 1.23. Dosis yang bernilai 350 mg dan "t" yang bernilai 8 jam dapat digunakan. Nilai t₁ akhir menunjukkan waktu dari awal sampai dengan waktu pengambilan sampel "konsentrasi puncak" (t₁ = 1 jam).

$$\begin{aligned}
 V &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{C_{ss_1} (1 - e^{-kt_1})} e^{-kt_1} \\
 &= \frac{(1)(1)(350 \text{ mg})}{15 \text{ mg/L} (1 - e^{-(0,13 \text{ jam}^{-1})(8 \text{ jam})})} e^{-(0,13 \text{ jam}^{-1})(1 \text{ jam})} \\
 &= \frac{(23,3 \text{ L})(0,88)}{(0,65)} \\
 &= 31,5 \text{ L}
 \end{aligned}$$

Dengan menggunakan volume distribusi hasil perhitungan yang bernilai 31,5 L dan konstanta laju eliminasi yang bernilai 0,13 jam⁻¹, klirens yang dihitung menggunakan Persamaan 1.24 akan menunjukkan hasil sebesar 4,1 L/jam.

$$\begin{aligned}
 Cl &= (K)(V) \\
 Cl &= (0,13 \text{ jam}^{-1})(31,5 \text{ L}) \\
 &= 4,1 \text{ L/jam}
 \end{aligned}$$

Sebelum digunakan untuk menghitung regimen pendosisan amikasin yang sesuai yang akan menghasilkan konsentrasi puncak dalam kisaran 20 hingga 30 mg/L dan konsentrasi palung di bawah 10 mg/L pada pasien C.I., nilai parameter-parameter tersebut harus dievaluasi rasionalitasnya. Klirens yang dihitung sebesar 4,1 L/jam sedikit lebih besar daripada klirens harapan yang bernilai 3 L/jam, yang dihitung dengan Persamaan 1.6 dan menggunakan usia, berat badan, dan nilai kreatinin serum C.I.

$$\begin{aligned}
 Cl_{cr} \text{ untuk Pria (mL/menit)} &= \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat Badan dalam kg})}{(72)(SCr_{cr})} \\
 &= \frac{(140 - 50)(60 \text{ kg})}{(72)(1,5 \text{ mg/dL})} \\
 &= 50 \text{ mL/menit}
 \end{aligned}$$

atau

$$\begin{aligned}
 Cl_{cr} \text{ (L/jam)} &= (50 \text{ mL/menit}) \left(\frac{60 \text{ menit/jam}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\
 &= 3 \text{ L/jam}
 \end{aligned}$$

Walaupun lebih besar dari yang diharapkan, nilai klirens itu tidak terlalu berbeda sehingga tidak perlu dianggap tidak realistis.

Nilai volume distribusi 0,53 L/kg (31,5 L/60 kg) terlalu besar. Pada umumnya, volume distribusi > 0,35 L/kg hanya teramati pada pasien yang memiliki cairan pada ruang ketiga (misalnya pada kondisi asites atau adema). Jika tidak terbukti adanya cairan pada ruang ketiga pada pasien C.I., nilai volume distribusi yang besar tersebut tidak realistis. Oleh sebab itu, riwayat pendosisan atau konsentrasi plasma yang diukur diperkirakan salah atau tidak sesuai. Jika pasien C.I. mendapatkan tobramisin atau gentamisin, kemungkinan interaksi dengan penisilin yang menghasilkan konsentrasi plasma rendah yang palsu harus dipertimbangkan; akan tetapi, interaksi antara amikasin dan penisilin tidak memberikan pengaruh yang signifikan. Karena itu, volume distribusi jauh lebih besar ini tampaknya tidak mungkin disebabkan oleh interaksi dengan penisilin.

Dalam setiap kasus, jika perhitungan farmakokinetik menghasilkan parameter yang sangat berbeda dari yang diharapkan, kemungkinan telah terjadi kesalahan pada waktu pengambilan sampel, hasil pengujian, atau riwayat pemberian dosis. Dalam kondisi demikian, tampaknya lebih bijaksana jika menggunakan parameter yang diharapkan daripada parameter yang dihitung untuk menyesuaikan dosis. Akan tetapi, adakalanya pasienlah yang memiliki parameter yang tidak wajar. Apabila dicurigai demikian, riwayat pendosisan harus di evaluasi ulang dan sejumlah sampel konsentrasi obat dalam plasma lainnya harus diperoleh, dengan memberikan perhatian yang khusus guna mendapatkan waktu pengambilan sampel dan riwayat pendosisan yang presisi.

PERTANYAAN #10. *D.H. adalah seorang laki-laki berusia 40 tahun yang dibawa ke rumah sakit karena mengalami kecelakaan mobil. Dia memiliki tinggi badan 5 kaki 5 inchi dan berat badan 85 kg. Dia kemudian menjalani bedah abdomen. Setelah operasi, dia mengalami hipotensi dan membutuhkan cairan dalam volume yang besar untuk menjaga tekanan darahnya. Sekarang, dia memiliki berat badan 105 kg dan kreatinin serum 2 mg/dL. D.H. akan diberi pengobatan gentamisin secara empiris setelah operasi abdomen itu. Estimasi parameter farmakokinetik dan dosis yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi puncak gentamisin > 10 mg/L dan AUC_{24} 70-100 mg × jam/L.*

Untuk menghitung parameter farmakokinetik D.H., pertama harus ditentukan berat non-obes, berat kelebihan adiposa, dan berapa kelebihan cairan pada ruang ketiga pasien itu. Dengan menggunakan Persamaan 1.2, berat badan ideal (BBI) D.H. terhitung ≈ 61,5 kg.

$$\begin{aligned}
 \text{Berat Badan Ideal untuk Pria} & \\
 \text{(dalam kilogram)} &= 50 + (2,3)(\text{Tinggi dalam inchi} > 60) \\
 &= 50 + 2,3(5 \text{ inchi}) \\
 &= 61,5 \text{ kg}
 \end{aligned}$$

Dengan mengasumsikan bahwa D.H. tidak memiliki kelebihan cairan pada ruang ketiga ketika dibawa ke RS, berat kelebihan adiposanya adalah $\approx 23,5$ kg (diestimasi dengan mengurangi berat badan awal saat dia masuk, yaitu 85 kg, dengan BBI yang bernilai 61,5 kg). Berat kelebihan cairan pada ruang ketiga yang dimiliki oleh D.H. sebesar 20 kg diestimasi dengan mengurangi berat badan sekarang yang bernilai 105 kg dengan berat badan awal 85 kg. Berdasarkan estimasi berat untuk komposisi tubuh D.H., Persamaan 1.4 dapat digunakan untuk mengestimasi volume distribusi aminoglikosida yang bernilai ≈ 38 L.

$$\begin{aligned} V_{\text{Aminoglikosida}} (\text{L}) &= \left(0,25 \text{ L/kg} \times \text{Berat Tidak Obes \& Tidak Kelebihan Cairan} \right) + \\ &\quad 0,1 \left(\text{Berat Kelebihan Adiposa} \right) + \left(\text{Berat Kelebihan Cairan pada Ruang Ketiga} \right) \\ &= (0,25 \text{ L/kg} \times 61,5 \text{ kg}) + 0,1(23,5 \text{ kg}) + (20 \text{ kg}) \\ &= 37,7 \text{ L atau } 38 \text{ L} \end{aligned}$$

Klirens gentamisin D.H. dapat diestimasi dengan menggunakan Persamaan 1.6, berat badan ideal sebesar 61,5 kg, dan kreatinin serum pasien sebesar 2 mg/dL.

$$\begin{aligned} Cl_{\text{Cr}} \text{ untuk Pria (mL/menit)} &= \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat Badan})}{(72)(SCr_{\text{ss}})} \\ &= \frac{(140 - 40 \text{ tahun})(61,5 \text{ kg})}{(72)(2 \text{ mg/dL})} \\ &= 42,7 \text{ mL/menit} \\ &= 42,7 \text{ mL/menit} \times \left(\frac{60 \text{ menit/jam}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\ &= 2,56 \text{ L/jam} \end{aligned}$$

Dengan menggunakan klirens kreatinin yang telah diestimasikan sebesar 2,56 L/jam sebagai klirens gentamisin dan volume distribusi sebesar 38 L, diperoleh hasil perhitungan konstanta laju eliminasi (Persamaan 1.13) dan waktu paruh (Persamaan 1.14) sebesar $0,067 \text{ jam}^{-1}$ dan 10,34 jam.

$$\begin{aligned} K &= \frac{Cl}{V} \\ &= \frac{2,56 \text{ L/jam}}{38 \text{ L}} \\ &= 0,067 \text{ jam}^{-1} \\ t_{1/2} &= \frac{0,693}{K} \\ &= \frac{0,693}{0,067 \text{ jam}^{-1}} \\ &= 10,34 \text{ jam} \end{aligned}$$

Dengan menggunakan waktu paruh D.H. mendekati 10 jam dan waktu infusi setengah jam, Persamaan 1.25, model dosis bolus pada keadaan tunak, dapat digunakan untuk menghitung regimen pasien ini.

$$\text{Dosis} = \frac{(C_{ss}) (V) (1 - e^{-kt})}{(S)(F)(e^{-kt})}$$

Karena interval pendosisan aminoglikosida sekarang adalah lebih besar dari 4 hingga 5 waktu paruh, interval pendosisan 48 jam bisa dikatakan masuk akal mengingat waktu paruh D.H. sekitar 10 jam. Dengan substitusi yang tepat dalam persamaan yang telah disusun ulang, C_{ss} diasumsikan bernilai 10 mg/L, dan t_1 bernilai 1 jam (mengindikasikan bahwa konsentrasi puncak diperoleh 1 jam setelah awal infusi), diperoleh dosis ≈ 400 mg.

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{(10 \text{ mg/L})(38 \text{ L})(1 - e^{-(0.067 \text{ jam}^{-1})(48 \text{ jam})})}{(1)(1)(e^{-(0.067 \text{ jam}^{-1})(1 \text{ jam})})} \\ &= \frac{(10 \text{ mg/L})(38 \text{ L})(1 - 0,04)}{(1)(1)(0,94)} \\ &= 388 \text{ mg atau } \approx 400 \text{ mg} \end{aligned}$$

Walaupun dosis 400 mg tampak besar, hal ini sebagian disebabkan kelebihan cairan pada ruang ketiga dan volume distribusi yang besar. Pada beberapa kasus, dosis yang lebih rendah mungkin dapat diberikan; akan tetapi, konsentrasi puncak akan menurun dengan sebanding. Selain itu, walaupun dosis 400 mg tampak besar, D.H. mendapatkan dosis ini dua hari sekali; berdasarkan berat non-obes atau berat badan ideal (BBI) D.H. yang bernilai 61,5 kg, dosis yang dia terima hanyalah ≈ 3,0 mg/kg/hari, yang berada di bawah kisaran dosis lazim (5–7 mg/kg/hari). AUC_{24} juga harus dipastikan berada dalam kisaran yang diinginkan (70–100 mg × jam/L).

$$\begin{aligned} AUC_{24} &= \frac{(\text{Dosis dalam mg})(24 \text{ jam}) / \tau \text{ dalam jam}}{C_i \text{ dalam L/jam}} \\ &= \frac{(400 \text{ mg})(24 \text{ jam}) / 48 \text{ jam}}{2,56 \text{ L/jam}} \\ &= 78 \text{ mg} \cdot \text{jam/L} \end{aligned}$$

AUC_{24} yang bernilai 78 mg × jam/L berada di kisaran bawah AUC_{24} yang diinginkan (70–100 mg × jam/L), yang mengindikasikan bahwa dosis dapat ditingkatkan jika diperlukan dan ini tergantung pada tingkat keparahan infeksi. Jika interval pendosisan tetap 48 jam, peningkatan dosis akan menghasilkan AUC_{24} dan konsentrasi puncak yang meningkat secara proporsional (lihat Persamaan 1.16 dan 1.26). Sebagai contoh peningkatan dosis sebesar 30% akan menghasilkan AUC_{24} sekitar 100 mg × jam/L dan konsentrasi puncak sekitar 13 mg/L.

PERTANYAAN #11. D.L. adalah seorang pasien berusia 38 tahun dengan berat badan 70 kg yang mengalami gagal ginjal. Dia sedang mendapatkan gentamisin dan tikarsilin untuk pengobatan demam yang tidak diketahui penyebabnya. Bagaimanakah pemberian tikarsilin dapat memengaruhi farmakokinetika gentamisin yang diberikan secara bersamaan? Apakah ada kombinasi antibiotik lainnya yang dapat memengaruhi pendosisan gentamisin?

Cincin beta-laktam dari senyawa penisilin berinteraksi secara *in vivo* dan *in vitro* dengan salah satu amina primer baik pada gentamisin maupun tobramisin untuk membentuk amida yang tidak aktif.⁴⁸⁻⁵⁰ Namun, laju inaktivasi gentamisin dan tobramisin penisilin berlangsung lambat dan interaksi ini bisa dikatakan signifikan hanya pada pasien gangguan fungsi ginjal yang berat.⁴⁹⁻⁵¹ Pada pasien kondisi ini, pemberian bersama dengan karbenisilin atau tikarsilin dapat menurunkan waktu paruh gentamisin dari 46 jam menjadi 22 jam. Senyawa penisilin dan aminoglikosida dianjurkan untuk diberikan secara terpisah. Untuk penggunaan obat karbenisilin, dosis harus diturunkan untuk menghindari akumulasi obat tersebut secara berlebihan pada pasien dengan fungsi ginjal yang buruk. Untuk mengestimasi besar pengaruh interaksi ini pada klirens gentamisin, Persamaan 1.8 dapat digunakan untuk menghitung nilai klirens nyata gentamisin bila diberikan bersama dengan tikarsilin pada pasien. Dengan menggunakan volume distribusi standar yang bernilai 0,25 L/kg untuk pasien D.L. dengan berat badan 70 kg dan konstanta laju nyata untuk interaksi *in vitro* antara tikarsilin dan gentamisin yang bernilai 0,017 jam⁻¹, diperoleh nilai klirens sebesar 0,3 L/jam menggunakan persamaan berikut:

$$\begin{aligned} \text{Klirens Tobramisin/Gentamisin} \\ \text{yang Diberikan Bersama dengan} \\ \text{Karbenisilin atau Tikarsilin (L/jam)} &= (0,017 \text{ jam}^{-1}) \left(\frac{\text{Volume Distribusi}}{\text{Aminoglikosida}} \right) \\ &= (0,017 \text{ jam}^{-1})(0,25 \text{ L/kg})(70 \text{ kg}) = 0,3 \text{ L/jam} \end{aligned}$$

Nilai klirens sebesar 0,3 L/jam ini harus ditambahkan pada nilai estimasi klirens gentamisin yang dihasilkan dari fungsi ginjal yang masih ada dan klirens nonrenal (0,0043 L/kg/jam) pada pasien D.H. Namun, ini hanya merupakan suatu estimasi dan kadar plasma harus dimonitor agar dapat dilakukan penyesuaian untuk pasien khusus.

Sampel plasma dari pasien yang mendapatkan aminoglikosida dan penisilin secara bersamaan harus diambil ketika interaksi *in vitro* minimal. Sampel plasma untuk pengujian konsentrasi aminoglikosida harus diperoleh ketika penisilin berada pada konsentrasi terendah dan diuji secepat mungkin. Jika dibutuhkan penyimpanan sampel harus dibekukan untuk meminimalkan efek *in vitro* yang kontinu dari interaksi ini. Amikasin tampak lebih resisten terhadap degradasi oleh penisilin.⁴⁸ Beberapa senyawa penisilin yang lebih baru (misalnya azlosilin, mezlosilin) tampak memiliki interaksi yang sama dengan gentamisin dan tobra-

misin, tapi tidak sebesar karbensilin dan tikarsilin.⁵⁴ Interaksi *in vitro* antara sefalosporin (misalnya sefazolin, sefamandol) dan antibiotik aminoglikosida tidak besar.^{54,56}

Walaupun sering diperdebatkan, kombinasi antara sefalosporin dan aminoglikosida² dapat menimbulkan risiko nefrotoksitas yang lebih besar pada pasien.^{58,59}

PERTANYAAN #12. *Apakah pengaruh perubahan kreatinin serum pada pasien yang mendapatkan gentamisin?*

Peningkatan kreatinin serum pada pasien selalu menimbulkan pertanyaan tentang nefrotoksitas yang ditimbulkan oleh gentamisin. Pada kejadian ini, pemberian obat mungkin dihentikan, konsentrasi plasma dievaluasi kembali, dan/atau penyesuaian dosis dilakukan mengingat akumulasi gentamisin dapat terjadi bila fungsi ginjal terganggu. Modifikasi dosis harus berdasarkan kadar gentamisin dalam plasma dan bukan kadar kreatinin serum karena konsentrasi kreatinin serum yang tidak berada pada keadaan tunak dapat menyesatkan. [lihat Bagian I: Klirens Kreatinin (Cl_{cr})]. Alasannya, walaupun ada kesamaan antara klirens gentamisin dan klirens kreatinin,^{31,40} volume distribusi kedua senyawa ini berbeda. Nilai V gentamisin sebesar 0,25 L/kg lebih kecil daripada V kreatinin yang bernilai 0,5 L/kg.^{26,27,32,60} Mengingat waktu paruh ditentukan oleh klirens dan volume distribusi (lihat Persamaan 1.27), waktu paruh kreatinin sekitar dua kali lebih lama dari gentamisin dan aminoglikosida lainnya. Oleh sebab itu, kreatinin akan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mencapai konsentrasi keadaan tunak yang baru setelah terjadi perubahan fungsi ginjal.

$$t_{1/2} = \frac{(0,693)(V)}{Cl} \quad \text{[Pers. 1.27]}$$

Ketika kreatinin serum meningkat (yaitu tidak pada keadaan tunak), fungsi ginjal lebih buruk daripada yang diprediksikan menggunakan kreatinin serum, dan setiap dosis gentamisin yang dihitung menggunakan kreatinin serum akan lebih tinggi daripada yang sebenarnya. Sebaliknya, bila nilai kreatinin serum menurun, fungsi ginjal kemungkinan lebih baik daripada yang ditunjukkan oleh kreatinin serum itu, dan dosis yang dihitung berdasarkan kreatinin serum kemungkinan akan lebih rendah daripada nilai yang sebenarnya.

PERTANYAAN #13. *D.W. adalah seorang pasien pria berusia 20 tahun dengan berat badan 60 kg yang sedang mendapatkan infusi IV tobramisin sebesar 80 mg dalam waktu 30 menit setiap 8 jam. Nilai kreatinin serum meningkat dari 1 menjadi 2 mg/dL dalam 24 jam terakhir. Karena fungsi ginjalnya terlihat menurun, diambil tiga sampel plasma untuk memonitor konsentrasi gentamisin dalam serum, yaitu sebagai berikut: sesaat sebelum suatu dosis diberikan, 1 jam setelah dosis tersebut diberikan, dan 8 jam setelah dosis tersebut diberikan*

(2 kadar palung dan 1 kadar puncak). Konsentrasi serum gentamisin dalam serum pada waktu-waktu tersebut adalah 4, 8, dan 5 mg/L. Hitunglah volume distribusi, konstanta laju eliminasi, dan klirens tobramisin untuk pasien D.W.

Karena konsentrasi palung kedua dari tobramisin lebih tinggi daripada yang pertama, sangatlah jelas bahwa obat tersebut berakumulasi. Karena itu, persamaan keadaan tunak sebaiknya tidak digunakan untuk menghitung parameter farmakokinetik D.W. Langkah pertama yang harus dilakukan untuk mengatasi dilema ini adalah dengan menghitung konstanta laju eliminasi berdasarkan kedua konsentrasi plasma yang diperoleh selama fase eliminasi (8 dan 5 mg/L). Persamaan 1.22 dapat digunakan untuk mengestimasi konstanta laju eliminasi; namun, nilai K ini hanya dapat digunakan sebagai perkiraan saja karena rentang waktu pengambilan sampel kedua konsentrasi tersebut kurang dari satu waktu paruh.

$$\begin{aligned} K &= \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t} \\ &= \frac{\ln\left(\frac{8 \text{ mg/L}}{5 \text{ mg/L}}\right)}{7 \text{ jam}} \\ &= 0,067 \text{ jam}^{-1} \end{aligned}$$

Konstanta laju eliminasi yang bernilai $0,067 \text{ jam}^{-1}$ dihitung dengan asumsi bahwa konsentrasi puncak 8 mg/L diperoleh 1 jam setelah infusi tobramisin dan konsentrasi palung diperoleh sesaat sebelum dosis berikutnya diberikan sehingga dihasilkan interval waktu 7 jam. Konstanta laju eliminasi yang bernilai $0,067 \text{ jam}^{-1}$ menghasilkan waktu paruh sebesar 10,3 jam (Persamaan 1.14):

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{0,693}{K} \\ &= \frac{0,693}{0,067 \text{ jam}^{-1}} \\ &= 10,3 \text{ jam} \end{aligned}$$

Waktu paruh yang bernilai 10,3 jam ini menunjukkan bahwa obat yang hilang selama periode infusi relatif sedikit; oleh sebab itu, model bolus merupakan pilihan yang tepat untuk digunakan pada situasi ini. Volume distribusi dapat diestimasi dengan mengasumsikan dosis bolus diberikan dengan segera dan konsentrasi puncak teoretis dihitung menggunakan Persamaan 1.10. C adalah konsentrasi terukur yang bernilai 8 mg/L, t merupakan interval waktu 1 jam antara awal infusi dan waktu pengambilan sampel, dan C^0 merupakan konsentrasi puncak teoretis untuk bolus IV.

$$\begin{aligned}
 C^0 &= \frac{C}{e^{-kt}} \\
 &= \frac{8 \text{ mg/L}}{e^{-(0,067 \text{ jam}^{-1})(1 \text{ jam})}} \\
 &= \frac{8 \text{ mg/L}}{0,94} \\
 &= 8,5 \text{ mg/L}
 \end{aligned}$$

Mengingat perubahan konsentrasi (puncak dikurangi palung) disebabkan oleh dosis pemberian dan volume distribusi, maka V dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.28 berikut.

$$V = \frac{\text{Dosis}}{(C_{\text{puncak}} - C_{\text{min}})} \quad [\text{Pers. 1.28}]$$

$$\begin{aligned}
 V &= \frac{80 \text{ mg}}{(8,5 \text{ mg/L} - 4 \text{ mg/L})} \\
 &= 17,8 \text{ L}
 \end{aligned}$$

Volume distribusi yang bernilai 17,8 L dan konstanta laju eliminasi yang bernilai 0,067 jam⁻¹ dapat digunakan dalam persamaan 1.24 untuk menghitung klirens $D.W.$ dan dihasilkan nilai klirens sebesar 1,2 L/jam atau 20 mL/menit:

$$\begin{aligned}
 Cl &= (K)(V) \\
 &= (0,067 \text{ jam}^{-1})(17,8 \text{ L}) \\
 &= 1,2 \text{ L/jam atau } 20 \text{ mL/menit}
 \end{aligned}$$

PERTANYAAN #14. Dengan menggunakan parameter farmakokinetik yang dihitung untuk pasien $D.W.$ pada Pertanyaan #13, tentukan regimen dosis yang dapat menghasilkan konsentrasi puncak dan palung tobramisin yang rasional.

Karena klirens tobramisin pasien $D.W.$ rendah (1,2 L/jam), dosis pemeliharaan pasien ini perlu diturunkan. Ada 2 alternatif: (1) menurunkan dosis dan mempertahankan interval pendosisan atau (2) sesuaikan dosis dan interval pendosisan agar konsentrasi puncak sekitar 10 mg/L dan AUC_{24} yang diperoleh 70 hingga 100 mg × jam/L.

Mengurangi Dosis dan Mempertahankan Interval Pendosisan. Metode ini tidak dapat dilakukan pada $D.W.$ karena dia memiliki waktu paruh yang cukup panjang (≈ 10 jam). Jika digunakan suatu dosis yang mencapai konsentrasi maksimum 8 mg/L dan interval pendosisan 8 jam dipertahankan, kadar palung akan diperoleh sebesar $\approx 4,7$ mg/L.

$$C_{ss \min} = (C_{ss \max})(e^{-kt}) \quad ; \quad [\text{Pers. 1.29}]$$

$$C_{ss \min} = (8 \text{ mg/L})(e^{-0,067 \text{ jam}^{-1} (8 \text{ jam})}) \\ = 4,68 \text{ mg/L}$$

Kadar ini akan menimbulkan risiko keracunan tobramisin pada D.W.

Menyesuaikan Dosis dan Interval Pendosisan untuk Mendapatkan Konsentrasi Puncak dan Nilai AUC_{24} yang Rasional. Satu-satunya kemungkinan kekurangan pendekatan ini adalah kebanyakan klinisi cenderung menghindari bertambah panjangnya periode konsentrasi gentamisin berada di bawah konsentrasi hambatan minimum (KHM) patogen karena kemungkinan pertumbuhan organisme kembali. Pengalaman klinis dengan interval pendosisan melebihi 48 jam masih sangat terbatas. Namun, beberapa data hasil uji hewan menunjukkan bahwa dosis yang memberikan hasil konsentrasi puncak yang tinggi dan konsentrasi palung yang rendah cenderung jarang menyebabkan toksisitas renal daripada jika dosis yang sama diberikan dalam bentuk infusi IV kontinu (kadar rata-rata yang sama).⁶¹ Estimasi pertama interval pendosisan dapat ditentukan dengan mengkaji waktu paruh tobramisin pasien D.W. yang bernilai 10 jam. Jika dipilih interval bernilai 4-5 waktu paruh, interval pendosisan 48 jam dapat digunakan. Mengingat waktu paruh tobramisin relatif lebih panjang daripada waktu infusi setengah jam, model dosis bolus dapat digunakan. Seperti yang dinyatakan sebelumnya, Persamaan 1.26 dapat digunakan untuk menghitung dosis yang dibutuhkan untuk mencapai nilai AUC_{24} tertentu. Dengan menggunakan Persamaan 1.26, parameter farmakokinetik yang diperoleh sebelumnya, dan interval pendosisan 48 jam, diperoleh dosis yang bernilai ≈ 240 mg. Konsentrasi puncak juga diasumsikan terjadi 1 jam setelah awal infus diberikan ($t_1 = 1$ jam).

$$AUC_{24} = \frac{(\text{Dosis dalam mg})(24 \text{ jam}) / \tau \text{ dalam jam}}{Cl \text{ dalam L/jam}}$$

atau

$$\begin{aligned} \text{Dosis dalam mg} &= \frac{(AUC_{24})(Cl \text{ dalam L/jam})(\tau \text{ dalam jam})}{24 \text{ jam}} \\ &= \frac{(100 \text{ mg} \cdot \text{jam/L})(1,2 \text{ L/jam})(48 \text{ jam})}{24 \text{ jam}} \\ &= 240 \text{ mg diberikan setiap 48 jam} \end{aligned}$$

Konsentrasi puncak dapat dihitung dengan menggunakan model dosis bolus (Persamaan 1.16).

$$C_{ss} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V} e^{-kt}$$

$$\begin{aligned}
 & \frac{(1)(1)(240 \text{ mg})}{17,8 \text{ L}} \\
 &= \frac{17,8 \text{ L}}{(1 - e^{-(0,067 \text{ jam}^{-1})(48 \text{ jam})})} (e^{-(0,067 \text{ jam}^{-1})(11 \text{ jam})}) \\
 &= \frac{13,4 \text{ mg/L}}{0,96} (0,94) \\
 &= 13,96 \text{ mg/L} (0,94) \\
 &= 13,1 \text{ mg/L}
 \end{aligned}$$

Konsentrasi palung, yaitu 47 jam kemudian, dapat dihitung dengan menggunakan Persamaan 1.29 sehingga diperoleh nilai 0,6 mg/L

$$\begin{aligned}
 C_{ss \text{ min}} &= (C_{ss \text{ maks}})(e^{-kt}) \\
 C_{ss \text{ min}} &= (13,96 \text{ mg/L})(e^{-(0,067 \text{ jam}^{-1})(47 \text{ jam})}) \\
 &= 0,6 \text{ mg/L}
 \end{aligned}$$

PERTANYAAN #15. *M.S., seorang wanita non-obes dengan berat badan 70 kg, menjalani hemodialisis selama 4 jam setiap 48 jam. Pasien dinyatakan anefrik secara fungsional (tidak secara operasi) dan akan segera diberikan terapi gentamisin. Hitunglah regimen dosis untuk mencapai konsentrasi puncak 6 mg/L dan mempertahankan kadar rata-rata sebesar 3,5 mg/L.*

Karena waktu paruh gentamisin untuk pasien anefrik fungsional mungkin lebih dari 30 jam, sangat sedikit obat yang akan dieliminasi dari tubuh dalam waktu 1 jam setelah awal infusi. Oleh sebab itu, dosis muatan dapat dihitung sebagai bolus (Persamaan 1.30). Dengan mengasumsikan S dan F bernilai 1 dan volume distribusi bernilai 17,5 L (0,25 L/kg), dosis muatan yang bernilai ≈ 100 mg akan diperoleh dengan persamaan:

$$\text{Dosis Muatan} = \frac{(V)(C)}{(S)(F)} \quad [\text{Pers. 1.30}]$$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{(17,5 \text{ L})(6 \text{ mg/L})}{(1)(1)} \\
 &= 105 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

Karena eliminasi gentamisin pada pasien M.S. tidak seragam, yaitu laju lebih tinggi selama dialisis, persamaan dosis pemeliharaan yang umum tidak dapat digunakan. Seperti yang dijelaskan pada Bagian I: Dialisis Obat, terdapat 2 pendekatan yang mungkin dilakukan untuk memecahkan masalah ini. Salah satu pendekatan adalah memberikan dosis harian untuk mempertahankan konsentrasi rata-rata dan kemudian menghitung dosis pengganti pascodialisis. Pendekatan yang kedua adalah memberikan obat hanya setelah dialisis. Dosis yang diberikan adalah sebanyak jumlah obat yang hilang selama periode antardialisis

dan intradialisis. Pada kedua pendekatan tersebut, penggunaan klirens pasien (Cl_{pas}), klirens dialisis (Cl_{dial}), dan volume distribusi sangat dibutuhkan. Klirens aminoglikosida yang dilaporkan pada pasien anefrik fungsional adalah $\approx 0,0043$ L/kg/jam,^{27,62} dan klirens aminoglikosida pada hemodialisis fluks-rendah adalah 20-40 mL/menit dengan nilai rata-rata ≈ 30 mL/menit.^{27,62-64}

Jika pendekatan pemberian dosis harian dan pascadialisis dilakukan, dosis pemeliharaan selama hari nondialisis dapat dihitung menggunakan persamaan 1.31, dengan klirens pasien 0,3 L/jam ($0,0043$ L/jam/kg $\times 70$ kg) dan interval pendosisan 24 jam. Pada kebanyakan pasien dialisis, konsentrasi gentamisin ditargetkan 3-4 mg/L (rata-rata 3,5 mg/L). Oleh sebab itu, dosis ≈ 25 mg sangat tepat:

$$\text{Dosis} = \frac{(C_{ss \text{ rerata}})(Cl_{pas})(\tau)}{(S)(F)} \quad [\text{Pers. 1.31}]$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{(3,5 \text{ mg/L})(0,3 \text{ L/jam})(24 \text{ jam})}{(1)(1)} \\ &= 25,2 \text{ mg atau } \approx 25 \text{ mg} \end{aligned}$$

Jika pasien anefrik secara operasi, Cl_{pas} kemungkinan sekitar separuhnya dan dosis pemeliharaan juga akan menjadi setengahnya atau ≈ 13 mg/hari. Persamaan 1.32 dapat digunakan untuk menghitung dosis pengganti pascadialisis. Dengan menggunakan Cl_{dial} rata-rata dan waktu dialisis (T_d) 4 jam, dosis pengganti dihitung sebesar ≈ 25 mg.

$$\begin{aligned} \text{Dosis Pengganti} \\ \text{Pascadialisis} &= (V)(C_{ss \text{ rerata}}) \left(1 - e^{-\left(\frac{Cl_{pas} + Cl_{dial}}{V} \right) (T_d)} \right) \quad [\text{Pers. 1.32}] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= [17,5 \text{ L}][3,5 \text{ mg/L}] \left[1 - e^{-\left(\frac{0,3 \text{ L/jam} + 1,8 \text{ L/jam}}{17,5 \text{ L}} \right) (4 \text{ jam})} \right] \\ &= [(17,5 \text{ L})(3,5 \text{ mg/L})][1 - 0,62] \\ &= 23,3 \text{ mg atau } \approx 25 \text{ mg} \end{aligned}$$

Perlu dicatat bahwa klirens dialisis sebesar 1,8 L/jam menunjukkan klirens yang bernilai ≈ 30 mL/menit dan rute eliminasi ini merupakan rute utama selama periode intradialisis. Selain itu, dosis pascadialisis 25 mg dapat ditambahkan pada dosis pemeliharaan sebesar ≈ 25 mg sehingga dosis gentamisin pada hari dialisis adalah 50 mg.

Jika diputuskan untuk memberikan aminoglikosida hanya setelah dialisis, Persamaan 1.33 dapat digunakan untuk menghitung dosis pengganti pascadialisis. Pada situasi ini, konsentrasi puncak keadaan tunak yang bernilai $\approx 4-5$ mg/L ditentukan sebagai target (konsentrasi puncak 6-8 mg/L akan menyebabkan M.S. terus-menerus mengalami konsentrasi gentamisin yang tinggi).

Dengan menggunakan Persamaan 1.33, C_{ss} puncak yang bernilai 5,0 mg/L, klirens pasien yang bernilai 0,3 L/jam, dan t_1 44 jam [diperoleh dari interval antardialisis 48 jam dan waktu dialisis (T_d) 4 jam], dosis pengganti pascadialisis adalah 62 mg.

$$\begin{aligned} \text{Dosis Pengganti} &= (V)(C_{ss} \text{puncak}) \left(1 - \left[e^{-\left(\frac{Cl_{\text{pas}}}{V}\right)(t_1)} \right] \left[e^{-\left(\frac{Cl_{\text{pas}} + Cl_{\text{dial}}}{V}\right)(T_d)} \right] \right) \quad [\text{Pers. 1.33}] \\ \text{Pascadialisis} &= (17,5\text{L})(5 \text{ mg/L}) \left(1 - \left[e^{-\left(\frac{0,3\text{L/jam}}{17,5\text{L}}\right)(44 \text{ jam})} \right] \left[e^{-\left(\frac{0,3\text{L/jam} + 1,8\text{L/jam}}{17,5\text{L}}\right)(4 \text{ jam})} \right] \right) \\ &= (17,5\text{L})(5 \text{ mg/L})(1 - [(0,47)(0,62)]) \\ &= (17,5\text{L})(5 \text{ mg/L})(1 - 0,29) \\ &= 62 \text{ mg} \end{aligned}$$

Untuk memastikan bahwa konsentrasi palung sesaat sebelum dialisis tidak terlalu rendah, konsentrasi obat pradialisis harus dihitung menggunakan persamaan 1.34

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi Obat} &= [C_{ss} \text{puncak}] \left[e^{-\left(\frac{Cl_{\text{pas}}}{V}\right)(t_1)} \right] \quad [\text{Pers. 1.34}] \\ \text{Pradialisis} &= [5 \text{ mg/L}] \left[e^{-\left(\frac{0,3\text{L/jam}}{17,5\text{L}}\right)(44 \text{ jam})} \right] \\ &= (5 \text{ mg/L})(0,47) \\ &= 2,35 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Konsentrasi pradialisis yang bernilai $\approx 2,4$ mg/L lebih tinggi daripada konsentrasi lazim yang diinginkan; namun, karena waktu paruh gentamisin jarang panjang, sulit menjaga kadar puncak pada kisaran 5 mg/L dan konsentrasi palung pradialisis < 2 mg/L. Sayangnya, konsentrasi yang relatif tinggi di antara periode dialisis akan menempatkan M.S. pada risiko ototoksisitas yang lebih besar.⁶⁵ Selain itu, walaupun konsentrasi pascadialisis dapat dihitung, konsentrasi yang lebih rendah ini hanya sementara dan kemungkinan tidak berhubungan dengan

kejadian ototoksisitas pada pasien dialisis. Jika konsentrasi pascodialisis hendak dihitung, berikan waktu beberapa saat agar konsentrasi antara kompartemen plasma (karena konsentrasi telah menurun selama periode dialisis) dan kompartemen cairan ekstraselular mencapai kesetimbangan.⁶⁶

PERTANYAAN #16. *Bagaimanakah perbedaan dari kondisi di atas jika yang digunakan adalah dialisis peritoneal dan bukan hemodialisis?*

Dialisis peritoneal kurang efektif dalam menghilangkan gentamisin; nilai klirens umumnya adalah ≈ 4 mL/menit/m², dengan nilai rata-rata 5-10 mL/menit untuk pasien dengan berat badan 70 kg. Walaupun demikian, jumlah obat total yang dihilangkan selama dialisis bisa mencapai 30% atau lebih karena dialisis peritoneal akut intermiten umumnya berlangsung selama ≈ 36 jam.^{62,67}

Aminoglikosida dapat diberikan baik secara parenteral maupun secara intraperitoneal untuk mencapai konsentrasi plasma sistemik. Bila diberikan secara intraperitoneal, dosis muatan awal sebesar 2-3 mg/kg ditambahkan pada proses pertukaran dialisis peritoneal yang pertama. Kemudian, 1,2 mg/kg/hari ditambahkan pada satu pertukaran per hari (umumnya pertukaran pada malam hari) atau suatu dosis yang menghasilkan konsentrasi dialisat $\approx 6-10$ mg/L ditambahkan pada masing-masing proses pertukaran dialisat. Kedua regimen ini menghasilkan konsentrasi plasma keadaan tunak sebesar ≈ 3 mg/L dengan fluktuasi yang relatif kecil.⁶⁸ Apabila antibiotik aminoglikosida ditambahkan pada masing-masing pertukaran peritoneal, banyak klinisi mengestimasi konsentrasi dalam plasma pada keadaan tunak $\approx 40\%$ dari konsentrasi dalam dialisat peritoneal. Sebagai contoh, jika 16 mg ditambahkan pada setiap 2 L volume pertukaran peritoneal (8 mg/L), konsentrasi dalam plasma pada keadaan tunak akan menjadi 3,2 mg/L atau 40% dari konsentrasi 8 mg/L di dalam pertukaran dialisat.^{69,70}

PERTANYAAN #17. *Seorang pasien meningitis sedang dipertimbangkan untuk mendapatkan pengobatan dengan pemberian gentamisin intratekal atau intraventrikular. Manakah dari kedua rute ini yang dianjurkan dan bagaimana parameter farmakokinetik yang diharapkan?*

Gentamisin tidak melewati sawar darah-otak (*blood-brain barrier*) secara efektif; kadar dalam cairan serebrospinal umumnya subterapeutik kecuali diberikan injeksi intratekal atau intraventrikular.⁷¹⁻⁷³ Rute intraventrikular dianjurkan untuk memastikan kadar ventrikular yang cukup dan konsentrasi yang seragam di seluruh ruang subaraknoid.^{71,73} Waktu paruh cairan nyata aminoglikosida dalam cairan serebrospinal sekitar 6 jam.^{71,72} Dosis lazim aminoglikosida intraventrikular adalah 5-10 mg dan biasanya diulang setiap hari. Gentamisin, tobramisin, dan amikasin diberikan dengan regimen pendosisan yang mirip, tetapi dosis sistemiknya cukup bervariasi. Jika rute intraventrikular digunakan, diperlukan bedah saraf untuk membuat suatu akses khusus untuk pemberian obat harian. Konsentrasi puncak dalam cairan serebrospinal yang diukur segera setelah injeksi

intraventricular diberikan mendekati 100 mg/L atau lebih tinggi; konsentrasi palung 24 jam kemudian umumnya 5-15 mg/L.⁷³

PERTANYAAN #18. T.C. mendapatkan tobramisin 360 mg secara IV dalam bentuk infusi setengah jam setiap 24 jam pada pukul 9.00 pagi. Kadar yang diukur pada pukul 11.00 pagi dan 9.00 malam menunjukkan konsentrasi 15 mg/L dan 0,9 mg/L. Hitunglah konsentrasi puncak yang diperkirakan terjadi pada pukul 10.00 pagi atau 1 jam setelah infusi tobramisin pada pukul 9.00 pagi diberikan dan berapakah AUC_{24} untuk menentukan ketepatan regimen pendosisan yang kini diberikan.

Interval waktu dari pukul 10.00 pagi hingga 9.00 malam adalah 10 jam. Persamaan 1.22 dapat digunakan untuk menentukan konstanta laju eliminasi untuk pasien T.C.

$$\begin{aligned} K &= \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t} \\ &= \frac{\ln\left(\frac{15 \text{ mg/L}}{0,9 \text{ mg/L}}\right)}{10 \text{ jam}} \\ &= \frac{2,8}{10 \text{ jam}} \\ &= 0,28 \text{ jam}^{-1} \end{aligned}$$

Konstanta laju eliminasi (K) untuk pasien T.C. adalah 0,28 jam⁻¹. Nilai K ini dapat digunakan pada Persamaan 1.10 untuk menghitung konsentrasi plasma yang diharapkan pada pukul 10.00 pagi (1 jam setelah awal infusi) atau 1 jam sebelum puncak yang diukur (15 mg/L).

$$\begin{aligned} C^0 &= \frac{C}{e^{-Kt}} \\ &= \frac{15 \text{ mg/L}}{e^{-(0,28 \text{ jam}^{-1})(1 \text{ jam})}} \\ &= \frac{15 \text{ mg/L}}{0,76} \\ &= 19,8 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Model infusi keadaan tunak (Persamaan 1.20)

$$C_{ss_2} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_m)(1 - e^{-Kt_m})}{Cl(1 - e^{-K\tau})}(e^{-Kt_2})$$

dapat disusun ulang untuk memecahkan klirens: ($t_{in} > \frac{1}{2} t_{1/2}$)

$$Cl = \frac{(S)(F)(Dosis/t_{in})(1 - e^{-kt_{in}})}{C_{ss2} (1 - e^{-k\tau})} (e^{-kt_2}) \quad [\text{Pers. 1.35}]$$

$$\begin{aligned} Cl &= \frac{(1)(1)(360 \text{ mg}/0,5 \text{ jam})(1 - e^{-(0,28 \text{ jam}^{-1})(0,5 \text{ jam})})}{0,9 \text{ mg/L} (1 - e^{-(0,28 \text{ jam}^{-1})(24 \text{ jam})})} (e^{-(0,28 \text{ jam}^{-1})(11,5 \text{ jam})}) \\ &= \frac{(800 \text{ L/jam})(0,13)}{(0,99)} (0,04) \\ &= 4,2 \text{ L/jam} \end{aligned}$$

AUC_{24} dapat dihitung dengan menggunakan Persamaan 1.26

$$\begin{aligned} AUC_{24} &= \frac{(\text{Dosis dalam mg})(24 \text{ jam}) / \tau \text{ dalam jam}}{Cl \text{ dalam L/jam}} \\ &= \frac{(360 \text{ mg})(24 \text{ jam}) / 24 \text{ jam}}{4,2 \text{ L/jam}} \\ &= 86 \text{ mg} \cdot \text{jam/L} \end{aligned}$$

Konsentrasi puncak yang bernilai 19,8 mg/L menunjukkan bahwa konsentrasi tersebut berada di dalam kisaran target (puncak: KHM >10) berdasarkan pada titik batas kerentanan (2 mcg/mL). AUC_{24} juga berada dalam kisaran target (70-100 mg × jam/L) dan menunjukkan bahwa tobramisin yang diberikan pada T.C. tidak membutuhkan penyesuaian dosis.

