

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Farmakokinetika

Farmakokinetik atau kinetika obat adalah nasib obat dalam tubuh atau efek tubuh terhadap obat (Setiawati, 2008). Dalam arti sempit farmakokinetika khususnya mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi dari obat dan metabolitnya di dalam darah dan jaringan sebagai fungsi dari waktu (Tjay dan Rahardja, 2007). Farmakokinetik mencakup 4 proses, yakni proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Metabolisme atau biotransformasi, dan ekskresi bentuk utuh atau bentuk aktif, merupakan proses eliminasi obat (Setiawati, 2008).

1. Absorpsi

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Bergantung pada cara pemberiannya, tempat pemberian obat adalah saluran cerna (mulut sampai dengan rectum), kulit, paru, otot, dan lain-lain (Setiawati, 2008).

Laju dan jumlah absorpsi obat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: luas permukaan dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorpsi. Laju absorpsi obat ini dapat digambarkan secara matematik sebagai suatu proses order kesatu atau order nol. Dalam model farmakokinetik ini sebagian besar menganggap bahwa absorpsi obat mengikuti order kesatu, kecuali apabila anggapan absorpsi order nol memperbaiki model secara bermakna atau telah teruji dengan percobaan (Shargel dan Yu, 2005).

2. Distribusi

Obat yang telah melalui hati bersamaan dengan metabolitnya disebarkan secara merata ke seluruh jaringan tubuh, khususnya melalui

peredaran darah. Lewat kapiler dan cairan ekstra sel (yang mengelilingi jaringan) obat diangkut ke tempat kerjanya di dalam sel (cairan intra sel), yaitu organ atau otot yang sakit. Tempat kerja ini hendaknya memiliki penyaluran darah yang baik, karena obat hanya dapat melakukan aktivitasnya bila konsentrasi setempatnya cukup tinggi selama waktu yang cukup lama (Tjay dan rahardja, 2007).

3. Metabolisme

Metabolisme obat terutama terjadi di hati. Tempat metabolisme yang lain adalah dinding usus, ginjal, paru, darah, otak dan kulit, juga di lumen kolon (oleh flora usus). Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang non polar menjadi polar agar dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu. Dengan perubahan ini obat aktif umumnya diubah menjadi inaktif, tapi sebagian berubah menjadi lebih aktif, kurang aktif, atau menjadi toksik (Setiawati, 2008).

Reaksi metabolisme terjadi dari rekasi fase I dan rekasi fase II. Reaksi fase I berfungsi untuk mengubah molekul lipofilik menjadi molekul yang lebih polar. Metabolisme fase I bisa meningkatkan, mengurangi, atau tidak mengubah aktivitas farmakologik obat (Mycek *et al*, 2001). Sedangkan, pada rekasi fase II terjadi reaksi penggabungan (konjugasi). Disini molekul obat bergabung dengan suatu molkeul yang terdapat didalam tubuh sambil mengeluarkan air, misalnya dengan zat-zat alamiah seperti asetilasi, sulfatasi, glukuronidasi, dan metilasi (Tjay dan Rahardja, 2007)

4. Ekskresi

Organ terpenting untuk ekskresi obat adalah ginjal. Obat di ekskresi melalui ginjal dalam bentuk utuh maupun bentuk metabolitnya. Ekskresi melalui ginjal melibatkan 3 proses, yakni filtrasi glomerulus, sekresi aktif di tubulus proksimal dan reabsorpsi pasif di sepanjang tubulus (Anief, 2007). Selain itu ada pula beberapa cara lain yaitu melalui kulit bersama keringat, paru-paru, empedu, air susu, dan usus (Tjay dan Rahardja, 2007).

B. Model kompartemen

Tubuh dapat dinyatakan sebagai suatu susunan atau sistem dari kompartemen-kompartemen yang berhubungan secara timbal balik satu dengan yang lain. Suatu kompartemen bukan suatu daerah fisiologik atau anatomik yang nyata tetapi dianggap sebagai suatu jaringan atau kelompok jaringan yang mempunyai aliran darah dan afinitas obat yang sama (Shargel dan Yu, 2005).

Model kompartemen satu terbuka menganggap bahwa berbagai perubahan kadar obat dalam plasma mencerminkan perubahan yang sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Tetapi, model ini tidak menganggap bahwa konsentrasi obat dalam tiap jaringan tersebut adalah sama pada berbagai waktu (Shargel dan Yu, 2005).