PERTANYAAN #19. *J.H adalah seorang pria berusia 25 tahun (tinggi badan = 5 kaki 5 inchi (65 inchi); berat badan = 55 kg) yang menderita penyakit fibrosis sistik. Ia masuk ke rumah sakit untuk mendapatkan penanganan eksaserbasi paru akut. Nilai kreatinin serum pasien adalah 0,6 mg/dL. Pengobatannya diawali dengan pemberian tobramisin 180 mg yang diinfusikan selama 30 menit setiap 8 jam. Hitunglah konsentrasi puncak dan palung pada keadaan tunak yang diprediksikan.*

Farmakokinetika beberapa senyawa, termasuk antibiotik aminoglikosida, terbukti menunjukkan perubahan pada pasien dengan penyakit fibrosis sistik. Hal ini terutama ditunjukkan dengan meningkatnya nilai volume distribusi (0,3 hingga 0,35 L/kg) dan klirens yang lebih cepat daripada subjek kelompok kontrol berdasarkan usia yang sama.⁷⁴ Salah satu penjelasan potensial untuk perbedaan yang nyata pada parameter farmakokinetik adalah perubahan komposisi tubuh. Pasien fibrosis sistik sering kali menunjukkan penurunan massa adiposa karena malnutrisi akibat insufisiensi pankreas. Apabila parameter farmakokinetik di-

normalkan dengan menggunakan massa tubuh tanpa lemak, parameter tersebut tidak berbeda secara signifikan dari kelompok kontrol berdasarkan usia yang sama.⁷⁴ Nilai V dan Cl pada pasien J.H. dapat dihitung menggunakan V yang bernilai 0,3 L/kg dan Persamaan 1.6 untuk menghitung klirens kreatinin.

$$\begin{aligned}
 V &= (0,3\text{L/kg})(55\text{ kg}) \\
 &= 16,5\text{L} \\
 Cl_{cr} \text{ pada Pria (mL/menit)} &= \frac{(140 - \text{Usia})(\text{Berat Badan})}{(72)(SCr_{ss})} \\
 &= \frac{(140 - 25\text{ tahun})(55\text{ kg})}{(72)(0,6\text{ mg/dL})} \\
 &= 146\text{ mL/menit} \\
 &= 146\text{ mL/menit} \times \frac{60\text{ menit/jam}}{1000\text{ mL/L}} \\
 &= 8,8\text{L/jam}
 \end{aligned}$$

Dengan menggunakan klirens yang diestimasi (8,8 L/jam) sebagai klirens tobramisin dan volume distribusi 16,5 L, konstanta laju eliminasi (Persamaan 1.13) dan waktu paruh (Persamaan 1.14) yang dihitung bernilai 0,53 jam⁻¹ dan 1,3 jam:

$$\begin{aligned}
 K &= \frac{Cl}{V} \\
 &= \frac{8,8\text{L/jam}}{16,5\text{L}} \\
 &= 0,53\text{ jam}^{-1} \\
 t_{1/2} &= \frac{0,693}{K} \\
 &= \frac{0,693}{0,53\text{ jam}^{-1}} \\
 &= 1,3\text{ jam}
 \end{aligned}$$

Konsentrasi puncak dan palung pada keadaan tunak dapat dihitung menggunakan model infusi singkat (Persamaan 1.20):

$$\begin{aligned}
 C_{ss2} &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/t_{in})}{Cl} \frac{(1 - e^{-Kt_{in}})}{(1 - e^{-K\tau})} (e^{-Kt_2}) \\
 C_{ss2} &= \frac{(1)(1)(180\text{ mg}/0,5\text{ jam})}{8,8\text{L/jam}} \frac{(1 - e^{-(0,53\text{ jam}^{-1})(0,5\text{ jam})})}{(1 - e^{-(0,53\text{ jam}^{-1})(8\text{ jam})})} (e^{-(0,53\text{ jam}^{-1})(0,5\text{ jam})}) \\
 &= \frac{(40,9\text{ mg/L})(0,23)}{(0,99)} (0,77) \\
 &= 7,3\text{ mg/L}
 \end{aligned}$$

Konsentrasi palung dapat dihitung menggunakan modal infusi singkat seperti yang ditunjukkan di atas atau dengan menghitung penurunan konsentrasi puncak dengan menggunakan Persamaan 1.9; "t" merupakan waktu di antara 2 kadar obat tersebut.

$$\begin{aligned}
 C &= C^0 e^{-kt} \\
 C &= (7,3 \text{ mg/L}) (e^{-10,53 \text{ jam}^{-1} (7 \text{ jam})}) \\
 &= (7,3 \text{ mg/L}) (0,024) \\
 &= 0,18 \text{ mg/L}
 \end{aligned}$$

Karena itu, walaupun dosis tobramisin tampak cukup tinggi (10 mg/kg/hari), klirens yang relatif cepat (bila dinyatakan per berat badan total) menghasilkan konsentrasi serum yang diprediksikan tidak berbeda jauh dari konsentrasi target pada pasien lain. Karena waktu paruh eliminasi yang relatif pendek pada pasien-pasien ini, penggunaan regimen aminoglikosida "sekali sehari" tidak seluas seperti pada populasi pasien lainnya. Hasil uji kontrol acak multisenter terbaru menunjukkan pemberian aminoglikosida sekali sehari menghasilkan efikasi yang mirip. Selain itu, terlihat penurunan risiko nefrotoksisitas pada anak-anak yang menderita fibrosis sistik bila dibandingkan pemberian regimen dosis ganda harian.⁷⁵

PERTANYAAN #20. *O.L., seorang pria berusia 52 tahun yang dirawat dalam unit rawat kritis karena kegagalan beberapa organ, menjalani terapi sulih renal kontinu (TSRK) dengan output total 2 L/jam (kecepatan ultrafiltrasi dan kecepatan aliran dialisis masing-masing 1 L/jam). Berat badan pasien sekarang 65 kg (2 hari yang lalu berat badannya 60 kg) dan kreatinin serum bernilai 2,8 mg/dL. Sambil menunggu hasil uji kultur, pasien direncanakan untuk mendapatkan terapi awal tobramisin. Berapakah dosis awal yang sesuai untuk pasien O.L.?*

Ada dua pendekatan yang dapat dipilih untuk menentukan pendosisan aminoglikosida, yaitu pendosisan konvensional dan pendosisan dengan interval yang diperpanjang menggunakan dosis tinggi. Dengan menggunakan pendosisan konvensional, pemberian tobramisin dapat diawali pada dosis 2 mg/kg dengan target konsentrasi puncak 6-8 mg/L; interval pendosisan ditentukan sedemikian rupa untuk mencapai konsentrasi palung kurang dari 2 mg/L dan lebih baik lagi bila kurang dari 1 mg/L. Bila menggunakan pendosisan dengan interval yang diperpanjang dan dosis tinggi, diberikan dosis 5-10 mg/kg pada awal terapi dengan target konsentrasi puncak 20-30 mg/L dan interval pendosisan dipilih untuk mencapai target AUC_{24} yang bernilai sekitar 70-100 mg × jam/L. Untuk menentukan regimen pendosisan tobramisin, perlu diestimasi fungsi ginjal residual (Cl_{pas}), klirens TSRK (Cl_{TSRK}), dan volume distribusi (V).

Karena pasien menderita gagal ginjal stadium akhir dan sedang menjalani TSRK, Persamaan Cockcroft dan Gault tidak valid untuk mengestimasi fungsi ginjal. Berdasarkan anjuran para ahli, lebih tepat bila menggunakan klirens aminoglikosida rerata sebesar 0,0043 L/jam/kg untuk pasien anefrik fungsional.

Dengan tidak memperhitungkan kelebihan berat 5 kg pada ruang ketiga, berat 60 kg akan memberikan hasil Cl_{pas} sebesar 0,258 L/jam ($0,0043 \text{ L/jam} \times 60 \text{ kg}$). Dengan mengasumsikan bahwa ikatan plasma aminoglikosida diabaikan, fu akan bernilai kurang lebih 1 dan Cl_{TSRK} maksimum yang diharapkan adalah 2 L/jam.

$$Cl_{\text{TSRK}} \text{ Maksimum} = (fu)(\text{Laju Aliran TSRK}) \quad [\text{Pers. 1.36}]$$

$$= (1)(2 \text{ L/jam})$$

$$= 2 \text{ L/jam}$$

Meskipun estimasi awal yang bernilai 2 L/jam adalah pendekatan pertama yang masuk akal, literatur akan menunjukkan bahwa Cl_{TSRK} yang sesungguhnya sekitar 0,8 dari kecepatan alir TSRK.⁷⁶⁻⁷⁸ Dengan menggunakan 0,8 sebagai fraksi dari aliran TSRK yang sesungguhnya dibersihkan, diperoleh nilai Cl_{TSRK} sebesar 1,6 L/jam ($0,8 \times 2 \text{ L/jam}$).

Kombinasi antara Cl_{TSRK} dan Cl_{pas} dapat digunakan untuk mengestimasi Cl total pasien yang bernilai 1,86 L/jam ($1,6 \text{ L/jam} + 0,258 \text{ L/jam} \approx 1,86 \text{ L/jam}$) ketika pasien menjalani TSRK.

Volume distribusi dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.4, dengan berat pasien "tidak obes dan tidak kelebihan cairan" bernilai 60 kg, "berat kelebihan adiposa" bernilai 0, dan "berat kelebihan cairan pada ruang ketiga" bernilai 5 kg.

Aminoglikosida (L) =

$$\left(0,25 \text{ L/kg} \times \text{Berat Pasien Tidak Obes \& Tidak Kelebihan Cairan (kg)} \right) + 0,1 \left(\frac{\text{Berat Kelebihan Adiposa (kg)}}{\text{Adiposa (kg)}} \right) + \left(\frac{\text{Berat Kelebihan Cairan}}{\text{pada Ruang Ketiga (kg)}} \right)$$

$$= (0,25 \text{ L/kg} \times 60 \text{ kg}) + 0,1(0) + 1(5 \text{ kg})$$

$$= 15 \text{ L} + 0 \text{ L} + 5 \text{ L}$$

$$= 20 \text{ L}$$

Dengan menggunakan Persamaan 1.13 dan 1.14, nilai K (jam^{-1}) dan $t_{1/2}$ (jam) dapat dihitung.

$$K = \frac{Cl}{V}$$

$$= \frac{1,86 \text{ L/jam}}{20 \text{ L}}$$

$$= 0,093 \text{ jam}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K}$$

$$= \frac{0,693}{0,093 \text{ jam}^{-1}}$$

$$= 7,45 \text{ jam}$$

Dengan mempertimbangkan bahwa interval lazim untuk pendosisan aminoglikosida konvensional adalah 3-5 waktu paruh, interval pendosisan yang digunakan akan bernilai antara 22,4 jam ($3 \times 7,45$ jam) sampai dengan 37,3 jam ($5 \times 7,45$ jam). Karena interval pendosisan yang dipilih diharapkan mudah dihitung dan diikuti, interval pendosisan awal 24 jam tampaknya paling tepat.

Untuk menghitung dosis tobramisin, Persamaan 1.25 digunakan, dengan C_{ss} sebagai konsentrasi puncak target yang bernilai 7 mg/L; V dan K diestimasi bernilai 20 L dan $0,093 \text{ jam}^{-1}$; S dan F bernilai 1. Nilai τ adalah 24 jam dan t_1 adalah 1 jam dengan asumsi bahwa kita menginginkan konsentrasi puncak sebesar 7 mg/L, yang diperoleh satu jam setelah infusi tobramisin mulai diberikan. Dengan memasukkan nilai-nilai tersebut ke dalam Persamaan 1.25, dosis tobramisin diperoleh sebesar 137 mg.

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{(C_{ss})_1(V)(1 - e^{-K\tau})}{(S)(F)(e^{-Kt_1})} \\ &= \frac{(7 \text{ mg/L})(20 \text{ L})(1 - e^{-0,093 \text{ jam}^{-1} \times 24 \text{ jam}})}{(1)(1)(e^{-0,093 \text{ jam}^{-1} \times 1 \text{ jam}})} \\ &= \frac{(140 \text{ mg})(1 - 0,107)}{(1)(1)(0,911)} \\ &= 137 \text{ mg} \end{aligned}$$

Dosis yang dihitung dapat dibulatkan menjadi 135 atau 140 mg yang diberikan secara IV selama 30 menit setiap 24 jam. Konsentrasi palung dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.9.

$$C = C^0 e^{-Kt}$$

C^0 adalah konsentrasi puncak pada keadaan tunak yang bernilai 7 mg/L dan t adalah 23 jam. Perhatikan bahwa konsentrasi puncak pada keadaan tunak yang bernilai 7 mg/L diperoleh 1 jam setelah infusi diberikan maka waktu yang tersisa dalam interval pendosisan untuk mencapai konsentrasi palung adalah 23 jam dan bukan seluruh interval pendosisan yang bernilai 24 jam.

$$\begin{aligned} C &= C^0 e^{-Kt} \\ &= 7 \text{ mg/L} \times e^{-0,093 \text{ jam}^{-1} \times 23 \text{ jam}} \\ &= 7 \text{ mg/L} \times 0,118 \\ &= 0,82 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Regimen tobramisin yang dihitung mendekati 140 mg dan diberikan secara IV setiap 24 jam diharapkan memberikan hasil konsentrasi puncak dan palung pada keadaan tunak bernilai 7 dan 0,8 mg/L.

Pada Pendosisan dengan interval yang diperpanjang dan dosis tinggi, interval pendosisan akan bernilai 5 waktu paruh untuk mendapatkan interval bebas obat

yang singkat; hal ini diharapkan dapat mengurangi akumulasi di dalam korteks renal dan telinga bagian dalam. Oleh karena itu, interval pendosisan sebaiknya setiap 48 jam ($5 \times 7,45 = 37,3$ jam). Mengingat efek pascaantibiotik *in-vivo* yang dilaporkan terjadi selama hingga 10 jam, interval pendosisan ini akan mampu memaksimalkan konsentrasi puncak, tetapi mengurangi akumulasi obat di dalam korteks renal dan telinga bagian dalam.

Sekali lagi, dosis tobramisin dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.25 dengan C_{ss} sebagai konsentrasi puncak target yang bernilai 20 mg/L; V dan K akan diestimasi bernilai 20 L dan $0,093 \text{ jam}^{-1}$; S dan F bernilai 1. Nilai τ yang digunakan adalah 48 jam dan t_1 adalah 1 jam dengan asumsi kita ingin mendapatkan konsentrasi puncak sebesar 20 mg/L satu jam setelah infusi tobramisin dimulai. Dengan memasukkan nilai-nilai tersebut ke dalam Persamaan 1.25, hasil perhitungan dosis tobramisin diperoleh sebesar 434 mg dan dibulatkan menjadi 440 mg.

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{(C_{ss})(V)(1 - e^{-Kt_1})}{(S)(F)(e^{-Kt_1})} \\ &= \frac{(20 \text{ mg/L})(20 \text{ L})(1 - e^{-0,093(48 \text{ jam})})}{(1)(1)(e^{-0,093(1)})} \\ &= \frac{(400 \text{ mg})(1 - 0,0115)}{(1)(1)(0,911)} \\ &= 434 \text{ mg} \end{aligned}$$

Nilai AUC_{24} perlu dihitung untuk menentukan risiko toksisitas dengan menggunakan Persamaan 1.26.

$$AUC_{24} = \frac{(\text{Dosis dalam mg})(24 \text{ jam})/\tau \text{ dalam jam}}{Cl \text{ dalam L/jam}}$$

Dengan mensubstitusikan $K \times V$ untuk klirens nilai K adalah $0,093 \text{ jam}^{-1}$ dan V bernilai 20 L, diperoleh:

$$\begin{aligned} &= \frac{(440 \text{ mg})(24 \text{ jam})/48 \text{ jam}}{(0,093 \text{ jam}^{-1})(20 \text{ L})} \\ &= \frac{220 \text{ mg}}{1,86 \text{ L/jam}} \\ &= 118 \text{ mg} \cdot \text{jam/L} \end{aligned}$$

Nilai AUC_{24} ini melebihi kisaran target 70 hingga $100 \text{ mg} \times \text{jam/L}$; oleh karena itu, dosis harus dikurangi. Dengan mempertimbangkan keparahan infeksi pasien O.L., AUC_{24} dapat dipertimbangkan sebesar 85 hingga $100 \text{ mg} \times \text{jam/L}$ untuk mencapai konsentrasi puncak maksimal. Dosis dapat ditentukan dengan meng-

gunakan perbandingan sederhana nilai-nilai AUC_{24} yang dikaitkan dengan dosis lama untuk mendapatkan dosis baru.

$$\frac{AUC_{24} \text{ Baru}}{AUC_{24} \text{ Lama}} (\text{Dosis Lama}) = \text{Dosis Baru} \quad [\text{Pers. 1.37}]$$

$$\frac{85 \text{ mg} \cdot \text{jam/L}}{118 \text{ mg} \cdot \text{jam/L}} (440 \text{ mg}) = 316 \text{ mg}$$

atau

$$\frac{100 \text{ mg} \cdot \text{jam/L}}{118 \text{ mg} \cdot \text{jam/L}} (440 \text{ mg}) = 372 \text{ mg}$$

Dosis yang diperoleh dibulatkan menjadi 320 mg atau 380 mg setiap waktu 48 waktu. Karena dosis tersebut cukup jauh berbeda dari dosis yang dihitung sebelumnya, estimasi konsentrasi puncak yang dihasilkan dari dosis baru tersebut perlu dihitung dengan menggunakan Persamaan 1.16.

$$\begin{aligned} C_{ss} &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V(1 - e^{-kt})} e^{-kt} \\ &= \frac{(1)(1)(320 \text{ mg}) / 20 \text{ L}}{1 - e^{-0,093 \text{ jam}^{-1} (48 \text{ jam})}} e^{-0,093(11)} \\ &= \frac{16 \text{ mg/L}}{1 - 0,0115} (0,91) \\ &= 14,7 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Dengan cara yang sama, konsentrasi puncak yang dihasilkan dari dosis 380 mg yang diberikan setiap 48 jam dapat dihitung dan diperoleh nilai 17,5 mg/L. Karena konsentrasi puncak berbanding lurus dengan dosis (asalkan interval tidak berubah), konsentrasi puncak dapat pula diestimasi berdasarkan rasio antara dosis dan konsentrasi puncak yang telah dihitung. Karena itu, dosis sebesar 320 dan 380 mg setiap 48 jam akan memberikan konsentrasi puncak keadaan tunak sebesar 14,7 hingga 17,5 mg/L dan AUC_{24} yang bernilai 85 hingga 100 mg \times jam/L.

Estimasi konsentrasi yang diperoleh juga perlu dikonfirmasi dengan hasil pengukuran konsentrasi yang umumnya diambil pada sekitar dosis ketiga. Selain itu, seperti yang dijelaskan pada Bagian I: Dialisis Obat: Terapi Sulih Renal Kontinu (TSRK), pasien yang menjalani TSRK adalah pasien yang sakit kritis dan prosedur TSRK sering kali terganggu atau kecepatan aliran TSRK berubah bergantung pada kondisi pasien. Untuk alasan itu, pasien perlu sering diperiksa (minimal setiap hari) untuk memastikan bahwa TSRK berjalan sesuai rencana awal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pechere J. Clinical pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *Clin Pharmacokinet.* 1979;4:170.
2. Craig W, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vivo: a review. *Scand J Infect Dis.* 1991;74:63-71.
3. Kapusnik J, et al. Single, large, daily dosing versus intermittent dosing of tobramycin for treating experimental pseudomonas pneumonia. *J Infect Dis.* 1988;158:7-22.
4. Leggett J, et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J Infect Dis.* 1989;159:281-292.
5. Moore R, et al. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155:93-99.
6. Craig W, Vogelmann B. The post-antibiotic effect. *Ann Intern Med.* 1987;106:900-902.
7. Craig W, Redington J, Ebert SC. Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27(Suppl C):29-40.
8. Powell S, et al. Once-daily vs. continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J Infect Dis.* 1983;5:918-932.
9. Verpooten G, Giuliano RA, Verbist L, et al. Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;45:22-27.
10. Rybak M, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1549-1555.
11. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ.* 1996;312:338-345.
12. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996;124:717-725.
13. Nicolau D, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:650-655.
14. Noone P, et al. Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. *Br Med J.* 1979;1:477.
15. Jackson G, Riff LF. Pseudomonas bacteremia: pharmacologic and other basis for failure of treatment with gentamicin. *J Infect Dis.* 1971;124:185.
16. Klastersky J, et al. Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. *J Infect Dis.* 1974;129:187.
17. Cox C. Gentamicin: a new aminoglycoside antibiotic: clinical and laboratory studies in urinary tract infections. *J Infect Dis.* 1969;119:486.
18. Jackson G, Arcieri G. Ototoxicity of gentamicin in man: a survey and controlled analysis of clinical experience in the United States. *J Infect Dis.* 1971;124:130.
19. Goodman E, et al. Prospective comparative study of variable dosage and variable frequency regimens for administrations of gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975;8:434.
20. Schentag J, et al. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;5:721.
21. Wilfret J, et al. Renal insufficiency associated with gentamicin therapy. *J Infect Dis.* 1971;124(suppl):148.
22. Mawer G. Prescribing aids for gentamicin. *Br J Clin Pharmacol.* 1974;1:45.

23. Federspil P, et al. Pharmacokinetics and ototoxicity of gentamicin, tobramycin, and amikacin. *J Infect Dis.* 1976;134(suppl):200.
24. McCormack J, Jewesson PJ. A critical re-evaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1992;14:320-339.
25. Barclay M, Duffull SB, Begg EJ, Buttimore RC. Experience of once-daily aminoglycoside dosing using a target area under the concentration-time curve. *Aust NZ J Med.* 1995;25:230-235.
26. Gyselynek A, et al. Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma and renal clearance. *J Infect Dis.* 1971;124(suppl):70.
27. Christopher T, et al. Gentamicin pharmacokinetics during hemodialysis. *Kidney Int.* 1974;6:38.
28. Danish M, et al. Pharmacokinetics of gentamicin and kanamycin during hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974;6:841.
29. Barza M, et al. Predictability of blood levels of gentamicin in man. *J Infect Dis.* 1975;132:165.
30. Sawchuck R, Zaske DE. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1976;4:183.
31. Regamey C, et al. Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. *Clin Pharmacol Ther.* 1973;14:396.
32. Siber G, et al. Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *J Infect Dis.* 1975;132:637.
33. Hull J, Sarubbi FA. Gentamicin serum concentrations: pharmacokinetic predictions. *Ann Intern Med.* 1976;85:183.
34. Blouin R, et al. Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;26:508.
35. Bauer L, et al. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm.* 1980;37:519.
36. Sampliner R, et al. Influence of ascites on tobramycin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 1984;24:43.
37. Hodgman T, et al. Tobramycin disposition into ascitic fluid. *Clin Pharm.* 1984;3:203.
38. Esheverria P, et al. Age-dependent dose response to gentamicin. *Pediatrics.* 1975;87:805.
39. Schentag J, et al. Tissue persistence of gentamicin in man. *JAMA.* 1977;238:327.
40. Schentag J, Jusko WJ. Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;22:364.
41. Mendelson J, et al. Safety of bolus administration of gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976;9:633.
42. Lynn K, et al. Gentamicin by intravenous bolus injections. *NZ Med J.* 1977;80:442.
43. Demczar D, Nafziger AN, Bertino JS. Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus higher doses: implications for once-daily aminoglycoside dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1115-1119.
44. Colburn W, et al. A model for the prospective identification of the pre-nephrotoxic state during gentamicin therapy. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1978;6:179.
45. Evans W, et al. A model for dosing gentamicin in children and adolescents that adjust for tissue accumulation with continuous dosing. *Clin Pharmacokinet.* 1980;5:295.

46. Dionne R, et al. Estimating creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm.* 1981;38:841-844.
47. Bauer L, et al. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24:643-647.
- 47a. Aronson JK. Drug therapy in kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:504-511.
- 47b. Halacova M, Kotaska K, Kukacka J, et al. Serum cystatin c level for better assessment of glomerular filtration rate in cystic fibrosis patients treated by amikacin. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:409-417.
48. Holt H, et al. Interactions between aminoglycoside antibiotics and carbenicillin or ticarcillin. *Infection.* 1976;4:107.
49. Ervin F, et al. Inactivation of gentamicin by penicillins in patients with renal failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976;9:1004.
50. Weibert R, Keane WF. Carbenicillin-gentamicin interaction in acute renal failure. *Am J Hosp Pharm.* 1977;34:1137.
51. Riff L, Jackson GG. Laboratory and clinical conditions for gentamicin inactivation by carbenicillin. *Arch Intern Med.* 1972;130:887.
52. Konishi H, et al. Tobramycin inactivation by carbenicillin, ticarcillin, and piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23:653.
53. Pickering L, Gerahart P. Effect of time and concentration upon interaction between gentamicin, tobramycin, netilmicin, or amikacin, and carbenicillin or ticarcillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;15:592.
54. Henderson J, et al. In vitro inactivation of tobramycin and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. *Am J Hosp Pharm.* 1981;38:1167.
55. Earp C, Barriere SL. The lack of inactivation of tobramycin by cefazolin, cefamandole, moxalactam in vitro. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985;19:677.
56. Kehoe W. Lack of effect of ceftizoxime on gentamicin serum level determinations. *Hosp Pharm.* 1986;21:340.
57. Fischer J, et al. Pharmacokinetics and antibacterial activity of two gentamicin products given intramuscularly. *Clin Pharm.* 1984;3:411.
58. Schultze R. Possible nephrotoxicity of gentamicin. *J Infect Dis.* 1971;124(suppl):145.
59. Kleinknecht D, et al. Acute renal failure after high doses of gentamicin and cephalothin. *Lancet.* 1973;7812:1129.
60. Blieler R, Schedl HP. Creatinine excretion: variability and relationships to diet and body size. *J Lab Clin Med.* 1962;59:945.
61. Reiner N, et al. Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin in dogs on a continuous or once daily intravenous injection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;4(Suppl A):85.
62. Reguer L, et al. Pharmacokinetics of amikacin during hemodialysis and peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977;11:214.
63. Christopher T, et al. Hemodialyzer clearance of gentamicin, kanamycin, tobramycin, amikacin, ethambutol, procainamide, and flucytosine with a technique for planning therapy. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1976;4:427.
64. Halprin B, et al. Clearance of gentamicin during hemodialysis: a comparison of four artificial kidneys. *J Infect Dis.* 1976;133:627.
65. Gailiunas P, et al. Vestibular toxicity of gentamicin: incidence in patients receiving long-term hemodialysis therapy. *Arch Intern Med.* 1978;138:1621.
66. Bauer L. Rebound gentamicin levels after hemodialysis. *Ther Drug Monit.* 1982;4:99.

67. Gary N. Peritoneal clearance and removal of gentamicin. *J Infect Dis.* 1971; 124(suppl):96.
68. Lamiere N, et al. Peritoneal pharmacokinetics and pharmacological manipulation of peritoneal transport. In: Gokal R, ed. *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis.* New York: Churchill Livingstone; 1986:56-93.
69. O'Brien M, Mason NA. Systemic absorption of intra-peritoneal antimicrobials in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharm.* 1992; 11:246-254.
70. Horton M, et al. Treatment of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharm.* 1990;9:102-117.
71. Kaiser A. Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. *N Engl J Med.* 1975;293:1215.
72. Rahal J, et al. Combined intrathecal and intramuscular gentamicin for gram-negative meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290:1394.
73. Everett E, Stausbaugh LJ. Antimicrobial agents and central nervous system. *Neurosurgery.* 1980; 6:691.
74. Hennig S, Norris R, Kirkpatrick C. Target concentration intervention is needed for tobramycin dosing in paediatric patients with cystic fibrosis - a population pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:502-510.
75. Smyth A, Tan K, Hyman-Taylor P, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis - the TOPIC study: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;365:573-578.
76. Bickley SK. Drug dosing during continuous arteriovenous hemofiltration. *Clin Pharm.* 1988;7:198-206.
77. Golper TA. Continuous arteriovenous hemofiltration in acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1985;6:373-386.
78. Pea F, Viale P, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:997-1038.

KARBAMAZEPIN

Jeanne H. Van Tyle dan Michael E. Winter

Karbamazepin adalah senyawa antikonvulsan yang secara struktural mirip dengan agen antidepresan trisiklik. Senyawa ini merupakan obat pilihan untuk pengobatan neuralgia trigeminal^{1,2} (*tic douloureux*), dan digunakan dalam pengobatan berbagai jenis kejang.³ Obat ini telah mendapatkan persetujuan dari FDA untuk kejang tonik-klonik umum⁴ (*grand mal*) dan kejang parsial⁵ (lobus temporal psikomotor), sindrom neuralgia glossofaringeal, gangguan bipolar I,^{6,7} dan pada episode mania akut dan campuran. Obat ini digunakan untuk berbagai kondisi lainnya yang meliputi sindrom nyeri,^{1,8-11} sakit kepala migrain,¹² gangguan neurologik, dan skizofrenia. Karbamazepin adalah obat yang paling sering diresepkan untuk pasien yang tidak memberikan respons terhadap pengobatan antikonvulsan lain atau pada pasien yang mengalami efek samping yang signifikan dari agen antikonvulsan lainnya. Penggunaan obat ini meningkat dalam beberapa tahun terakhir ini karena penggunaannya pada penyakit psikiatri.

Karbamazepin tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, seperti suspensi oral, tablet kunyah, tablet oral, tablet lepas-diperlama, dan kapsul lepas-diperlama. Bentuk sediaan lepas-diperlama memiliki 2 tipe, yakni formulasi kapsul multi-komponen (dengan 3 tipe pelepasan, yaitu lepas-segera, lepas diperlama, dan manik salut-enterik) dan tablet lepas osmotik. Karbamazepin tersedia dalam bentuk generik dari beberapa pabrik. Obat ini digunakan pada orang dewasa dan anak-anak. Karbamazepin memiliki tingkat keamanan kelas D pada kehamilan. Rentang dosis efektif untuk orang dewasa dengan gangguan kejang adalah 15 – 25 mg/kg/hari atau 800 – 1200 mg/hari pada keadaan tunak. Dosis profilaksis untuk migrain umumnya 10 – 20 mg/kg/hari yang diberikan dua kali sehari dengan bentuk sediaan lepas-diperlama.^{12,13} Dosis untuk anak-anak yang berusia kurang dari 6 tahun umumnya 20-30 mg/kg/hari.

Karbamazepin memiliki suatu peringatan kotak hitam (*black-box warning*) terkait reaksi dermatologi yang serius, HLA-B*1502 alel, anemia aplastik, dan agranulositosis.¹⁴ Pasien yang secara genetik memiliki risiko keturunan terhadap HLA-B*1502 alel harus diskriming sebelum memulai terapi. Reaksi dermatologi yang terjadi dapat berupa TEN (*toxic epidermal necrolysis*) dan SJS (*Stevens-Johnson syndrome*). Saat ini, FDA menganjurkan agar pasien Asia dites kerentanan genetiknya terhadap reaksi kulit pada pemakaian karbamazepin sebelum memulai terapi.¹⁴⁻¹⁷

Karbamazepin juga memiliki peringatan kotak hitam terkait anemia aplastik¹⁸ dan agranulositosis. Penelitian mengestimasi risiko 6-8 kali lebih besar diban-

PARAMETER UTAMA: Karbamazepin

Konsentrasi Plasma Terapeutik	4-12 mg/L
F	80% Tablet
S	1,0
V ^a	1,4 L/kg
Cl ^{a,b}	
Monoterapi	0,064 L/kg/jam
Politerapi	0,10 L/kg/jam
Anak-anak (monoterapi)	0,11 L/kg/jam
fu (fraksi yang tidak berikatan/bebas dalam plasma)	0,2-0,3
t _{1/2}	
Monoterapi pada orang dewasa ^b	15 jam
Politerapi pada orang dewasa ^b	10 jam

^aNilai untuk volume distribusi dan klirens merupakan perkiraan berdasarkan data pemberian oral dan estimasi bioavailabilitas.

^bNilai klirens dan waktu paruh menunjukkan nilai pada orang dewasa setelah induksi terjadi. Politerapi menunjukkan pasien juga menerima antikonvulsan lain yang juga merupakan penginduksi-enzim (misalnya fenobarbital, fenitoin).

dingkan pada populasi umum. Walaupun risiko tersebut sangat rendah, pemeriksaan darah dasar sebaiknya dilakukan sebelum pengobatan dimulai.

Karbamazepin dieliminasi terutama melalui rute metabolik dan salah satu metabolitnya (10,11-epoksida) memiliki suatu aktivitas antikonvulsan.^{19,20} Rasio karbamazepin-10,11-epoksida terhadap karbamazepin lebih tinggi pada bayi dan anak-anak usia prasekolah.²¹ Anak-anak memiliki klirens lebih tinggi daripada orang dewasa.²² Karbamazepin dimetabolisme terutama oleh isozim P450, yakni CYP 3A4.²³ Kurang dari 2% karbamazepin diekskresi dalam bentuk utuh dalam urine. Karbamazepin banyak terikat pada albumin plasma dan asam α_1 -glikoprotein.²⁴ Fraksi bebas berkisar 0,2 hingga 0,3, yang mengindikasikan bahwa perubahan konsentrasi protein serum dapat memengaruhi rentang terapeutik atau hubungan antara konsentrasi karbamazepin yang diukur dan efek farmakologi obat. Pengobatan bersamaan dengan pemberian natrium valproat menghasilkan fraksi bebas karbamazepin yang lebih tinggi. Waktu untuk mencapai keadaan tunak dilaporkan sangat bervariasi, yaitu 4-15 hari. Waktu paruh umum yang berkisar 24-30 jam akan menunjukkan pencapaian keadaan tunak dalam waktu seminggu.

KONSENTRASI PLASMA TERAPEUTIK DAN TOKSIK

Kisaran konsentrasi serum terapeutik untuk karbamazepin²⁵ dilaporkan bernilai 4-12 mg/L. Akan tetapi, banyak pasien menunjukkan gejala toksisitas ketika konsentrasi plasma melebihi 9 mg/L.²⁶ Karena alasan ini, banyak klinisi memilih

menggunakan kisaran terapeutik yang berkisar 4-8 mg/L.²⁷ Konversi unit massa menjadi unit SI adalah 1 mcg/mL = 4,23 mikromol/L. Pada uji Advia Centaur, terlihat adanya reaktivitas-silang dengan 10,11-epoksida sebesar $\pm 7\%$, yang dapat menyebabkan sedikit peningkatan konsentrasi karbamazepin yang dilaporkan. Klinisi harus memerhatikan kondisi yang dapat meningkatkan pembentukan 10,11-epoksida, seperti pemberian natrium valproat secara bersamaan dengan karbamazepin. Pada sebagian besar pasien, rasio karbamazepin terhadap metabolit utamanya (10,11-epoksida) relatif konstan.²⁸ Epoksida juga memiliki aktivitas antikejang.^{29,31}

EFEK YANG MERUGIKAN

Karbamazepin dapat menyebabkan sejumlah reaksi obat yang merugikan. Efek merugikan pada sistem saraf pusat (SSP) yang paling sering terjadi akibat pemakaian karbamazepin adalah nistagmus, ataksia, pandangan kabur, dan mengantuk.^{19,21} Selain itu, karbamazepin juga dapat menyebabkan ruam kulit, sindrom sekresi hormon antidiuretik tak-sesuai (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*, SIADH),³² hiponatremia, dan diskrasia darah.³³ Karbamazepin bersifat teratogenik^{34,35} dan berkaitan dengan hepatotoksisitas³⁶ dan nefritis interstisial.³⁷ Obat ini juga memiliki sejumlah efek samping dermatologik dan hematologik yang tidak bergantung pada dosis; yang paling serius dan berpotensi fatal, tetapi jarang terjadi, adalah anemia aplastik^{18,33} dan SJS.^{14-17,32,38,39} Leukopenia ringan terjadi pada sekitar 10% pasien yang mendapatkan resep obat ini. Reaksi yang terjadi biasanya bersifat ringan dan sementara. Namun, beberapa kasus neutropenia persisten telah dilaporkan. Beberapa klinisi merekomendasikan uji dasar perhitungan darah lengkap (*complete blood count*, CBC) dan uji fungsi hati karena karbamazepin berkaitan dengan diskrasia darah dan dimetabolisme dengan kuat.⁴⁰

BIOAVAILABILITAS (F)

Karbamazepin adalah senyawa larut lemak yang diabsorpsi dengan lambat dan bervariasi dari saluran gastrointestinal. Konsentrasi plasma puncak pada pemberian produk lepas segera terjadi sekitar 6 jam (kisaran 2 hingga 24 jam) setelah ingesti oral.^{19,20} Jus *grapefruit*⁴¹ meningkatkan bioavailabilitas karbamazepin dengan menghambat CYP 3A4 di dalam dinding usus dan di hati. Pada beberapa tahun terakhir ini, terdapat bukti bahwa induksi/inhibisi CYP dapat juga memodulasi ekspresi transporter obat P-glikoprotein, yakni MRP2 dan MRP3 (*multiple drug resistance protein 2 and 3*).⁴² Makanan tinggi lemak⁴³ terbukti meningkatkan laju absorpsi dan meningkatkan konsentrasi puncak tanpa mengubah besar absorpsi seperti yang ditunjukkan oleh luas di bawah kurva (*area under the curve*, AUC). Walaupun bioavailabilitas karbamazepin tidak ditentukan secara langsung, nilainya diestimasikan sekitar 75%.^{19,20} Karena karbamazepin diabsorpsi dengan lambat, perubahan fungsi gastrointestinal, terutama yang berkaitan dengan transit cepat, dapat menurunkan bioavailabilitas obat ini dan menghasilkan konsentrasi plasma karbamazepin yang bervariasi. Untuk tujuan klinis,

penulis mengasumsikan bahwa faktor bioavailabilitas (F) karbamazepin adalah 0,8 bila diberikan dalam bentuk tablet oral, tablet kunyah, atau suspensi. Produk lepas-terkendali (Tegretol-XR)²³ diabsorpsi dengan baik dan memiliki bioavailabilitas yang dilaporkan sebesar 89% untuk suspensi (F = 0,71). Pengaruh jenis kelamin dan ras terhadap farmakokinetika karbamazepin belum diteliti secara sistematis meskipun beberapa penelitian menunjukkan beberapa persoalan yang berkaitan.

VOLUME DISTRIBUSI (V)

Volume distribusi karbamazepin rata-rata 1,4 L/kg. Walaupun nilai-nilai yang dilaporkan menunjukkan kisaran yang cukup luas (0,8 – 1,9 L/kg), variabilitas ini kemungkinan disebabkan oleh perubahan pada ikatan plasma dan perhitungan volume distribusi dari data pemberian oral.^{19,20} Karbamazepin merupakan senyawa netral yang terutama terikat pada albumin²⁴ dan asam α_2 -glikoprotein,⁴¹ serta memiliki fraksi tidak terikat/bebas di dalam plasma (f_u) berkisar 0,2 hingga 0,3.²⁴ Pada pasien uremia, terlihat peningkatan konsentrasi karbamazepin bebas yang signifikan.^{45,46} Walaupun karbamazepin memiliki ikatan yang signifikan dengan protein plasma, penelitian klinis yang menyelidiki perubahan karakteristik ikatan plasma karbamazepin sangat sedikit. Hal ini mungkin karena karbamazepin terikat pada berbagai protein plasma dan dengan fraksi bebas berkisar 0,2 hingga 0,3, perubahan ikatan plasma yang terjadi harus cukup besar untuk menjadikannya signifikan secara klinis. Dosis harian karbamazepin harus didasarkan pada berat badan ideal (BBI) dan tidak berdasarkan pada berat badan total (BBT) untuk pasien obes.⁴⁷ Karbamazepin umumnya tidak diberikan dalam bentuk dosis muatan karena dibutuhkan waktu agar konsentrasi karbamazepin dapat meningkat hingga tercapai keadaan tunak sebab autoinduksi mengubah farmakokinetika karbamazepin.⁴⁸

KLIRENS (Cl)

Karbamazepin dieliminasi hampir seluruhnya melalui rute metabolik; kurang dari 2% dosis oral diekskresi dalam bentuk utuh di dalam urine. Karbamazepin dimetabolisme di dalam hati oleh isoenzim CYP 3A4 dan menginduksi CYP 1A2, CYP 2C9, dan CYP 3A4 untuk mempercepat metabolisme hepatic obat lainnya. Nilai klirens sulit diestimasi karena bioavailabilitas obat ini tidak pasti. Meskipun demikian, nilai klirens rerata tampak berkisar 0,064 L/kg/jam pada pasien dewasa yang menerima obat secara kronis.^{49,50} Pada pasien yang mengonsumsi obat anti-epilepsi penginduksi-enzim yang lain secara bersamaan, klirens meningkat hingga sekitar 0,1 L/kg/jam.⁵¹⁻⁵³ Penelitian dosis tunggal menunjukkan nilai klirens berkisar $\frac{1}{2}$ hingga $\frac{1}{3}$ dari nilai yang diamati pada pasien yang mendapatkan terapi kronis.⁵⁴ Peningkatan klirens pada terapi kronis tampaknya disebabkan oleh autoinduksi⁵⁵ dari enzim metaboliknya.

INTERAKSI OBAT

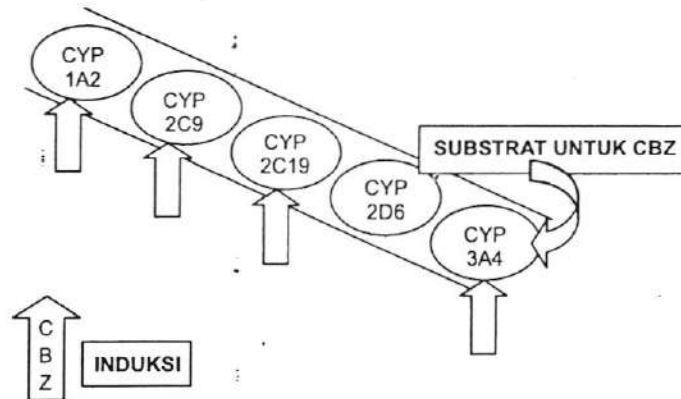
Karbamazepin memiliki banyak interaksi obat⁶¹⁻⁵⁹ yang disebabkan oleh inhibisi CYP 3A4 dan induksi CYP 3A4,⁶⁰⁻⁶⁷ yang mengubah konsentrasi yang diamati (Lihat Tabel 2.1). Selain itu, karbamazepin juga menginduksi CYP 2C9, CYP 2C19, UGT1A9, dan UGT2B7 (UGT adalah UDP-glukuronosil transferase).⁶⁶ Karbamazepin terbukti dapat menginduksi metabolisme warfarin melalui CYP 2C9.⁶³ Karbamazepin sangat menurunkan konsentrasi simvastatin dalam serum, kemungkinan dengan menginduksi metabolisme simvastatin.⁶⁷

Karbamazepin menginduksi metabolismenya sendiri melalui autoinduksi CYP 3A4. Oleh sebab itu, nilai klirens dari penelitian dosis tunggal tidak dapat digunakan untuk perhitungan suatu dosis pemeliharaan dan dapat memicu kesalahan. Autoinduksi^{68,69} metabolisme karbamazepin memiliki banyak implikasi klinis.^{28,68} Pasien sebaiknya diberi dosis awal yang relatif rendah untuk menghindari efek samping pada awal terapi. Dosis pemeliharaan dapat ditingkatkan pada interval 1-2 minggu. Fenomena autoinduksi juga membatasi manipulasi farmakokinetik pada pendosisan karbamazepin. Sebagai contoh, tidak pasti apakah induksi tersebut merupakan proses tuntas-atau-batal atau merupakan proses bertingkat

TABEL 2.1 Interaksi Obat Karbamazepin

Inhibitor/penghambat CYP 3A4 yang menghambat metabolisme karbamazepin dan meningkatkan kadar karbamazepin dalam plasma meliputi	Induser/Penginduksi CYP 3A4 yang menginduksi laju metabolisme karbamazepin dan menurunkan kadar karbamazepin dalam plasma meliputi
Peningkatan karbamazepin dalam plasma	Penurunan karbamazepin dalam plasma
Antifungi azol: Flukonazol, Itrakonazol, Ketokonazol Simetidin Klaritromisin Diltiazem Eritromisin Fluoksetin Jus <i>grapefruit</i> Isoniazid Loratadin Nefazodon Niasinamida Propoksifen Inhibitor protease: Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir Ranolazin Valproat Verapamil	Karbamazepin ^a Sisplatin Doksorubisin Etravirin Felbamat Fenobarbital Fenitoin Primidon Rifampin Teofilin

^aAutoinduksi



GAMBAR 2.1 Metabolisme karbamazepin (CBZ) melalui CYP 3A4. Karbamazepin mampu menginduksi CYP 1A2, 2C9, 2C19, dan 3A4. Induksi pada sistem yang sama seperti yang digunakan untuk metabolisme adalah "autoinduksi". Hal ini menyebabkan kompleksitas farmakokinetik yang unik hingga keadaan tunak tercapai.

yang bergantung pada dosis. Walaupun kebanyakan klinisi mengasumsikan bahwa induksi berlangsung secara lengkap dalam waktu 5-7 hari, mayoritas induksi tampaknya terjadi pada 1-3 hari pertama. Autoinduksi metabolisme umumnya menyebabkan perubahan kadar karbamazepin dalam keadaan tunak yang kurang sebanding dengan peningkatan dosis pemeliharaan^{68,69} (Gbr. 2.1).

Seperti kebanyakan obat antikonvulsan, karbamazepin juga dapat menyebabkan induksi-silang dengan antikonvulsan lainnya (yakni meningkatnya metabolisme).^{51,52,56,57,59,70} Karena itu, apabila karbamazepin ditambahkan pada regimen antikonvulsan atau agen lain ditambahkan pada regimen karbamazepin, pemantauan tambahan terhadap kadar plasma perlu dilakukan untuk memastikan bahwa regimen pemeliharaan dapat secara kontinu menghasilkan kadar plasma yang optimal untuk pengendalian terapeutik.⁷¹⁻⁷³ Pada kondisi tertentu, seperti ketika felbamat⁶¹ ditambahkan pada regimen karbamazepin pasien, konsentrasi karbamazepin menurun dan konsentrasi 10,11-epoksida meningkat. Hal ini dapat menjelaskan teramatinya efek samping SSP pada beberapa pasien dengan konsentrasi karbamazepin yang relatif rendah.

Pasien yang diobati dengan kombinasi agen antiretrovirus dan karbamazepin berisiko tinggi mengalami interaksi. Karbamazepin lazim diberikan dalam pengobatan pasien yang terinfeksi HIV karena sekitar 10% pasien HIV mengalami kejang akibat manifestasi neurologi HIV dan infeksi SSP oportunistik. Semua inhibitor protease memiliki kemampuan intrinsik menghambat metabolisme CYP 3A4 yang akan menimbulkan penurunan klirens karbamazepin dan peningkatan toksisitas.⁷⁷ Laporan kasus yang mendokumentasikan penggunaan karbamazepin dengan ritonavir, sakuinavir, indinavir, nelfinavir, dan lopinavir telah dilaporkan.⁷²⁻⁷⁷

WAKTU PARUH ($t_{1/2}$)

Walaupun penelitian dosis tunggal memprediksikan waktu paruh karbamazepin berkisar 30-35 jam, data pada keadaan tunak menunjukkan bahwa waktu paruh sekitar 15 jam pada pasien dewasa yang menerima karbamazepin sebagai terapi tunggal dan sekitar 10 jam pada pasien yang juga menerima obat antiepilepsi penginduksi-enzim lainnya (misalnya fenitoin, fenobarbital). Anak-anak memetabolisme karbamazepin lebih cepat daripada orang dewasa dengan waktu paruh pada keadaan tunak yang dilaporkan berkisar 4-12 jam.^{9,28} Karena adanya autoinduksi pada karbamazepin, data farmakokinetik yang berasal dari penelitian dosis tunggal sebaiknya tidak digunakan untuk menghitung regimen pemeliharaan.⁵⁴

WAKTU PENGAMBILAN SAMPEL

Pengambilan sampel plasma karbamazepin dalam beberapa minggu pertama terapi dapat berguna untuk menentukan hubungan antara konsentrasi karbamazepin dan respons klinis pasien. Akan tetapi, data ini harus diinterpretasikan dengan hati-hati jika ingin memprediksi hubungan jangka panjang antara regimen pendosisan karbamazepin dan kadar plasma. Setelah keadaan tunak tercapai, waktu pengambilan sampel dalam interval pendosisan agak random mengingat waktu paruh yang panjang dan interval pendosisan yang relatif pendek untuk karbamazepin. Hubungan tetap antara pemasukan obat dan pengambilan sampel darah harus ditentukan. Waktu yang paling tepat untuk melakukan pengambilan sampel rutin adalah pada pagi hari sebelum dosis pertama pengobatan diberikan atau di waktu kemudian sebelum dosis berikutnya diberikan. Sampel itu akan menunjukkan konsentrasi palung dan sebanding dari hari ke hari. Selain itu, klinisi dapat memantau kadar obat dalam plasma tanpa memerhatikan kesalahan artefaktual termasuk pengaruh diet dan asupan makanan pada saat berlangsung absorpsi obat dari saluran gastrointestinal. Meskipun demikian, ada baiknya sampel karbamazepin dalam plasma diambil pada waktu yang konsisten dalam interval pendosisan. Sebagai aturan umum, sampel seharusnya diperoleh sesaat sebelum pemberian suatu dosis (konsentrasi palung), kecuali jika hal itu sangat merepotkan bagi pasien. Kesulitan paling sering ditemukan pada pasien rawat jalan yang mungkin mengonsumsi obat dengan jadwal yang tidak konsisten dengan kesepakatan klinik mereka. Sejumlah tinjauan mengenai karbamazepin dan terapi obat antiepilepsi tersedia jika dibutuhkan informasi lebih lanjut.⁷⁸⁻⁸²

OKSKARBAZEPIN (TRILEPTAL)

Karbamazepin memiliki sejumlah keterbatasan, yang meliputi autoinduksi, banyak berinteraksi dengan obat lain, toksisitas, dan teratogenisitas. Okskarbazepin (Trileptal) dikembangkan sebagai senyawa yang mirip secara kimiawi dengan karbamazepin dengan profil keamanan yang lebih baik.⁸³⁻⁸⁷ Okskarbazepin memiliki struktur kimia yang mirip dengan karbamazepin, tetapi memiliki metabolisme yang berbeda. Biotransformasi okskarbazepin tidak melibatkan pembentukan

metabolit epoksida. Okskarbazepin merupakan suatu *prodrug* dari metabolit 10-monohidroksi (*10-monohydroxy metabolite*, MHD) yang menghasilkan sebagian besar efek farmakologi. Karena tidak membentuk metabolit epoksida, okskarbazepin lebih dapat ditoleransi. Obat ini memiliki tingkat keamanan kelas C pada kehamilan.

PERTANYAAN #1. *N.S., seorang wanita berusia 36 tahun dengan berat badan 60 kg, akan mendapatkan terapi karbamazepin sebagai agen antikonvulsan. Bagaimanakah Anda akan memulai terapi? Berilah penjelasan yang rasional. Estimasikan jumlah yang dibutuhkan untuk mencapai keadaan tunak dan jelaskan bagaimana cara memulai terapi pasien. Hitunglah dosis harian yang akan menghasilkan konsentrasi rerata sekitar 6 mg/L pada keadaan tunak.*

Jangan berikan dosis muatan karbamazepin karena karbamazepin memiliki sifat autoinduksi: Untuk menghitung konsentrasi plasma rerata pada keadaan tunak, persamaan dosis pemeliharaan digunakan dengan bioavailabilitas diasumsikan sebesar 0,8 dan nilai klirens rerata sebesar 3,84 L/jam ($0,064 \text{ L/kg/jam} \times 60 \text{ kg}$). Fraksi obat aktif dari dosis yang diberikan (*S*) adalah 1,0.

$$\text{Dosis Pemeliharaan} = \frac{(Cl)(C_{ss \text{ rerata}})(\tau)}{(S)(F)} \quad [\text{Pers. 2.1}]$$

$$= \frac{(3,84 \text{ L/jam})(6 \text{ mg/L})(24 \text{ jam/1hari})}{(1)(0,8)}$$

$$= 691,2 \text{ mg/hari}$$

Dosis ini (kira-kira 700 mg/hari) merupakan dosis yang dibutuhkan untuk mencapai kadar keadaan tunak 6 mg/L setelah autoinduksi metabolisme karbamazepin terjadi. Karena alasan inilah, N.S. harus diberikan dosis awal harian yang lebih rendah dan ditingkatkan pada interval 1-2 minggu berdasarkan respons klinisnya. Dosis lazim awal harian untuk pasien dewasa adalah 200 hingga 400 mg, dengan peningkatan sekitar 200 mg setiap 7 hingga 14 hari.

PERTANYAAN #2. *Setelah 2 bulan, dosis karbamazepin N.S. ditingkatkan menjadi 300 mg dua kali sehari (BID). Pada regimen ini, frekuensi kejang N.S. berkurang; akan tetapi, pengendalian kejang masih dianggap tidak memuaskan. Kadar karbamazepin dalam keadaan tunak pada waktu ini dilaporkan 4 mg/L. Bagaimanakah penjelasan yang masuk akal untuk kadar plasma yang teramati ini? Berapakah dosis yang dibutuhkan untuk mencapai kadar karbamazepin keadaan tunak yang baru sebesar 6 mg/L?*

Dengan menggunakan persamaan infusi kontinu dalam keadaan tunak dan klirens 3,84 L/jam, kadar karbamazepin pada pasien N.S. yang dihasilkan dari dosis 600 mg/hari diprediksi sekitar 5 mg/L. Anda juga harus mempertimbangkan apakah akan menggunakan nilai dari literatur atau dari observasi pasien jika Anda

memiliki data pasien yang dapat digunakan untuk menghitung klirens pasien. Dengan menggunakan informasi literatur:

$$C_{ss\text{rerata}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} \quad [\text{Pers. 2.2}]$$

$$= \frac{(1)(0,8)(300 \text{ mg}/12 \text{ jam})}{3,84 \text{ L/jam}}$$

$$= 5,2 \text{ mg/L}$$

Kadar yang diamati sebesar 4,0 mg/L berada di dalam kisaran yang diprediksikan, mengingat bahwa baik nilai bioavailabilitas maupun klirens yang diperoleh dari nilai literatur rerata mungkin tidak tepat untuk pasien N.S. Dalam keadaan ini, sulit menentukan apakah bioavailabilitas yang sedikit lebih rendah dari yang diharapkan atau nilai klirens yang lebih tinggi daripada nilai rerata merupakan penyebab kadar yang diamati sebesar 4 mg/L.

Karena sifat absorpsi karbamazepin yang relatif lambat dan waktu paruh yang panjang, konsentrasi yang diukur sebesar 4 mg/L mungkin merupakan nilai rerata pada keadaan tunak. Pada keadaan tunak, konsentrasi plasma rerata seharusnya sebanding dengan dosis harian. Oleh sebab itu, untuk meningkatkan konsentrasi plasma dari 4 menjadi 6 mg/L, dosis karbamazepin cukup ditingkatkan sebanyak 50% (yakni dari 600 menjadi 900 mg/hari).

$$\text{Dosis Pemeliharaan Baru} = \left(\frac{C_{ss\text{rerata Baru}}}{C_{ss\text{rerata Lama}}} \right) \text{Dosis Pemeliharaan Lama} \quad [\text{Pers. 2.3}]$$

$$= \left(\frac{6 \text{ mg/L}}{4 \text{ mg/L}} \right) 600 \text{ mg/hari}$$

$$= 900 \text{ mg/hari}$$

Pendekatan lainnya adalah dengan menghitung klirens nyata karbamazepin untuk pasien N.S. dengan menggunakan Persamaan 2.1 untuk dosis pemeliharaan yang disusun ulang. Saat ini, dosis pemeliharaan bernilai 300 mg/12 jam dan nilai bioavailabilitas diasumsikan bernilai 0,8. Kali ini, digunakan nilai yang diperoleh dari pengamatan pasien dan bukan klirens yang bersumber dari literatur.

$$Cl = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}} \quad [\text{Pers. 2.4}]$$

$$= \frac{(1)(0,8)(300 \text{ mg}/12 \text{ jam})}{4 \text{ mg/L}}$$

$$= 5 \text{ L/jam}$$

Nilai klirens ini selanjutnya dapat digunakan dalam persamaan dosis pemeliharaan (Persamaan 2.1) untuk menghitung dosis pemeliharaan seperti yang diilustrasikan. Akan tetapi, nilai klirens yang digunakan diperoleh dari data pasien dan bukan dari nilai rerata yang bersumber dari literatur.

$$\begin{aligned} \text{Dosis Pemeliharaan} &= \frac{(Cl)(C_{ss \text{ rerata}})(\tau)}{(S)(F)} && \text{[Pers. 2.5]} \\ &= \frac{(5 \text{ L/jam})(6 \text{ mg/L})(24 \text{ jam/1 hari})}{(1)(0,8)} \\ &= 900 \text{ mg/hari} \end{aligned}$$

Jika pasien N.S. juga mendapatkan agen antikonvulsan lain, konsentrasi agen tersebut juga sebaiknya dipantau karena karbamazepin dapat menginduksi metabolisme agen tersebut sehingga akan menurunkan konsentrasi keadaan tunak obat tersebut.

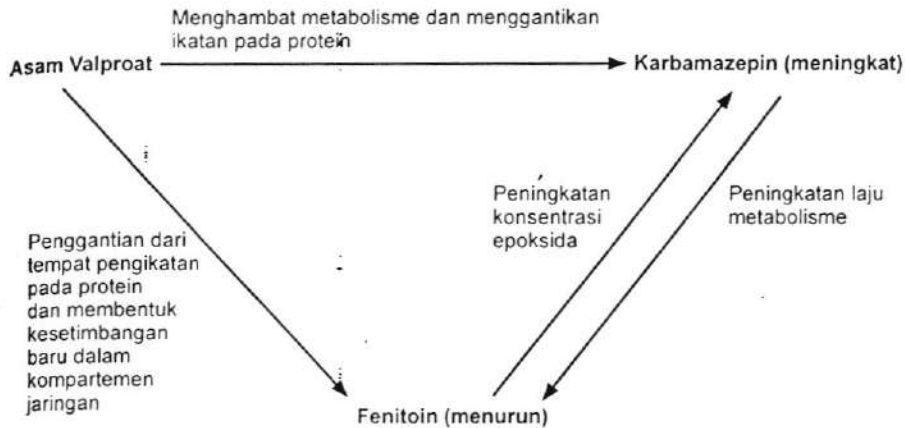
PERTANYAAN #3. Keputusan diambil untuk menambahkan asam valproat dalam upaya mendapatkan pengendalian kejang yang lebih baik. Pasien N.S. kembali ke klinik 2 minggu kemudian. Pasien mengeluh bahwa dia sering merasa mengantuk dan "merasa aneh akhir-akhir ini". Sampel konsentrasi karbamazepin diambil dan dilaporkan bernilai 9 mcg/mL. Apakah penjelasan Anda?

Karena penambahan asam valproat, yang merupakan suatu inhibitor enzim CYP 3A4, metabolisme karbamazepin menurun sehingga meningkatkan konsentrasi serum karbamazepin dan karbamazepin-10,11-epoksida, yang juga memiliki aktivitas. Hal ini memicu peningkatan konsentrasi dalam serum, dan karena epoksida juga memiliki aktivitas, kondisi ini dapat menyebabkan sedasi yang lebih lama daripada yang terlihat pada dosis karbamazepin yang lebih rendah. Setelah kadar dalam serum stabil, tubuh akan menyesuaikan terhadap kadar obat yang lebih tinggi dan rasa mengantuk pasien akan menjadi efek samping yang tidak terlalu dirasakan lagi.

Selain itu, asam valproat dapat menghambat metabolisme karbamazepin melalui CYP 3A4 dan dapat menggantikan karbamazepin dari tempat pengikatan pada protein sehingga fraksi bebas karbamazepin meningkat. Asam valproat dapat meningkatkan pembentukan metabolit epoksida, yang juga dapat terdeteksi pada pengujian karbamazepin (sekitar 7%). Faktor-faktor ini dapat meningkatkan konsentrasi serum karbamazepin, yang dapat menimbulkan efek samping seperti rasa mengantuk.

PERTANYAAN #4. Pasien A.B. adalah seorang pria berusia 60 tahun (65 kg) yang sedang mendapatkan pengobatan sebagai berikut:

Pengobatan	Konsentrasi pada Keadaan Tunak
Karbamazepin 200 mg tiga kali sehari (TID)	7 mcg/mL
Fenitoin 300 mg setiap malam sebelum tidur (QHS)	11 mcg/mL



Walaupun telah mendapatkan agen-agen tersebut, kejang masih terjadi dan diambil keputusan untuk menambahkan asam valproat 250 mg per oral tiga kali sehari (PO TID). Satu bulan setelah penambahan asam valproat, pasien A.B. mengeluhkan rasa mengantuk (PO TID). Konsentrasi obat pada pasien diukur dan kadar yang dilaporkan sebagai karbamazepin adalah 7,6 mcg/mL, fenitoin 8 mcg/mL, dan asam valproat 50 mcg/mL. Apakah penjelasan Anda?

Kadar karbamazepin sedikit meningkat karena penggunaan bersamaan dengan asam valproat, suatu inhibitor enzim CYP 3A4, yang menurunkan metabolisme karbamazepin. Peningkatan kadar yang hanya kecil ini kemungkinan karena penggunaan fenitoin, yang merupakan inducer enzim CYP 3A4, yang juga memengaruhi jumlah karbamazepin yang dimetabolisme. Kadar fenitoin cenderung menurun karena adanya peningkatan kadar karbamazepin dan disertai peningkatan kadar karbamazepin epoksida. Karena kenaikan ini, terjadi peningkatan induksi CYP 3A4, yang akan menyebabkan metabolisme fenitoin meningkat dan kadar serum fenitoin menurun. Kadar asam valproat berada dalam kisaran terapeutik, tetapi berpotensi lebih tinggi jika digunakan sebagai terapi tunggal, dan tidak dipengaruhi oleh induksi enzim yang dipicu oleh fenitoin dan karbamazepin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain.* 2002;18:22-27.
2. Kraftt RM. Trigeminal neuralgia. *Am Fam Physician.* 2008;1291-1296.
3. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47:1094-1120.
4. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondary generalized tonic-clonic seizures in adults: the department of veteran affairs epilepsy cooperative study no. 264. *N Engl J Med.* 1992;327:765-771.

5. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondary generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985;313:45-51.
6. Goldberg JF. Treatment guidelines: current and future management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 13):12-18.
7. Griswold KS, Pessar LF. Management of bipolar disorder. *Am Fam Physician*. 2000;62:1343-1353.
8. Eisenberg E, River Y, Shifrin A, et al. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs*. 2007;67:1265-1289.
9. Guay DRP. Adjunctive agents in the management of chronic pain. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1070-1086.
10. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs*. 2000;60:1029-1052.
11. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD005451.
12. Rozen TD. Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia. *Headache*. 2001;41(Suppl 1):S25-S32.
13. Johannessen-Landmark C, Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs*. 2008;68:1925-1939.
14. Ferrell PB, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 2008;9:1543-1546.
15. Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and anti-epileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48:1015-1018.
16. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*. 2005;64:1134-1138.
17. FDA Alert [12/12/2007]. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm>
18. Handoko KB, Souverein PC, von Staa TP. Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006;347:1232-1236.
19. Bertilsson L. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. *Clin Pharmacokinet*. 1978;3:128-143.
20. Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-epoxide: an update. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11:177-198.
21. Iribarnegaray MFD, Buelga DS, Sanchez MJG, et al. Carbamazepine population pharmacokinetics in children: mixed-effect models. *Ther Drug Monit*. 1997;19:132-139.
22. Gray AL, Botha JH, Miller R. A model for the determination of carbamazepine clearance in children on mono- and polytherapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:359-362.
23. Novartis Tegretol [package insert] Product Information. East Hanover, NJ: Novartis. 2008. Revised April 2008.
24. Hooper WD, DuBetz DK, Bochner F, et al. Plasma protein binding of carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17:433-440.
25. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:45S-54S.

26. Bialer M, Levy RH, Perucca E. Does carbamazepine have a narrow therapeutic plasma concentration range? *Ther Drug Monit.* 1998;20:56-59.
27. Hoppener RJ, et al. Correlation between the daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia.* 1980;21:341-350.
28. Lanchote VL, Bonato PS, Campos GM, et al. Factors influencing plasma concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic children and adults. *Ther Drug Monit.* 1995;17:47-52.
29. Stoner SC, Nelson LA, Lea JW, et al. Historical review of carbamazepine for the treatment of bipolar disease. *Pharmacotherapy.* 2007;27:68-88.
30. Svinarov DA, Pippenger CE. Relationships between carbamazepine-diol, carbamazepine-epoxide, and carbamazepine total and free steady-state concentrations in epileptic patients: the influence of age, sex, and co-medication. *Ther Drug Monit.* 1996;18:660-665.
31. Tutor-Crespo MJ, Hermindal J, Tutor JC. Relative proportions of serum carbamazepine and its pharmacologically active 10,11-epoxy derivative: effect of polytherapy and renal insufficiency. *Ups J Med Sci.* 2008;113:171-180.
32. Harden CL. Therapeutics safety monitoring: what to look for and when to look for it. *Epilepsia.* 2000;41(Suppl 8):S37-S44.
33. Blackburn SCF, Oliart AD, Rodriguez LAG, Gutthann SP. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy.* 1998;18:1277-1283.
34. Lewis DP, VanDyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother.* 1998;32:802-817.
35. Arpino C, Brescianini S, Robert E, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia.* 2000;41:1436-1443.
36. Morales-Diaz M, Pinilla-Roa E, Ruiz Ines. Suspected carbamazepine-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy.* 1999;19:252-255.
37. Mayan H, Golubev N, Dinour D, Farfel Z. Lithium intoxication due to carbamazepine-induced renal failure. *Ann Pharmacother.* 2001;35:560-562.
38. Rzany B, Correla O, Kelly JP, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during the first weeks of antiepileptic therapy: a case-controlled study. *Lancet.* 1999;353:2190-2194.
39. Hebert AA, Ralston JP. Cutaneous reactions to anticonvulsant medications. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl 14):22-26.
40. Anderson GD. Pharmacokinetics, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 2008;30:173-180.
41. Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, Prabhakar SK. Effect of grapefruit on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:286-288.
42. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;61:246-255.
43. McLean A, Browne S, Zhang Y, et al. The influence of food on the bioavailability of twice-daily controlled release carbamazepine formulation. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:183-186.
44. Baruzzi A, Contin M, Perucca E, Albani F, Riva R. Altered serum protein binding of carbamazepine in disease states associated with an increased alpha-1-acid glycoprotein concentration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31:85-89.

45. Dasgupta A, Volk A. Displacement of valproic acid and carbamazepine from protein binding in normal and uremic sera by tolmetin, ibuprofen and naproxen. *Ther Drug Monit.* 1996;18:284-287.
46. Dasgupta A, Thompson WC. Carbamazepine-salicylate interaction in normal and uremic sera. *Ther Drug Monit.* 1995;17:199-202.
47. Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Carbamazepine pharmacokinetics in obese and lean subjects. *Ann Pharmacother.* 1995;29:843-847.
48. Cohen H, Howland MA, Luciano DJ, et al. Feasibility and pharmacokinetics of carbamazepine oral and loading doses. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55:1134-1140.
49. Reith DM, Hooper WD, Parker J, Charles B. Population pharmacokinetic modeling of steady state carbamazepine clearance in children, adolescents, and adults. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001;28:79-92.
50. Graves NM, Brundage RC, Wen Y, Cascino G, et al. Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy. *Pharmacotherapy.* 1998;19:273-281.
51. Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia.* 1995;36(Suppl 5):S8-S13.
52. Levy RH, Kerr BN. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. *J Clin Psychiatry.* 1988;49(suppl):58-62.
53. Eichelbaum M, Tomson T, Tybring G, Bertilsson L. Carbamazepine metabolism in man: induction and pharmacogenetic aspects. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10:80-90.
54. Arroyo S, Sander JWA. Carbamazepine in comparative trials: pharmacokinetic characteristics too often forgotten. *Neurology.* 1999;53:1170-1174.
55. Kudriakova TB, Sirota LA, Rozova G, et al. Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolites. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33:611-615.
56. Patsalos PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs. a review of clinically significant drug interactions. *Drug Safety.* 1993;9:156-184.
57. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia.* 2002;43:365-385.
58. Riva R, Albani F, Contin M, et al. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31:470-493.
59. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetics drug interactions with carbamazepine: an update. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31:198-214.
60. Albani F, Riva R, Baruzzi A. Clarithromycin-carbamazepine interaction: a case report. *Epilepsia.* 1993;34:161-162.
61. Albani F, Theodore WH, Washington P, et al. Effect of felbamate on plasma levels of carbamazepine and its metabolites. *Epilepsia.* 1991;32:130-132.
62. Andreasen AH, Brosen K, Damiker P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cytochrome 3A4. *Epilepsia.* 2007;48:490-496.
63. Parrish RH, Pazdur DE, O'Donnell PJ. Effect of carbamazepine initiation and discontinuation on antithrombotic control in a patient receiving warfarin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1650-1653.
64. Roedler R, Neuhauser MM, Pensak SR. Does metronidazole interact with CYP 3A4 substrates by inhibiting their metabolism through this metabolic pathway? Or should other mechanisms be considered? *Ann Pharmacother.* 2007;41:653-658.

65. Burstein AH, Horton RL, Dunn T, Alfara RM, et al. Lack of effect of St. John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:605-612.
66. Patsalos PN, Pericca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003;2:347-356.
67. Ucar M, Neuvonen M, Lurila H, et al. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;59:879-882.
68. Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, et al. Early stage auto-induction of carbamazepine metabolism in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47:355-360.
69. Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, et al. Dose-dependent metabolism of carbamazepine in humans. *Epilepsy Res.* 1996;24:163-172.
70. Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of co-medication with carbamazepine or valproic acid. *Ther Drug Monit.* 2000;22:481-485.
71. Cloyd JC, Remmel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy.* 2000;20(8 Pt 2):139S-151S.
72. Schoenenberger KA, Tanasjevic MJ, Jha A, Bates DW. Appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *JAMA.* 1995;274:1622-1626.
73. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Effect of St. John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA.* 2003;290:1500-1504.
74. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition.
75. Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1190-1195.
76. Huguenin PWH, Burger DM, Brinkman K, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother.* 2000;34:465-470.
77. Liedtke MD, Lockhart SM, Rathbun RC. Anticonvulsant and antiretroviral interactions. *Ann Pharmacother.* 2004;38:482-489.
78. Browne TR, Holmes GL. Epilepsy (review). *N Engl J Med.* 2001;344:1145-1151.
79. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring—antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(Suppl 1):1S-20S.
80. Eadie MJ. Plasma antiepileptic drug monitoring in a neurological practice: a 25-year experience. *Ther Drug Monit.* 1994;16:458-468.
81. Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2001;42(Suppl 4):19-23.
82. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med.* 1992;327:765-771.
83. May TM, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1023-1042.
84. Landmark CJ, Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs.* 2008;68:1925-1939.
85. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia.* 1999;40(Suppl 5):S37-S46.
86. Glauser TA. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy.* 2001;21:904-919.
87. Baruzzi A, Albani F, Riva R. Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. *Epilepsia.* 1994;35(Suppl 3):S14-S19.

DIGOKSIN

Maureen S. Boro dan Michael E. Winter

Digoksin adalah agen inotropik yang terutama digunakan untuk mengobati gagal jantung kongestif (*congestive heart failure*, CHF) dan fibrilasi atrial. Agen ini sebagian diabsorpsi dan setelah diabsorpsi, fraksi yang besar dibersihkan oleh ginjal. Dalam situasi perawatan akut, umumnya dosis muatan digoksin ≈ 1 mg/70 kg diberikan sebelum dosis umum pemeliharaan dimulai, yakni 0,125 hingga 0,25 mg/hari. Dosis muatan dan pemeliharaan digoksin ini diperoleh pada saat kadar targetnya bernilai 1 hingga 2 mcg/L dan dosis harian yang mungkin berkisar setengahnya akan lebih umum pada pasien dengan gagal jantung (lihat Konsentrasi Plasma Terapeutik pada Bab ini). Karena memiliki waktu paruh eliminasi yang panjang, digoksin diberikan sekali sehari. Penyesuaian dosis dapat menjadi penting untuk pasien yang mengalami perubahan dari terapi parenteral ke oral, atau sebaliknya; pasien dengan gagal ginjal, CHF, atau abnormalitas tiroid; atau pasien yang mengonsumsi amiodaron secara bersamaan.

KONSENTRASI PLASMA TERAPEUTIK

Walaupun terdapat variasi yang sangat besar di antara pasien, konsentrasi plasma digoksin secara umum bernilai ≈ 1 hingga 2 mcg/L (ng/mL) biasanya dianggap berada di dalam kisaran terapeutik.^{1,2} Data saat ini mengindikasikan bahwa kisaran terapeutik 0,5 hingga 0,9 mcg/L diindikasikan untuk pasien dengan CHF.³⁻⁶ Kisaran target yang lebih rendah ini didasarkan pada fakta bahwa kebanyakan pasien dengan disfungsi ventrikular kiri tidak menunjukkan manfaat terapeutik tambahan dari penggunaan konsentrasi digoksin yang lebih tinggi dan pasien tersebut memiliki risiko yang lebih besar terhadap toksisitas dengan konsentrasi digoksin $\geq 1,2$ mcg/L.⁷⁻⁹ Untuk pasien penderita fibrilasi atrial yang menggunakan digoksin, tujuan penggunaan digoksin ini adalah pengendalian lajunya.¹⁰ Pengendalian laju diperoleh melalui penghambatan nodus atrioventrikular (AV) dan mungkin membutuhkan konsentrasi digoksin yang lebih tinggi. Penggunaan farmakokinetika untuk menyesuaikan regimen dosis dapat mengurangi terjadinya toksisitas digoksin.^{2,11-13}

BIOAVAILABILITAS (F)

Bioavailabilitas tablet digoksin berkisar dari 0,5 hingga lebih besar dari 0,9. Banyak klinisi menggunakan bioavailabilitas 0,7 hingga 0,8. Nilai bioavailabilitas 0,7 digunakan dalam teks ini sebagai suatu estimasi gambaran bioavailabilitas rerata yang dilaporkan dalam literatur.^{14,15} Elixir tampaknya memiliki bioavailabilitas

PARAMETER UTAMA: Digoksin

Kisaran Terapeutik ^a	
CHF	0,5-0,9 mcg/L
Non CHF	0,5-2 mcg/L untuk fibrilasi atrial dan pengendalian laju ventrikular
Tablet	
Elixir	0,7
Kapsul gelatin lunak	0,8
S	1
V ^b (L)	(3,8) (Berat dalam kg) + (3,1) (Cl _{cr} dalam mL/menit)
Cl ^b (mL/menit)	
Pasien tanpa CHF	(0,8 mL/kg/menit) (Berat dalam kg) + (Cl _{cr} dalam mL/menit)
Pasien dengan CHF	(0,33 mL/kg/menit) (Berat dalam kg) + (0,9) (Cl _{cr} dalam mL/menit)
t _{1/2} ^c	2 hari
f _u (fraksi bebas dalam plasma)	0,9

^aTerdapat sejumlah penelitian yang mencatat kisaran terapeutik pada pasien penderita CHF dan saat ini semua merekomendasikan 0,5 hingga < 1 mcg/L.^{4-6, 18, 19} Pada beberapa pasien penderita fibrilasi atrial, konsentrasi yang lebih besar dari 2 mcg/L dapat dibutuhkan untuk mengendalikan laju ventrikular dengan memadai.

^bLihat Tabel 3.1 untuk faktor yang mengubah nilai V dan Cl digoksin.

^cWaktu paruh (t_{1/2}) lebih panjang untuk pasien penderita gagal ginjal dan pasien yang mengonsumsi amiodaron.

yang berkisar 0,8, dan kapsul gelatin lunak digoksin tampaknya diabsorpsi dengan lengkap.^{16, 17} Rute pemberian intravena (IV) juga diasumsikan memiliki bioavailabilitas 100%.

St. John's wort dilaporkan dapat mengurangi bioavailabilitas digoksin sebesar 25%. Hal ini dipostulasikan bahwa interaksi yang terjadi adalah dengan P-glikoprotein; akan tetapi, mekanisme lain (seperti induksi metabolisme hepatic) juga dilaporkan.²⁰⁻²³ Dengan cara yang sama, berbagai antibiotik juga dilaporkan dapat mengubah bioavailabilitas digoksin. Pada kebanyakan kasus, antibiotik tampaknya meningkatkan bioavailabilitas digoksin yang diduga dengan cara menekan bakteri dalam saluran gastrointestinal yang memetabolisme digoksin. Mekanisme lainnya seperti metabolisme atau ekskresi ginjal juga berperan terhadap bagaimana antibiotik dapat meningkatkan konsentrasi plasma digoksin. Golongan antibiotik yang paling umum dilaporkan dapat meningkatkan konsentrasi digoksin adalah makrolida, tetapi antibiotik lainnya seperti itrakonazol bukan merupakan hal yang mengherankan.²⁴⁻²⁸ Pemberian bersamaan digoksin dengan

kolestiramin dilaporkan dapat menurunkan bioavailabilitas digoksin, dan baik kolestiramin maupun arang (*charcoal*) dianjurkan untuk digunakan sebagai modalitas terapi pada pasien yang keracunan digitalis.^{29,30}

VOLUME DISTRIBUSI (V)

Volume distribusi rerata untuk digoksin adalah $\approx 7,3$ L/kg.³¹ Nilai V ini menurun pada pasien yang memiliki penyakit ginjal (lihat Pertanyaan 4).

$$V_{\text{Digoksin}} (L) = (3,8 \text{ L/kg})(\text{Berat dalam kg}) + (3,1)(Cl_c \text{ dalam mL/menit}) \quad [\text{Pers. 3.1}]$$

Pada persamaan tersebut, faktor dipilih agar satuan volume distribusi yang dihitung adalah L ketika satuan klirens kreatinin yang digunakan dalam mL/menit, dan satuan berat dalam kilogram (Kg).

Nilai V digoksin juga menurun pada pasien hipotiroid (lihat Pertanyaan 12) dan pada pasien yang mengonsumsi kuinidin (lihat Pertanyaan 15). Volume distribusi meningkat pada pasien hipertiroid (lihat Pertanyaan 12). Selain itu, volume distribusi digoksin pada pasien yang kegemukan tampaknya sangat berkaitan dengan berat badan yang tidak kegemukan atau berat badan ideal (BBI) daripada berat badan total (BBT)³² (Tabel 3.1).

Cara perilaku digoksin pada saat didistribusikan di dalam tubuh harus diperhatikan dalam menginterpretasikan kadar plasma. Distribusi digoksin mengikuti model kompartemen dua (lihat Bagian I: Volume Distribusi: Model Kompartemen Dua). Pertama kali digoksin didistribusi ke dalam volume distribusi awal yang kecil, V_1 , yang terdiri dari plasma dan jaringan lain yang dengan cepat mencapai kesetimbangan, dan selanjutnya didistribusi ke dalam kompartemen jaringan yang lebih besar dan yang lebih lambat mencapai kesetimbangan. Miokardium memberikan respons secara farmakologi seolah-olah ia terletak berada di dalam kompartemen jaringan yang lebih besar dan lebih lambat mencapai kesetimbangan (V_2). Karena sampel plasma diperoleh dari V_1 , kadar digoksin dalam plasma tidak secara akurat merefleksikan efek farmakologis obat hingga digoksin didistribusikan secara lengkap ke dalam kedua kompartemen. Konsentrasi digoksin dalam serum yang diperoleh sebelum tercapainya distribusi lengkap seringkali menyesatkan. Karena volume distribusi awal (V_1) digoksin relatif kecil ($\approx 1/10V_2$), konsentrasi plasma yang tinggi biasanya dilaporkan segera setelah dosis diberikan. Karena hati berperilaku seolah-olah berada dalam kompartemen kedua atau jaringan, konsentrasi serum awal yang tinggi yang terjadi segera setelah dosis diberikan tidak mencerminkan potensi terapeutik maupun toksik dari digoksin. Konsentrasi plasma hanya berarti jika diperoleh setelah kesetimbangan tercapai sempurna (yakni sedikitnya 4 jam setelah pemberian dosis IV³³ atau 6 jam setelah pemberian dosis oral³⁴). Namun, efek klinis dosis dapat diamati jauh lebih cepat dari 4-6 jam karena waktu paruh distribusi atau $t_{1/2}$ hanya sekitar 35 menit. Setelah kira-kira dua kali $t_{1/2}$ (yakni 1 jam), miokardium mengalami efek 75% dari pemberian

TABEL 3.1 Faktor Paling Umum yang Dapat Mengubah Volume Distribusi dan Klirens Digoksin

Faktor ^a	
Volume distribusi	
Klirens kreatinin	Lihat Persamaan 3.1
Obesitas	BBI ^b
Kuinidin	0,7
Tiroid	
Hipotiroid klinis	0,7
Hipertiroid klinis	1,3
Klirens	
Klirens kreatinin	Lihat Persamaan 3.3 dan 3.4
Gagal jantung kongestif	Lihat Persamaan 3.4
Obesitas	BBI ^b
Amiodaron	0,5
Kuinidin	0,5
Verapamil	0,75
Fungsi tiroid	
Hipotiroid klinis	0,7
Hipertiroid klinis	1,3

^aFaktor harus dikalikan dengan nilai volume distribusi atau klirens yang dihitung.

Faktor perkalian akan meningkatkan ketidakpastian prediksi nilai volume distribusi atau klirens.

Meskipun tidak diuji, anda dapat mengantisipasi terjadinya multiplikatif faktor tersebut.

^bBBI, berat badan ideal atau "berat badan tidak kegemukan."

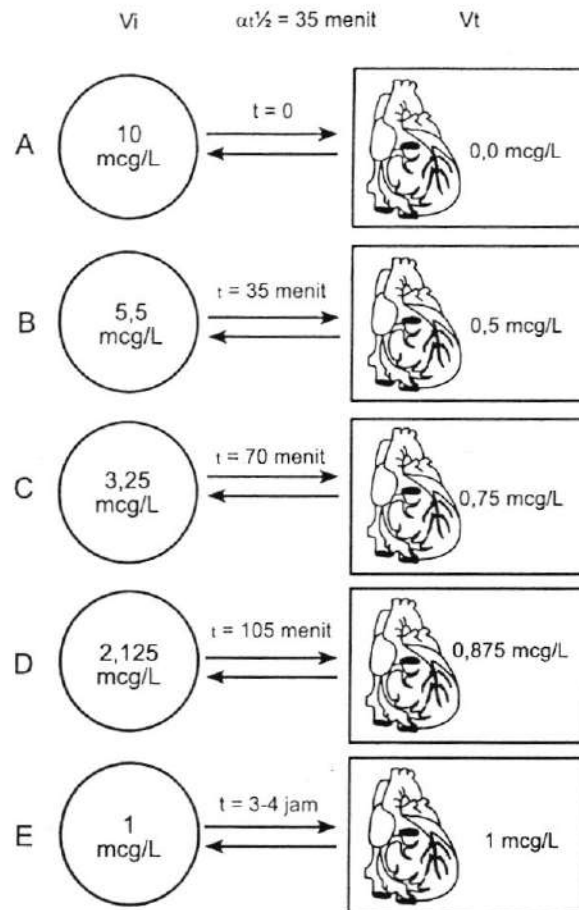
dosis IV. Namun, sampel plasma yang diambil pada saat tersebut, konsentrasinya akan menjadi tinggi tetapi bukan yang sesungguhnya karena 25% sisanya yang belum terdistribusi keluar V_i akan menghasilkan konsentrasi plasma yang cukup tinggi dibandingkan dengan konsentrasi yang akan diamati setelah keseimbangan antara kedua kompartemen tercapai sempurna (Fig.3.1).

KLIRENS (Clearance, Cl)

Klirens digoksin sangat bervariasi antara individu dan harus diestimasi untuk setiap pasien. Klirens digoksin total (Cl_t) adalah jumlah klirens metabolik (Cl_m) dan klirens ginjal (Cl_r) dari digoksin yang diilustrasikan dengan Persamaan 3.2:

$$Cl_t = Cl_m + Cl_r \quad \text{[Pers. 3.2]}$$

Pada individu sehat, klirens metabolik digoksin adalah $\approx 0,57$ hingga $0,86$ mL/g/menit, dan klirens ginjalnya kira-kira sama atau sedikit kurang dari klirens kreatininnya. CHF mengurangi klirens metabolik digoksin sekitar setengah nilai biasanya dan dapat juga mengurangi klirens ginjal sedikit^{15,36-38} [lihat juga Bagian 3: Klirens (Cl)].