Dalam model kompartemen dua dianggap bahwa obat terdistribusi ke dalam dua kompartemen. Kompartemen kesatu, dikenal sebagai kompartemen sentral, meliputi darah, cairan ekstraselular, dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi, kompartemen-kompartemen ini secara cepat terdifusi oleh obat. Kompartemen kedua merupakan kompartemen jaringan, yang berisi jaringan-jaringan yang berkesetimbangan secara lebih lambat dengan obat. Model ini menganggap obat dieliminasi dari kompartemen sentral (Shargel dan Yu, 2005)

C. Parameter Farmakokinetika

Parameter farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari model berdasarkan hasil pengukuran kadar obat utuh atau metabolitnya dalam darah, urin atau cairan hayati lainnya. Fungsi dari penetapan parameter farmakokinetik suatu obat adalah untuk mengkaji kinetika absorpsi, distribusi dan eliminasi didalam tubuh (Shargel dan Yu, 2005).

Secara umum parameter farmakokinetika digolongkan menjadi parameter primer, sekunder dan turunan. Parameter primer adalah parameter

farmakokinetika yang harganya dipengaruhi secara langsung oleh variabel biologis. Contoh dari parameter primer adalah volume distribusi (V_d), klirens (Cl), dan kecepatan absorpsi (K_a). Volume distribusi adalah volume hipotetik dalam tubuh tempat obat terlarut. V_d adalah salah satu faktor yang harus diperhitungkan dalam memperkirakan jumlah obat dalam tubuh. V_d merupakan suatu parameter yang berguna untuk menilai jumlah relatif obat di luar kompartemen sentral atau dalam jaringan (Shargel dan Yu, 2005).

Klirens merupakan parameter farmakokinetika yang menggambarkan eliminasi obat yang merupakan jumlah volume cairan yang mengandung obat yang dibersihkan dari kompartemen tubuh setiap waktu tertentu. Eliminasi tersebut tidak dipermasalahkan bagaimanakah prosesnya. Secara umum eliminasi obat terjadi pada ginjal dan hati yang sering dikenal dengan istilah klirens total yang merupakan jumlah dari klirens ginjal (renalis) dan hati (hepatik) (Mutschler, 1999).

Parameter sekunder adalah parameter farmakokinetika yang harganya bergantung pada parameter primer. Contoh dari parameter sekunder adalah waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$ eliminasi) dan Kecepatan eliminasi (K_{el}). Waktu paruh eliminasi adalah waktu yang dibutuhkan obat untuk tereliminasi menjadi separuh dari harga awal. Besar kecilnya waktu paruh eliminasi sangat menentukan lama kerja obat dan menjadi acuan untuk menentukan dosis pada pemakaian berulang dalam terapi jangka panjang (Mutschler, 1999).

Sedangkan contoh dari parameter turunan adalah waktu mencapai kadar puncak (t_{maks}), kadar puncak ($c_{p_{maks}}$) dan *area under curve* (AUC). Kadar puncak adalah kadar tertinggi yang terukur dalam darah atau serum atau plasma. AUC adalah permukaan dibawah kurva (grafik) yang menggambarkan naik turunnya kadar plasma sebagai fungsi waktu. AUC dapat digunakan untuk membandingkan kadar masing-masing plasma obat bila penentuan kecepatan eliminasinya tidak mengalami perubahan (Tjay dan Rahardja, 2007).

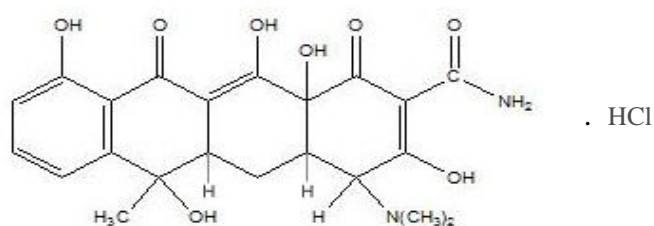
D. Interaksi Obat

Bila seorang pasien diberikan dua atau lebih obat, kemungkinannya besar akan terjadi interaksi antara obat-obat tersebut di dalam tubuhnya. Efek masing-masing obat dapat saling mengganggu dan /atau efek samping yang tidak diinginkan mungkin akan timbul. Ada beberapa cara berlangsungnya interaksi obat, diantaranya: interaksi kimiawi, kompetisi untuk protein plasma, induksi enzim, inhibisi enzim (Tjay dan Rahardja, 2007).

Obat dapat berinteraksi dengan makanan, zat kimia yang masuk dari lingkungan atau dengan obat lain. Interaksi obat makanan dapat terjadi selama fase farmakodinamik dan farmakokinetika. Interaksi farmakokinetika dapat terjadi selama fase farmakokinetika secara menyeluruh yaitu pada absorpsi, distribusi dan eliminasi (Setiawati, 2008). Adakalanya terjadi interaksi dari obat dengan bahan makanan, yang dapat mempengaruhi farmakokinetika obat, obat dapat diikat oleh makanan sehingga absorpsinya diusus dapat diperlambat atau dikurangi dan efeknya akan menurun (Tjay dan Rahardja, 2007).