GAMBAR 3.1 Model dua kompartemen teoretis untuk digoksin. Miokardium atau organ target berperilaku seolah-olah berada di V_i dan oleh sebab itu, miokardium memberikan respons terhadap konsentrasi digoksin teoritis dalam V_i . Setelah distribusi tercapai sempurna, konsentrasi dalam V_i dan V_t diasumsikan sama dan efek farmakologisnya maksimal. Perlu diingat bahwa volume distribusi awal (V_i) jauh lebih kecil daripada volume distribusi jaringan (V_t); oleh sebab itu, konsentrasi digoksin sangat tinggi setelah pemberian dosis IV awal. (A) menggambarkan konsentrasi digoksin segera setelah pemberian bolus IV. Semua obat berada dalam V_i dan konsentrasinya adalah 10 mcg/L, tetapi tidak ada digoksin di dalam kompartemen jaringan V_t , oleh sebab itu, tidak terdapat efek. (E) menggambarkan distribusi digoksin yang lengkap. Perlu diperhatikan bahwa kedua kompartemen berada dalam keseimbangan dan bahwa konsentrasi digoksin pada V_i dan V_t diasumsikan sama (yaitu 1 mcg/L). Pada situasi ini, kadar plasma secara akurat mencerminkan konsentrasi di dalam kompartemen jaringan dan potensi efek obat. (B-D) menggambarkan konsentrasi digoksin relatif dalam V_i dan V_t setelah satu, dua, dan tiga waktu paruh distribusi ($\alpha t_{1/2}$). Setelah tiga $\alpha t_{1/2}$, 87,5% efek farmakologis tercapai; akan tetapi, masih sangat terlalu dini untuk memperoleh kadar digoksin karena konsentrasi digoksin dalam V_i lebih dari 100% yang lebih tinggi dari konsentrasi keseimbangan akhir.

Dengan menggunakan data dari Sheiner et al.,³⁶ klirens digoksin total dalam mL/kg/menit dapat dihitung pada pasien dengan dan tanpa CHF sebagai berikut:

$$\text{Total Cl}_{\text{digoksin}} \text{ (mL/menit)} = (0,8 \text{ mL/kg/menit}) (\text{Berat dalam kg}) + \text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ dalam mL/menit} \quad [\text{Pers. 3.3}]$$

(pasien tanpa CHF)

$$\text{Total Cl}_{\text{digoksin}} \text{ (mL/menit)} = (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (\text{Berat dalam kg}) + (0,9) (\text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ dalam mL/menit}) \quad [\text{Pers. 3.4}]$$

(pasien dengan CHF)

Klirens kreatinin dapat diestimasi dari kreatinin serum pasien dengan menggunakan Persamaan 3.5 dan 3.6 di berikut ini.

$$\text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ untuk pria} = \frac{(140 - \text{umur})(\text{Berat dalam kg})}{(72)(\text{SCr}_{\text{ss}})} \quad [\text{Pers. 3.5}]$$

(mL/menit)

$$\text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ untuk wanita} = \frac{(0,85)[(140 - \text{umur})(\text{Berat dalam kg})]}{(72)(\text{SCr}_{\text{ss}})} \quad [\text{Pers. 3.6}]$$

(mL/menit)

Perlu diperhatikan bahwa pada persamaan tersebut, satuan tidak ditiadakan; akan tetapi, nilai 140 pada pembilang dan 72 pada penyebut menghasilkan klirens kreatinin yang memiliki nilai satuan mL/menit. Selain itu, pada subjek yang kegemukan, klirens kreatinin biasanya dihitung menggunakan BBI. Metode yang paling umum untuk mengestimasi BBI adalah sebagai berikut:

$$\text{Berat Badan Ideal untuk pria dalam kg} = 50 + (2,3)(\text{Tinggi dalam inci} > 60) \quad [\text{Pers. 3.7}]$$

$$\text{Berat Badan Ideal untuk wanita dalam kg} = 45 + (2,3)(\text{Tinggi dalam inci} > 60) \quad [\text{Pers. 3.8}]$$

Dengan cara yang sama, BBI juga harus digunakan untuk mengestimasi klirens digoksin (ginjal dan metabolik) pada pasien yang kegemukan. Metode ini dan metode lainnya yang digunakan untuk mengestimasi klirens digoksin diilustrasikan dalam pertanyaan yang selanjutnya akan ditampilkan dalam bab ini. Lihat Tabel 3.1 untuk faktor umum yang dapat memengaruhi klirens digoksin. Penulis berpendapat bahwa persamaan $\text{Cl}_{\text{Digoksin}}$ (Pasien dengan CHF) merupakan pendekatan yang lebih konservatif dan direkomendasikan untuk digunakan bahkan pada pasien yang tidak terdiagnosis gagal jantung.

WAKTU PARUH ($t_{1/2}$)

Waktu paruh untuk digoksin sekitar 2 hari pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Pada pasien tanpa ginjal (*anephric*), waktu paruh meningkat menjadi

sekitar 4 hingga 6 hari. Peningkatan pada waktu paruh digoksin ini lebih kecil dari yang diharapkan berdasarkan pada penurunan klirens karena volume distribusi juga menurun pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (lihat Pertanyaan 4 dan Persamaan 3.1 dan 3.17).

WAKTU PENGAMBILAN SAMPEL

Sampel plasma untuk pemantauan kadar digoksin secara rutin dapat diperoleh dengan ideal dalam waktu 7 hingga 14 hari setelah regimen pemeliharaan mulai diberikan atau diubah. Penundaan dalam memperoleh sampel digoksin membantu untuk memastikan bahwa keadaan tunak tercapai pada regimen dosis yang baru diberikan. Sampel dapat diperoleh sebelum keadaan tunak tercapai, tetapi perhatian khusus perlu dilakukan untuk menaksir hubungan antara regimen pendosisan yang baru diberikan dengan konsentrasi keadaan tunak akhirnya. Selain itu, pada pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir akan memerlukan waktu 15 hingga 20 hari untuk mencapai keadaan tunak karena waktu paruh yang diperpanjang.

Sampel plasma yang diperoleh dalam waktu 24 jam pada awal pemberian dosis muatan dapat membantu memperkuat hubungan antara konsentrasi digoksin dalam plasma dan respons farmakologi atau menentukan volume distribusi yang nyata. Namun, ketika sampel plasma diperoleh sedini ini, nilai yang diperoleh kecil dalam mengevaluasi regimen pemeliharaan.

Setelah keadaan tunak tercapai, sampel plasma rutin untuk pemantauan digoksin harus diambil sesaat sebelum dosis berikutnya diberikan (kadar palung); akan tetapi, waktu pengambilan sampel yang menghindari fase distribusi harus memadai (setidaknya 4 jam setelah pemberian dosis IV atau 6 jam setelah pemberian dosis oral).

Pasien yang mengonsumsi digoksin dan kemudian diberikan amiodaron cenderung membutuhkan pemantauan kadar plasma digoksin untuk menentukan sebatas mana farmakokinetika digoksin diubah³⁹⁻⁴¹ (lihat Pertanyaan 14). Walaupun kuinidin jarang digunakan, tetapi hal ini merupakan interaksi klasik antara obat dengan obat pada digoksin. Interaksi ini sangat mengganggu karena dapat menyebabkan peningkatan yang cepat pada konsentrasi digoksin (karena V) dan peningkatan yang tetap (karena Cl). Pada pemberian digoksin dengan kuinidin, terdapat kemungkinan bahwa konsentrasi digoksin akan berfluktuasi di dalam interval pendosisan kuinidin. Akibatnya, pada pasien yang mengonsumsi kuinidin dan digoksin, sampel harus diambil pada saat interval pendosisan kuinidin mencapai palung dan juga menghindari fase distribusi digoksin. Ditemukan juga data yang menunjukkan fluktuasi konsentrasi digoksin dengan pemberian amiodaron.⁴²

Jumlah waktu yang dibutuhkan untuk mengubah konsentrasi digoksin yang diharapkan tergantung pada apakah interaksi obat itu dapat mengubah volume distribusi atau klirens digoksin, atau keduanya. Selain itu, waktu yang diperlukan oleh obat yang berinteraksi untuk berakumulasi dan memberikan efek perubahan pada parameter farmakokinetik digoksin juga perlu dipertimbangkan. Ketika obat

ditambahkan pada terapi pasien yang dapat mengubah disposisi digoksin, jenis interaksi obat dan perubahan waktu paruh yang diharapkan harus menyediakan beberapa petunjuk mengenai rangkaian waktu dan batas perubahan yang diharapkan pada konsentrasi digoksin.

PERTANYAAN #1. *Estimasikan dosis muatan digoksin yang akan menghasilkan konsentrasi plasma sebesar 0,8 mcg/L untuk pasien yang berusia 50 tahun dan berat badan 70 kg dengan klirens kreatinin 80 mL/menit, serta sedang menjalani pengobatan untuk gagal jantung kongestif.*

Dalam mengestimasi dosis muatan dibutuhkan pengetahuan mengenai volume distribusi obat. Walaupun seseorang mempertimbangkan untuk menggunakan nilai rerata V digoksin literatur (7,3 L/kg), suatu pendekatan yang lebih konservatif dan/atau logis adalah untuk menggunakan estimasi parameter pada pasien tertentu.³¹ Dengan mempertimbangkan fungsi ginjal pasien ($Cl_{cr} = 80$ mL/menit), maka volume distribusi pasien dapat dihitung dengan menggunakan Persamaan 3.1.

$$\begin{aligned} V_{\text{Digoksin}} (\text{L}) &= (3,8 \text{ L/kg})(\text{Berat dalam kg}) + (3,1)(Cl_{cr} \text{ dalam mL/menit}) \\ &= (3,8 \text{ L/kg})(70 \text{ kg}) + (3,1)(80 \text{ mL/menit}) \\ &= 266 \text{ L} + 248 \text{ L} \\ &= 514 \text{ L} \end{aligned}$$

Selanjutnya, dengan menggunakan Persamaan 3.9, dosis muatan dapat dihitung sebagai berikut:

$$\text{Dosis Muatan} = \frac{(V)(C)}{(S)(F)} \quad [\text{Pers. 3.9}]$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(514 \text{ L})(0,8 \text{ mcg/L})}{(1)(0,7)} \\ &= \frac{411 \text{ mcg}}{0,7} \\ &= 587 \text{ mcg atau } \approx 500 \text{ mcg} \end{aligned}$$

Pada kasus ini, diasumsikan bahwa dosis muatan diberikan secara oral dalam bentuk tablet; oleh sebab itu, bioavailabilitas (F) yang digunakan adalah 0,7.¹⁴ Jika dosis muatan diberikan secara intravena, maka (F)nya bernilai 1 dan dosis muatan yang dihitung akan bernilai 411 mcg (≈ 375 mcg). Pada kedua kasus, S adalah 1 karena digoksin tidak diberikan dalam bentuk garam.

Dosis muatan digoksin umumnya tidak diberikan pada pasien penderita CHF dalam kondisi rawat jalan. Dosis muatan dapat digunakan dalam kondisi perawatan akut. Perbedaannya dapat berupa tingkat ketajaman, kemampuan untuk memantau pasien secara ketat selama proses pemberian muatan, dan kemung-

kinan tekanan ekonomi yang memaksa klinisi untuk mencapai tujuan terapeutik secepat mungkin.

PERTANYAAN #2. *Bagaimanakah caranya dosis muatan ini harus dibagi, dan berapakah interval yang tepat di antara dosis tersebut?*

Dosis muatan digoksin hampir selalu diberikan dalam dosis terbagi supaya pasien dapat dievaluasi terhadap toksisitas dan efikasi digoksin pada rangkaian penerimaan dosis muatan total. Jika pasien tampak mengalami peningkatan toksisitas atau jika secara terapeutik terkendali maka sisa dosis muatan yang dihitung dihentikan sementara. Prosedur umum yang digunakan adalah dengan memberikan setengah dosis muatan yang dihitung di awal pemberian, yang diikuti dengan seperempatnya dalam waktu 6 jam; seperempat dosis yang tersisa diberikan dalam waktu 6 jam setelah pemberian dosis kedua. Namun, dosis dibagi secara praktis berdasarkan pada pertimbangan bahwa tablet oral tersedia dalam dosis 125 dan 250 mcg.

Enam jam adalah interval umum di antara dosis karena waktu tersebut merupakan waktu yang tepat untuk memastikan bahwa dosis oral digoksin telah terabsorpsi dan terdistribusi ke dalam miokardium.³⁴ Bahkan setelah pemberian injeksi IV, dibutuhkan waktu 2–4 jam agar dosis tunggal digoksin dapat memperlihatkan efek sepenuhnya.³³ Dalam kondisi darurat ketika sangat penting untuk mencapai efek farmakologi dengan cepat maka keputusan klinisi mengenai efikasi/toksisitas dapat diambil dalam waktu 1 hingga 2 jam setelah pemberian dosis IV. Hal ini karena sebagian besar digoksin akan didistribusikan ke dalam kompartemen dan $\approx 75\%$ hingga 90% efek farmakologi dapat dievaluasi pada saat ini. Walaupun masih terlalu cepat, akan tetapi, hal ini diperlukan untuk mengevaluasi konsentrasi plasma yang disebabkan oleh fase distribusi (lihat Gbr. 3.1 dan Bagian I: Volume Distribusi (V): Loading dosis). Sebagai contoh, dosis muatan 500 mcg akan diberikan sebagai 250 mcg dan kemudian dua dosis tambahan 125 mcg masing-masing dipisahkan oleh 6 jam. Dosis muatan juga dapat diberikan sebagai dua dosis 250 mcg yang dipisahkan oleh 6 jam. Sekali lagi, alasan untuk membagi dosis adalah agar pasien dapat dievaluasi terhadap efikasi atau toksisitas sebelum bagian dosis muatan yang berikutnya diberikan.

PERTANYAAN #3. *R.J. adalah seorang pria penderita CHF yang berusia 50 tahun dengan berat badan 70 kg dan memiliki kreatinin serum 1 mg/dL. Hitunglah dosis pemeliharaan digoksin untuk mencapai konsentrasi plasma rerata 0,8 mcg/L.*

Karena tujuannya adalah untuk mencapai konsentrasi digoksin rerata 0,8 mcg/L pada keadaan tunak (Css rerata), Persamaan 3.10 dapat digunakan untuk menghitung dosis pemeliharaan.

$$\text{Dosis Pemeliharaan} = \frac{(Cl)(C_{ss \text{ rerata}})(\tau)}{(S)(F)}$$

[Pers. 3.10]

Ketika menggunakan Persamaan 3.10, sangat penting untuk memastikan bahwa satuan tersebut akan diiadakan dengan tepat dan mudah untuk digunakan. Dalam kasus digoksin, konsentrasi biasanya dilaporkan sebagai mcg/L, dan oleh sebab itu, dosis digoksin harus ditampilkan sebagai mcg. Mengingat bahwa interval dosis (τ) biasanya dinyatakan dalam hari maka klirens harus dinyatakan sebagai L/hari. Jika interval dosis dinyatakan dalam jam (misalnya 24 jam) maka klirens akan berada dalam satuan L/jam. Oleh sebab itu, dengan mengasumsikan interval dosis (τ) adalah 1 hari, bioavailabilitas (F) untuk tablet oral adalah 0,7, dan fraksi dosis digoksin (S) adalah 1 maka klirens digoksin (Cl) adalah satu-satunya parameter tersisa yang akan dihitung.

Klirens digoksin untuk pasien R.J. dapat ditentukan dengan menggunakan Persamaan 3.4.

$$\begin{aligned} \text{Total Cl}_{\text{Digoksin}} \text{ (mL/menit)} &= (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (\text{Berat dalam kg}) \\ \text{(Pasien dengan CHF)} &+ (0,9) (\text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ dalam mL/menit}) \end{aligned}$$

Meskipun klirens kreatinin (Cl_{Cr}) untuk pasien R.J. tidak diketahui, klirens kreatinin dapat diestimasi dengan mudah dari kreatinin serumnya dengan menggunakan Persamaan 3.5 dengan mengasumsikan semua kriteria untuk penggunaan rumus ini terpenuhi (yaitu kreatinin serum pada keadaan tunak, dan massa otot pasien R.J. adalah nilai rerata untuk seorang pria yang berusia 50 tahun).

$$\begin{aligned} \text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ untuk pria} &= \frac{(140 - \text{umur}) (\text{Berat dalam kg})}{(72) (\text{SCr}_{\text{ss}})} \\ &= \frac{(140 - 50 \text{ tahun}) (70 \text{ kg})}{(72) (1 \text{ mg/dL})} \\ &= 87,5 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Klirens kreatinin ini sekarang dapat digunakan dalam Persamaan 3.4 untuk mengestimasi klirens digoksin total pada pasien R.J.

$$\begin{aligned} \text{Total Cl}_{\text{Digoksin}} \text{ (mL/menit)} &= (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (\text{Berat dalam kg}) \\ \text{(Pasien dengan CHF)} &+ (0,9) (\text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ dalam mL/menit}) \\ &= (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (70 \text{ kg}) \\ &+ (0,9) (87,5 \text{ mL/menit}) \\ &= 23,1 \text{ mL/menit} + 78,8 \text{ mL/menit} \\ &= 101,9 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Klirens digoksin ini kemudian digunakan untuk menghitung dosis pemeliharaan. Karena dosis pemeliharaan biasanya dinyatakan dalam mcg/hari maka klirens dalam mL/menit dapat dikonversikan menjadi L/hari dengan mengalikan nilainya dengan jumlah menit per hari (1440 menit/hari) dan membaginya dengan jumlah mililiter per liter (1000 mL/L) seperti yang ditunjukkan sebagai berikut:

$$Cl(L/hari) = (\dot{C}I \text{ dalam mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \quad [\text{Pers. 3.11}]$$

$$= (101,9 \text{ mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right)$$

$$= 146,7 \text{ L/hari}$$

Dosis pemeliharaan sekarang dapat dihitung menggunakan Persamaan 3.10.

$$\begin{aligned} \text{Dosis Pemeliharaan} &= \frac{(Cl)(C_{ss} \text{ rerata})(\tau)}{(S)(F)} \\ &= \frac{(146,7 \text{ L/hari})(0,8 \text{ mcg/L})(1 \text{ hari})}{(1)(0,7)} \\ &= \frac{117,4 \text{ mcg}}{0,7} \\ &= 168 \text{ mcg} \\ &= 0,168 \text{ mg} \end{aligned}$$

Seseorang dapat memilih untuk memberikan baik 0,125 mg setiap hari atau 0,125 dan 0,25 mg dua hari sekali/selang sehari untuk mencapai dosis rerata 0,1875 mg/hari. Mengingat bahwa laju pendosisan 0,168 mg/hari hanya merupakan estimasi, kebanyakan klinisi mungkin akan memberikan 0,125 mg/hari karena pasien R.J. sedang dalam pengobatan CHF dan konsentrasi digoksin yang lebih rendah sangat diharapkan.

PERTANYAAN #4. *Jika pasien pada Pertanyaan 1 memiliki kreatinin serum 5 mcg/dL, apakah dosis muatan digoksin yang diestimasi akan berbeda?*

Untuk beberapa tahun, fungsi ginjal diasumsikan hanya memengaruhi klirens digoksin. Namun, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan klirens kreatinin yang menurun akan memiliki volume distribusi digoksin yang menurun pula.^{31,36,43} Hubungan antara volume distribusi (V), konsentrasi plasma (C), dan jumlah obat dalam tubuh dijelaskan dengan Persamaan 3.12 di bawah ini.

$$V = \frac{\text{Jumlah obat dalam tubuh}}{C} \quad [\text{Pers. 3.12}]$$

Pada pasien yang uremia, digoksin diasumsikan dipindahkan dari kompartemen jaringan. Sebagai hasilnya, C bernilai lebih tinggi dan V bernilai lebih kecil.

$$\downarrow V = \frac{\text{Jumlah obat dalam tubuh}}{\uparrow C}$$

Ada beberapa kontroversi tentang signifikansi perpindahan digoksin pada jaringan ini. Konsentrasi digoksin dalam miokard pada berbagai kadar digoksin plasma yang diberikan lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang bukan uremia.⁴⁴ Akibatnya, beberapa darinya menyatakan bahwa tidak adanya perubahan dalam dosis muatan merupakan hal yang diperlukan.⁴⁵ Hampir semua klinisi saat ini mengasumsikan bahwa lebih tinggi konsentrasi digoksin maka semakin besar efek obat, baik efek terapeutik maupun toksik. Oleh sebab itu, mereka biasanya menargetkan konsentrasi digoksin pada pasien gagal ginjal yang sama atau lebih rendah daripada konsentrasi untuk pasien dengan fungsi ginjal normal. Namun, banyak klinisi tidak memahami bahwa volume distribusi cenderung akan berkurang pada pasien dengan disfungsi ginjal yang signifikan dan oleh sebab itu, klinisi tidak selalu membuat pengurangan awal yang tepat dalam dosis muatan digoksin.

Karena sangat sedikit digoksin terikat pada protein plasma (hanya sekitar 10%), perubahan pada konsentrasi plasma terapeutik yang diinginkan tidak cenderung dihasilkan dari pemindahan protein plasma⁴⁶ [lihat Bagian I: Konsentrasi Plasma Yang Diinginkan (C): Ikatan Protein].

Ada beberapa cara untuk mengestimasi volume distribusi digoksin pada pasien dengan fungsi ginjal menurun; Persamaan 3.1 merupakan persamaan paling sering digunakan. Penulis berpendapat bahwa persamaan ini tampaknya berguna untuk kisaran nilai klirens kreatinin yang lebih luas, terutama pada orang dewasa muda dengan fungsi ginjal yang baik.⁴⁷

$$V_{\text{Digoksin}} (L) = (3,8 L/kg)(\text{Berat dalam kg}) + (3,1)(Cl_{cr} \text{ dalam mL/menit})$$

Persamaan 3.1 digunakan untuk pasien tertentu; oleh sebab itu, Cl_{cr} yang diestimasi harus dinyatakan dalam mL/menit untuk pasien tersebut. Volume distribusi digoksin pada pasien uremik dapat sangat bervariasi. Karena alasan ini, nilai yang diperoleh dari persamaan ini dan dosis muatan yang dihitung harus dipertimbangkan hanya sebagai estimasi kasar.

Dengan menggunakan Persamaan 3.5, klirens kreatinin pasien ditentukan sekitar 20 mL/menit. Perlu diperhatikan bahwa kita mengasumsikan pasien tidak menerima semua jenis dialisis karena dialisis tidak berlaku pada Persamaan 3.5 dan 3.6.

$$\begin{aligned} Cl_{cr} \text{ untuk pria} &= \frac{(140 - \text{umur})(\text{Berat dalam kg})}{(72)(SCr_{ss})} \\ &= \frac{(140 - 50 \text{ tahun})(70 \text{ kg})}{(72)(5 \text{ mg/dL})} \\ &= 17,5 \text{ mL/menit atau } \approx 20 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Dengan menggunakan nilai ini dalam Persamaan 3.1, volume distribusi yang diestimasi akan menjadi 328 L.

$$\begin{aligned}
 V_{\text{Digoksin}} \text{ (L)} &= (3,8 \text{ L/kg}) (\text{Berat dalam kg}) + (3,1) (\text{Cl}_c, \text{ dalam mL/menit}) \\
 &= (3,8 \text{ L/kg}) (70 \text{ kg}) + (3,1) (20 \text{ mL/menit}) \\
 &= (266 \text{ L}) + (62 \text{ L}) \\
 &= 328 \text{ L}
 \end{aligned}$$

Jika volume distribusi diasumsikan sekitar 330 L (seperti yang dihitung dari Persamaan 3.1), dosis muatan oral yang diestimasi dengan menggunakan persamaan 3.9 akan menjadi 375 mcg jika konsentrasi digoksin yang diinginkan adalah 0,8 mcg/L.

$$\begin{aligned}
 \text{Dosis Muatan} &= \frac{(V)(C)}{(S)(F)} \\
 &= \frac{(330 \text{ L})(0,8 \text{ mcg/L})}{(1)(0,7)} \\
 &= \frac{264 \text{ mcg}}{0,7} \\
 &= 377 \text{ mcg atau } \approx 375 \text{ mcg}
 \end{aligned}$$

Sekali lagi, seperti dalam Pertanyaan 1, S dan F diasumsikan masing-masing bernilai 1 dan 0,7. Dosis muatan total harus dibagi dan diberikan seperti yang dijelaskan dalam Pertanyaan 2. Sekali lagi, dosis muatan harus dibagi sehingga respon pasien dapat dievaluasi di antara masing-masing dosis muatan parsial. Hal ini dilakukan untuk berjaga-jaga terhadap kemungkinan bahwa volume distribusi pasien lebih kecil daripada yang diantisipasi atau pasien lebih sensitif terhadap efek farmakologis daripada yang diharapkan. Seseorang juga harus mempertimbangkan kemungkinan bahwa volume distribusi mungkin jauh lebih besar dari dosis yang diharapkan dan dosis tambahan mungkin harus diberikan untuk mencapai konsentrasi plasma atau efek farmakologis yang diinginkan.

Harus ditegaskan bahwa pendosisan pada tujuan akhir terapeutik adalah umum dilakukan pada pasien dengan fibrilasi atrial yang tujuan akhir terapeutiknya adalah peningkatan blokade nodus AV dan penurunan laju ventrikular. Namun, pasien dengan CHF lebih sulit untuk dievaluasi, dan hal ini sangat jarang meningkatkan dosis muatan yang melebihi jumlah awal yang ditargetkan dan pada kebanyakan kasus gagal jantung, dosis muatan digoksin mungkin tidak tepat. Tentu saja, baik pada fibrilasi atrial ataupun CHF, jika toksisitas diamati, proses pemberian dosis muatan akan dihentikan.

PERTANYAAN #5. *Estimasikanlah dosis harian yang diperlukan untuk menjaga konsentrasi digoksin merata pada 0,8 mcg/L pada pasien yang sama dengan berat badan 70 kg, berusia 50 tahun, dan memiliki kreatinin serum 5 mg/dL.*

Seperti pada Pertanyaan 3, Persamaan 3.10 akan digunakan untuk mengestimasi dosis pemeliharaan.

$$\text{Dosis Pemeliharaan} = \frac{(Cl)(C_{ss \text{ rerata}})(\tau)}{(S)(F)}$$

Dengan menggunakan estimasi klirens kreatinin 20 mL/menit (lihat Pertanyaan 4), klirens digoksin dapat diestimasi menggunakan Persamaan 3.4 (untuk pasien dengan CHF).

$$\begin{aligned} \text{Total } Cl_{\text{Digoksin}} \text{ (mL/menit)} &= (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (\text{Berat dalam kg}) \\ \text{(pasien dengan CHF)} &+ (0,9) (Cl_{Cr} \text{ dalam mL/menit}) \\ &= (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (70 \text{ kg}) + (0,9) (20 \text{ mL/menit}) \\ &= 23,1 \text{ mL/menit} + 18 \text{ mL/menit} \\ &= 41,1 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Klirens digoksin dapat dikonversikan dari mL/menit menjadi L/hari seperti yang dijelaskan pada Pertanyaan 3 menggunakan Persamaan 3.11.

$$\begin{aligned} Cl \text{ (L/hari)} &= (Cl \text{ dalam mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\ &= (41,1 \text{ mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\ &= 59,2 \text{ L/hari} \end{aligned}$$

Sekali lagi, dengan mengasumsikan S menjadi 1 dan F menjadi 0,7 untuk tablet digoksin, dosis harian yang tepat (dihitung menggunakan Persamaan 3.10) adalah 68 mcg/hari atau 0,068 mg/hari.

$$\begin{aligned} \text{Dosis Pemeliharaan} &= \frac{(Cl)(C_{ss \text{ rerata}})(\tau)}{(S)(F)} \\ &= \frac{(59,2 \text{ L/hari})(0,8 \text{ mcg/L})(1 \text{ hari})}{(1)(0,7)} \\ &= \frac{47,4 \text{ mcg}}{0,7} \\ &= 67,7 \text{ mcg digoksin setiap hari} \end{aligned}$$

Sekali lagi, dosis ini tidak tepat dan kebanyakan klinisi mungkin akan memberikan 0,125 mg setiap hari lainnya atau setengah dari tablet 0,125 mg (0,0625 mg) setiap hari karena tablet digoksin yang tersedia adalah 0,125 mg, dan dosis ini sesuai untuk pasien dengan penurunan fungsi ginjal yang signifikan.

PERTANYAAN #6. *Asumsikan bahwa pasien yang digambarkan sebelumnya tidak dapat menerima apapun melalui mulut dan harus dikonversikan menjadi dosis harian digoksin intravena. Diasumsikan bahwa pasien mendapatkan*

setengah dari tablet obat 0,125 mg (0,0625 mg) setiap hari. Hitunglah dosis intravena ekuivalennya.

Jika bioavailabilitas digoksin diasumsikan menjadi 0,7, dosis IV ekuivalen menjadi 0,044 mg/hari seperti yang dihitung dari Persamaan 3.13 dan 3.14.

$$\text{Jumlah obat yang diabsorpsi atau yang mencapai sirkulasi sistemik} = (F) (\text{Dosis}) \quad [\text{Pers. 3.13}]$$

$$= (0,7)(0,0625 \text{ mg}) \\ = 0,044 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis bentuk sediaan obat yang baru} = \frac{\text{jumlah obat yang diabsorpsi dari bentuk sediaan terbaru}}{F \text{ bentuk sediaan baru}} \quad [\text{Pers. 3.14}]$$

$$= \frac{0,044 \text{ mg}}{1} \\ = 0,044 \text{ mg atau } \approx 0,05 \text{ mg}$$

Jika dosis tidak disesuaikan untuk menjelaskan peningkatan bioavailabilitas pemberian dosis IV, konsentrasi digoksin keadaan tunak yang lebih tinggi akhirnya akan tercapai [lihat Bagian I: Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t_{1/2}$) dan Gbr. 16]. Perlu diperhatikan juga bahwa dosis dapat dibulatkan menjadi 0,05 mg, yang akan sesuai dengan injeksi 0,4 mL (0,125 mg/L). Dosis 0,05 mg diharapkan akan mencapai C_{ss} rerata < 1 mcg/L. Hal ini dapat dievaluasi lebih lanjut dengan menghitung C_{ss} rerata dengan menggunakan Persamaan 3.20 (lihat Pertanyaan 9) atau dengan membandingkan rasio dari dosis lama dan dosis baru terhadap C_{ss} rerata yang lama.

$$\frac{\text{Dosis}_{\text{BARU}}}{\text{Dosis}_{\text{LAMA}}} (C_{ss \text{ rerata}})_{\text{LAMA}} = C_{ss \text{ rerata}}_{\text{BARU}} \quad [\text{Pers. 3.15}]$$

$$\frac{0,05 \text{ mg}}{0,044 \text{ mg}} (0,8 \text{ mcg/L}) = 0,91 \text{ mcg/L}$$

PERTANYAAN #7. Pasien B.G. adalah seorang wanita penderita fibrilasi atrial yang berusia 62 tahun, memiliki berat badan 50 kg, dan baru masuk rumah sakit karena kemungkinan keracunan digoksin. Kreatinin serumnya adalah 3 mg/dL dan regimen dosis di rumah adalah 0,25 mg digoksin sehari selama beberapa bulan. Kadar digoksin dalam plasmanya ketika masuk ke rumah sakit adalah 3 mcg/L. Berapa lama waktu yang dibutuhkan agar konsentrasi digoksin turun dari 3 menjadi 1,5 mcg/L?

Jawaban untuk pertanyaan ini membutuhkan pengetahuan mengenai waktu paruh digoksin ($t_{1/2}$) dan konstanta laju eliminasi (K), yang keduanya tergantung pada klirens dan volume distribusi digoksin pada pasien B.G. Hubungan di antara parameter tersebut dijelaskan dengan Persamaan 3.16 dan 3.17.

$$K = \frac{Cl}{V} \quad [\text{Pers. 3.16}]$$

$$t_{1/2} = \frac{(0,693)(V)}{Cl} \quad [\text{Pers. 3.17}]$$

Tiga langkah dasar yang dibutuhkan untuk memecah permasalahan ini adalah: (1) estimasikan klirens digoksin, (2) estimasikan nilai V digoksin, dan (3) hitunglah waktu paruhnya.

Langkah 1. Mengestimasi klirens. Kita dapat mengestimasi klirens digoksin seperti yang diilustrasikan pada pertanyaan sebelumnya dengan pertama kali menentukan klirens kreatinin pasien B.G. dengan menggunakan Persamaan 3.6 untuk wanita.

$$\begin{aligned} Cl_{Cr} \text{ untuk wanita} &= (0,85) \frac{(140 - \text{umur})(\text{Berat dalam kg})}{(72)(SCr_{ss})} \\ &= (0,85) \frac{(140 - 62 \text{ tahun})(50 \text{ kg})}{(72)(3 \text{ mg/dL})} \\ &= 15,3 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Estimasi Cl_{Cr} ini selanjutnya dapat digunakan untuk menentukan klirens digoksin dengan menggunakan Persamaan 3.4 (untuk pasien CHF), yang merupakan pendekatan yang lebih konservatif.

$$\begin{aligned} \text{Total } Cl_{\text{Digoksin}} \text{ (mL/menit)} &= (0,33 \text{ mL/kg/menit})(\text{Berat dalam kg}) \\ \text{(pasien dengan CHF)} &+ (0,9)(Cl_{Cr} \text{ dalam mL/menit}) \\ &= (0,33 \text{ mL/kg/menit})(50 \text{ kg}) + (0,9)(15,3 \text{ mL/menit}) \\ &= 16,5 \text{ mL/menit} + 13,8 \text{ mL/menit} \\ &= 30,3 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Dengan dikonversikan menjadi L/hari melalui Persamaan 3.11, klirens digoksin menjadi 43,6 L/hari.

$$\begin{aligned} Cl(\text{L/hari}) &= (Cl \text{ dalam mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\ &= (30,3 \text{ mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\ &= 43,6 \text{ L/hari} \end{aligned}$$

Pendekatan yang lebih pada pasien tertentu adalah pendekatan dengan menggunakan riwayat pemberian dosis pasien dan konsentrasi digoksin yang diamati untuk memperoleh klirens digoksin pada pasien tertentu. Jika kita mengasumsi-

kan bahwa waktu paruh digoksin jauh lebih panjang daripada interval dosis, konsentrasi plasma digoksin yang diamati seharusnya sangat mencerminkan konsentrasi rerata pada keadaan tunak; dari hal ini, klirens digoksin dapat dihitung [yaitu kadar ini relatif tidak bergantung pada volume distribusi; lihat Bagian I: Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t_{1/2}$): Aplikasi Klinis Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t_{1/2}$): Interval dosis (τ)]. Oleh sebab itu, konsentrasi digoksin yang diamati dapat digunakan dalam Persamaan 3.18 untuk mengestimasi klirens pasien B.G.

$$Cl = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau)}{C_{ss\text{rerata}}} \quad [\text{Pers. 3.18}]$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg/hari})}{3 \text{ mcg/L}} \\ &= \frac{175 \text{ mcg/hari}}{3 \text{ mcg/L}} \\ &= 58,3 \text{ L/hari} \end{aligned}$$

Klirens digoksin yang lebih tinggi dari rerata ini, yakni 58,3 L/hari dihitung dari riwayat pendosisan pasien B.G. dan kadar plasma yang diamati, walaupun berbeda dari rerata populasi, hal ini bukan tidak masuk akal untuk wanita dengan berat badan 50 kg, berusia 62 tahun, dan memiliki kreatinin serum 3 mg/dL. Mengingat mengenai ketidakpastian umum dalam memprediksi klirens, kita berharap sebagian besar pasien memiliki klirens yang teramati yaitu bernilai di antara setengah hingga dua kali nilai yang diprediksikan. Nilai klirens sebenarnya yang berada di luar kisaran ini harus dievaluasi dengan hati-hati untuk menentukan apakah pasien secara substansial berbeda dari populasi farmakokinetik yang diasumsikan. Pada kebanyakan kasus, kita lebih cenderung membuat kesalahan dalam perhitungan atau dalam pengasumsian (lihat Pertanyaan 9).

Langkah 2. Menghitung volume distribusi digoksin pasien B.G. Karena hanya konsentrasi digoksin dalam plasma yang menunjukkan sesuatu pendekatan C_{ss} rerata, kita tidak dapat memperoleh volume pasien tertentu dan harus bergantung pada estimasi literatur yang dapat dihitung dengan menggunakan Persamaan 3.1.

$$\begin{aligned} V_{\text{Digoksin}} (\text{L}) &= (3,8 \text{ L/kg}) (\text{Berat dalam kg}) + (3,1) (Cl_c \text{ dalam mL/menit}) \\ &= (3,8 \text{ L/kg}) (50 \text{ kg}) + (3,1) (15,3 \text{ mL/menit}) \\ &= 190 \text{ L} + 47 \text{ L} \\ &= 237 \text{ L} \end{aligned}$$

Langkah 3. Konstanta laju eliminasi dan waktu paruh digoksin untuk pasien B.G. sekarang dapat diestimasi dari Persamaan 3.16 dan 3.17 dengan menggunakan klirens digoksin pasien-tertentu dan nilai estimasi literatur untuk volume digoksin.

$$\begin{aligned}
 K &= \frac{Cl}{V} \\
 &= \frac{58,3L/hari}{237L} \\
 &= 0,246 \text{ hari}^{-1} \\
 t_{1/2} &= \frac{(0,693)(V)}{Cl} \\
 &= \frac{(0,693)(237L)}{58,3L/hari} \\
 &= 2,8 \text{ hari}
 \end{aligned}$$

Saat ini kita memiliki data yang diperlukan untuk menjawab pertanyaan yang sebenarnya. Waktu yang dibutuhkan untuk konsentrasi plasma digoksin pasien B.G. turun dari 3 menjadi 1,5 mcg/L (setengah kadar semula) adalah setengah waktu paruh, atau 2,8 hari.

Pada kebanyakan situasi, perhitungan tidak semudah ini (yaitu satu $t_{1/2}$). Ketika waktu pengurangan tidak jelas, waktu yang dibutuhkan agar konsentrasi plasma turun hingga kadar yang ditentukan dapat dihitung dengan menggunakan Persamaan 3.19.

$$t = \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{K} \quad \text{[Pers. 3.19]}$$

Pada persamaan tersebut, t mewakili waktu yang dibutuhkan untuk C_1 (yang merupakan konsentrasi awal yang lebih tinggi) untuk berkurang menjadi C_2 (yang merupakan konsentrasi yang lebih rendah) dalam berbagai konstanta laju eliminasi (K). Tentu saja persamaan ini mengasumsikan proses pengurangan pada orde pertama (yaitu nilai Cl dan V konstan) dan tidak terdapat obat yang diberikan atau diabsorpsi di antara konsentrasi C_1 dan C_2 [lihat Bagian 1: Konstanta Laju Eliminasi (K) dan Waktu Paruh ($t_{1/2}$): Konstanta Laju Eliminasi (K)].

$$\begin{aligned}
 t &= \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{K} \\
 &= \frac{\ln\left(\frac{3 \text{ mcg/L}}{1,5 \text{ mcg/L}}\right)}{0,246 \text{ hari}^{-1}} \\
 &= \frac{\ln(2)}{0,246 \text{ hari}^{-1}} \\
 &= \frac{0,693}{0,246 \text{ hari}^{-1}} \\
 &= 2,8 \text{ hari}
 \end{aligned}$$

PERTANYAAN #8. Hitunglah dosis harian yang dapat menjaga konsentrasi plasma digoksin rerata sebesar 1,5 mcg/L pada pasien B.G.

Dengan menggunakan nilai klirens 58,3 L/hari yang dihitung dari data pasien B.G., dan mengasumsikan bahwa nilai S, F, dan τ secara berurutan menjadi 1, 0,7, dan 1 hari maka dosis pemeliharaan baru dapat diestimasi dengan menggunakan Persamaan 3.10.

$$\begin{aligned} \text{Dosis Pemeliharaan} &= \frac{(Cl)(C_{ss \text{ rerata}})(\tau)}{(S)(F)} \\ &= \frac{(58,3 \text{ L/hari})(1,5 \text{ mcg/L})(1 \text{ hari})}{(1)(0,7)} \\ &= \frac{87,5 \text{ mcg}}{0,7} \\ &= 125 \text{ mcg} \end{aligned}$$

atau 0,125 mg digoksin setiap hari

Sebagai alternatif, dosis pemeliharaan sebelumnya dapat disesuaikan sebanding dengan perubahan yang diharapkan pada kadar plasma keadaan tunak karena klirens dan faktor lainnya diasumsikan bernilai konstan. Oleh sebab itu, jika kadar keadaan tunak baru setengah dari nilai sebelumnya, dosis pemeliharaan yang baru harus setengah dari dosis pemeliharaan sebelumnya.

PERTANYAAN #9. Pasien N.W., seorang wanita yang mengonsumsi digoksin dalam dosis yang sama selama 15 hari, datang ke klinik dan didapati kondisinya semakin membaik secara klinis. Kadar plasma digoksin diambil pada pagi hari kunjungannya adalah 2,4 mcg/L. Penjelasan apa yang dapat diberikan untuk konsentrasi serum digoksin yang meningkat ini?

Karena konsentrasi digoksin dalam serum ini secara teoritis menunjukkan konsentrasi keadaan tunak rerata ($C_{ss \text{ rerata}}$), perlu dilakukan evaluasi terhadap masing-masing faktor yang dapat mengubah keadaan tunak. Hubungan setiap faktor ini terhadap konsentrasi keadaan tunak rerata dapat dilihat dengan mempelajari Persamaan 3.20.

$$C_{ss \text{ rerata}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis} / \tau)}{Cl} \quad [\text{Pers. 3.20}]$$

1. (S)(F). Pasien N.W. mungkin mengabsorpsi lebih dari 70% (bioavailabilitas rerata) dari bentuk sediaan oral. Karena tidak terdapat bentuk garam digoksin, S bernilai 1. Walaupun peningkatan nilai F dapat menjelaskan beberapa peningkatan konsentrasi digoksin, F sendiri hanya dapat meningkatkan digoksin dengan faktor 1,4 (yaitu, 1/0,7).
2. Dosis. Pasien N.W. mungkin mengonsumsi obat dengan dosis yang lebih dari yang diresepkan, meskipun lebih sering mengonsumsi dengan dosis yang lebih kecil dari yang diresepkan.^{12,48} Setiap tablet tentu saja tidak dapat

mengandung jumlah yang tertera pada label. Pada beberapa kasus, dosis tablet dapat lebih besar daripada normalnya, dan oleh sebab itu, pada pemeriksaan fisik⁴⁹ dapat menunjukkan bahwa jika tablet dalam ukuran standar tetapi mengandung obat lebih tinggi, hal ini akan mustahil untuk dijelaskan.

3. τ . Pasien N.W. mungkin mengonsumsi obat dengan dosis yang tepat lebih sering daripada yang diresepkan.
4. Cl. Klirens atau kemampuan untuk mengeliminasi obat pada pasien N.W. mungkin lebih rendah daripada yang diestimasikan. Kita mengharapkan sebagian besar pasien berada dalam kisaran setengah hingga dua kali nilai klirens yang diharapkan (yaitu dua kali hingga setengah nilai C_{ss} rerata yang diharapkan).
5. C_{ss} rerata. Pengujian yang dilakukan dapat terjadi kesalahan. Mungkin terdapat substansi yang mengganggu, atau kadar plasma dapat diambil selama fase distribusi obat.

Kadar plasma yang diperoleh selama fase distribusi obat digoksin lebih tinggi dari kadar yang diantisipasi karena digoksin diabsorpsi dari saluran gastrointestinal ke dalam plasma dan V_d lebih cepat daripada distribusi obat tersebut ke dalam jaringan atau V_d . Karena miokardium memberikan respons terhadap digoksin yang seolah-olah berada di dalam kompartemen jaringan (V_d), kadar plasma yang diperoleh sebelum distribusi lengkap tidak akan berkorelasi dengan efek farmakologi obat.^{12,34} Kadar plasma digoksin harus diperoleh sesaat sebelum dosis berikutnya diberikan, atau setidaknya 6 jam setelah pemberian dosis digoksin secara oral³⁴ (lihat pembahasan mengenai Volume Distribusi (V) Digoksin dan Waktu Pengambilan Sampel pada Bab ini).

PERTANYAAN #10. *Buatlah uraian yang masuk akal untuk menentukan penyebab kadar digoksin pasien N.W. lebih tinggi daripada yang diprediksikan.*

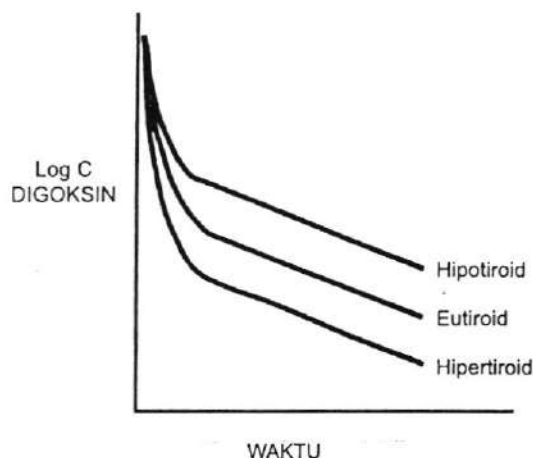
1. Tanyakan pada pasien N.W. mengenai kapan ia mengonsumsi digoksin sehubungan dengan kapan sampel darah diambil.
2. Tentukan kepatuhan pasien N.W. terhadap regimen digoksin. Hal ini sulit tetapi harus dilakukan melalui pendekatan riwayat pengobatan atau perhitungan jumlah pil.
3. Tentukan apakah obat lain mengganggu pengujian digoksin. Literatur melaporkan adanya gangguan dari obat-obatan yang memiliki inti steroid yang hanya dapat diaplikasikan pada uji antibodi yang digunakan dalam laporan khusus dan pada teknik pengujian serta tidak dapat diaplikasikan pada uji yang digunakan untuk menentukan kadar plasma digoksin pasien N.W. Oleh sebab itu, laboratorium yang mengukur kadar serum harus dapat dihubungi mengenai kemungkinan gangguan pengujian tersebut.^{38,50-54} Walaupun peningkatan palsu kadar serum digoksin paling sering dilaporkan dan hal ini sebaiknya dipertimbangkan pada kasus pasien N.W., zat yang mengganggu juga dapat menghasilkan pengukuran pengujian yang menurun palsu.⁵³

Pasien dengan fungsi ginjal yang buruk dan bayi yang baru lahir dapat mengakumulasi senyawa endogen yang mirip digoksin yang dapat secara palsu menyebabkan hasil pengujian digoksin yang positif-palsu atau meningkat palsu. Kisaran umum reaksi positif-palsu ini dari 0,1 hingga > 1 mcg/L,⁵⁵⁻⁵⁷ dengan rerata \approx 0,1 hingga 0,4 mcg/L. Gangguan ini tidak tampak menunjukkan reaksi silang dengan metabolit digoksin karena hal ini telah diamati pada pasien yang belum pernah mendapatkan digoksin. Gangguan pengujian pada pasien dengan disfungsi ginjal yang nyata ini merupakan pengujian-spesifik dan jauh lebih signifikan untuk beberapa pengujian daripada untuk yang lainnya.^{56,58} Pengujian secara kontinu mengalami perubahan sehingga para klinisi perlu melakukan pemeriksaan terhadap pengujian mana yang tepat untuk digunakan dan faktor apa saja yang dapat memengaruhi akurasi dan spesifikasi dari pengujian yang dilaksanakan.⁵⁹

4. Dilakukan penyusunan ulang jadwal untuk pemeriksaan kadar plasma digoksin kedua, tetapi dipastikan bahwa sampel diambil paling sedikit 6 jam setelah pemberian dosis. Dianjurkan untuk mengambil sampel pada pagi hari sebelum dosis harian diberikan.
5. Evaluasi terhadap nilai Cl dan F pasien N.W. sulit untuk dilakukan dan mahal harganya karena harus dilakukan di rumah sakit. Lagipula, hal ini hanya akan menghasilkan kesimpulan yang nyata bahwa dosis perlu diturunkan jika ditemukan fakta bahwa kadar dosis yang diberikan terlalu tinggi. Pendekatan ini hanya akan digunakan jika pada kondisi yang sangat tidak wajar saja. Selain itu, nilai F hanya dapat meningkat dari yang diasumsikan, yaitu 0,7 hingga yang maksimal, yakni 1, dan tidak dapat dengan sendirinya menjelaskan peningkatan C_{ss} rerata yang diamati.

PERTANYAAN #11. *Pasien T.S. adalah seorang wanita yang mendapatkan digoksin 0,25 mg/hari selama beberapa bulan dan dilaporkan memiliki kadar digoksin di dalam plasma sebesar 0,3 mcg/L. Penyakit CHF-nya tidak dikontrol dengan baik. Penjelasan apa saja yang paling mungkin diberikan mengenai kondisi ini?*

Jawaban untuk pertanyaan ini terutama sama dengan jawaban untuk Pertanyaan no 9; faktor yang sama harus dipertimbangkan. Pasien T.S. perlu ditanyakan apakah ia mendapatkan digoksin dengan merek dan bentuk sediaan yang sama karena bioavailabilitas bervariasi di antara produk, akan tetapi, dengan standar yang ada saat ini, hal ini bukan merupakan suatu persoalan. Pemeriksaan juga dilakukan jika pasien T.S. memiliki kondisi yang dapat mempercepat waktu transit usus (contohnya reseksi usus halus) yang menurunkan absorpsi digoksin.⁶⁰ Pasien T.S. juga dapat menjadi salah satu pasien yang sangat jarang memiliki klirens metabolik dan ginjal yang besar untuk digoksin.⁶¹ Seperti yang diindikasikan dalam Pertanyaan 10, terdapat beberapa obat yang memberikan hasil pengujian digoksin yang menurun palsu dan hal ini juga harus dipertimbangkan.⁵³ Penjelasan yang paling mungkin untuk konsentrasi subterapeutik digoksin ini adalah ketidaktaatan pasien terhadap regimen yang diresepkan.⁴⁸



GAMBAR 3.2 Fungsi Digoksin dan Tiroid. Perhatikan distribusi dan eliminasi digoksin ketika diberikan melalui rute intravena kepada pasien hipotiroid, hipertiroid, dan eutiroid.⁶²

PERTANYAAN #12. Pada tahun 1966, Doherty dan Perkins⁶² melakukan evaluasi terhadap farmakokinetika digoksin pada pasien hipertiroid, hipotiroid, dan eutiroid. Gambar 3.2 merupakan perwakilan dari salah satu grafik pada penelitian ini. Dengan menggunakan grafik ini, bahaslah implikasi penyakit tiroid terhadap dosis muatan, dosis pemeliharaan, dan waktu yang dibutuhkan untuk mencapai keadaan tunak yang sebanding dengan kondisi eutiroid. Asumsikan bahwa nilai C_{ss} merata yang diinginkan adalah sama untuk semua pasien.

Dosis Muatan. Karena pasien hipotiroid memiliki kadar plasma yang lebih tinggi setelah pemberian dosis muatan tunggal, pasien tersebut harus memiliki volume distribusi nyata yang menurun. Oleh sebab itu, penurunan pada dosis muatan dapat menjadi hal yang tepat. Pasien hipertiroid memiliki kadar plasma yang lebih rendah dan diharapkan akan membutuhkan dosis muatan yang lebih besar karena volume distribusinya yang lebih besar. Selain itu, fibrilasi atrial merupakan salah satu aritmia jantung yang umum terjadi pada pasien hipertiroid. Pada pasien ini, konsentrasi plasma digoksin yang lebih tinggi dari nilai reratanya sering dibutuhkan untuk mencapai penghambatan nodus AV dan pengendalian laju ventrikular yang memadai.

Waktu untuk Mencapai Keadaan Tunak. Kemiringan dari semua kurva yang menurun adalah sama. Oleh sebab itu, waktu paruh dan konstanta laju eliminasinya adalah sama, dan waktu yang dibutuhkan untuk mencapai keadaan tunak akan sama untuk pasien hipertiroid, hipotiroid, dan eutiroid yang mendapatkan digoksin.

Dosis Pemeliharaan. Karena nilai K sama untuk semua pasien, klirens dan volume distribusi harus diubah dengan perbandingan yang sama dan pada arah yang sama. Lihat Persamaan 3.16 berikut ini.

$$K = \frac{Cl}{V}$$

$$K \text{ (sama untuk semua pasien yang diuji)} = \frac{Cl(\text{Variabel})}{V(\text{Variabel})}$$

Pasien hipotiroid harus memiliki klirens yang menurun karena volume distribusinya menurun. Penurunan Cl ini akan memerlukan pengurangan pada dosis pemeliharaan. Dengan cara yang sama, nilai V yang lebih besar pada pasien hipertiroid konsisten dengan peningkatan klirens; oleh sebab itu, peningkatan pada dosis pemeliharaan dapat diindikasikan jika C_{ss} rerata tetap sama seperti yang digunakan untuk pasien eutiroid.

Namun, sangat penting untuk menekankan kembali bahwa meskipun nilai K dan V digunakan untuk mengestimasi klirens, V merupakan variabel yang bebas, yang sama halnya dengan klirens, yakni dipengaruhi oleh penyakit tiroid. Karena Cl dan V dipengaruhi pada arah yang sama dan pada tingkat yang sama, waktu paruh (dan K) tidak berubah (lihat Tabel 3.1).

Dua penelitian lainnya^{63,64} telah menguji farmakokinetika digoksin pada pasien dengan penyakit tiroid. Kedua penelitian ini menyatakan bahwa perubahan pada klirens digoksin merupakan hasil dari peningkatan laju filtrasi glomerulus yang berkaitan dengan hipertiroidisme. Jika peningkatan fungsi renal ini merupakan faktor utama yang menyebabkan perubahan klirens digoksin yang diamati pada pasien hipertiroid, hal ini akan mungkin untuk menemukan pasien dengan klirens digoksin yang menurun jika pasien tersebut juga memiliki disfungsi ginjal intrinsik.

PERTANYAAN #13. *Apakah pasien yang menjalani dialisis membutuhkan digoksin tambahan setelah dialisis?*

Langkah pertama yang harus dilakukan adalah menentukan apakah digoksin diharapkan untuk dihilangkan secara signifikan dengan cara dialisis. Untuk mengevaluasi volume digoksin yang tidak terikat pada pasien dialisis, kita perlu menghitung volume digoksin. Dengan mengasumsikan nilai Cl_c 5 mL/menit dan berat badan pasien 70 kg, dan menggunakan Persamaan 3.1, volume yang diharapkan adalah 281,5 L.

$$\begin{aligned} V_{\text{digoksin}} \text{ (L)} &= (3,8 \text{ L/kg}) (\text{Berat badan dalam kg}) + (3,1) (Cl_c \text{ dalam mL/menit}) \\ &= (3,8 \text{ L/kg}) (70 \text{ kg}) + (3,1) (5 \text{ mL/menit}) \\ &= 266 \text{ L} + 15,5 \text{ L} \\ &= 281,5 \text{ L} \end{aligned}$$

Sekarang dengan menggunakan Persamaan 3.21, kita dapat menghitung volume digoksin yang tidak terikat.

$$\text{Volume distribusi obat tidak terikat} = \frac{V}{f_u} \quad [\text{Pers. 3.21}]$$

$$= \frac{281,5L}{0,9}$$

$$= 313L$$

Berdasarkan pada volume tidak terikat, yakni 313 L untuk pasien dengan berat badan 70 kg atau 4,5 L/kg ini, tidak dapat diharapkan digoksin untuk dihilangkan secara signifikan dengan cara dialisis (lihat Bagian I: Dialisis Obat-Obatan: Mengestimasi Kemampuan Dialisis Obat).

Penilaian terhadap digoksin yang tidak dapat dihilangkan secara signifikan dengan dialisis ini selanjutnya didukung oleh literatur. Digoksin memiliki berat molekul sekitar 500 Da dan dapat melewati membran dialisis; akan tetapi, sebagian besar digoksin berada dalam kompartemen jaringan yang lebih dalam dan lebih lambat membentuk kesetimbangan, serta sulit untuk dihilangkan dengan menggunakan proses hemofiltrasi yang intermiten. Klirens dialisis untuk digoksin hanya 10 mL/menit dengan menggunakan membran dialisis yang memiliki batas berat molekul sekitar 1000 Da. Oleh sebab itu, < 3% dari jumlah total obat dalam tubuh dihilangkan selama hemodialisis.⁶⁵ Klirens dialisis 10 mL/menit ini mungkin tampak signifikan bila dibandingkan dengan klirens metabolik yang bernilai 23 mL/min/70 kg untuk pasien dengan CHF,³⁶ tetapi dialisis berlangsung hanya 3 sampai 4 jam setiap beberapa hari, sedangkan klirens metaboliknya berjalan secara kontinu. Membran yang memiliki efisiensi-tinggi atau fluks-tinggi akan memiliki nilai klirens digoksin yang lebih tinggi dan menjadi lebih efisien dalam membersihkan digoksin dalam plasma, tetapi digoksin yang berada di bagian dalam kompartemen lebih lambat membentuk kesetimbangan dan tidak mungkin dapat dieliminasi secara efektif dalam waktu biasanya dialisis dijalankan, yakni 3-4 jam. Terapi penggantian ginjal kontinu (*Continuous renal replacement therapy*, TSRK) dapat lebih efektif menghilangkan digoksin selama beberapa hari karena terapi ini diberikan secara kontinu. Namun, mengingat bahwa digoksin memiliki $t_{1/2}$ yang panjang, walaupun dengan klirens yang meningkat, perubahan pada konsentrasi cenderung terjadi selama beberapa hari, dan penyesuaian dosis yang diperlukan dapat dibuat sesuai kebutuhan.⁶⁶

Penting untuk diperhatikan bahwa dialisis dapat menginduksi toksisitas digitalis dengan mengubah konsentrasi elektrolit serum dan keseimbangan asam-basa. Misalnya, penurunan kalium dalam serum atau elektrolit lain dapat terjadi selama dialisis dan menyebabkan toksisitas digoksin selama atau hanya setelah dialisis. Jika sampel plasma digoksin harus diperoleh di sekitar waktu dialisis, akan bijaksana untuk mengambil sampel sebelum dialisis dimulai atau menunggu minimal 4 jam setelah akhir dialisis untuk memastikan bahwa konsentrasi digoksin pada jaringan dalam dan vaskular memiliki waktu yang cukup untuk mencapai keseimbangan lagi.

PERTANYAAN #14. *C.B. adalah pasien dengan fibrilasi atrial yang mendapatkan digoksin untuk mengendalikan laju ventrikular. Dia mendapatkan dosis pemeliharaan digoksin sebesar 0,25 mg/hari. Namun, sekarang amiodaron akan ditambahkan ke regimen obat pasien C.B. dalam upaya untuk pengendalian respons ventrikular lebih lanjut, dan hal ini diharapkan dapat mengubah ritme sinus pasien menjadi normal kembali. Apakah pertimbangan farmakokinetik yang berkaitan dengan interaksi obat amiodaron-digoksin?*

Amiodaron dikenal baik dapat mengurangi baik klirens metabolik maupun klirens ginjal digoksin. Walaupun estimasi bervariasi antar pasien, kebanyakan pasien mengalami penurunan klirens digoksin sebesar 50% ketika amiodaron ditambahkan ke regimen mereka.^{39-41,67} Walaupun volume distribusi digoksin juga dapat menurun sedikit, perubahannya kecil.^{39,40} Selain itu, amiodaron memiliki $t_{1/2}$ yang sangat panjang sekitar 40 hari dan secara perlahan berakumulasi di dalam tubuh.⁶⁸ Akibatnya, setelah awal pemberian amiodaron, konsentrasi digoksin meningkat perlahan selama periode 1 hingga 2 minggu (Gbr. 3.3, Garis C).

Mengingat bahwa perubahan pada disposisi digoksin yang terutama adalah penurunan klirens sebesar 50%, diharapkan untuk mengurangi dosis pemeliharaan digoksin pasien sebesar 50% jika tujuan utamanya adalah untuk memelihara konsentrasi digoksin pada keadaan tunak sama setelah pemberian amiodaron. Meskipun perubahan pada digoksin terjadi secara perlahan, kebanyakan klinisi mengurangi dosis pemeliharaan digoksin pada saat amiodaron mulai diberikan untuk memastikan bahwa perubahan pada regimen digoksin tidak terlupakan. Jika konsentrasi digoksin pada keadaan tunak sangat rendah pada awal pemberian amiodaron, tidak adanya perubahan pada digoksin mungkin diperlukan jika tujuannya adalah untuk meningkatkan konsentrasi digoksin menjadi dua kali lipat.

Meskipun tidak berkaitan dengan pertanyaan, kebanyakan atau bisa dikatakan semua pasien dengan fibrilasi atrial menerima warfarin. Amiodaron juga mengurangi klirens warfarin dan sebagai hasilnya INR (*International Normalized Ratio*) meningkat. Jika INR pasien tidak dipantau dengan ketat dan dosis warfarin telah disesuaikan, INR pasien hampir pasti akan meningkat secara signifikan. Pencegahan terhadap intoksikasi digitalis tidak akan menjadi pelayanan kefarmasian yang baik agar hanya meningkatkan episode perdarahan besar.

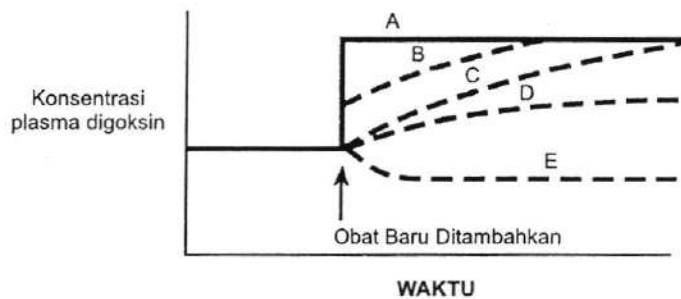
PERTANYAAN # 15. *Bagaimana jika pasien C.B. tersebut diberikan kuinidin? Apakah pertimbangannya sama seperti untuk amiodaron?*

Meskipun kuinidin tidak lagi merupakan salah satu agen antiaritmia umum, obat ini masih digunakan pada keadaan tertentu. Memahami bagaimana kuinidin mengubah disposisi digoksin dapat membantu menjelaskan perbedaan mengenai cara bagaimana interaksi dapat dikelola. Pasien yang menerima digoksin memiliki kenaikan yang cepat dan berkelanjutan pada konsentrasi digoksin dalam serum setelah penambahan kuinidin⁶⁹⁻⁷¹ (lihat Gambar. 3.3, Garis B). Kenaikan yang pesat pada digoksin ini selama 24 jam pertama tampaknya merupakan hasil dari perpindahan digoksin dengan kuinidin dari tempat jaringan. Konsentrasi

digoksin yang meningkat mencerminkan penurunan volume distribusi digoksin hingga 70% dari nilai aslinya. Kenaikan awal pada konsentrasi digoksin menjadi sekitar 1,5 kali konsentrasi aslinya diikuti oleh akumulasi yang relatif lambat selama minggu berikutnya hingga konsentrasi digoksin pada keadaan tunak bernilai dua kali lipat dari nilai aslinya.^{69,72} Banyak pasien memiliki tanda-tanda keracunan digitalis (terutama pada gastrointestinal), yang mereda ketika dosis dan konsentrasi plasma digoksin disesuaikan.⁶⁹ Namun, harus diketahui bahwa walaupun efek samping gastrointestinal adalah yang paling umum untuk digitalis, efek samping ini tidak terjadi dalam urutan yang progresif, dari yang paling kecil hingga yang paling toksik atau berbahaya. Tanda pertama dari keracunan digoksin bisa berupa aritmia jantung yang mengancam nyawa.

Perubahan yang cepat dan berkelanjutan pada konsentrasi digoksin (lihat Gbr. 3.3) menunjukkan bahwa perubahan awal pada konsentrasi digoksin ini disebabkan oleh penurunan pada volume distribusi, yang sedikit lebih kecil daripada penurunan klirensnya. Hal ini diilustrasikan dengan peningkatan cepat konsentrasi awal digoksin dalam serum yang diikuti dengan peningkatan bertahap pada konsentrasi serum menuju nilai pada keadaan tunak akhir.

Mengingat peningkatan awal yang pesat pada konsentrasi digoksin (penurunan pada V) dan konsentrasi keadaan tunak yang menjadi dua kali lipat (penurunan pada Cl), pendekatan umum adalah dengan mempertahankan satu dosis harian digoksin dalam upaya untuk mengurangi peningkatan awal yang cepat pada digoksin, dan kemudian diberikan lagi dosis pemeliharaan digoksin setengah dari laju sebelumnya.⁷³⁻⁷⁷ Sekali lagi, pendekatan ini mengasumsikan bahwa tujuan utamanya adalah untuk menjaga konsentrasi digoksin tetap sama setelah pemberian terapi kuinidin.⁷⁸⁻⁸⁰

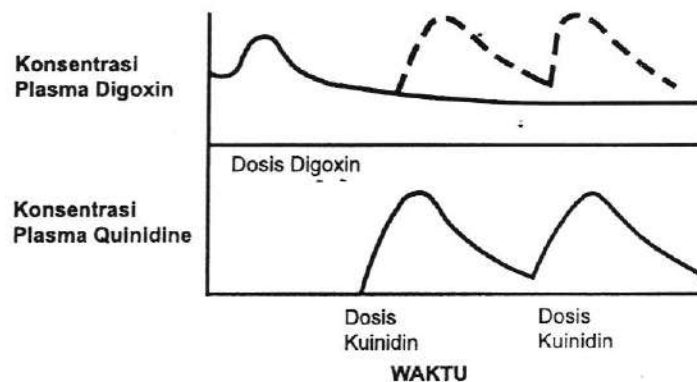


GAMBAR 3.3 Digoksin. Gambar ini menunjukkan perubahan yang diharapkan pada konsentrasi digoksin setelah awal pemberian agen yang berinteraksi (\uparrow). Garis padat A menunjukkan efek obat yang mengubah volume distribusi yang sebanding dengan penurunan klirens digoksin. Garis putus-putus B menunjukkan efek obat yang menyebabkan penurunan volume distribusi yang kurang sebanding dengan penurunan klirens digoksin (misalnya kuinidin). Garis C menunjukkan efek obat yang menurunkan klirens digoksin yang hampir sama nilainya dengan kuinidin, tetapi efek ini tidak menghasilkan perubahan yang nyata pada volume distribusi (misalnya amiodaron). Garis D menunjukkan efek obat yang menurunkan klirens digoksin hingga pada tingkat yang lebih rendah daripada yang diamati dengan kuinidin (misalnya verapamil). Garis E menunjukkan obat yang menurunkan bioavailabilitas atau meningkatkan klirens atau keduanya, dan oleh karena itu, penurunan konsentrasi digoksin dapat terjadi (misalnya *St. John's Wort*).

Konsentrasi digoksin pasien pada saat penambahan kuinidin harus dipertimbangkan dengan hati-hati. Misalnya, penambahan kuinidin pada pasien dengan kadar digoksin 0,5 mcg/L mungkin tidak memerlukan penyesuaian dosis digoksin. Seorang pasien dengan kadar digoksin ≈ 1 mcg/L mungkin memiliki satu dosis yang dipotong dan dosis pemeliharaan yang dibelah dua. Pada pasien dengan konsentrasi digoksin 2 mcg/L atau lebih tinggi, mungkin tidak tepat untuk menambahkan kuinidin, mengingat bahwa konsentrasi digoksin yang diharapkan dan potensi risiko toksisitas meningkat.

Selain itu, konsentrasi digoksin juga dapat bervariasi pada interval dosis kuinidin karena bervariasinya tingkat perpindahan jaringan. Hal ini ditunjukkan pada konsentrasi kuinidin yang relatif rendah dan harus dipertimbangkan ketika mengambil kadar plasma digoksin. Karena alasan ini, umumnya dianjurkan untuk mengambil konsentrasi plasma digoksin sesaat sebelum dosis kuinidin diberikan sehingga kadar digoksin dalam plasma cukup reproduksibel. Setiap perubahan dalam konsentrasi digoksin yang disampel dengan cara ini harus mewakili perubahan yang sebenarnya pada disposisi digoksin daripada perubahan sesaat pada interval pendosisan kuinidin⁷⁴ (Gbr. 3.4). Literatur terbaru juga menyebutkan bahwa amiodaron, sama seperti kuinidin dapat menyebabkan variasi konsentrasi digoksin selama interval pendosisan.⁴² Laporan ini menunjukkan bahwa amiodaron sebenarnya dapat mengubah volume distribusi sebagai konsentrasi digoksin yang naik dan turun selama interval yang tidak berkaitan dengan pemberian dosis digoksin dapat disebabkan oleh perubahan sesaat pada konsentrasi plasma dan jaringan, dan oleh sebab itu, terjadi perubahan volume. Hal ini merupakan laporan tunggal dan hingga diperoleh beberapa data lagi yang tersedia untuk dapat dikonfirmasi dan dihitung pada pengamatan ini, penulis akan terus mengasumsikan bahwa amiodaron tidak memengaruhi volume digoksin ke tingkat yang signifikan.

Pada kasus amiodaron⁶⁷ dan verapamil, jika pengurangan dosis digoksin diharapkan, tidak perlu untuk melewatkan dosis harian. Sebaliknya, regimen pe-



GAMBAR 3.4 Penggantian digoksin dengan kuinidin. Konsentrasi plasma digoksin tanpa kuinidin (—) dan setelah pemberian dua dosis kuinidin (- - -). Perhatikan bahwa karena naik dan kemudian turunnya konsentrasi plasma kuinidin, kadar digoksin juga akan naik dan kemudian turun. Kenaikan kadar digoksin tampaknya menjadi minimal pada konsentrasi kuinidin di bawah 1 mg/L.⁷⁴

meliharaan harus dikurangi dengan jumlah yang sesuai pada saat terapi amiodaron atau verapamil diberikan.

PERTANYAAN #16. *Obat lain apa saja yang umum digunakan pada pasien yang menerima digoksin yang cenderung menyebabkan perubahan yang signifikan pada disposisinya?*

Amiodaron mungkin adalah obat yang paling penting dan umum yang berinteraksi dengan digoksin. Namun, senyawa lainnya, seperti propafenon dan verapamil, juga mengurangi klirens digoksin.^{77,81-84} Penurunan klirens digoksin dengan penambahan propafenon berkisar dari kurang dari 25% hingga lebih dari 50%. Sebagian besar perubahan yang tampak berkaitan dengan rute metabolik pada eliminasi digoksin. Selain itu, penurunan metabolisme tampaknya meningkat karena konsentrasi propafenon meningkat. Pemantauan kadar digoksin dalam plasma mungkin membantu dalam mengevaluasi sejauh mana interaksi propafenon-digoksin terjadi. Pertimbangan yang saksama harus diberikan pada pasien dengan disfungsi ginjal atau pasien yang harus diberikan dosis besar propafenon.

Meskipun perubahan pada klirens verapamil tidak luar biasa, penurunan sekitar 25%, mungkin terdapat individu pasien dengan penurunan yang sedang pada dosis pemeliharaan digoksin dijamin terjadi. Garis D yang putus-putus pada Gambar 3.3 menggambarkan kenaikan yang diantisipasi pada konsentrasi digoksin setelah terapi verapamil diberikan. Perhatikan bahwa kenaikan yang lambat pada konsentrasi digoksin menunjukkan bahwa volume distribusi digoksin tidak berubah. Meskipun dikurangi, penurunan klirens tidak terjadi pada tingkat yang sama seperti pada terapi amiodaron atau kuinidin yang diberikan bersamaan; hal ini konsisten dengan peningkatan yang lebih kecil pada konsentrasi digoksin keadaan tunak yang terkait dengan verapamil. Nifedipin dan diltiazem tampaknya memiliki pengaruh yang relatif kecil terhadap disposisi digoksin; verapamil memiliki efek yang sedang.

St. John's Wort dapat mengurangi konsentrasi digoksin sekitar 25%.²⁰⁻²³ Penjelasan yang paling umum adalah menurunnya bioavailabilitas, tetapi induksi enzim hati dan peningkatan klirens juga dinyatakan sebagai mekanisme yang mungkin terjadi.^{22,23,85} Perhatikan pada Gambar 3.3, Garis E, bahwa konsentrasi digoksin menurun dengan penambahan agen yang baik dapat mengurangi bioavailabilitas ataupun meningkatkan klirens.

Antibiotik makrolida (misalnya klaritromisin, eritromisin) dan ritonavir dilaporkan dapat meningkatkan kadar serum digoksin.⁸⁶⁻⁹⁰ Selain itu, tergantung pada prosedur pengujian, obat lain, termasuk agen herbal atau tradisional non-herbal dapat menyebabkan gangguan pengujian dengan digoksin sehingga menghasilkan peningkatan atau penurunan yang palsu pada konsentrasi digoksin yang dilaporkan.^{53,54,91}

PERTANYAAN #17. *Pasien A.P. adalah seorang pria yang berusia 75 tahun dengan berat badan 60 kg, dibawa ke rumah sakit dengan keluhan napas pendek (shortness of breath, SOB) yang meningkat dan produksi dahak kuning.*

Dia memiliki riwayat medis penyakit paru-paru obstruksi kronik/PPOK (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) dan CHF. Selama tinggal di rumah sakit, ia mengalami fibrilasi atrial dan diberikan digoksin untuk memperlambat laju ventrikularnya. Dia menerima 250 mcg IV setiap 3 jam \times 3 dosis (dimulai pukul 9 malam, hari 1) dan diberi dosis pemeliharaan tablet 250 mcg setiap pagi (dimulai pukul 9 pagi, hari 2). Kreatinin serumnya stabil pada 1,5 mg/dL. Kadar digoksin diperoleh pada pukul 9 pagi pada hari ke-4 (2,5 hari setelah pemberian dosis muatan) dilaporkan menjadi 1,5 mcg/L. Oleh sebab itu, pasien A.P. mendapatkan dosis muatan awal IV dan dua dosis pemeliharaan oral ketika sampel plasma diambil pada pagi hari di hari ke-4. Berapakah konsentrasi digoksin pasien yang diharapkan?

Untuk menghitung konsentrasi yang diharapkan, tepat sebelum pemberian dosis pemeliharaan ketiga, hal pertama yang perlu dilakukan adalah menghitung parameter farmakokinetik digoksin yang diharapkan pada pasien A.P. Dengan menggunakan Persamaan 3.5 untuk Cl_c , estimasi dapat dihitung, yakni 36,1 mL/menit.

$$\begin{aligned} Cl_c \text{ untuk pria} &= \frac{(140 - \text{Usia}) (\text{Berat dalam kg})}{(72) (SCr_{ss})} \\ &= \frac{(140 - 72 \text{ tahun}) (60 \text{ kg})}{(72) (1,5 \text{ mg/dL})} \\ &= 36,1 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Selanjutnya, dengan menggunakan Persamaan 3.1 untuk nilai V digoksin dan Persamaan 3.4 untuk nilai klirens digoksin pada pasien dengan CHF, nilai yang sesuai dapat diperoleh.

$$\begin{aligned} V_{\text{Digoksin}} \text{ (L)} &= (3,8 \text{ L/kg}) (\text{Berat dalam kg}) + (3,1) (Cl_c \text{ dalam mL/menit}) \\ &= (3,8 \text{ L/kg}) (60 \text{ kg}) + (3,1) (36,1 \text{ mL/menit}) \\ &= 228 \text{ L} + 112 \text{ L} \\ &= 340 \text{ L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Total } Cl_{\text{Digoksin}} \text{ (mL/menit)} &= (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (\text{Berat dalam kg}) \\ \text{(Pasien dengan CHF)} &= + (0,9) (Cl_c \text{ mL/menit}) \\ &= (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (60 \text{ kg}) + (0,9) (36,1 \text{ mL/menit}) \\ &= 19,8 \text{ mL/menit} + 32,5 \text{ mL/menit} \\ &= 52,3 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Cl_{Digoksin} dalam mL/menit dapat dikonversikan ke satuan yang lebih sesuai, yaitu L/hari dengan menggunakan Persamaan 3.11.

$$\begin{aligned} Cl \text{ (L/hari)} &= (Cl \text{ dalam mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\ &= (52,3 \text{ mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\ &= 75,3 \text{ L/hari} \end{aligned}$$

Dengan menggunakan hasil perhitungan volume distribusi 340 L dan klirens 75,3 L/hari, Persamaan 3.16 dapat mengestimasi konstanta laju eliminasi, yakni sebesar 0,22 hari⁻¹.

$$\begin{aligned} K &= \frac{Cl}{V} \\ &= \frac{75,3\text{L/hari}}{340\text{L}} \\ &= 0,22\text{ hari}^{-1} \end{aligned}$$

Persamaan 3.17 mengestimasi waktu paruh sekitar 3 hari.

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{(0,693)(V)}{Cl} \\ &= \frac{(0,693)(340\text{L})}{75,3\text{L/hari}} \\ &= 3,1\text{hari} \end{aligned}$$

Untuk menghitung konsentrasi plasma digoksin pasien A.P., pemberian dosis muatan ditambah dengan dua dosis pemeliharaan perlu dipertimbangkan. Untuk memodelkan serangkaian dosis ini, mengacu pada Bagian I: Memilih Persamaan Yang Tepat: Rangkaian Dosis Individual, Gbr. 27, bahwa dosis muatan ditambah dengan dua dosis pemeliharaan digambarkan sebagai D_1 , D_2 , dan D_3 . Karena dosis muatan pasien A.P. sebesar 750 mcg (250 mcg \times 3 dosis) diberikan selama total 6 jam dan waktu paruh digoksin yang diharapkan pada pasien A.P. adalah 3,1 hari, keseluruhan dosis muatan secara bersamaan dapat dikelompokkan seolah-olah diberikan sebagai dosis tunggal yang semuanya diberikan ketika dosis 250 mcg pertama diberikan (yaitu waktu dari awal hingga akhir pemberian muatan (tin) adalah $\leq \frac{1}{2} t_{1/2}$).

$$C_{\text{(jumlah)}} = \frac{(S)(F)(D_1)}{V} (e^{-Kt_1}) + \frac{(S)(F)(D_2)}{V} (e^{-Kt_2}) + \frac{(S)(F)(D_3)}{V} (e^{-Kt_3}) \quad [\text{Pers. 3.22}]$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(1)(1)(750\text{ mcg})}{340\text{ L}} e^{-(0,22\text{ hari}^{-1})(2,5\text{ hari})} + \frac{(1)(0,7)(250\text{ mcg})}{340\text{ L}} (e^{-(0,22\text{ hari}^{-1})(2\text{ hari})}) \\ &\quad + \frac{(1)(0,7)(250\text{ mcg})}{340\text{ L}} (e^{-(0,22\text{ hari}^{-1})(1\text{ hari})}) \\ &= (2,2\text{ mcg/L})(0,58) + (0,51\text{ mcg/L})(0,64) + (0,51\text{ mcg/L})(0,8) \\ &= 1,3\text{ mcg/L} + 0,33\text{ mcg/L} + 0,41\text{ mcg/L} \\ &= 2\text{ mcg/L} \end{aligned}$$

Perhatikan bahwa konsentrasi digoksin yang diprediksikan, yakni 2 mcg/L lebih besar dari nilai yang diamati, yaitu 1.5 mcg/L. Sayangnya, revisi terhadap parameter farmakokinetik pada kondisi ini akan sulit. Setelah hanya 2,5 hari dan dengan waktu paruh 3 hari, relatif mudah untuk melihat bahwa kita telah melampaui sepertiga dari waktu paruh sejak dosis muatan diberikan. Umumnya,

untuk mengestimasi secara akurat volume distribusi setelah pemberian dosis muatan, sampel plasma diinginkan dalam sepertiga waktu paruh. Lagi pula, dosis pemeliharaan pasien A.P. belum diberikan lebih dari dua waktu paruh, yang membatasi kemampuan untuk mengekstraksi informasi mengenai klirens. Konsentrasi plasma yang diamati dapat mencerminkan nilai V yang lebih besar dari yang diharapkan, nilai Cl yang lebih tinggi dari yang diharapkan, atau beberapa kombinasi dari kedua faktor ini. Untuk lebih akurat menentukan klirens digoksin pasien A.P., perlu menunggu selama beberapa hari lagi untuk memperoleh konsentrasi plasma yang cukup diharapkan untuk menghasilkan informasi mengenai klirens. Mengingat waktu paruh yang diharapkan dari pasien A.P. sekitar 3 hari dan kemungkinan bahwa waktu paruhnya lebih kecil dari yang diharapkan, penambahan 2 atau 3 hari mungkin akan cukup untuk mulai mendapatkan beberapa informasi tambahan yang dapat membantu untuk memprediksi konsentrasi akhir dalam keadaan tunak pada pasien A.P.

Pada contoh tersebut, interval waktu didasarkan pada jumlah hari. Dalam lingkungan klinis, kadar dan dosis obat seringkali tidak diberikan dengan cara yang menggunakan hari menjadi satuan yang paling tepat. Padahal jam mungkin lebih tepat. Jika hal ini adalah kasus, sangat penting untuk memiliki satuan untuk klirens dalam L/jam dan satuan untuk konstanta laju eliminasi dalam jam⁻¹ sehingga satuan tersebut konsisten dengan waktu dalam jam. Persamaan untuk menghitung konsentrasi akan sama dan hasil akhirnya juga akan sama, tetapi satuan hanya akan mencerminkan jam dan bukan hari.

PERTANYAAN #18. *Pasien C.A. adalah seorang pria yang berusia 60 tahun dengan berat badan 65 kg dan memiliki kreatinin serum 1,3 mg/dL. Dia mengonsumsi digoksin 0,25 mg secara oral pada pukul 9 pagi untuk CHF-nya. Pada hari ia masuk rumah sakit, kadar digoksin yang terukur adalah 0,8 mcg/L sesaat sebelum dosis pagi diberikan. Dosis pemeliharaan rawat jalannya tetap dilanjutkan. Pada hari kelima, sesaat sebelum dosis pagi diberikan (empat dosis digoksin telah diberikan setiap hari pada pukul 9 pagi), sampel digoksin yang kedua diambil. Dengan menggunakan parameter farmakokinetik yang diharapkan, hitunglah konsentrasi digoksin pasien C.A. pada pagi hari di hari kelima.*

Sekali lagi, untuk menghitung konsentrasi plasma yang diharapkan, pertama harus diestimasi klirens kreatinin pasien C.A. dan selanjutnya menggunakan persamaan yang tepat untuk menghitung volume distribusi, klirens, konstanta laju eliminasi, dan waktu paruhnya.

Dengan menggunakan Persamaan 3.5, klirens kreatinin yang terhitung adalah 55,6 mL/menit.

$$\begin{aligned} Cl_c \text{ untuk pria} &= \frac{(140 - \text{umur})(\text{Berat dalam kg})}{(72)(SCr_{ss})} \\ &= \frac{(140 - 60 \text{ tahun})(65 \text{ kg})}{(72)(1,3 \text{ mg/dL})} \\ &= 55,6 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Selanjutnya, dengan menggunakan persamaan 3.1 untuk nilai V digoksin, dan persamaan 3.4 untuk nilai klirens digoksin pada pasien dengan CHF, nilai yang sesuai dapat diperoleh.

$$\begin{aligned} V_{\text{Digoksin}} (\text{L}) &= (3,8 \text{ L/kg}) (\text{Berat dalam kg}) + (3,1) (C_{\text{Cr}} \text{ dalam mL/menit}) \\ &= (3,8 \text{ L/kg}) (65 \text{ kg}) + (3,1) (55,6 \text{ mL/menit}) \\ &= 247 \text{ L} + 172 \text{ L} \\ &= 419 \text{ L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Total } Cl_{\text{Digoksin}} (\text{mL/menit}) &= (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (\text{Berat dalam kg}) \\ (\text{pasien dengan CHF}) &+ (0,9) (C_{\text{Cr}} \text{ dalam mL/menit}) \\ &= (0,33 \text{ mL/kg/menit}) (65 \text{ kg}) + (0,9) (55,6 \text{ mL/menit}) \\ &= 21,5 \text{ mL/menit} + 50 \text{ mL/menit} \\ &= 71,5 \text{ mL/menit} \end{aligned}$$

Cl_{Digoksin} dalam mL/menit dapat dikonversikan menjadi satuan L/hari dengan menggunakan Persamaan 3.11.

$$\begin{aligned} Cl (\text{L/hari}) &= (Cl \text{ dalam mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\ &= (71,5 \text{ mL/menit}) \left(\frac{1440 \text{ menit/hari}}{1000 \text{ mL/L}} \right) \\ &= 103 \text{ L/hari} \end{aligned}$$

Dengan menggunakan nilai volume distribusi dan klirens dari hasil perhitungan, Persamaan 3.16 mengestimasi nilai konstanta laju eliminasi sebesar $0,25 \text{ hari}^{-1}$.

$$\begin{aligned} K &= \frac{Cl}{V} \\ &= \frac{103 \text{ L/hari}}{419 \text{ L}} \\ &= 0,25 \text{ hari}^{-1} \end{aligned}$$

Persaman 3.17 mengestimasi waktu paruh sekitar 3 hari.

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{(0,693) (V)}{Cl} \\ &= \frac{(0,693) (419 \text{ L})}{103 \text{ L/hari}} \\ &= 2,8 \text{ hari} \end{aligned}$$

Untuk membuat model penurunan konsentrasi awal digoksin dan keempat dosis berikutnya, dapat digunakan beberapa pendekatan. Salah satu pendekatan-

nya adalah dengan menggunakan Persamaan 3.23 untuk membuat model konsentrasi awal digoksin dan penurunan berikutnya.

$$C_{\text{Uumlah}} = C_1(e^{-k_1 t_1}) + \frac{(S)(F)(D_1)}{V}(e^{-k_1 t_1}) + \frac{(S)(F)(D_2)}{V}(e^{-k_1 t_2}) + \frac{(S)(F)(D_3)}{V}(e^{-k_1 t_3}) \quad [\text{Pers. 3.23}]$$

Pada persamaan tersebut, konsentrasi digoksin 0,8 dinyatakan sebagai C_1 , t_1 pertama merupakan waktu dari konsentrasi tersebut hingga waktu pengambilan sampel (4 hari), D_1 merupakan dosis awal 250 mcg, dan t_1 kedua merupakan waktu dari dosis tersebut hingga waktu pengambilan sampel (sama, yaitu 4 hari). D_2 adalah dosis kedua, t_2 adalah interval waktu kedua (3 hari), dan lain-lain. Selanjutnya, perhitungannya akan menjadi sebagai berikut:

$$\begin{aligned} C_{\text{Uumlah}} &= (0,8 \text{ mcg/L})(e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(4 \text{ hari})}) + \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg})}{419 \text{ L}}(e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(4 \text{ hari})}) \\ &\quad + \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg})}{419 \text{ L}}(e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(3 \text{ hari})}) \\ &\quad + \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg})}{419 \text{ L}}(e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(2 \text{ hari})}) \\ &\quad + \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg})}{419 \text{ L}}(e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(1 \text{ hari})}) \end{aligned}$$

Perhatikan bahwa karena S dan F , serta setiap dosis digoksin adalah sama, persamaan tersebut dapat difaktorkan menjadi sebagai berikut:

$$\begin{aligned} C_{\text{Uumlah}} &= (0,8 \text{ mcg/L})(e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(4 \text{ hari})}) \\ &\quad + \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg})}{419 \text{ L}} \left[(e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(4 \text{ hari})}) + (e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(3 \text{ hari})}) \right. \\ &\quad \left. + (e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(2 \text{ hari})}) + (e^{-0,25 \text{ hari}^{-1}(1 \text{ hari})}) \right] \\ C_{\text{Uumlah}} &= (0,8 \text{ mcg/L})(0,37) + 0,42 \text{ mcg/L} [(0,37) + (0,47) + (0,61) + (0,78)] \\ &= 0,3 \text{ mcg/L} + 0,42 \text{ mcg/L} [2,23] \\ &= 0,3 \text{ mcg/L} + 0,94 \text{ mcg/L} \\ &= 1,24 \text{ mcg/L} \end{aligned}$$

Pendekatan alternatifnya adalah dengan menggunakan model yang memanfaatkan waktu paruh digoksin yang panjang terhadap interval dosis (lihat Bagian I: Memilih Persamaan yang Tepat, Gbr. 25). Pada model ini, kita dapat memilih untuk mengurangi konsentrasi awal digoksin di dalam plasma dan kemudian menambahkan empat dosis berikutnya dengan cara memperlakukan keempat dosis tersebut sebagai infusi kontinu seperti yang digambarkan di dalam Persamaan 3.24 berikut ini:

$$C_t = (C_1)(e^{-kt_1}) + \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} (1 - e^{-kt_1}) \quad [\text{Pers. 3.24}]$$

Perhatikan bahwa pada bagian infusi dari persamaan keadaan tidak tunak, Dosis/ τ merupakan laju pemberian obat dan t_1 adalah durasi pemberian obat. Oleh sebab itu, Dosis/ $\tau \times t_1$ harus sama dengan jumlah total obat yang diberikan. Pada kasus ini, terdapat empat dosis yang diberikan untuk 1000 mcg. Mengingat bahwa laju pemberian sebesar 250 mcg/hari, t_1 akan bernilai 4 hari.

Dengan menggunakan dosis, waktu, dan parameter farmakokinetik yang tepat, konsentrasi digoksin dapat dihitung, yakni 1,37 mcg/L.

$$\begin{aligned} C_t &= (0,8 \text{ mcg/L})(e^{-(0,25 \text{ hari}^{-1})(4 \text{ hari})}) + \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg})}{103 \text{ L/hari}} (1 - e^{-(0,25 \text{ hari}^{-1})(4 \text{ hari})}) \\ &= (0,8 \text{ mcg/L})(0,37) + (1,7 \text{ mcg/L})(1 - 0,37) \\ &= 0,3 \text{ mcg/L} + 1,07 \text{ mcg/L} \\ &= 1,37 \text{ mcg/L} \end{aligned}$$

Konsentrasi yang diprediksikan dengan metode pertama (dosis bolus individual) dan metode kedua (digoksin diberikan sebagai infusi) adalah mirip, yang menunjukkan bahwa kedua metode tersebut merupakan cara yang masuk akal untuk memprediksikan konsentrasi digoksin pasien C.A. pada pagi hari di hari yang kelima. Perhatikan juga bahwa konsentrasi keadaan tunak yang diprediksikan dihasilkan dengan dosis pemeliharaan 0,25 mg/hari (250 mcg/hari) akan menjadi $\approx 1,7$ mcg/L. Lihat bagian Persamaan 3.24 yang menunjukkan C_{ss} rerata atau Persamaan 3.20 berikut ini.

$$\begin{aligned} C_{ss \text{ rerata}} &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} \\ &= \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg/hari})}{103 \text{ L/hari}} \\ &= 1,7 \text{ mcg/L} \end{aligned}$$

PERTANYAAN #19. *Kadar digoksin pasien C.A. yang dilaporkan dari hasil pemeriksaan laboratorium adalah 1,6 mcg/L. Karena konsentrasi digoksin yang diamati lebih besar daripada kadar yang diprediksikan (1,24 hingga 1,37 mcg/L), berapakah nilai klirens digoksin dan konsentrasi digoksin pada keadaan tunak selanjutnya yang diharapkan pada pasien C.A. apabila regimen dosis yang diberikan sekarang adalah 0,25 mg/hari?*

Salah satu dari dua pendekatan dalam pertanyaan sebelumnya dapat digunakan untuk memecahkan persoalan ini. Klirens dapat dihitung dengan terlebih dahulu mengasumsikan volume distribusi digoksin pasien C.A. sebesar 419 L.

Selanjutnya, dengan menggunakan metode *trial-and-error* atau pencarian berulang, berbagai nilai klirens dan nilai konstanta laju eliminasi yang sesuai dapat digantikan hingga persamaan dapat memprediksi konsentrasi digoksin yang diamati sebesar 1,6 mcg/L. Karena proses ini dapat melelahkan, pendekatan alternatif adalah dengan menggunakan teknik kesetimbangan massa dan dapat memecahkan secara langsung untuk klirens pasien C.A. Lihat Bagian I: Interpretasi Konsentrasi Obat dalam Plasma: Revisi Klirens pada Keadaan Tidak Tunak (Keseimbangan Massa). Selanjutnya, konsentrasi digoksin keadaan tunak yang diharapkan untuk pasien C.A. dapat dihitung dengan lebih mudah.

$$Cl = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau) - (C_2 - C_1)V}{C_{rerata} \cdot t} \quad [\text{Pers. 3.25}]$$

Dalam persamaan ini, t adalah interval waktu antara C_1 dan C_2 , dan oleh sebab itu, nilainya adalah 4 hari karena nilai ini adalah interval antara C_1 (0,8 mcg/L) dan C_2 (1,6 mcg/L). Nilai C_{rerata} dihitung sebagai rerata aritmatika dari dua konsentrasi plasma.

$$C_{rerata} = \frac{C_1 + C_2}{2} \quad [\text{Pers. 3.26}]$$

$$\begin{aligned} &= \frac{0,8 \text{ mcg/L} + 1,6 \text{ mcg/L}}{2} \\ &= 1,2 \text{ mcg/L} \end{aligned}$$

Dengan mensubstitusikan nilai-nilai yang sesuai dalam Persamaan 3.25, klirens digoksin sebesar 76 L/hari dapat dihitung.

$$\begin{aligned} Cl &= \frac{(S)(F)(Dosis/\tau) - (C_2 - C_1)V}{C_{rerata} \cdot t} \\ &= \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg/hari}) - (1,6 \text{ mcg/L} - 0,8 \text{ mcg/L})(419 \text{ L})}{1,2 \text{ mcg/L} \cdot 4 \text{ hari}} \\ &= \frac{91,2 \text{ mcg/hari}}{1,2 \text{ mcg/L}} \\ &= 76 \text{ L/hari} \end{aligned}$$

Perlu diperhatikan bahwa klirens digoksin yang dihitung dan volume distribusi yang diasumsi, yakni 419 L adalah konsisten dengan waktu paruh yang diharapkan sekitar 3,8 hari (Persamaan 3.17).

$$\begin{aligned}
 t_{1/2} &= \frac{(0,693)(V)}{Cl} \\
 &= \frac{(0,693)(419L)}{76L/hari} \\
 &= 3,8 \text{ hari}
 \end{aligned}$$

Mengevaluasi waktu paruh yang direvisi merupakan langkah penting pada penilaian untuk memprediksi klirens, yakni 76 L/hari. Seperti yang disebutkan dalam Bagian I, ada tiga pokok persoalan atau peraturan utama yang harus dipertimbangkan ketika menggunakan pendekatan kesetimbangan massa pada saat memecahkan klirens dengan menggunakan data keadaan tidak tunak:

1. t atau interval waktu antara C_1 dan C_2 harus paling sedikit satu waktu paruh tetapi tidak lebih dari dua waktu paruh. Jika t sangat singkat, sebanding dengan waktu paruh obat, perbedaan kecil pada C_1 dan C_2 dapat menghasilkan estimasi akumulasi obat atau kehilangan obat lebih beragam secara meluas. Jika t jauh lebih besar dari dua waktu paruh maka konsentrasi kedua akan mendekati keadaan tunak, dan C rerata akan menjadi konsentrasi rerata di bawah nilai estimasi dalam interval waktu t . Oleh sebab itu, aturannya adalah bahwa t harus bernilai paling sedikit satu waktu paruh, tetapi tidak lebih dari dua waktu paruh.
2. Nilai konsentrasi plasma harus cukup dekat satu sama lain; oleh sebab itu, $C_2/C_1 \leq 2$ jika konsentrasinya meningkat, dan $C_2/C_1 \geq 0,5$ jika konsentrasinya menurun. Jika terdapat perbedaan yang besar antara C_1 dan C_2 , itu berarti bahwa relatif sedikit dari dosis yang diberikan antara C_1 dan C_2 dihilangkan. Pada situasi ini, volume distribusi dan total dosis yang diberikan merupakan faktor kritis, dan konsentrasi obat mengandung sedikit informasi mengenai klirens. Jika konsentrasinya menurun lebih dari satu $t_{1/2}$, yaitu $C_2/C_1 < 0,5$, akan terdapat penurunan yang signifikan pada kurva dan rerata aritmatika dari C_1 dan C_2 [yaitu $(C_1 + C_2)/2$] tidak akan menjadi estimasi yang baik pada konsentrasi obat rerata selama interval waktu t . Idealnya, C_1 dan C_2 akan sangat dekat serta akumulasi atau kehilangan bersih obat akan mendekati 0, yang menunjukkan mendekati kondisi keadaan tunak, dan oleh sebab itu, kondisi ideal untuk mengestimasi klirens.
3. Laju pemberian obat $[(S)(F)(Dosis/\tau)]$ harus teratur dan menghasilkan perkembangan yang lancar dari C_1 ke C_2 . Jika dosis sangat tidak teratur karena baik interval tidak konsisten maupun dosisnya berubah, pola akumulasi tidak akan menjadi transisi yang lancar dari C_1 ke C_2 . Oleh sebab itu, C rerata yang dihitung dari rerata aritmatika dari C_1 dan C_2 [yaitu $(C_1 + C_2)/2$] tidak akan secara akurat mewakili C rerata sesungguhnya antara C_1 dan C_2 . Masalah lain yang berpotensi dengan kesetimbangan massa adalah ketika interval dosis lebih panjang dari waktu paruh obat. Dalam kondisi ini, akan ada peningkatan dan penurunan yang signifikan pada konsentrasi obat dalam setiap interval dosis. Perkembangan dari C_1 ke C_2 tidak akan lancar, dan menyebabkan rerata aritmatika $[(C_1 + C_2)/2]$ mungkin menjadi estimasi yang buruk pada konsentrasi rerata sesungguhnya.

Dengan mengasumsikan bahwa ketiga peraturan yang dijelaskan tersebut telah dipenuhi dan digunakan nilai klirens revisi dan Persamaan 3.20, konsentrasi digoksin yang diharapkan dapat dihitung, yakni sekitar 2,3 mcg/L.

$$\begin{aligned} C_{ss} \text{ rerata} &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} \\ &= \frac{(1)(0,7)(250 \text{ mcg/hari})}{76 \text{ L/hari}} \\ &= 2,3 \text{ mcg/L} \end{aligned}$$

Karena nilai ini berada di atas batas atas kisaran terapeutik yang biasanya diterima untuk gagal jantung, pengurangan dosis pemeliharaan digoksin akan paling cenderung dipilih pada keadaan ini. Hal ini sangat benar mengingat bahwa kebanyakan pasien dengan CHF secara klinis berada dalam kondisi baik dengan konsentrasi digoksin dalam kisaran 0,5-0,9 mcg/L dan membuktikan bahwa digoksin memiliki efek potensial yang membahayakan jika konsentrasi digoksin $\geq 1,2$ mcg/L.⁵ Pendekatan alternatif lainnya adalah dengan mendapatkan sampel digoksin lain setelah satu waktu paruh tambahan (3 sampai 4 hari) untuk menentukan apakah konsentrasi digoksin sedang terakumulasi seperti yang diharapkan. Dalam satu waktu paruh, konsentrasi digoksin seharusnya terakumulasi ke konsentrasi sekitar 2 mcg/L, atau separuh jalan antara konsentrasi saat ini 1,6 mcg/L dan nilai keadaan tunak yang diharapkan 2,3 mcg/L. Interval waktu pada satu waktu paruh dipilih karena dua alasan. Pertama, interval waktu yang signifikan diperlukan, biasanya paling sedikit satu waktu paruh, untuk membedakan akumulasi obat yang sebenarnya dari variabilitas pengujian. Kedua, mendeteksi akumulasi sedini mungkin sangat diperlukan untuk menghindari risiko toksisitas yang tidak perlu. Dalam kasus ini, interval waktu yang dipilih menempatkan konsentrasi digoksin pasien C.A. pada ujung atas kisaran terapeutik. Dalam membahas pendekatan kedua, sangatlah penting untuk mengetahui bahwa keinginan untuk memperoleh data farmakokinetik yang baik tidak boleh membayangi pengambilan keputusan klinis yang baik. Karena alasan ini, kebanyakan klinisi mungkin akan mengikuti pendekatan pertama dan mengurangi dosis digoksin pasien C.A. pada keadaan ini.

PERTANYAAN #20. *Kapan Digibind diindikasikan dan bagaimana dosisnya dapat ditentukan?*

Digibind diindikasikan untuk intoksikasi digoksin yang mengancam jiwa, yaitu aritmia ventrikular berat atau bradiaritmia yang progresif yang tidak memberikan respons terhadap pengobatan, atau kenaikan kalium serum yang progresif. Setiap vial Digibind mengikat 0,5 mg atau 500 mcg digoksin. Jika jumlah total digoksin diketahui, Persamaan 3.27 dapat digunakan untuk menghitung dosis Digibind.

$$\text{Digibind (jumlah vial)} = \frac{\text{mcg Digoksin dalam tubuh}}{500} \quad [\text{Pers. 3.27}]$$

Jika penyimpanan total tubuh tak pasti tetapi konsentrasi digoksin diketahui, Persamaan 3.28 dapat digunakan untuk menghitung jumlah vial Digibind yang akan dibutuhkan.

$$\text{Digibind (jumlah vial)} = (C_{\text{Digoksin dalam mcg/L}}) \left(\frac{\text{Berat dalam kg}}{100} \right) \quad [\text{Pers. 3.28}]$$

Persamaan 3.28 mengasumsikan volume digoksin bernilai 5 L/kg. Pada pasien yang kegemukan, tidak jelas mengenai berat mana yang digunakan, tetapi penulis akan merekomendasikan menggunakan berat yang paling berkorelasi dengan volume distribusi digoksin, yaitu BBI jika kegemukan. Namun, perawatan harus dilakukan agar tidak memberikan dosis yang kurang (“*under dose*”) pada pasien. Perawatan juga harus dilakukan pada individu muda yang sehat karena volume distribusi digoksin mereka mungkin lebih besar dari nilai yang diasumsikan, yakni 5 L/kg pada Persamaan 3.28. Terakhir, ketika dosis Digibind yang dihitung mengandung fraksi vial (misalnya 4,4 vial), kebanyakan klinisi akan membulatkan ke bilangan penuh vial berikutnya.

Persoalan penting lainnya adalah apakah kadar digoksin dalam serum akan tepat atau tidak setelah pemberian Digibind. Jawabannya tergantung pada pengujian yang digunakan.^{59,92} Digibind merupakan fragmen antibodi digoksin (Fab) yang mengikat digoksin plasma sehingga menciptakan ketidakseimbangan antara konsentrasi plasma dan konsentrasi jaringan. Selanjutnya, digoksin jaringan menyeimbangkan kembali dengan plasma, dan kemudian digoksin plasma yang telah diseimbangkan kembali ini terikat pada Fab. Proses ini berlanjut sampai semua atau hampir semua digoksin ditarik dari jaringan dan terikat dalam plasma ke Fab. Ketika digoksin plasma total sangat tinggi, hampir semua terikat pada Fab dan pada dasarnya “tidak-aktif”.

Beberapa pengujian digoksin mengukur digoksin takterikat dan beberapa atau semua digoksin yang terikat-Fab. Pengujian ini tidak memiliki nilai klinis setelah pemberian Digibind dan secara klinis dapat membingungkan karena konsentrasi digoksin yang dilaporkan menunjukkan baik digoksin “aktif” yang tidak terikat maupun digoksin “tidak-aktif” yang terikat-Fab. Dengan pengujian jenis ini, tergantung pada seberapa banyak digoksin terikat-Fab yang dianalisis, sangat mungkin untuk konsentrasi digoksin meningkat setelah pemberian Digibind. Beberapa pengujian digoksin hanya mengukur konsentrasi digoksin “aktif” yang tidak terikat. Pengujian ini dapat memiliki beberapa nilai klinis, tetapi pada kebanyakan kasus, konsentrasi digoksin yang tidak terikat akan menjadi sangat rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Smith TW. Digitalis toxicity: epidemiology and clinical use of serum concentration measurements. *Am J Med.* 1975;58:470.
2. Smith TW, Haber E. Digoksin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoksin concentration. *J Clin Invest.* 1970;49:2377.
3. Hunt SA, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:e1-e82. Available at: <http://content.onlinejacc.org> (accessed August 3, 2008).
4. Adams KF Jr., Gheorghiade M, Uretsky BF, et al. Clinical benefits of low serum digoksin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:946-953.
5. Adams KF Jr., Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoksin concentrations to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:497-504.
6. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoksin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J.* 2006;27:178-186.
7. HFSA Guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacologic approaches. *J Card Fail.* 1999;5:357-382.
8. Sameri RM, Soberman JE, Finch CK, Self TH. Lower serum digoksin concentrations in heart failure and reassessment of laboratory report forms. *Am J Med Sci.* 2002;324:10-13.
9. Adams KF Jr., et al. Clinical benefits of low serum digoksin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:946-953.
10. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American academy of family physicians and the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2003;139:1009-1017.
11. Kock-Weser J, et al. Influence of serum digoksin concentration measurements on frequency of digitoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;16:284.
12. Sheiner LB, et al. Instructional goals for physicians in the use of blood level data and the contribution of computers. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;16:260.
13. Ogilvie RI, Ruedy J. An educational program in digitalis therapy. *JAMA.* 1972;222:50.
14. Huffman DH, et al. Absorption of digoksin from different oral preparations in normal subjects during steady state. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;16:310.
15. Lisalo E. Clinical pharmacokinetics of digoksin. *Clin Pharmacokinet.* 1977;2:1.
16. Mallis GI, et al. Superior bioavailability of digoksin solution in capsules. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18:761.
17. Marcus FI, et al. Digoksin bioavailability: formulations and rates of infusions. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;20:253.
18. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoksin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289:871-878.
19. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 2006;12:10-38.
20. John A, et al. Pharmacokinetic interaction of digoksin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:338-345.
21. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs.* 2001;61:2163-2175.

22. Durr D, et al. St. John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:598-604.
23. Henderson L, et al. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:349-356.
24. Bizjak ED, Mauro VF. Digoksin-macrolide drug interaction. *Ann Pharmacother*. 1997;31:1077-1079.
25. Gooderham MJ, Bolli P, Fernandez PG. Concomitant digoksin toxicity and warfarin interaction in a patient receiving clarithromycin. *Ann Pharmacother*. 1999;33:796-799.
26. Wakasugi H, et al. Effect of clarithromycin on renal excretion of digoksin: interaction with P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;64:123-128.
27. Lindenbaum J, et al. Inactivation of digoksin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *N Engl J Med*. 1981;305:789-794.
28. Partanen J, Jalava KM, Neuvonen PJ. Itraconazole increases serum digoksin concentration. *Pharmacol Toxicol*. 1996;79:274-276.
29. Henderson RP, Solomon CP. Use of cholestyramine in the treatment of digoksin intoxication. *Arch Intern Med*. 1988;148:745-746.
30. Neuvonen PJ, Kivisto K, Hirvisalo EL. Effects of resin and activated charcoal on the absorption of digoksin, carbamazepine and frusemide. *Br J Pharmacol*. 1988;25:229-233.
31. Reuning RH, et al. Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment: I. Pharmacologic effect kinetics and apparent volume of distribution of digoksin. *J Clin Pharmacol*. 1973;13:127.
32. Abernethy DR, et al. Digoksin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J*. 1981;102:740-744.
33. Shapiro W, et al. Relationship of plasma digitoxin and digoksin to cardiac response following intravenous digitalization in man. *Circulation*. 1970;42:1065.
34. Walsh FM, et al. Significance of non-steady state serum digoksin concentrations. *Am J Clin Pathol*. 1975;63:446.
35. Kramer WG, et al. Pharmacokinetics of digoksin: comparison of a two and a three compartment model in man. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1974;2:299.
36. Sheiner LB, et al. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977;5:445.
37. Sheiner LB, et al. Modeling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res*. 1972;5:441.
38. Smith TW, et al. Clinical value of the radioimmunoassay of the digitalis glycosides. *Pharmacol Rev*. 1973;25:219.
39. Fenster PE, White NW Jr., Hanson CD. Pharmacokinetic evaluation of the digoksin-amiodarone interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:108-112.
40. Nademanee K, et al. Amiodarone-digoksin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:111-116.
41. Trujillo TC, Nolan PE. Antiarrhythmic agents: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 2000;23:509-532.
42. Devore KJ, Hobbs RA. Plasma digoksin concentration fluctuations associated with timing of plasma sampling and amiodarone administration. *Pharmacotherapy*. 2007;27:472-475.

43. Jusko WH, et al. Pharmacokinetic design of digoksin dosage regimens in relation to renal function. *J Clin Pharmacol*. 1974;14:525.
44. Jusko WJ, Wintraub M. Myocardial distribution of digoksin and renal function. *Clin Pharmacol Ther*. 1974;16:449.
45. Wagner JG. Loading and maintenance doses of digoksin in patients with normal renal function and those with severely impaired renal function. *J Clin Pharmacol*. 1974;14:329.
46. Ohnhaus EE, et al. Protein binding of digoksin in human serum. *Eur J Clin Pharmacol*. 1972;5:34.
47. Koup JR, et al. Pharmacokinetics of digoksin in normal subjects after intravenous bolus and infusion doses. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1975;3:181.
48. Wintraub M, et al. Compliance as a determinant of serum digoksin concentration. *JAMA*. 1973;224:481.
49. FDA Recall: Actavis Totowa (formerly known as Amide Pharmaceutical, Inc.) recalls all lots of Bertek and UDL laboratories Digitex® (digoksin tablets, usp) as precaution. 25 April 2008. Available at: http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/actavis04_08.html (accessed August 2, 2008).
50. Lader S, et al. The measurement of plasma digoksin concentrations: a comparison of two methods. *Eur J Clin Pharmacol*. 1972;5:22.
51. Silber B, et al. Associated digoksin radioimmunoassay interference. *Clin Chem*. 1979;25:48.
52. Dasgupta A. Endogenous and exogenous digoksin-like immunoreactive substances: impact on the therapeutic drug monitoring of digoksin. *Am J Clin Pathol*. 2002;118:132-140.
53. Steimer W, Muller C, Eber B. Digoksin assays: frequent, substantial and potentially dangerous interference by spironolactone, canrenone, and other steroids. *Clin Chem*. 2002;48:507-516.
54. Dasgupta A. Therapeutic drug monitoring of digoksin: impact of endogenous and exogenous digoksin-like immunoreactive substances. *Toxicol Rev*. 2006;25:273-281.
55. Graves SW, et al. An endogenous digoksin-like substance in patients with renal impairment. *Ann Intern Med*. 1983;99:604.
56. Pudek MR, et al. Seven different digoksin immunoassay kits compared with respect to interference by a digoksin-like immunoreactive substance in serum from premature and full-term infants. *Clin Chem*. 1983;29:1972.
57. Yatscoff RW, et al. Digoksin-like immunoreactivity in the serum of neonates and uremic patients, as measured in the Abbott TDX (Letter). *Clin Chem*. 1984;30:588.
58. Avendano C, et al. Interference of digoksin-like immunoreactive substances with TDX Digoksin II assay in different patients. *Ther Drug Monit*. 1991;13:523-527.
59. Valdes R Jr., Jortani SA, Gheorghide M. Standards of laboratory practice: cardiac drug monitoring. *Clin Chem*. 1998;44:1096-1109.
60. Severijnen R, Bayat N, Bakker H, et al. Enteral drug absorption in patients with short small bowel: a review. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:951-962.
61. Luchi RJ, Gruber JW. Unusually large digitalis requirements. *Am J Med*. 1968;45:322.
62. Doherty JE, Perkins WH. Digoksin metabolism in hypo- and hyperthyroidism. *Ann Intern Med*. 1966;64:489.
63. Lawrence JR. Digoksin kinetics in patients with thyroid dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;22:7.

64. Croxson MS, Ibbertson HK. Serum digoksin in patients with thyroid disease. *Br Med J*. 1985;3:566.
65. Ackerman GL, et al. Peritoneal and hemodialysis of tritiated digoksin. *Ann Intern Med*. 1967;67:4:718.
66. Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*. 1993;24:362-379.
67. Lesko LJ. Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. *Clin Pharmacokinet*. 1989;17:130-140.
68. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
69. Ejvinsson G. Effect of quinidine of plasma concentrations of digoksin. *Br Med J*. 1978;279.
70. Leahey EB Jr., et al. Interactions between quinidine and digoksin. *JAMA*. 1978;240:533.
71. Bauer LA, Horn JR, Pettit H. Mixed-effect modeling for detection and evaluation of drug interactions: digoksin-quinidine and digoksin-verapamil combinations. *Ther Drug Monit*. 1996; 18:46-52.
72. Leahey EB, et al. Quinidine-digoksin interaction: time course and pharmacokinetics. *Am J Cardiol*. 1981;48:1141.
73. Hager DW, et al. Digoksin-quinidine interaction. *N Engl J Med*. 1979;300:1238.
74. Powell JR, et al. Quinidine-digoksin interaction. *N Engl J Med*. 1980;302:176.
75. Doering W. Quinidine-digoksin interaction. *N Engl J Med*. 1979;301:400.
76. Fichtl B, Doering W. The quinidine-digoksin interaction in perspective. *Clin Pharmacokinet*. 1983;8:137.
77. Bussey HI. The influence of quinidine and other agents on digitalis glycosides. *Am Heart J*. 1982;104:289.
78. Steiness E, et al. Reduction of digoksin-induced inotropism during quinidine administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27:791.
79. Schenck-Gustafsson K, et al. Cardiac effects of treatment with quinidine and digoksin, alone and in combination. *Am J Cardiol*. 1983;51:777.
80. Belz GB, et al. Quinidine-digoksin interaction: cardiac efficacy of elevated serum digoksin concentration. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;31:548.
81. Nolan PE Jr., et al. Effects of coadministration of propafenone on the pharmacokinetics of digoksin in healthy volunteer subjects. *J Clin Pharmacol*. 1989;29:46-52.
82. Bigot MC, et al. Serum digoksin levels related to plasma propafenone levels during concomitant treatment. *J Clin Pharmacol*. 1991;31:521-526.
83. Belz GG, Doering W, Munkes R, Matthews J. Interactions between digoksin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;33:410-417.
84. Pedersen KE, et al. Verapamil-induced changes in digoksin kinetics and intraerythrocytic sodium concentration. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34:8.
85. Zhou S, Chan E, Pan SQ, et al. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol*. 2004;18:262-276.
86. Hirata S, Izumi S, Furukubo T, et al. Interactions between clarithromycin and digoksin in patients with end-stage renal disease. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43:30-36.
87. Rengeshausen J, Goggelmann C, Burhenne J, et al. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoksin to the digoksin-clarithromycin interaction. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:32-38.

88. Eberl S, Renner B, Neubert A, et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:1039-1049.
89. Tanaka H, Matsumoto K, Ueno K, et al. Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations. *Ann Pharmacother.* 2003;37:178-181.
90. Ding R, Tayrouz Y, Riedel KD, et al. Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76:73-84.
91. Dasgupta A, Tso G, Wells A. Effect of Asian ginseng, Siberian ginseng and Indian ayurvedic medicine ashwagandha on serum digoxin measurement by digoxin III, a new digoxin immunoassay. *J Clin Lab Anal.* 2008;22:295-301.
92. McMillin GA, Owen WE, Lambert TL, et al. Comparable effects of Digibind and Digi-Fab in thirteen digoxin immunoassays. *Clin Chem.* 2002;48:1580-1584.

Mellissa M. L. Choy and Michael E. Winter

Etosuksimida adalah antikonvulsan yang digunakan terutama untuk pengobatan kejang yang tidak disertai komplikasi.¹ Obat ini tersedia dalam bentuk kapsul 250 mg dan larutan yang mengandung 250 mg etosuksimida per 5 mL. Etosuksimida dieliminasi terutama melalui metabolisme menjadi metabolit hidroksietil yang takaktif, yang kemudian diekskresi di dalam urine sebagai glukuronida. Sekitar 20% etosuksimida yang dalam bentuk takberubah diekskresi dalam urine. Kisaran dosis umum adalah 15 hingga 30 mg/kg/hari. Anak berusia 3 hingga 6 tahun biasanya mendapatkan dosis harian tunggal sebesar \approx 250 mg. Namun, beberapa klinisi pediatrik lebih menyukai pemberian dosis pemeliharaan sebesar 15 hingga 40 mg/kg/hari (biasanya tidak melebihi 1500 mg/hari), yang dibagi menjadi dua dosis harian untuk diberikan setiap 12 jam. Anak-anak yang berusia lebih tua dan orang dewasa umumnya mendapatkan regimen harian dalam dua dosis terbagi, walaupun beberapa pasien yang lebih tua tampaknya dalam kondisi baik dengan pemberian dosis sekali sehari.

KONSENTRASI PLASMA TERAPEUTIK DAN TOKSIK

Kisaran konsentrasi plasma terapeutik untuk etosuksimida (diukur sesaat sebelum dosis berikutnya) adalah 40 hingga 100 mg/L. Kebanyakan pasien dengan konsentrasi plasma dalam kisaran ini memberikan respons reduksi yang signifikan atau menyeluruh terhadap aktivitas kejang; pasien dengan konsentrasi plasma kurang dari 40 mg/L memiliki aktivitas kejang yang kurang terkontrol.^{2,3} Kejadian efek merugikan yang berkaitan dengan terapi etosuksimida relatif rendah dan tidak berkaitan erat dengan konsentrasi plasma. Sebaliknya, efek samping yang berkaitan dengan etosuksimida umumnya tidak wajar, yang paling sering ditemukan berkaitan dengan ketidaknyamanan gastrointestinal (GI) dan perut, mual dan muntah, dan anoreksia. Rasa kantuk, pusing, kelelahan, dan sakit kepala juga kadang ditemukan. Banyak pasien dengan konsentrasi plasma yang lebih dari 100 mg/L tidak mengalami efek samping.⁴ Oleh sebab itu, kadar plasma terutama digunakan untuk mengevaluasi potensi pasien dalam memberikan respons klinis dan kepatuhan. Perubahan pada konsentrasi plasma yang disebabkan oleh perubahan ikatan protein plasma bukanlah pertimbangan untuk etosuksimida karena sangat sedikit yang terikat pada protein.⁵

PARAMETER UTAMA: Etosuksimida

Konsentrasi Plasma Terapeutik	40-100 mg/L
F	100%
S	1,0
V	0,7 L/kg
Cl	
Anak-anak	0,39 L/kg/hari
Dewasa	0,23 L/kg/hari
t _{1/2}	
Anak-anak	30 jam
Dewasa	50 jam
f _u (fraksi bebas dalam plasma)	> 0,9

KETERSEDIAAN HAYATI (BIOAVAILABILITAS) (F)

Etosuksimida tampak diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dengan konsentrasi puncak tercapai pada 2 hingga 4 jam setelah pemberian dosis. Data yang tersedia memperkirakan bahwa ketersediaan hayati obat mendekati 100%.^{6,7} Faktor garam (S) untuk etosuksimida adalah 1.

VOLUME DISTRIBUSI (V)

Volume distribusi etosuksimida tampak bernilai $\approx 0,7$ L/kg.⁷ Terdapat jumlah yang tidak signifikan pada ikatan protein plasma dan jaringan.

KLIRENS (CL)

Etosuksimida dieliminasi dari tubuh terutama melalui metabolisme dengan persentase yang relatif kecil sebagai obat yang diekskresi dalam bentuk tidak berubah. Anak-anak memiliki nilai klirens rata-rata sebesar $\approx 0,39$ L/kg/hari, dan orang dewasa memiliki nilai lebih rendah sebesar $\approx 0,23$ L/kg/hari.^{6,7} Nilai klirens ini sangat bervariasi dari pasien ke pasien sehingga melakukan pemantauan kadar plasma sangatlah bermanfaat dalam merancang regimen dosis.

Rute utama eliminasi etosuksimida adalah metabolisme hepatic; karenanya, induser (seperti fenitoin, fenobarbital, primidon, dan karbamazepin) dapat meningkatkan klirens etosuksimida.⁹ Untuk pasien yang mendapatkan obat-obat ini secara bersamaan, dosis etosuksimida yang lebih tinggi mungkin dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi obat terapeutik dan kadar plasma antikonvulsan yang diberikan harus dipantau. Sebaliknya, asam valproat dapat meningkatkan,¹⁰ menurunkan,¹¹ atau mungkin tidak merubah¹² kadar plasma etosuksimida. Akibatnya, pemantauan yang saksama terhadap konsentrasi plasma kedua obat direkomendasikan.

Berdasarkan berat molekul yang relatif kecil (141 Da), volume distribusi yang kecil, dan ikatan protein plasma yang dapat diabaikan, pengeluaran etosuksimida yang signifikan dapat diprediksikan melalui hemodialisis. Data menunjukkan bahwa $\approx 50\%$ etosuksimida dikeluarkan selama berjalannya hemodialisis standar.¹³ Eliminasi etosuksimida yang signifikan juga diprediksikan melalui terapi penggantian ginjal yang kontinu [misalnya hemofiltrasi veno-vena secara kontinu (*continuous venovenous hemofiltration/CVVH*), Hemodialisis dari vena ke vena secara kontinu (*continuous venous to venous hemodialysis/CVVHD*)]. Hal ini berdasarkan pada parameter yang disebutkan sebelumnya (berat molekul, volume distribusi, ikatan protein) dan klirens luar tubuh/ekstrakorporeal yang diharapkan signifikan terhadap residu renal dan klirens non-renal pasien.¹⁴

WAKTU PARUH ($t_{1/2}$)

Waktu paruh eliminasi etosuksimida adalah ≈ 30 jam untuk anak-anak, dan ≈ 50 jam untuk orang dewasa. Karena variasi yang luas pada nilai klirens, waktu paruh dapat bernilai kurang dari setengah atau lebih besar dari dua kali nilai reratanya.^{6,7} Waktu paruh etosuksimida yang panjang menunjukkan bahwa regimen dosis sekali sehari tepat untuk diberikan; namun, pada beberapa kasus mengenai efek samping gastrointestinal, dibutuhkan pembagian dosis menjadi dua kali sehari.¹⁵

Waktu paruh etosuksimida yang panjang menyebabkan dipertimbangkannya pemberian dosis muatan. Namun, dosis muatan tidak dianjurkan pada situasi klinis. Sebagai alternatif, dosis awal etosuksimida harus ditingkatkan secara bertahap untuk mengurangi gangguan lambung.

WAKTU PENGAMBILAN SAMPEL

Waktu pengambilan sampel etosuksimida dalam interval dosis tidaklah penting karena waktu paruh eliminasinya yang panjang. Walaupun kadar palung dianjurkan demi tercapainya konsistensi, pencapaian konsentrasi palung tidak harus dianggap sangat penting jika hal ini sulit diperoleh. Dibutuhkan sekitar 4 hingga 7 hari agar konsentrasi etosuksimida mencapai keadaan tunak pada anak-anak. Bahkan waktu yang lebih lama akan dibutuhkan untuk orang dewasa. Untuk alasan ini, pemantauan awal terhadap kadar plasma dapat menyebabkan kebingungan mengenai konsentrasi keadaan tunak akhir dan hal ini harus dihindari.

PERTANYAAN #1. *C.A. adalah seorang anak laki-laki yang berusia 8 tahun dengan berat badan 25 kg, sedang mendapatkan 250 mg etosuksimida dua kali sehari untuk pengobatan kejang petit mal (absence seizure). Prediksikanlah konsentrasi plasma palung etosuksimida pada keadaan tunak.*

Untuk menghitung konsentrasi palung etosuksimida yang diharapkan, volume distribusi dan konstanta laju eliminasi yang diharapkan harus dihitung dan nilai yang tepat ditempatkan pada Persamaan 4.1 berikut ini:

$$C_{ss \text{ min}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V(1 - e^{-k\tau})} (e^{-k\tau}) \quad [\text{Pers. 4.1}]$$

Namun, pada kasus ini, sangatlah penting untuk mengenali bahwa perbedaan antara konsentrasi palung dan konsentrasi rerata adalah relatif kecil karena interval dosis 12 jam adalah pendek dibandingkan dengan waktu paruh yang diperkirakan ≈ 30 jam. Untuk alasan ini, konsentrasi plasma etosuksimida rerata dapat dihitung dengan menggunakan Persamaan 4.2 dan nilai klirens yang diestimasi bernilai 0,39 L/kg/hari atau 9,75 L/hari (0,39 L/kg/hari \times 25 kg).

$$\begin{aligned} C_{ss \text{ rerata}} &= \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{Cl} \quad [\text{Pers. 4.2}] \\ &= \frac{(1)(1)(250 \text{ mg}/0,5 \text{ hari})}{9,75 \text{ L/hari}} \\ &= 51,3 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Konsentrasi rerata yang bernilai ≈ 50 mg/L ini selanjutnya digunakan sebagai perkiraan konsentrasi palung yang diharapkan.

PERTANYAAN #2. Karena pengendalian kejang pada pasien C.A. buruk maka kadar etosuksimida dibutuhkan dan dilaporkan bernilai 35 mg/L. Bagaimanakah menginterpretasikan konsentrasi etosuksimida ini? Tindakan apakah yang tepat untuk dilakukan?

Konsentrasi etosuksimida yang terukur bernilai 35 mg/L berada di bawah kisaran terapeutik umum; oleh sebab itu, peningkatan konsentrasi plasma ke dalam kisaran terapeutik diasumsikan dapat menyebabkan pengendalian kejang yang lebih baik. Namun, sebelum penyesuaian dosis dilakukan, pasien C.A. atau keluarganya perlu diwawancarai dengan seksama untuk memastikan apakah konsentrasi etosuksimida yang rendah merupakan hasil dari metabolisme (klirens) yang meningkat atau akibat ketidakpatuhan pasien terhadap regimen yang diresepkan. Jika diketahui bahwa C.A. patuh, regimen dosis perlu disesuaikan.

Karena konsentrasi etosuksimida tidak boleh berubah banyak selama pemberian regimen dosis, konsentrasi plasma 35 mg/L dapat mewakili konsentrasi plasma rerata. Konsentrasi plasma keadaan tunak rerata sebanding dengan laju pemberian dosis; oleh sebab itu, perubahan dalam regimen pemeliharaan seharusnya menyebabkan perubahan yang sebanding pada konsentrasi plasma keadaan tunak. Sebagai contoh, jika dosis harian ditingkatkan dari 500 menjadi 700 mg, dengan menggunakan Persamaan 4.3, konsentrasi plasma harus meningkat sebesar 50% (yakni dari 35 menjadi ≈ 52 mg/L).

$$C_{ss} \text{ rerata (baru)} = [C_{ss} \text{ rerata (lama)}] \left[\frac{\text{Dosis Pemeliharaan baru}}{\text{Dosis Pemeliharaan lama}} \right] \quad [\text{Pers. 4.3}]$$

$$\begin{aligned} &= [35 \text{ mg/L}] \left[\frac{750 \text{ mg/hari}}{500 \text{ mg/hari}} \right] \\ &= [35 \text{ mg/L}] [1,5] \\ &= 52,5 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Pendekatan alternatif lainnya, yaitu menggunakan kadar keadaan tunak 35 mg/L untuk menghitung klirens etosuksimida nyata pasien C.A. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan regimen pemeliharaan 250 mg setiap 12 jam (250 mg/0,5 hari) dan Persamaan 4.4.

$$Cl = \frac{(S)(F)(\text{Dosis}/\tau)}{C_{ss} \text{ rerata}} \quad [\text{Pers. 4.4}]$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(1)(1)(250 \text{ mg}/0,5 \text{ hari})}{35 \text{ mg/L}} \\ &= 14,3 \text{ L/hari} \end{aligned}$$

Klirens bernilai 14,3 L/hari ini selanjutnya dapat digunakan dalam Persamaan 4.5 berikut untuk menghitung dosis yang akan diperlukan untuk mempertahankan semua kadar etosuksimida yang diinginkan pada keadaan tunak. Sebagai contoh, jika konsentrasi plasma rerata 50 mg/L dimasukkan ke dalam persamaan ini maka dosis pemeliharaan yang terhitung akan menjadi 715 mg/hari.

$$\text{Dosis Pemeliharaan} = \frac{(Cl)(C_{ss} \text{ rerata})(\tau)}{(S)(F)} \quad [\text{Pers. 4.5}]$$

$$\begin{aligned} &= \frac{(14,3 \text{ L/hari})(50 \text{ mg/L})(1 \text{ hari})}{(1)(1)} \\ &= 715 \text{ mg} \end{aligned}$$

Etosuksimida tersedia dalam kapsul 250 mg dan sirup 250 mg/5 mL; dosis yang tepat untuk diberikan adalah 250 mg setiap 8 jam atau 250 mg yang diberikan sekali sehari dan 500 mg yang diberikan 12 jam kemudian. Terapi dengan dosis sekali sehari tidak dianjurkan karena waktu paruh yang diestimasikan untuk pasien C.A. adalah \approx 20 jam, seperti yang ditunjukkan berikut ini dengan menggunakan Persamaan 4.6.

$$t_{1/2} = \frac{(0,693)(V)}{Cl} \quad [\text{Pers. 4.6}]$$

$$= \frac{(0,693)(0,7\text{L/kg})(25\text{ kg})}{14,3\text{L/hari}}$$

$$= \frac{(0,693)(17,5\text{L})}{14,3\text{L/hari}}$$

$$= 0,848\text{ hari}$$

atau

$$= 0,848\text{ hari (24 jam/hari)}$$

$$= 20,4\text{ jam}$$

PERTANYAAN #3. *K.V adalah seorang anak perempuan berusia 10 tahun dengan berat badan 27 kg, memiliki gagal ginjal kronik, dan baru saja didiagnosa kejang petit mal (absence seizure). Dia mendapatkan hemodialisis setiap 3 hari. Hitunglah regimen dosis untuk mencapai kadar rerata etosuksimida sebesar 60 mg/L.*

Sejumlah besar etosuksimida dikeluarkan melalui hemodialisis (hingga 50%).¹³ Oleh sebab itu, pasien ini membutuhkan dosis pemeliharaan harian dan dosis pengganti untuk diberikan setelah tiap sesi dialisis.

Klirens estimasi etosuksimida pasien K.V. dapat digunakan untuk menghitung dosis pemeliharaan.

$$Cl = 0,39\text{L/kg/hari} \times 27\text{ kg} = 10,5\text{L/hari}$$

Kini, dosis pemeliharaan harian dapat dihitung dengan menggunakan Persamaan 4.5.

$$\text{Dosis Pemeliharaan} = \frac{(Cl)(C_{ss\text{ rerata}})(\tau)}{(S)(F)}$$

$$= \frac{(10,5\text{L/hari})(60\text{ mg/L})(1\text{hari})}{(1)(1)}$$

$$= 630\text{ mg} \text{ atau } \approx 650\text{ mg}$$

Etosuksimida tersedia dalam bentuk sirup (250 mg/5 mL) dan dapat diberikan sebagai 325 mg/6,5 mL setiap 12 jam pada pasien ini.

Selanjutnya, dosis pengganti pascodialisis dapat dihitung berdasarkan pada fraksi obat yang hilang selama dialisis, yaitu sekitar 50% atau 0,5.¹³

Lihat juga Bagian I: Dialisis Obat: Permodelan Farmakokinetik – Hemodialisis Standar.

$$\text{Dosis Pengganti Pascadialisis} = (V)(C_{ss} \text{ rerata}) \left(\frac{\text{Fraksi obat yang hilang}}{\text{selama dialisis}} \right) \quad [\text{Pers. 4.7}]$$

$$\begin{aligned} &= (V)(C_{ss} \text{ rerata})(0,5) \\ &= (0,7 \text{ L/kg} \times 27 \text{ kg})(60 \text{ mg/L})(0,5) \\ &= (18,9)(60 \text{ mg/L})(0,5) \\ &= 567 \text{ mg} \quad \text{atau} \quad = 575 \text{ mg} \end{aligned}$$

Pada hari-hari dialisis, selain dosis pemeliharaan pasien K.V. sebesar 325 mg setiap 12 jam, dosis pengganti pascadialisis dapat diberikan sebesar 575 mg/11,5 mL. Dosis pengganti pascadialisis ini besar dan mungkin harus dibagi untuk mengurangi efek samping gastrointestinal. Hal ini juga berhubungan dengan konsentrasi etosuksimida yang dapat menurun hingga separuhnya selama dialisis. Alternatif lainnya adalah dengan pemberian dosis pradialisis untuk meningkatkan konsentrasi obat supaya menjaga kadar pascadialisis yang lebih tinggi dengan seketika. Hal ini penting pada pasien dengan pengendalian kejang yang buruk.

Mengingat akan masalah ini, sangatlah penting untuk memperoleh konsentrasi serum. Kadar dengan riwayat kontrol kejang pasien dapat digunakan sebagai pedoman dengan semua penyesuaian dosis yang dibutuhkan. Klirens pasien K.V. yang dihitung hanya merupakan suatu estimasi dan nilai klirens bervariasi di antara berbagai pasien. Selain itu, fraksi obat yang hilang selama dialisis merupakan suatu estimasi. Terdapat sejumlah batasan dan ketidakpastian yang berkaitan dengan perkiraan jumlah obat yang dikeluarkan melalui dialisis. Beberapa contohnya yaitu: data dalam pustaka berdasarkan pada sejumlah kecil pasien, dan variabilitas pada prosedur dialisis (yakni durasi proses berjalan, jenis membran yang digunakan, tipe peralatan dialisis).

PERTANYAAN #4. *Pasien K.V. masih mengalami 2 kali kejang per hari. Kadar pradialisis dan pascadialisis berturut-turut adalah 45 dan 32 mg/L. Hitunglah dosis pemeliharaan baru dan dosis pengganti pascadialisis agar diperoleh C_{ss} rerata sebesar 60 mg/L.*

Konsentrasi etosuksimida umumnya tidak banyak berfluktuasi selama interval dosis; tetapi pada kasus ini, sampel pradialisis lebih rendah daripada yang diharapkan dan kemungkinan tidak mewakili konsentrasi rerata etosuksimida dalam plasma. Jika dosis pengganti pascadialisis sebesar 575 mg dipertimbangkan untuk diharapkan dapat meningkatkan konsentrasi etosuksimida sebesar 30 mg/L ($575 \text{ mg}/0,7 \text{ L/kg} \times 27 \text{ kg}$), kemudian ketika ditambahkan pada konsentrasi pascadialisis yang bernilai 32 mg/L, konsentrasi setelah dosis pengganti pascadialisis menjadi 62 mg/L. Mengingat bahwa konsentrasi menurun dari 62 menjadi 45 mg/L selama 3 hari, hal ini menunjukkan bahwa klirens pasien lebih besar dari yang diperkirakan yaitu 10,5 L/hari. Selanjutnya, pengeluaran etosuksimida melalui dialisis tampaknya kurang dari 50% dari yang diperkirakan.

Untuk merevisi klirens pasien, dapat digunakan pendekatan keseimbangan massa untuk memperoleh klirens baru yang lebih spesifik [lihat Bagian I: Interpretasi Konsentrasi Plasma Obat: Revisi Klirens pada Keadaan Tak Tunak (Keseimbangan Massa)].

Dengan menggunakan persamaan keseimbangan massa:

$$Cl = \frac{(S)(F)(Dosis/\tau) - (C_2 - C_1)(V)}{C_{rerata}} \quad [\text{Pers. 4.8}]$$

dan nilai 1 untuk S dan F, laju pemberian dosis (Dosis/ τ) dengan rata-rata 541,7 mg/hari untuk lima dosis pemeliharaan sebesar 325 mg yang diberikan selama 3 hari [(5 × 325 mg)/3 hari = 541,7 mg/hari], C_2 sebagai konsentrasi pra-dialisis yang bernilai 45 mg/L, C_1 sebagai konsentrasi pascadialisis pascapemberian dosis yang bernilai 62 mg/L, V yang bernilai 18,9 L (27 kg × 0,7 L/kg), t sebagai waktu antara C_1 dan C_2 yang bernilai 3 hari, dan C_{rerata} yang bernilai 53,5 mg/L [($C_1 + C_2$)/2] maka klirens yang direvisi sebesar 12,1 L/hari dapat dihitung.

$$\begin{aligned} Cl &= \frac{(1)(1)(541,7 \text{ mg/hari}) - (45 \text{ mg/L} - 62 \text{ mg/L})(18,9 \text{ L})/3 \text{ hari}}{C_{rerata}} \\ &= \frac{(1)(1)(541,7 \text{ mg/hari}) - [-107,1 \text{ mg/hari}]}{53,5 \text{ mg/L}} \\ 12,1 \text{ L/hari} &= \frac{648,8 \text{ mg/hari}}{53,5 \text{ mg/L}} \end{aligned}$$

Sekarang dengan menggunakan klirens yang telah direvisi sebesar 12,1 L/hari dan Persamaan 4.5, dosis pemeliharaan baru untuk mencapai C_{ss} rerata yang bernilai 60 mg/L dapat dihitung.

$$\begin{aligned} \text{Dosis Pemeliharaan} &= \frac{(Cl)(C_{ss \text{ rerata}})(\tau)}{(S)(F)} \\ &= \frac{(12,1 \text{ L/hari})(60 \text{ mg/L})(0,5 \text{ hari})}{(1)(1)} \\ &= 363 \text{ mg setiap } 0,5 \text{ hari} \end{aligned}$$

Mengingat bahwa suspensi yang tersedia adalah 250 mg/5 mL, dosis 7,25 mL yang diberikan setiap 12 jam (0,5 hari) akan bernilai 362,5 mg, yakni estimasi yang mendekati nilai yang dihitung sebesar 363 mg. Pemberian dosis 7,5 mL (375 mg) setiap 12 jam juga merupakan dosis yang wajar.

Dari catatan, sampel pascadialisis seharusnya diperoleh setidaknya 60 menit setelah akhir dialisis untuk menghindari periode kesetimbangan ulang yang sesaat ketika obat dengan larutan lain bergerak di antara plasma dan kompartemen jaringan. Fraksi obat yang hilang selama dialisis dapat dihitung sebagai berikut:

$$\text{Fraksi Obat yang Hilang Selama Dialisis} = 1 - \left[\frac{\text{Konsentrasi Pascodialisis}}{\text{Konsentrasi Pradialisis}} \right] \quad [\text{Pers. 4.9}]$$

$$= 1 - \left[\frac{32 \text{ mg/L}}{45 \text{ mg/L}} \right]$$

$$= 0,3$$

Dosis pengganti pascodialisis yang baru kini dapat dihitung dengan menggunakan Persamaan 4.7.

$$\begin{aligned} \text{Dosis Pengganti} &= (V)(C_{ss} \text{ rerata}) \left(\text{Fraksi Obat yang Hilang} \right) \\ \text{Pascodialisis} & \quad \quad \quad \text{selama Dialisis} \\ &= (V)(C_{ss} \text{ rerata})(0,3) \\ &= (0,7 \text{ L/kg} \times 27 \text{ kg})(60 \text{ mg/L})(0,3) \\ &= (18,9 \text{ L})(60 \text{ mg/L})(0,3) \\ &= 340 \text{ mg} \quad \text{atau} = 350 \text{ mg} \end{aligned}$$

Dosis pengganti pascodialisis sebesar 350 mg/7 mL dapat diberikan sebagai tambahan terhadap dosis pemeliharaan yang baru supaya mempertahankan konsentrasi keadaan tunak rerata ethosuksimida sebesar $\approx 60 \text{ mg/L}$.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:168-175.
2. Browne TR, Dreifuss FE. Ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology*. 1975;25:515-524.
3. Sherwin AL, Robb JP. Ethosuximide: relation of plasma levels to clinical control. In: Woodbury DM, et al., eds. *Anti-Epileptic Drugs*. New York: Raven Press; 1972:443-448.
4. Sherwin AL, et al. Plasma ethosuximide levels: a new aid in the management of epilepsy. *Ann R Coll Surg Can*. 1971;4:48.
5. Johannessen SI. Antiepileptic drugs: pharmacokinetic and clinical aspects. *Ther Drug Monit*. 1981;2:17-37.
6. Buchanan RA, et al. Absorption and elimination of ethosuximide in children. *J Clin Pharmacol*. 1969;9:393-398.
7. Buchanan RA, et al. The absorption and excretion of ethosuximide. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1973;7:213-218.
8. Chang T, et al. Ethosuximide: absorption, distribution and excretion. In: Woodbury DM, et al., eds. *Anti-Epileptic Drugs*. New York: Raven Press; 1972:417-423.
9. Riva R, et al. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs: clinical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1996;31:470-493.
10. Mattson RH, et al. Valproic acid and ethosuximide interaction. *Ann Neurol*. 1980;7:583-584.

11. Battino D, et al. Ethosuximide plasma concentrations: influence of age and associated concomitant therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1982;7:176-180.
12. Bauer LA, et al. Ethosuximide kinetics: possible interaction with valproic acid. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;31:741-745.
13. Marbury TC, et al. Hemodialysis clearance of ethosuximide in patients with chronic renal failure. *Am J Hosp Pharm.* 1981;38:1757-1760.
14. Reetze-Bonorden P, et al. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy: pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 24:362-379.
15. Dooley JM, et al. Once-daily ethosuximide in the treatment of absence epilepsy. *Pediatr Neurol.* 1990;6:38-39.
16. Herkes GK. Antiepileptics—clinical applications. *Aust Prescr.* 1994;17:9-12.
17. Garnett WR, Anderson GD, Collins R.J. Antiepileptic drugs. In: Burton ME, Evans WE, Shaw LM, Schentag JJ, eds. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006:493-494.

IMUNOSUPRESAN: SIKLOSPORIN, TAKROLIMUS, DAN SIROLIMUS

David J. Qúan dan Michael E. Winter

Imunosupresi berperan penting dalam mencegah dan menangani penolakan alograf pada resipien transplantasi serta dalam pengobatan berbagai macam gangguan autoimun.

Kebanyakan obat imunosupresif memiliki indeks terapeutik sempit, yaitu kisaran konsentrasi antara subterapeutik dan toksik sempit. Selain itu, kebanyakan obat ini menunjukkan farmakokinetik yang bervariasi. Fluktuasi yang besar dapat terjadi pada kadar darah yang diamati di antara pasien-pasien yang mendapatkan dosis yang sama sesuai dengan berat badan masing-masing (variabilitas inter-pasien) dan pada salah satu pasien dari kelompok tadi yang mendapatkan dosis yang sama (variabilitas intrapasien). Kadar subterapeutik dan fluktuasi yang lebar pada kadar obat merupakan faktor risiko untuk terjadinya penolakan alograf dan penurunan keselamatan hidup graf (*graft*). Pengawasan obat terapeutik sangat penting dalam mengoptimalkan regimen obat imunosupresif pasien untuk meminimalkan risiko penolakan alograf dan efek merugikan yang berkaitan dengan dosis.

Terapi obat imunosupresif umumnya bersifat individual terhadap pasien dan dapat bersifat spesifik terhadap organ-organ yang ditransplan, waktu setelah transplan, indikasi untuk transplantasi, dan protokol imunosupresif pusat transplantasi tertentu. Walaupun tersedia berbagai macam obat imunosupresif, bab ini berfokus pada tiga obat yang secara rutin memerlukan pengawasan obat terapeutik pada keadaan transplantasi organ, yaitu siklosporin, takrolimus, dan sirolimus.

SIKLOSPORIN

Siklosporin merupakan peptida siklik yang digunakan dalam praktik klinis untuk mencegah penolakan alograf pada resipien transplantasi organ padat, mencegah penyakit graf versus induk pada resipien transplantasi sumsum tulang, dan untuk manajemen berbagai macam gangguan autoimun. Efek imunosupresif utama siklosporin adalah penghambatan terhadap produksi dan sekresi interleukin-2 (IL-2) dan faktor pertumbuhan sel lainnya dengan menghambat enzim kalsineurin. IL-2 berperan penting dalam proses penolakan dengan cara memberikan sinyal terhadap aktivasi dan proliferasi dari sel sitotoksik limfosit-T. Siklosporin digunakan untuk mencegah penolakan alograf akut, dan bukan untuk mengobati penolakannya. Siklosporin umumnya diberikan dalam kombinasi dengan kortiko-

steroid dan agen antiproliferasif seperti azatioprin atau mikofenolat mofetil sebagai bagian dari regimen immunosupresi.

Siklosporin tersedia dalam beberapa formulasi berbeda; pembaca dapat melihat Tabel 5.1 untuk mengetahui berbagai formulasi obat immunosupresif. Formulasi asli dari siklosporin, yaitu Sandimmune, diformulasi dalam minyak zaitun. Absorpsi dari formulasi berbasis minyak tergantung pada cairan empedu untuk emulsifikasi. Drainase saluran empedu eksternal, kolestasis, atau diare dapat mengurangi jumlah cairan empedu untuk emulsifikasi dan merusak absorpsi siklosporin. Selain absorpsi siklosporin yang buruk dan tidak menentu, terdapat variabilitas yang besar pada farmakokinetik inter dan intrapasien. Formulasi yang baru, Neoral, suatu mikroemulsi siklosporin, dan sediaan bioekivalen lainnya (siklosporin termodifikasi=*cyclosporine modified*) dapat untuk diabsorpsi tanpa adanya cairan empedu. Formulasi yang baru secara kolektif dinyatakan sebagai siklosporin termodifikasi, dan formulasi Sandimmune sebagai siklosporin. Jika dibandingkan dengan formulasi siklosporin, formulasi siklosporin termodifikasi diabsorpsi lebih cepat (t_{maks} yang lebih pendek) hingga kisaran yang lebih luas (luas area di bawah kurva konsentrasi-waktu yang lebih besar dan C_{maks} yang lebih tinggi), dan lebih konsisten (variabilitas inter dan intrapasien yang menurun).¹ Gambar 5.1 membandingkan kurva khas konsentrasi-waktu dari siklosporin dan siklosporin termodifikasi setelah dosis oral diberikan. Karena siklosporin dan siklosporin termodifikasi diabsorpsi berbeda, mereka tidak dianggap sebagai formulasi bioekivalen dan tidak boleh digunakan secara bergantian. Dengan adanya limitasi farmakokinetika, formulasi siklosporin orisinil tidak umum untuk digunakan. Pasien dapat diberikan obat merk Sandimmune jika mereka memperoleh regimen yang stabil dan ingin melanjutkan penggunaan formulasi tersebut. Kebanyakan pasien yang diberikan regimen siklosporin sebagai immunosupresan dimulai dengan formulasi siklosporin termodifikasi.

PARAMETER UTAMA: Siklosporin

Konsentrasi Terapeutik	Lihat Tabel 5.2
F^b	30% (kisaran: 8-60%)
V^c	4-5 L/kg
Cl^d	5-10 mL/kg/menit
$t_{1/2}$	6-12 jam
fu^e (fraksi tidak terikat dalam plasma)	< 0,1%

^a Dengan kisaran terapeutik, parameter farmakokinetika akan bervariasi tergantung pada cairan biologis dan prosedur pengujian yang digunakan.

^b Bioavailabilitas dapat bervariasi secara inter dan intraindividu.

^c Siklosporin didistribusi ke dalam kompartemen ganda; akan tetapi, toksisitasnya tidak diketahui berkaitan dengan konsentrasi obat pada fase distribusi.

^d Klirens terutama melalui metabolisme hepatic.

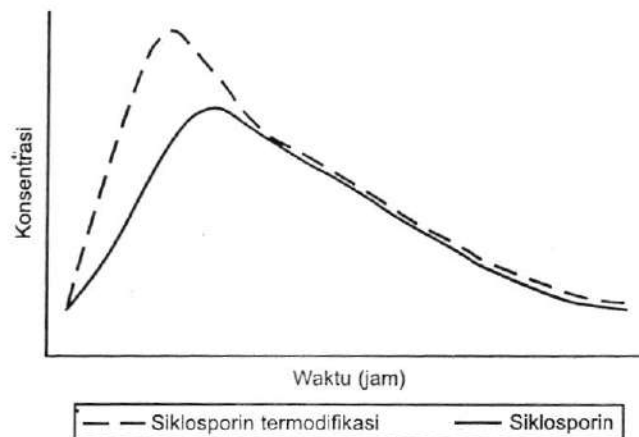
^e Siklosporin secara luas terikat pada banyak elemen darah dan dalam plasma secara luas terikat pada lipoprotein.

TABEL 5.1 Formulasi Obat Imunosupresif

Obat	Formulasi
Siklosporin Sandimmune	25 dan 100 mg kapsul 100 mg/mL larutan oral 50 mg/5 mL ampul untuk infusi intravena
Siklosporin termodifikasi Neoral, Gengraf dan yang lainnya	25 dan 100 mg kapsul 100 mg/mL larutan oral
Takrolimus Prograf	0,5, 1, dan 5 mg kapsul 5 mg/mL ampul untuk infusi intravena
Sirolimus Rapamune	1 dan 2 mg tablet 1 mg/mL larutan oral

Dosis awal yang khas dari siklosporin atau siklosporin termodifikasi untuk mencegah penolakan alograf adalah sekitar 5 hingga 10 mg/kg/hari yang diberikan sebagai dosis terbagi dua kali sehari (misalnya 2,5 hingga 5 mg/kg diberikan setiap 12 jam). Konsentrasi target paling rendah siklosporin dalam plasma akan bervariasi tergantung pada organ yang ditransplantasi, waktu setelah transplantasi, dan protokol imunosupresi pusat transplantasi tertentu. Untuk pengobatan artritis reumatoid atau psoriasis, dosis awal yang diberikan adalah 2,5 mg/kg/hari dalam dosis terbagi dua kali sehari.

Siklosporin dan siklosporin termodifikasi tersedia dalam formulasi larutan oral untuk mereka yang tidak mampu menelan kapsul. Semprit/*syringe* oral yang terisi dengan larutan siklosporin harus digunakan untuk mengukur dosis. Larutan siklosporin termodifikasi harus dilarutkan dengan sari buah jeruk atau apel dalam



Gambar 5.1 Kurva khas konsentrasi-waktu dari siklosporin dan siklosporin termodifikasi setelah pemberian dosis oral.

wadah kaca, diaduk, dan diminum segera. Wadah harus dibilas dengan larutan dan diminum lagi untuk memastikan masuknya seluruh dosis obat. Jus *grapefruit* harus dihindari karena dapat menghambat metabolisme siklosporin.²

Sediaan siklosporin memiliki indeks terapeutik yang sempit. Kisaran konsentrasi antara kadar subterapeutik, yakni saat pasien berada dalam risiko terhadap penolakan akut, dan kadar toksik, yakni ketika pasien memiliki risiko terjadinya efek obat yang merugikan, berjarak sempit. Pemantauan obat terapeutik secara rutin sangat penting untuk mempertahankan kadar siklosporin dalam kisaran konsentrasi darah target sehingga memaksimalkan efek immunosupresan dan meminimalkan efek merugikan yang berkaitan dengan dosis.

Konsentrasi Terapeutik dan Konsentrasi Toksik (Darah)

Siklosporin adalah senyawa larut lemak yang 20% nya terikat pada leukosit dan 40% terikat pada eritrosit; 40% tetap berada di dalam fraksi plasma darah, terikat kuat pada lipoprotein, yang merupakan fraksi kecil dari protein plasma.^{3,4} Siklosporin yang terikat pada elemen darah yang berbeda ini dipengaruhi suhu. Oleh sebab itu uji yang dilakukan pada sampel selain darah lengkap (*whole blood*) harus dilakukan pada suhu 37°C. Jika tidak, kisaran terapeutik perlu dikoreksi suhunya terhadap perubahan pada ikatan protein. Untuk alasan ini, darah lengkap merupakan matriks yang dipilih untuk pengukuran.⁵ Walaupun siklosporin tersedia dalam beberapa formulasi yang berbeda, dengan karakteristik absorpsi yang berbeda pula, tetapi senyawa induknya, yaitu siklosporin, yang diukur dalam darah.

Seperti yang dapat dilihat dalam Tabel 5.2, uji nonspesifik tidak hanya mengukur siklosporin saja tetapi juga metabolitnya. Imunoesai polarisasi fluoresen poliklonal dan monoklonal (*Polyclonal and monoclonal fluorescence polarization immunoassays*) paling umum digunakan dalam praktik klinis. Karena uji

TABEL 5.2 Metode Pengujian dan Kisaran Terapeutik Siklosporin

Pengujian	Serum/Plasma* (mcg/L atau ng/mL)	Darah Lengkap* (mcg/L atau ng/mL)
Monoklonal		
Radioimunoasai (RIA)	50-125	150-400
Imunoasai polarisasi fluoresen (<i>Fluorescence polarization Immunoassay, FPIA</i>)		
Poliklonal	150-400	200-800
Monoklonal	50-125	150-400
Kromatografi cair kinerja tinggi/KCKT (<i>High-performance liquid chromatography/HPLC</i>)	50-125	150-400

*Kisaran terapeutik bervariasi dan tergantung pada interval dosis (τ), waktu pengambilan sampel, teknik uji, dan suhu.

poliklonal juga mendeteksi metabolit siklosporin, kisaran terapeutik jauh lebih tinggi dari kisaran yang diperoleh menggunakan metode monoklonal yang lebih spesifik. Sebagai kaidah umum, hasil uji kromatografi cair kinerja tinggi/KCKT (*High-performance liquid Chromatography/HPLC*) memiliki kisaran yang sama seperti metode monoklonal. Walaupun membutuhkan dukungan teknis yang lebih, banyak institusi memilih metode KCKT karena lebih murah daripada uji monoklonal, dan lebih mudah untuk mengetahui adanya gangguan dalam pengujian dan mendeteksi metabolit. Jadi jelas bahwa para klinisi harus memerhatikan metode uji dan cairan biologi yang digunakan pada institusi mereka untuk memastikan interpretasi yang tepat dari konsentrasi siklosporin. Kurangnya suatu metode uji tunggal yang standar dapat menyebabkan kesulitan dalam memperoleh kisaran terapeutik. Ketika konsentrasi dalam darah lengkap diukur, kebanyakan klinisi memperoleh kadar palung sebesar 150 hingga 400 mcg/L (ng/mL) sebagai kisaran target ketika penolakan alograf dan efek sampingnya minimal. Namun, kisaran ini dapat berbeda tergantung pada tipe transplantasi, waktu setelah transplantasi, dan penggunaan obat immunosupresif lainnya secara bersamaan.

Tujuan pemantauan konsentrasi siklosporin adalah untuk memaksimalkan rasio manfaat dibanding risiko agar pasien memiliki kesempatan optimal dalam mencapai hasil terapeutik yang positif dengan toksisitas minimal. Jadi, pasien dengan risiko kecil (misalnya resipien dari graf identikal-HLA atau pasien yang mendapatkan terapi immunosupresif lain secara bersamaan) dapat dikontrol dengan konsentrasi siklosporin yang lebih rendah daripada konsentrasinya. Sebaliknya, kelompok dengan risiko tinggi (termasuk orang dengan graf HLA-pasangan yang buruk) mungkin membutuhkan konsentrasi siklosporin yang lebih tinggi untuk mencegah penolakan alograf.

Efek Merugikan

Efek merugikan yang paling umum berkaitan dengan siklosporin adalah disfungsi ginjal, yang umumnya meningkat ketika dosis diturunkan atau obat dihentikan. Walaupun mekanisme nefrotoksitas masih belum jelas, hal ini dapat berkaitan dengan vasokonstriksi ginjal yang diinduksi oleh siklosporin. Karena gagal ginjal takterbalikkan muncul pada beberapa pasien, dosis dan konsentrasi target siklosporin umumnya diturunkan pada pasien yang menunjukkan tanda awal nefrotoksitas. Efek merugikan lainnya yang berkaitan dengan obat meliputi neurotoksisitas (sakit kepala, tremor, parestesia, kejang), dan hipertensi.⁶ Beberapa efek merugikan lainnya yang berkaitan dengan siklosporin meliputi hirsutisma, hiperplasia gingivalis, mual, infeksi oportunistik, dan tumor.

Bioavailabilitas (F)

Siklosporin merupakan senyawa yang sangat lipofilik dengan bioavailabilitas yang terbatas dan sangat bervariasi. Siklosporin mengalami metabolisme prasistemik melalui sitokrom P450 usus atau lebih spesifiknya CYP 3A4. Selain itu, siklosporin adalah substrat untuk P-glikoprotein yang merupakan pompa efluks (pengalir) obat. Faktor-faktor ini berperan dalam absorpsi yang tidak lengkap dan bervariasi.

Bioavailabilitas yang rendah atau bervariasi merupakan faktor risiko terhadap penolakan alograf.^{7,8} Bioavailabilitas formulasi berbasis minyak yakni Sandimmune adalah 30%. Konsentrasi puncak terjadi dalam waktu 4 hingga 6 jam untuk formulasi siklosporin dan 1 hingga 2 jam untuk dosis oral formulasi siklosporin termodifikasi. Transit gastrointestinal yang cepat dapat pula menurunkan bioavailabilitas dan harus diperhatikan pada pasien dengan diare yang mendapatkan siklosporin oral.⁹ Salah satu permasalahan yang unik bagi resipien transplantasi hati selama periode segera setelah operasi adalah tidak cukupnya jumlah garam empedu yang penting untuk absorpsi siklosporin yang memadai karena terjadinya kolestasis atau drainase saluran empedu eksternal. Masalah ini dapat diatasi dengan pemberian dengan obat intravena atau memacu kembali empedu dengan dosis siklosporin untuk meningkatkan kelarutan dan absorpsinya.¹⁰ Bioavailabilitas siklosporin termodifikasi adalah sekitar 30%, tetapi siklosporin mungkin diabsorpsi lebih konsisten daripada produk aslinya. Selain itu, formulasi siklosporin termodifikasi tidak membutuhkan cairan empedu untuk emulsifikasi dan diabsorpsi dalam pola yang sama, bahkan dalam lingkungan drainase saluran empedu eksternal.¹¹

Volume Distribusi (V)

Volume distribusi siklosporin sekitar 4 hingga 5 L/kg. Nilai V yang relatif besar ini konsisten dengan pengamatan bahwa siklosporin sangat terikat dengan plasma dan elemen darah dengan porsi yang tidak terikat di dalam plasma kurang dari 10%, dan kemungkinan besar terikat secara luas pada jaringan di luar ruang vaskular.¹²⁻¹⁴ Beberapa variabilitas dari V yang dilaporkan dapat menambahkan fakta bahwa siklosporin menampilkan permodelan kompartemen dua dengan alfa atau fase distribusi yang besar.¹² Metode pengujian dan tipe cairan biologi yang diujikan akan memengaruhi konsentrasi yang diukur dan oleh sebab itu, juga akan memengaruhi parameter farmakokinetik. Adanya ketidakpastian yang mengelilingi volume distribusi siklosporin tidak memengaruhi manfaat klinisnya pada derajat yang tinggi karena dosis muatan jarang diberikan (lihat Aplikasi Klinis dari Farmakokinetika Siklosporin).

Klirens (Cl)

Siklosporin mengalami metabolisme luas melalui CYP 3A4 di dalam hati dan usus untuk memperbanyak metabolit. Metabolit ini umumnya dianggap kurang aktif daripada senyawa induknya. Klirens darah lengkap dari siklosporin sekitar 5 hingga 10 mL/kg/menit pada pasien dewasa yang menunjukkan bahwa kemungkinan obat dengan rasio ekstraksi yang rendah. Dengan kata lain, eliminasinya dipengaruhi terutama oleh konsentrasi siklosporin yang tidak terikat (bebas).^{14,15} Nilai klirens ini berdasarkan pada determinasi darah lengkap dan nilainya lebih rendah daripada nilai yang akan diestimasi menggunakan data konsentrasi serum atau plasma pada suhu ruangan, atau data yang diperoleh dari metode pengujian yang nonspesifik. Terdapat sejumlah obat yang dilaporkan memengaruhi metabolisme dan klirens siklosporin (Tabel 5.3).

TABEL 5.3 Interaksi Obat Lain dengan Obat Imunosupresif

Obat yang menghambat sitokrom P450 (CP3A4) dan P-glikoprotein* (dan dapat meningkatkan konsentrasi siklosporin/sirolimus/takrolimus)	
<i>Penghambat Kanal Kalsium</i>	<i>Agen AntiJamur</i>
Diltiazem	Flukonazol
Nikardipin	Itrakonazol
Verapamil	Ketokonazol
<i>Antibiotika</i>	Posakonazol
Klaritromisin	Vorikonazol
Eritromisin	<i>Lain-lain</i>
<i>Inhibitor protease HIV</i>	Bromokriptin
Indinavir	Simetidin
Ritonavir	Danazol
<i>Agen Prokinetik Gastrointestinal</i>	Etinil estradiol
Cisaprida	Jus Grapefruit
Metoklopramida	Metilprednisolon
	Nefazodon
Obat yang menginduksi sitokrom P450 (CYP3A4) dan P-glikoprotein* (dan menurunkan konsentrasi siklosporin/sirolimus/takrolimus)	
<i>Antibiotika</i>	<i>Antikonvulsan</i>
Kaspofungin	Karbamazepin
Nafsilin	Fenobarbital
Rifabutin	Fenitoin
Rifampin	Primidon
<i>Lain-Lain</i>	
St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	

*Hanya merupakan catatan sebagian obat yang dapat berinteraksi dengan siklosporin, sirolimus, atau takrolimus.

Waktu Paruh (t½)

Waktu paruh rerata yang dihitung dari nilai yang ditunjukkan pada bagian terdahulu dan Persamaan 5.1 akan memberikan nilai sekitar 7 jam.

$$\begin{aligned}
 T_{1/2} &= \frac{(0,693)(V)}{Cl} && \text{[Pers. 5.1]} \\
 &= \frac{(0,693)(4,5L/kg)}{(7,5 mL/kg/menit) \left(\frac{60 \text{ menit/jam}}{1000 \text{ mL/L}} \right)} \\
 &= 6,93 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

Namun, waktu paruh ini bervariasi karena adanya ketidakpastian yang berkaitan dengan estimasi volume distribusi dan klirens siklosporin. Kompartemen ganda dari siklosporin dapat juga memberikan hasil waktu paruh terminal di bawah estimasi dan berkaitan dengan parameter farmakokinetik. Nilai waktu paruh yang paling umum dilaporkan untuk siklosporin berada pada kisaran 6 hingga 12 jam.

Waktu Pengambilan Sampel

Walaupun terdapat banyak cara untuk memantau terapi siklosporin, metode yang paling banyak digunakan adalah dengan mengambil sampel konsentrasi terendah/palung (sesaat sebelum dosis diberikan). Namun, pendekatan ini tidak selalu berkorelasi baik dengan hasil klinis. Pajanan siklosporin yang ditunjukkan pada luas area di bawah kurva konsentrasi-waktu (AUC_{0-12}) merupakan metode yang lebih sensitif dalam memprediksi hasil klinis. Untuk menentukan AUC_{0-12} , banyak sampel darah perlu untuk diambil selama interval dosis 12 jam. Biaya tambahan dan ketidaknyamanan dari pengambilan banyak sampel darah membatasi penggunaan metode AUC_{0-12} secara luas. Terdapat korelasi yang buruk antara kadar palung dan AUC formulasi siklosporin. Formulasi siklosporin termodifikasi menunjukkan korelasi yang lebih kuat antara kadar palung dan AUC .¹⁶ Pengembangan prediksi dari pajanan siklosporin menjadikan kadar palung lebih diandalkan dalam pemantauan terapeutik obat pada lingkungan klinis. Algoritma AUC yang disingkat (atau pengambilan sampel yang jarang) menggunakan sejumlah terbatas titik pengambilan sampel untuk mengestimasi AUC . Kebanyakan variasi dalam absorpsi terjadi dalam waktu 4 jam pertama setelah pemberian siklosporin termodifikasi. AUC_{0-4} merupakan prediktor yang sangat sensitif untuk penolakan akut.¹⁷ Konsentrasi siklosporin 2 jam setelah pemberian Neoral (C_2) merupakan penanda sampel tunggal yang paling akurat untuk AUC_{0-4} .¹⁸ Terdapat jarak 15 menit sebelum dan setelah periode titik 2 jam, yakni selama sampel C_2 dapat diambil agar tetap berada di dalam margin kesalahan yang dapat diterima. Waktu yang tepat dari pengambilan sampel menentukan bahwa metode pemantauan perlu dilakukan dalam lingkungan yang terkendali, seperti di rumah sakit atau klinik. Walaupun bukan merupakan prediktor yang paling sensitif terhadap hasil, konsentrasi terendah/palung masih merupakan metode yang paling umum digunakan dalam memantau terapi siklosporin.

Aplikasi Klinis dari Farmakokinetika Siklosporin

Program komputer yang kompleks atau pendekatan yang relatif langsung/mudah dapat digunakan untuk mengevaluasi parameter farmakokinetika pasien; akan tetapi, pada kebanyakan kasus hasil klinis yang diperoleh secara esensial tetap sama. Ketika konsentrasi siklosporin rendah, dosis yang diberikan ditingkatkan; ketika konsentrasinya tinggi, dosis yang diberikan diturunkan. Jika konsentrasi siklosporin rendah, sangatlah tepat untuk mengevaluasi kepatuhan pasien terhadap regimen yang diresepkan dan menentukan apakah terdapat obat lain yang ditambahkan yang dapat merubah absorpsi dan metabolisme siklosporin. Apabila tidak terdapat pemecahan yang mudah terhadap masalah yang muncul, keba-

nyakan klinisi akan meningkatkan dosis hingga sedang, dengan mengenali bahwa perubahan dalam konsentrasi harus secara tepat sebanding dengan perubahan dosis pemeliharaan. Jika konsentrasi siklosporin tinggi, sangatlah penting untuk terlebih dahulu menentukan apakah sampel diperoleh pada waktu yang tepat. Selain itu, kepatuhan pasien perlu dinilai dan juga interaksi obat-obat yang dapat menyebabkan peningkatan pada konsentrasi siklosporin. Apabila sampel yang diambil valid, para klinisi akan memilih dosis yang tepat dan memulai kembali dengan pemberian dosis pemeliharaan yang lebih rendah secara proporsional, atau dengan sekedar menurunkan dosis agar konsentrasi siklosporin berada pada kisaran yang diinginkan. Kadang-kadang pasien memiliki konsentrasi siklosporin tinggi atau rendah yang terisolasi dan tidak dapat ditemukan penjelasan yang logis untuk situasi ini. Pasien harus dinilai untuk menentukan apakah mereka secara klinis stabil, dan kemudian klinisi perlu memeriksa kembali konsentrasi siklosporin dengan segera.

PERTANYAAN #1. *R.I. adalah seorang wanita berusia 39 tahun dengan berat badan 51 kg. Ia menerima transplantasi ginjal dari orang lain 1 tahun yang lalu. Setelah transplantasi, kreatinin serum stabil pada kisaran 1,4 hingga 1,7 mg/dL. Ia telah mendapatkan siklosporin termodifikasi secara oral, 125 mg dua kali sehari selama 6 bulan yang lalu. Konsentrasi siklosporinnya bernilai 85 hingga 110 mcg/dL (uji KCKT darah lengkap). Kunjungan klinik terakhir adalah 3 minggu yang lalu. Ia mendapatkan obat immunosupresif lainnya seperti prednison 10 mg/hari dan mikofenolat mofetil 1000 mg dua kali sehari. Kemarin Ia kembali ke klinik dengan keluhan kelelahan yang meningkat dari kunjungannya terakhir. Kultur darah dan urin diambil, dan ia masuk ke rumah sakit dengan kadar kreatinin serum sebesar 2,8 mg/dL. Bagaimanakah penyesuaian dosis pasien R.I. dengan obat siklosporin termodifikasi untuk meningkatkan konsentrasi siklosporin hingga sekitar 200 mcg/L?*

Pertama, sangatlah penting untuk menentukan apakah peningkatan kreatinin serum disebabkan oleh penolakan graf atau keracunan siklosporin. Jika peningkatan kreatinin serum dianggap sebagai tanda penolakan alograf, pasien kemungkinan akan menerima terapi immunosupresan akut tambahan termasuk metilprednisolon dan antitimosit globulin (ATG) atau muromonab-CD3 (OKT3). Biopsi ginjal biasanya akan diambil untuk mengetahui diagnosa definitif dari penolakan alograf. Dengan menggunakan pendekatan nomor tiga seperti yang ditunjukkan pada Bagian I: Interpretasi Konsentrasi Obat dalam Plasma: Memilih Model untuk Merevisi atau Mengestimasi Klirens Pasien pada Keadaan Tunak, parameter farmakokinetika yang telah direvisi dapat dihitung.

Pertama kita akan memulai dengan mengestimasi konstanta laju eliminasi.

$$K_{Revisi} = \frac{\ln \left(\frac{C_{ss\ min} + \frac{(S)(F)(Dosis)}{V}}{C_{ss\ min}} \right)}{\tau} \quad \text{[Pers. 5.2]}$$

Konsentrasi rerata siklosporin yang bernilai sebesar 100 mcg/L dapat digunakan sebagai $C_{ss \text{ min}}$, F bernilai 0,3, dan dosis akan ditunjukkan sebesar 125.000 mcg. Nilai V harus diestimasi (4,5 L/kg), dan τ bernilai 12 jam. Dengan menggunakan nilai ini, konstanta laju eliminasi revisi bernilai sekitar 0,0807 jam.²¹

$$= \frac{\ln \left(\frac{100 \text{ mcg/L} + \frac{(1)(0,3)(125.000 \text{ mcg})}{(4,5 \text{ L/kg})(51 \text{ kg})}}{100 \text{ mcg/L}} \right)}{12 \text{ jam}}$$

$$= \frac{\ln \left(\frac{263,4 \text{ mcg/L}}{100 \text{ mcg/L}} \right)}{12}$$

$$= 0,0807 \text{ jam}^{-1}$$

Nilai K_{Revisi} ini akan sesuai dengan klirens yang bernilai 18,5 L/jam:

$$Cl = (K_{\text{Revisi}})(V) \quad [\text{Pers. 5.3}]$$

$$= (0,0807 \text{ jam}^{-1})(4,5 \text{ L/kg})(51 \text{ kg})$$

$$= (0,0807 \text{ jam}^{-1})(229,5 \text{ L})$$

$$= 18,5 \text{ L/jam}$$

dan waktu paruh bernilai sekitar 8 atau 9 jam.

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} \quad [\text{Pers. 5.4}]$$

$$= \frac{0,693}{0,0807 \text{ jam}^{-1}}$$

$$= 8,6 \text{ jam}$$

Dengan menggunakan parameter farmakokinetik revisi, dosis baru dapat dihitung dengan menyusun ulang Persaman 5.5 untuk memecahkan permasalahan dosis.

$$C_{ss \text{ min}} = \frac{(S)(F)(\text{Dosis})}{V(1 - e^{-k\tau})} (e^{-k\tau}) \quad [\text{Pers. 5.5}]$$

$$\text{Dosis} = \frac{(C_{ss \text{ min}})(V)(1 - e^{-k\tau})}{(S)(F)(e^{-k\tau})} \quad [\text{Pers. 5.6}]$$

Dengan melakukan substitusi yang tepat untuk C_{ss} min, V , S , F , K , dan τ , dosis sekitar 250 mg dapat diperoleh.

$$\begin{aligned} &= \frac{(200 \text{ mcg/L})(4,5 \text{ L/kg})(51 \text{ kg})(1 - e^{-0,0807/(12)})}{(1)(0,3)(e^{-0,0807/(12)})} \\ &= \frac{(200 \text{ mcg/L})(229,5 \text{ L})(1 - 0,38)}{(1)(0,3)(0,38)} \\ &= 249,631 \text{ mcg atau } \approx 250 \text{ mg yang diberikan setiap 12 jam} \end{aligned}$$

Perlu diperhatikan bahwa penyesuaian dosis menjadi 250 mg setiap 12 jam merupakan dua kali dari dosis awalnya, yaitu 125 mg setiap 12 jam dan seharusnya menyebabkan perubahan yang sebanding terhadap konsentrasi palung pada keadaan tunak. Metode yang menggunakan perubahan yang diinginkan dalam konsentrasi plasma karena memiliki perubahan rasio yang sama untuk dosis pemeliharaan dapat berguna asalkan interval dosis tidak berubah. Karena interval dosisnya tetap sama, metode ini paling umum untuk digunakan dalam penyesuaian dosis siklosporin. Kebanyakan klinisi tidak menghitung nilai konstanta laju eliminasi atau nilai klirens yang berkaitan dengan konsentrasi palung siklosporin pada keadaan tunak. Mereka hanya membuat perubahan yang proporsional atau yang masuk akal secara klinis.

PERTANYAN #2. *Pasien E.R. adalah seorang pria berusia 48 tahun dengan berat badan 59 kg. Satu setengah tahun yang lalu ia mendapatkan transplantasi ginjal dari kerabatnya yang masih hidup. Sekarang ia mendapatkan Sandimmune 300 mg secara oral dalam bentuk larutan yang diberikan dua kali sehari, dan sebagai tambahan, ia mendapatkan obat prednison 5 mg/hari dan azatioprin 75 mg/hari. Nilai kreatinin serum pasien E.R. adalah 2,1 mg/dL dan konsentrasi palung siklosporin pada keadaan tunak adalah 590 mcg/L. Dokter berpendapat bahwa kemungkinan penolakan sangat kecil dan yakin bahwa peningkatan kreatinin serum ini disebabkan oleh keracunan siklosporin. Pertanyaan apa saja yang akan diajukan kepada pasien E.R. dan bagaimanakah cara melakukan penyesuaian regimen siklosporin agar dapat diperoleh konsentrasi siklosporin pada keadaan tunak yang baru sebesar 200 mcg/L?*

Pertama, pastikan bahwa pasien E.R. mengonsumsi Sandimmune 300 mg dua kali sehari seperti yang diresepkan dan menentukan apakah ada obat baru yang ditambahkan pada regimennya atau apakah pasien mengonsumsi *grapefruit* atau jusnya. Selain itu, memastikan kembali mengenai waktu pengambilan sampel yang berkaitan dengan waktu minum dosis obat terakhir pasien untuk memastikan bahwa kadar yang diperoleh kenyataannya merupakan konsentrasi palung dan bukan konsentrasi puncak. Jika tidak diperoleh alasan yang tepat terhadap penyebab peningkatan kadar siklosporin, gunakan setidaknya satu dosis siklosporin dan kemudian pasien E.R. harus memulai kembali regimen dosis yang baru. Dosis yang menurun seharusnya hampir sama dengan penurunan yang proporsional pada konsentrasi siklosporin yang dikehendaki:

$$\text{Dosis yang diinginkan} = \frac{C_{ss} \text{ yang diinginkan}}{C_{ss} \text{ sekarang}} \times \text{dosis sekarang} \quad [\text{Pers. 5.7}]$$

Dengan menggunakan konsentrasi siklosporin pada keadaan tunak yang sekarang 200 mcg/L, dosis siklosporin yang baru sekitar 100 mg.

$$\begin{aligned} \text{Dosis yang diinginkan} &= \frac{200 \text{ mcg/L}}{300 \text{ mcg/L}} \times 300 \text{ mg} \\ &= 0,339 \times 300 \text{ mg} \\ &= 101,7 \text{ mg atau } \approx 100 \text{ mg} \end{aligned}$$

Dosis baru ini memperkirakan bahwa bioavailabilitas tetap sama dan obat akan diberikan pada interval waktu yang sama, yaitu 12 jam. Belum jelas mengapa E.R. membutuhkan dosis yang lebih rendah daripada dosis rerata siklosporin (200 mg/hari atau $\approx 3,4$ mg/kg/hari). Pasien mungkin mengabsorpsi lebih dari 30% (lebih dari biasanya) karena metabolisme hepatiknya rendah tidak wajar, atau pasien mungkin dipengaruhi oleh kombinasi kedua faktor tersebut.

PERTANYAAN #3. *M.J. adalah seorang pasien transplan hati dengan berat badan 78 kg yang mendapatkan dosis siklosporin 200 mg/hari sebagai infusi IV kontinu. Saat ini, uji fungsi hepatic pasien tampak stabil, dan selama 3 hari yang lalu pasien secara klinis meningkat kondisinya dengan konsentrasi siklosporin pada keadaan tunak sekitar 220 mcg/L. Berapakah dosis oral siklosporin yang tepat untuk pasien M.J.?*

Karena bioavailabilitas lazim siklosporin sekitar 30%, kebanyakan klinisi memberikan dosis oral tiga kali dosis parenteral. Pada kasus ini, diperoleh sekitar 600 mg/hari, atau 300 mg setiap 12 jam. Beberapa klinisi memilih untuk membagi dosis untuk mengurangi volume cairan siklosporin atau jumlah kapsul per dosis. Dengan pembagian dosis harian, konsentrasi keadaan tunak rerata harus tetap terjaga, tetapi dapat meningkatkan konsentrasi palung dan menurunkan konsentrasi puncak. Hal ini terjadi karena ketika obat dengan laju yang sama diberikan dalam dosis yang lebih kecil dan lebih sering, model infusi konstan lebih mudah didekati, serta konsentrasi puncak dan palung bergerak menuju keadaan tunak rata-rata (lihat Bagian I: Interpretasi Konsentrasi Plasma Obat: Revisi Parameter Farmakokinetika: Klirens, Gambar 31). Selain itu, perhitungan farmakokinetik dapat dilakukan; akan tetapi, hasilnya secara esensial akan sama dengan penyesuaian dosis yang memiliki proporsi dengan perubahan yang dikehendaki dalam konsentrasi plasma keadaan tunak.

Pada kasus ini, kita memiliki faktor tambahan dalam perubahan rute dan oleh sebab itu, bioavailabilitas perlu untuk dipertimbangkan:

$$\text{Dosis Baru} = \frac{\text{Css yang diinginkan}}{\text{Css sekarang}} \times \frac{F \text{ sekarang}}{F \text{ dosis baru}} \times \text{Dosis sekarang} \quad [\text{Pers. 5.8}]$$

Dengan mengasumsikan konsentrasi siklosporin yang dilaporkan bernilai 220 mcg/L dapat diterima, dosis baru akan bernilai sebesar 600 mg/hari.

$$\begin{aligned} &= \frac{220 \text{ mcg/L}}{220 \text{ mcg/L}} \times \frac{1,0}{0,3} \times 200 \text{ mg} \\ &= 1 \times 3,33 \times 200 \text{ mg} \\ &= 666 \text{ mg} = 600 \text{ mg} \end{aligned}$$

Sekali lagi, jika dosis dibagi dan diberikan sebesar 300 mg setiap 12 jam, kadar palung akan agak lebih tinggi dari yang dihasilkan oleh dosis tunggal harian. Namun, bioavailabilitas mungkin akan memberikan pengaruh yang lebih penting terhadap konsentrasi palung siklosporin.

PERTANYAAN #4. *A.H. adalah seorang wanita berusia 63 tahun yang mendapatkan transplantasi ginjal 10 tahun yang lalu. Saat itu ia mendapatkan regimen Sandimmune 150 mg PO dua kali sehari dan prednison 5 mg PO harian dengan kadar siklosporin pasien 150 mcg/L pada satu bulan yang lalu. Karena selanjutnya ia menjalani prosedur operasi untuk meringankan obstruksi saluran empedu. Sebagai hasil dari prosedur, pasien A.H. mendapatkan tube-T drainase (tube yang akan mendrainase cairan empedu ke dalam suatu kantong eksternal). Kadar siklosporin pasien pada saat ke klinik kemarin adalah 25 mcg/L. Pasien A.H. menyatakan bahwa ia patuh terhadap regimen pengobatannya dan tidak mendapatkan obat baru lain atau merubah cara mengonsumsi obat-obatannya. Apa yang menjadi penyebab konsentrasi siklosporin yang rendah pada pasien A.H.?*

Siklosporin (Sandimmune) merupakan formulasi berbasis minyak yang membutuhkan cairan empedu untuk absorpsi. Karena A.H. mendapatkan tube-T yang akan mendrainase cairan empedu secara eksternal, jumlah cairan empedu di dalam saluran gastrointestinal tidak cukup untuk mengemulsifikasi siklosporin agar dapat diabsorpsi. Pasien A.H. dapat diberikan kembali cairan empedunya bersamaan dengan dosis siklosporinnya atau diganti dengan produk siklosporin termodifikasi. Untuk pasien yang mendapatkan perubahan dari formulasi Sandimmune menjadi formulasi siklosporin termodifikasi, dosis harian yang sama yang sebelumnya digunakan pada Sandimmune dapat digunakan (konversi dosis 1:1). Pada pasien yang memiliki absorpsi yang buruk atau tidak teratur, konversi dari Sandimmune ke siklosporin termodifikasi dapat menghasilkan peningkatan konsentrasi palung siklosporin dalam darah akibat meningkatnya absorpsi pada penggunaan formulasi siklosporin termodifikasi. Dosis siklosporin termodifikasi harus disesuaikan untuk mendapatkan konsentrasi palung siklosporin dalam

darah yang diinginkan. Konsentrasi palung siklosporin dalam darah ini harus dimonitor dengan ketat hingga diperoleh kadar target yang stabil. Untuk kebanyakan pasien, dosis yang dibutuhkan untuk siklosporin termodifikasi lebih kecil dari dosis Sandimmune.

TAKROLIMUS

Takrolimus merupakan antibiotik makrolida dengan efek immunosupresif yang digunakan untuk mencegah penolakan alograf. Meskipun takrolimus memiliki struktur yang mirip dengan sirolimus, mekanisme kerjanya sama dengan siklosporin. Sama halnya dengan siklosporin, takrolimus menghambat aktivitas kal-sineurin yang menyebabkan penurunan produksi dan pelepasan dari IL-2. Takrolimus digunakan sebagai bagian dari regimen obat immunosupresif untuk mencegah penolakan alograf.

Takrolimus tersedia dalam bentuk kapsul 0,5, 1, dan 5 mg dan larutan untuk pemberian intravena. Dosis oral awal dari takrolimus yang direkomendasikan sekitar 0,2 mg/kg/hari pada resipien transplantasi ginjal, 0,075 mg/kg/hari pada resipien transplantasi jantung, 0,1 hingga 0,15 mg/kg/hari pada resipien transplantasi hati, dan 0,15 hingga 0,2 mg/kg/hari pada resipien pediatrik dengan transplantasi hati. Dosis oral umumnya diberikan dalam dosis terbagi setiap 12 jam. Formulasi intravena biasanya diberikan dalam bentuk infus kontinu. Takrolimus intravena tidak umum digunakan karena sebagian besar pasien dapat mengonsumsinya melalui oral segera setelah transplantasi, dan insiden terjadinya efek merugikan ditingkatkan dibandingkan dengan pemberian oral. Seperti halnya siklosporin dan sirolimus, takrolimus memiliki indeks terapeutik yang sempit dan menunjukkan variabilitas pada parameter farmakokinetiknya. Selain itu, takrolimus juga merupakan substrat CYP 3A4 dan P-glycoprotein. Terdapat banyak obat yang diketahui bersifat inhibitor atau pemicu CYP 3A4 dan p-glycoprotein. Tabel 5.3 menampilkan obat-obatan yang umumnya digunakan dan dapat ber-

PARAMETER UTAMA: Takrolimus	
Konsentrasi Terapeutik	5–20 mcg/L
F	25%
V ^b	1 L/kg (kisaran: 0,85–1,94 L/kg)
Cl ^b	0,04–0,083 L/kg/jam
t _{1/2}	8–12 jam (kisaran: 4–41 jam)
f _u (fraksi tidak terikat dalam plasma)	0,01

^aKonsentrasi palung darah lengkap. Konsentrasi target dapat bervariasi dengan organ yang ditransplantasi dan protokol immunosupresi dari pusat transplantasi tertentu.

^bBerdasarkan pada konsentrasi darah.

^cRasio plasma terhadap darah adalah sekitar 35 (kisaran: 12 hingga 67), menunjukkan partisi yang luas ke dalam sel darah. Takrolimus terikat terutama pada albumin dan asam α_2 -glikoprotein.

interaksi dengan takrolimus. Seperti halnya siklosporin, pemantauan obat terapeutik takrolimus sangatlah penting dalam mengoptimalkan imunosupresi dan meminimalkan toksisitas yang disebabkan oleh dosis obat.

Konsentrasi Terapeutik dan Toksik (Darah)

Kisaran terapeutik takrolimus adalah 5 hingga 20 mcg/L (ng/mL). Konsentrasi subterapeutik takrolimus dikaitkan dengan meningkatnya risiko penolakan alo-graf, dan kadar di atas kisaran terapeutik dikaitkan dengan meningkatnya risiko efek toksik (seperti disfungsi ginjal, neurotoksisitas, dan hipertensi).¹⁹ Terdapat tumpang tindih antara kadar subterapeutik dan kadar toksik. Pasien mungkin mengalami penolakan dan/atau menunjukkan tanda-tanda toksisitas meskipun berada di dalam kisaran terapeutik. Konsentrasi target takrolimus dalam darah akan bervariasi tergantung pada organ yang ditransplantasi, waktu setelah transplantasi, dan protokol imunosupresi pusat transplantasi tertentu.

Efek yang Merugikan

Takrolimus dikaitkan dengan kisaran efek yang merugikan yang luas. Efek merugikan yang paling signifikan berkaitan dengan dosis meliputi nefrotoksitas, diabetes melitus pascatransplantasi, neurotoksisitas (sakit kepala, tremor, parestesia, kejang), dan hipertensi. Efek merugikan lainnya meliputi hiperkalemia, mual, diare, hipertrofi miokardium, alopesia, infeksi oportunistik, dan tumor. Formulasi intravena mengandung minyak jarak yang dapat menyebabkan reaksi anafilaksis.

Bioavailabilitas (F)

Takrolimus memiliki bioavailabilitas oral yang buruk. Bioavailabilitasnya sekitar 25%, tetapi dapat sangat bervariasi pada beberapa pasien.²⁰ Bioavailabilitas yang rendah sebagian merupakan hasil metabolisme prasistemik di dalam dinding usus oleh CYP 3A4 dan pompa efluks obat, glikoprotein.^{21,22} Takrolimus merupakan senyawa lipofilik yang absorpsinya dibatasi oleh laju disolusinya. Kemungkinan terdapat penundaan absorpsi pada pasien dengan gangguan motilitas usus. Makanan menurunkan laju dan luas absorpsi takrolimus.²³ Ketika takrolimus diberikan bersamaan dengan makanan atau setelah makan, t_{maks} meningkat lima hingga tujuh kali, nilai C_{maks} menurun 39% hingga 77%, dan AUC menurun 27% hingga 37%. Untuk meminimalkan variabilitas dalam absorpsi, takrolimus sebaiknya diberikan secara konsisten dengan atau tanpa makanan, yaitu dianjurkan lebih diberikan pada perut kosong untuk memaksimalkan absorpsinya. Takrolimus diabsorpsi cepat dengan konsentrasi puncak yang dicapai sekitar 0,5 hingga 2 jam setelah pemberian oral.

Volume Distribusi (V)

Volume distribusi takrolimus lebih besar dari 20 L/kg jika berdasarkan konsentrasi plasma.²⁰ Hal ini menunjukkan distribusi yang luas di luar kompartemen plasma. Rasio darah-plasma yang bernilai 35 (kisaran: 12 hingga 67) berkaitan dengan distribusi yang luas ke dalam sel darah merah. Volume distribusi sekitar 1 L/kg

jika didasarkan pada konsentrasi darah. Ikatan protein plasma takrolimus sekitar 99%. Takrolimus terikat terutama pada albumin dan asam α_1 -glikoprotein.

Klirens (Cl)

Takrolimus secara luas dimetabolisme di dalam hati dan usus oleh CYP 3A4 menjadi beberapa metabolit yang terhidroksilasi dan terdimetilasi. Beberapa metabolit memiliki aktivitas immunosupresif.²⁴ Adanya metabolit aktif perlu dipertimbangkan ketika menggunakan uji takrolimus yang mengukur baik senyawa induk maupun metabolitnya, seperti metode immunoasai enzim mikropartikel (*microparticulate enzyme immunoassay/MEIA*) dan uji immunosorben terkait-enzim (*enzyme-linked immunosorbent assay/ELISA*).

Klirens sistemik takrolimus di dalam plasma sangatlah tinggi, berkisar dari 0,6 hingga 5,4 L/kg/jam. Namun, distribusi luas dari takrolimus ke dalam sel darah merah membatasi klirensnya dari darah. Klirens sistemik takrolimus di dalam darah berkisar dari 0,04 hingga 0,083 L/kg/jam. Klirens menurun karena fungsi hepatic menurun secara progresif. Selain itu, resipien transplantasi ginjal parsial (misalnya: lobus kanan) menurunkan kebutuhan dosis takrolimus dibandingkan dengan transplantasi ginjal total. Alasan yang tepat untuk hal ini masih belum jelas, tetapi kemungkinan disebabkan oleh menurunnya kapasitas metabolik terhadap ukuran graf yang kecil. Klirens takrolimus lebih tinggi pada anak-anak dibandingkan pada orang dewasa.²⁵ Anak-anak membutuhkan dosis takrolimus yang lebih tinggi untuk mendapatkan konsentrasi target yang sama.²⁶

Waktu Paruh ($t_{1/2}$)

Waktu paruh eliminasi takrolimus adalah sekitar 8 hingga 12 jam (kisaran: 4 hingga 41 jam) dan diperpanjang pada pasien dengan gangguan fungsi hepatic.

Waktu Pengambilan Sampel

Kadar takrolimus dalam darah umumnya diambil sesaat sebelum dosis diberikan (palung). Mengingat bahwa waktu paruh eliminasi sekitar 8 hingga 12 jam, sangatlah wajar untuk menunggu 24 hingga 36 jam setelah memulai atau merubah terapi sebelum memeriksa kadar takrolimus dalam darah.

PERTANYAAN #5. *C.F. adalah seorang pria berusia 55 tahun yang baru saja mendapatkan transplantasi hati. Regimen immunosupresi terbaru yang diperolehnya adalah metilprednisolon intravena sebesar 160 mg/hari dan mikofenolat mofetil 1000 mg PO dua kali sehari. Berat badannya 80 kg, dan kreatinin serumnya 1.1 mg/dL. Berapakah dosis takrolimus yang akan direkomendasikan?*

Dosis awal yang direkomendasikan adalah sekitar 0,1 mg/kg/hari yang diberikan sebagai 0,05 mg/kg setiap 12 jam.

$$\text{Dosis Harian} = 80 \text{ kg} \times 0,1 \text{ mg/kg/hari} = 8 \text{ mg/hari}$$

$$\text{Dosis yang Diberikan} = 4 \text{ mg per oral (PO) setiap 12 jam}$$

Banyak klinisi akan memulai terapi takrolimus pada dosis yang lebih rendah dan meningkatkan dosis selama beberapa hari ke depan untuk menentukan apakah pasien akan menoleransi takrolimus. Dosis awal umumnya berkisar dari 1 hingga 2 mg PO setiap 12 jam dan akan ditingkatkan selama beberapa hari ke depan menuju dosis target 4 mg PO setiap 12 jam, jika dapat ditoleransi.

Mengingat bahwa waktu paruh eliminasi takrolimus berkisar dari 8 hingga 12 jam, sangatlah penting untuk menunggu 24 hingga 36 jam (sekitar 3,3 waktu paruh) untuk mencapai keadaan tunak setelah terapi dimulai atau diubah. Sangatlah wajar untuk menunggu selama 2 hari sebelum memeriksa kadar takrolimus dalam darah. Konsentrasi takrolimus biasanya diambil sebagai kadar palung (sesaat sebelum dosis diberikan).

Secara klinis, kadar takrolimus dalam darah dimonitor secara rutin segera selama periode pascatransplantasi. Frekuensi monitoring kadar takrolimus menurun dengan semakin stabilnya kondisi pasien.

PERTANYAAN #6. *L.J. adalah seorang wanita berusia 45 tahun yang telah menjalani transplan hati. Ia mendapatkan regimen takrolimus yang stabil yaitu 4 mg PO setiap 12 jam dan prednison 5 mg PO per hari. Dua minggu yang lalu, kadar takrolimusnya pada regimen ini adalah 12 mcg/L. Satu minggu yang lalu ia diresepkan diltiazem XR 300 mg PO per hari untuk pengobatan hipertensi, dan sekarang pasien mengeluh sakit kepala dan mengalami tremor. Kadar kreatinin serumnya adalah 1,4 mg/dL (baseline atau garis dasar 1,1 mg/dL), dan kadar tacrolimusnya adalah 26 mcg/L. Bagaimanakah cara Anda mengatasi kadar takrolimus yang meningkat? Bagaimanakah cara Anda mengatur dosis takrolimus pasien agar diperoleh konsentrasi takrolimus sebesar 10 hingga 15 mcg/L?*

Pasien L.J sedang mengalami efek merugikan sebagai hasil dari peningkatan kadar takrolimus dalam darah. Nefrotoksisitas dan neurotoksisitas dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi takrolimus. Dalam menilai kenaikan kadar takrolimus, kadar takrolimus dalam darah harus ditentukan jika diambil pada waktu yang relatif tepat dengan waktu pengambilan dosis palung. Kadar yang diambil terlalu dini tidak mungkin dapat mewakili kadar palung. Selain itu, kepatuhan pasien harus dinilai, dan harus ditentukan jika pasien sedang mengonsumsi obat-obatan atau makanan yang dapat berinteraksi dengan takrolimus.

Takrolimus dimetabolisme terutama oleh CYP 3A4 di dalam hati dan usus sehingga memiliki peran yang signifikan pada metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*). Selain sebagai substrat CYP 3A4, takrolimus juga merupakan substrat P-glikoprotein yang merupakan pompa efluks obat di dalam usus. P-glikoprotein merupakan suatu membran lokal transporter obat yang ditemukan pada permukaan luminal dari *enterocytes* yang memompa obat dari sel menuju lumen usus. Diltiazem merupakan inhibitor baik CYP 3A4 dan P-glikoprotein. Efek akhir yang muncul adalah meningkatnya absorpsi (akibat penurunan metabolisme dinding usus) dan menurunnya efluks obat dan menurunnya metabolisme hepatic. Pasien L.J dapat diatur baik dengan menghentikan diltiazem dan

memilih agen antihipertensi lainnya yang tidak menghambat CYP 3A4 atau dengan menurunkan dosis takrolimus. Farmakokinetika takrolimus sangat bervariasi dalam suatu individu pasien dan di antara pasien. Sangatlah wajar untuk menurunkan dosis takrolimus satu setengah kali dan menarget konsentrasi takrolimus pada kisaran 10 hingga 15 mcg/L dengan menggunakan Persamaan 5.7.

$$\begin{aligned}
 \text{Dosis yang diinginkan} &= \frac{\text{Css yang diinginkan}}{\text{Css sekarang}} \times \text{Dosis sekarang} \\
 &= \frac{12 \text{ mcg/mL}}{26 \text{ mcg/mL}} \times 8 \text{ mg/hari} \\
 &= (0,461) \times 8 \text{ mg/hari} \\
 &= 3,7 \text{ mg/hari} \approx 4 \text{ mg/hari} \\
 &\text{atau} \\
 &2 \text{ mg setiap 12 jam}
 \end{aligned}$$

PERTANYAAN #7. *D.J. adalah seorang pria berusia 55 tahun yang mendapatkan transplantasi ginjal tiga bulan lalu. Ia memiliki riwayat demam dan batuk selama 2 hari. Radiograf dada menunjukkan adanya lesi rongga yang berkaitan dengan aspergilosis paru-paru. D.J. memulai terapi antifungal dengan anidulafungin IV. Setelah 2 minggu terapi, D.J. memberikan respon yang baik terhadap anidulafungin IV, dan akan diganti dengan vorikonazol oral. Regimen immunosupresi pasien meliputi takrolimus 6 mg PO dua kali sehari, prednison 5 mg PO satu kali sehari, dan asam mikofenolat 720 mg PO dua kali sehari. Kadar takrolimus terkini adalah 8,5 mcg/L. Apakah terdapat modifikasi dosis terhadap regimen immunosupresi pasien D.J yang harus dipertimbangkan sebelum memulai pemberian vorikonazol?*

Vorikonazol merupakan inhibitor sitokrom P450-3A4 dan P-glikoprotein yang poten. Pemberian bersama dengan vorikonazol dapat meningkatkan paparan (AUC_r) takrolimus hingga sekitar tiga kali lipat. Sangatlah bijaksana untuk menurunkan dosis takrolimus hingga sepertiga dosis awalnya untuk mencegah terjadinya konsentrasi toksik darah yang potensial. Untuk pasien D.J, dosis takrolimus harus diturunkan hingga 1 mg PO dua kali sehari ketika vorikonazol mulai diberikan. Kadar takrolimus harus dimonitor dengan seksama dan penyesuaian dosis yang tepat harus dilakukan untuk menjaga takrolimus berada di dalam kisaran terapeutik. Dosis mikofenolat dan prednison tidak perlu disesuaikan.

PERTANYAAN #8. *Pasien L.A. adalah resipien transplan hati yang mendapatkan takrolimus 4 mg PO dua kali sehari, mikofenolat mofetil 1000 mg PO dua kali sehari, dan prednison 10 mg PO satu kali sehari. Terakhir diketahui bahwa tes fungsi hepatiknya tampak stabil, dan kadar takrolimus terbarunya adalah 11 mcg/L. Ia menjalani operasi untuk obstruksi usus ringan, dan ia tidak akan dapat mengonsumsi obat-obatan melalui mulutnya selama beberapa hari ke depan. Berapakah dosis takrolimus intravena yang tepat untuk pasien L.A.?*

Karena bioavailabilitas lazim takrolimus sekitar 25% maka kebanyakan klinisi memberikan dosis intravena sekitar seperempat hingga sepertiga dari dosis oral. Pada kasus ini, sangatlah tepat untuk memberikan dosis 2 mg/hari. Walaupun perhitungan farmakokinetik dapat dilakukan, hasilnya akan sangat cenderung sama dengan penyesuaian dosis yang sebanding dengan perubahan yang diinginkan dalam konsentrasi keadaan tunak. Pada situasi ini, kita juga memiliki faktor tambahan pada perubahan rute sehingga bioavailabilitas dapat diperkirakan:

$$\text{Dosis baru} = \frac{\text{Css yang diinginkan}}{\text{Css sekarang}} \times \frac{\text{F sekarang}}{\text{F bentuk sediaan baru}} \times \text{Dosis sekarang}$$

Dengan mengasumsikan bahwa kadar takrolimus 11 mcg/L yang dilaporkan dianggap wajar, maka dosis intravenanya menjadi 2 mg/hari (0,032 mg/kg/hari). Hal ini konsisten dengan dosis intravena yang bernilai 0,03 hingga 0,05 mg/kg/hari untuk resipien transplantasi hati atau ginjal. Dosis intravena yang direkomendasikan untuk resipien transplantasi hati adalah 0,01 mg/kg/hari.

$$\begin{aligned} &= \frac{11 \text{ mcg/L}}{11 \text{ mcg/L}} \times \frac{0,25}{1,0} \times 8 \text{ mg} \\ &= 1 \times 0,25 \times 8 \text{ mg} \\ &= 2 \text{ mg} \end{aligned}$$

Takrolimus intravena umumnya diberikan sebagai infus kontinu. Takrolimus harus dilarutkan dalam larutan salin normal 0,9% atau larutan dekstrosa 5% hingga diperoleh konsentrasi 0,004 hingga 0,02 mg/mL. Larutan ini harus disimpan dalam wadah gelas atau polietilen, dan diinfusikan menggunakan tube bebas-PVC untuk meminimalkan potensi ekstraksi ftalat dan adsorpsi obat ke dalam tube. Umumnya, takrolimus intravena tidak sering diberikan. Kebanyakan pasien mampu untuk mentolerir obat melalui rute oral setelah transplantasi. Selain itu, takrolimus intravena berkaitan dengan peningkatan kejadian efek yang merugikan dibandingkan dengan pemberian per oral.

PERTANYAAN #9. *P.S. adalah seorang pria berusia 57 tahun yang mendapatkan transplantasi ginjal 3 tahun yang lalu. Ia melaporkan penurunan pengeluaran urine dan mengalami kenaikan berat badan 5 pound selama seminggu yang lalu. Sekarang Kreatininnya bernilai 3,7 mg/dL (enam minggu sebelumnya 1,3 mg/dL). Regimen immunosupresinya terdiri dari takrolimus 6 mg PO dua kali sehari, dan prednison 5 mg PO harian. Obat-obatan lainnya meliputi metoprolol 2 mg PO dua kali sehari, dapson 100 mg PO harian, glipizida 5 mg PO dua kali sehari, dan naproksen 500 mg PO dua kali sehari jika diperlukan nyeri lutut (sekitar 2 minggu yang lalu). Bagaimanakah cara Anda menilai fungsi ginjal pasien P.S.?*

Penolakan alograf dari ginjal dan toksisitas inhibitor kalsineurin (takrolimus atau siklosporin) dapat memiliki presentasi yang sama (penurunan pengeluaran

urin, peningkatan kreatinin serum). Kadar takrolimus harus diperoleh untuk menentukan apakah kadar obat tersebut berada di dalam kisaran terapeutik. Biopsi ginjal akan membantu dalam menentukan apakah penolakan alograf adalah penyebab gagal ginjal pasien P.S. Ketaatan pasien P.S terhadap regimen pengobatan harus dinilai. Selain itu, catatan pengobatan pasien P.S harus ditinjau untuk menentukan bila ada obat nefrotoksik baru mulai diberikan. Seperti obat OAINS lainnya, naproksen dapat meningkatkan efek nefrotoksik dari inhibitor kalsineurin seperti takrolimus dan harus dihentikan penggunaannya.

PERTANYAAN #10. *Pasien P.S. menyatakan bahwa ia telah mengonsumsi obat immunosupresif sesuai dengan petunjuk yang diberikan. Kadar takrolimus yang bernilai 10,3 mcg/L dan gejala klinis yang konsisten dengan nefrotoksitas yang diinduksi oleh OAINS (NSAID-induced nephotoxicity) menyebabkan kecenderungan terjadinya penolakan akut. Meskipun naproksen dihentikan, tetapi fungsi ginjal pasien P.S. terus memburuk. Hal ini memutuskan bahwa hemodialisis akan dilakukan. Apakah dosis takrolimus perlu disesuaikan untuk hemodialisis?*

Takrolimus merupakan molekul lipofilik yang besar dengan berat molekul sebesar 822. Senyawa ini terikat kuat pada protein (99%) dan secara luas terpartisi ke dalam darah lengkap (rasio darah lengkap-plasma sekitar 35). Volume distribusi yang besar untuk takrolimus menunjukkan adanya pengambilan secara ekstrasvaskular. Takrolimus dimetabolisme di dalam hati dan saluran gastrointestinal terutama oleh sitokrom P450-3A4, dengan kurang dari 1% dosis obat yang diberikan diekskresikan melalui urin dalam bentuk tidak berubah. Karena takrolimus sangat larut dalam lipida, hampir seluruhnya dimetabolisme sempurna, memiliki volume distribusi yang besar, terikat kuat pada protein, dan terpartisi ke dalam darah, sehingga senyawa ini tidak dikeluarkan melalui hemodialisis ataupun hemofiltrasi kontinu.^{27,28} Siklosporin dan sirolimus memiliki sifat fisikokimia yang sama dan senyawa tersebut juga tidak dikeluarkan melalui hemodialisis. Walaupun takrolimus tidak terakumulasi pada kondisi disfungsi renal ataupun tidak dikeluarkan melalui hemodialisis, pada kondisi ini banyak klinisi akan menarget konsentrasi darah agar berada di bawah kisaran dengan tujuan untuk meminimalkan efek yang merugikan terhadap fungsi ginjal.

SIROLIMUS

Sirolimus merupakan antibiotik makrolida yang memiliki struktur yang mirip dengan takrolimus. Walaupun sirolimus dan takrolimus secara struktural berkaitan, mereka memiliki mekanisme kerja yang berbeda. Takrolimus menghambat produksi IL-2 dengan menginhibisi kalsineurin, sedangkan sirolimus mencegah progresi siklus sel yang disebabkan oleh IL-2. Sirolimus biasanya diberikan dalam kombinasi dengan inhibitor kalsineurin, seperti siklosporin dan prednison, untuk mencegah penolakan alograf.

Seperti halnya siklosporin dan takrolimus, sirolimus juga memiliki indeks terapeutik yang sempit dan memiliki parameter farmakokinetika yang bervariasi.

Sirolimus juga merupakan substrat CYP 3A4 dan P-glikoprotein. Banyak obat diketahui berinteraksi dengan sirolimus. Tabel 5.3 menunjukkan obat-obatan yang dapat berinteraksi dengan sirolimus.

Dosis muatan yang khas untuk sirolimus adalah 6 hingga 15 mg (tiga kali dosis pemeliharaan). Dosis pemeliharaan yang normal untuk sirolimus adalah 2 hingga 5 mg/hari.

Sirolimus tersedia dalam tablet 1 dan 1 mg dan larutan oral berbasis minyak (1 mg/mL). Larutan harus dicampur dengan setidaknya 60 hingga 120 mL (2 hingga 4 ons) air atau jus jeruk dalam wadah gelas atau plastik. Setelah mengonsumsi campuran, wadah sebaiknya dibilas dengan volume air atau jus jeruk yang sama, dan kemudian diminum lagi untuk memastikan seluruh obat masuk ke dalam tubuh.

Konsentrasi Terapeutik dan Toksik (Darah)

Kisaran terapeutik untuk sirolimus adalah 5 hingga 15 mcg/L. Konsentrasi yang kurang dari 5 mcg/L berkaitan dengan meningkatnya risiko penolakan, dan konsentrasi yang lebih besar dari 15 mcg/L berkaitan dengan meningkatnya risiko efek yang merugikan. Konsentrasi target akan bervariasi tergantung pada organ yang ditransplantasi dan protokol imunosupresi pusat transplantasi tertentu. Hasil dari uji dapat berbeda tergantung pada metodologinya. Metode kromatografi seperti kromatografi cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor ultraviolet (KCKT UV) atau kromatografi cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan dua detektor spektrometri massa (KCKT/SM/SM) akan menjadi 20%

PARAMETER UTAMA: Sirolimus

Konsentrasi terapeutik ^a	5-15 mcg/L
F^b	
Formulasi larutan	14%
Formulasi tablet	18%
V^c	12 L/kg
$Cl^{c,d}$	139-221 mL/kg/
$t_{1/2}^e$	62 jam
f_u (fraksi tidak terikat dalam plasma)	0,02-0,08 jam

^aKonsentrasi palung dalam darah. Konsentrasi target dapat bervariasi tergantung pada organ transplantasi dan protokol imunosupresi dari pusat transplantasi tertentu.

^bMakanan tinggi lemak akan meningkatkan bioavailabilitas sirolimus dari 23% hingga 35% (berturut-turut untuk tablet dan larutan).

^cVolume distribusi dan klirens dapat dihitung berturut-turut sebagai V/F dan Cl/F . Oleh sebab itu, nilai sesungguhnya akan lebih rendah daripada yang dilaporkan (lihat Volume Distribusi dan Klirens Sirolimus).

^dSirolimus secara luas dimetabolisme dalam hati dan merupakan substrat CYP 3A4 dan P-glikoprotein.

^ePada fraksi plasma, sekitar 40% berkaitan dengan lipoprotein.

lebih rendah daripada teknik imunoesai untuk konsentrasi darah lengkap.²⁹ Penyesuaian terhadap kadar target harus dilakukan berdasarkan uji yang digunakan.

Efek yang Merugikan

Efek merugikan yang paling sering berkaitan dengan sirolimus adalah hipertriglisidemia, hiperkolesterolemia, trombositopenia, dan leukopenia yang bergantung dengan dosis. Efek merugikan lainnya, meliputi anemia, hipokalemia, gangguan penyembuhan luka, pembentukan *lymphocele*s, ruam, dan meningkatnya risiko trombotik arteri hepatik pada resipien transplantasi hati. Walaupun sirolimus memiliki struktur kimia yang sama dengan takrolimus, sirolimus tidak berkaitan dengan efek nefrotoksik yang sering terlihat pada pasien yang menggunakan takrolimus; akan tetapi, telah dilaporkan terjadi proteinuria dan penyembuhan yang tertunda pada fungsi ginjal.³⁰⁻³²

Bioavailabilitas (F)

Sirolimus merupakan senyawa lipofilik dengan absorpsi oral terbatas. Bioavailabilitas sistemik dari sediaan larutan sirolimus adalah sekitar 14%. Ketika sirolimus diberikan bersama dengan makanan berlemak tinggi, AUC meningkat sebesar 35%. Untuk mengurangi variabilitas, sirolimus harus diberikan secara konsisten dengan atau tanpa makanan. Bioavailabilitas tablet sirolimus adalah sekitar 27% lebih tinggi daripada bentuk larutannya, yaitu sekitar 18% tablet yang diabsorpsi ($F \approx 0,18$). Tablet sirolimus tidak bioekivalen dengan sediaan larutannya, tetapi dosis 2 mg dapat dikatakan ekuivalen secara klinis, dan tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis secara klinis pula.

Volume Distribusi (V)

Volume distribusi sirolimus sekitar 12 L/kg. Volume distribusi yang besar ini dihitung dari dosis oral. Nilai yang dilaporkan adalah V/F , yang menunjukkan bahwa volume distribusi nyata berada pada kisaran 1/10 (mengasumsikan bioavailabilitas oral 10%) hingga 1/5 (mengasumsikan bioavailabilitas oral 20%) nilai yang dilaporkan. Sirolimus secara luas berdistribusi dalam jaringan. Rasio sirolimus dalam darah terhadap plasma sekitar 36 yang menunjukkan bahwa sirolimus berpartisipasi secara ekstensif ke dalam sel darah. Sirolimus dalam plasma juga secara ekstensif berikatan dengan albumin (sekitar 92%) asam α_1 -glikoprotein, dan lipoprotein. Meskipun bioavailabilitas sirolimus rendah, konsentrasi puncak terjadi sekitar 1 hingga 2 jam setelah pemberian dosis oral.

Klirens (Cl)

Sirolimus mengalami metabolisme yang luas. Klirens sirolimus adalah sekitar 139 hingga 221 mL/kg/jam. Seperti halnya volume distribusi, nilai klirens yang dilaporkan ditentukan setelah dosis oral diberikan tanpa memerhatikan bioavailabilitasnya yang terbatas (nilai klirens = Cl/F). Oleh sebab itu, klirens sirolimus yang sesungguhnya kemungkinan berada dalam kisaran sepersepuluh hingga seperlima dari nilai yang dilaporkan dengan mengasumsikan nilai bioavailabilitas

oralnya sebesar 10% hingga 20%. Seperti halnya siklosporin dan takrolimus, sirolimus merupakan substrat CYP 3A4 dan P-glikoprotein. Obat-obatan yang menghambat CYP 3A4, seperti flukonazol, eritromisin, dan diltiazem, dapat menurunkan klirens sirolimus dan menyebabkan peningkatan konsentrasi sirolimus dalam darah. Buah dan jus *grapefruit* dapat juga menghambat CYP 3A4 dan P-glikoprotein, sehingga harus dihindari.

Waktu Paruh ($t_{1/2}$)

Waktu paruh eliminasi sirolimus adalah sekitar 62 jam.³³

Waktu Pengambilan Sampel

Karena sirolimus memiliki waktu paruh yang relatif panjang (sekitar 62 jam), sangatlah wajar untuk menunggu 1 minggu (sekitar tiga waktu paruh untuk mencapai keadaan tunak) sebelum memperoleh konsentrasi darah lengkap saat memulai atau merubah terapi. Karena konsentrasi palung berhubungan baik dengan AUC, kadar palung paling sering digunakan ketika memantau konsentrasi obat sirolimus.

PERTANYAAN #11. *Pasien A.B. baru saja menjalani transplantasi ginjal cadaveric. Pasien A.B. ditetapkan akan mendapatkan regimen immunosupresi dengan penggunaan sirolimus, siklosporin termodifikasi, dan prednison. Berapakah dosis sirolimus yang harus diberikan pada pasien A.B.?*

Karena sirolimus memiliki waktu paruh yang relatif panjang, dosis muatan umumnya digunakan untuk mencapai konsentrasi terapeutik dengan tepat waktu. Dosis pemeliharaan lazim harian sirolimus adalah 2 mg. Dosis muatan sudah pasti tiga kali dosis pemeliharaan; pada kasus ini 6 mg. Pasien A.B. harus dengan segera mendapatkan 6 mg sirolimus sebagai dosis muatan, kemudian pada hari berikutnya diawali dengan dosis pemeliharaan 2 mg/hari.

PERTANYAAN #12. *Pasien A.B. direncanakan untuk dimulai regimen immunosupresi yang terdiri dari siklosporin termodifikasi 300 mg PO dua kali sehari, sirolimus 2 mg PO harian, dan prednison yang diberikan dalam dosis menurun secara gradual (dari dosis tinggi kemudian menurun ke dosis rendah/taper). Apakah akan bermasalah apabila pasien A.B. mengonsumsi sirolimus?*

Sirolimus biasanya diberikan dalam kombinasi dengan obat immunosupresif lainnya (misalnya siklosporin dan prednison). Ketika sirolimus diberikan bersamaan dengan kapsul siklosporin termodifikasi, C_{maks} dan AUC sirolimus secara berturut-turut meningkat hingga 116% dan 230%. Pada saat sirolimus diberikan 4 jam setelah kapsul siklosporin termodifikasi diberikan, C_{maks} dan AUC secara berturut-turut meningkat hingga 35% dan 80%. Perusahaan penghasil obat tersebut menganjurkan untuk memberikan sirolimus 4 jam setelah pemberian siklosporin termodifikasi. Nilai C_{maks} dan AUC siklosporin tidak berubah ketika sirolimus diberikan secara serentak atau 4 jam setelah siklosporin termodifikasi diberikan. Secara klinis, faktor yang paling penting adalah agar pasien secara