E. Tetrasiklin Hidroklorida

Tetrasiklin hidroklorida merupakan serbuk hablur, kuning, rasa pahit, amfoter. Kelarutannya larut dalam 10 bagian air dan dalam 100 bagian etanol (95%) P, larutan dalam air jika dibiarkan menjadi keruh karena pengendapan tetrasiklin, praktis tidak larut dalam kloroform P, dalam eter P dan dalam aseton P, larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat (DepKes RI, 1979).



Gambar 1 Struktur tetrasiklin HCl ($C_{22}H_{24}N_2O_8HCl$) (DepKes RI, 1979)

Tetrasiklin merupakan antibiotik berspektrum luas yang menghambat sintesis protein. Tetrasiklin memasuki mikroorganisme sebagian melalui difusi pasif dan sebagian melalui transport aktif yang tergantung pada energi (Katzung, 2004). Setelah masuk antibiotik berikatan secara reversibel dengan ribosom 30S dan mencegah ikatan tRNA-aminoasil pada kompleks mRNA-ribosom. Hal tersebut mencegah perpanjangan rantai peptida yang sedang tumbuh dan berakibat terhentinya sintesis protein (Setiabudy, 2008).

Resorpsi tetrasiklin dari usus pada perut kosong adalah lebih kurang 75% dan agak lambat. Baru setelah 3-4 jam tercapai kadar puncak dalam darah (Tjay dan Rahardja, 2007). Golongan tetrasiklin diekskresi melalui urin berdasarkan filtrasi glomerulus, dengan masa paruh 6-12 jam (Setiabudy, 2008).

Tetrasiklin merupakan obat pilihan terhadap infeksi yang diakibatkan oleh organisme intraseluler, misal infeksi dengan chlamydia (trachoma, urethritis), rickettsia. Selain pada infeksi saluran napas dan acne, tetrasiklin juga digunakan pada infeksi saluran kemih dan pada eradikasi helicobacter pylori. Adakalanya tetrasiklin digunakan pada malaria, juga digunakan pada disentri basiler, tetapi untuk disentri amoeba bukan pilihan pertama (Tjay dan Rahardja, 2007). Efek samping dari penggunaan tetrasiklin antara lain mual, muntah, diare, eritema (hentikan pengobatan), sakit kepala, dan gangguan penglihatan dapat merupakan petunjuk peningkatan tekanan intrakranial, hepatotoksitas, pankreatitis dan kolitis. Tetrasiklin tidak boleh diberikan pada anak-anak dibawah 12 tahun, ibu hamil dan menyusui, pasien dengan gangguan fungsi ginjal karena dapat menyebabkan eksaserbasi penyakit ginjal (Sukandar, E. Y., *et al*, 2008).

Dosis oral untuk tetrasiklin adalah 0,25-0,5 g empat kali sehari untuk orang dewasa dan 20-40 mg/kg/hari untuk anak-anak (usia 8 tahun ke atas). Beberapa tetrasiklin tersedia untuk suntikan intravena dalam dosis 0,1-0,5 g setiap 6-12 jam (Katzung, 2004).

F. Pisang

Tanaman pisang tumbuh di daerah tropik karena menyukai iklim panas dan memerlukan matahari penuh. Di Jawa, pisang disebut dengan gedang, di Sumatra disebut galuh dan di Kalimantan dinamakan harias. Karena bukan buah musiman, buah pisang selalu ada setiap saat. Buah pisang kebanyakan dimakan segar seperti pisang ambon, rasanya manis, sifatnya dingin, astringen (Dalimartha, 2005).

Umumnya, pisang merupakan tanaman pekarangan, walaupun di beberapa daerah sudah diperkebunkan untuk diambil buahnya. Pisang merupakan tanaman yang berbuah hanya sekali, kemudian mati. Tingginya antara 2-9 m, berakar serabut dengan batang bawah tanah (bonggol) yang pendek. Dari mata tunas yang ada pada bonggol inilah bisa tumbuh tanaman baru (Dalimartha, 2005).

Kandungan gizi yang terdapat setiap 100 g bagian yang dapat dimakan adalah sebagai berikut: air 72%, kalori 99 kal.; protein 1,3 g; lemak 0,2 g; karbohidrat 26 g; mineral (kalsium 10 mg; besi 0,9 mg); riboflavin 0,07 mg; thiamin 0,05 mg; vitamin C 4 mg (Harper *et al*, 2006). Buah pisang juga kaya akan kalium (400 mg/ 100 g) (Verheij, 1997).

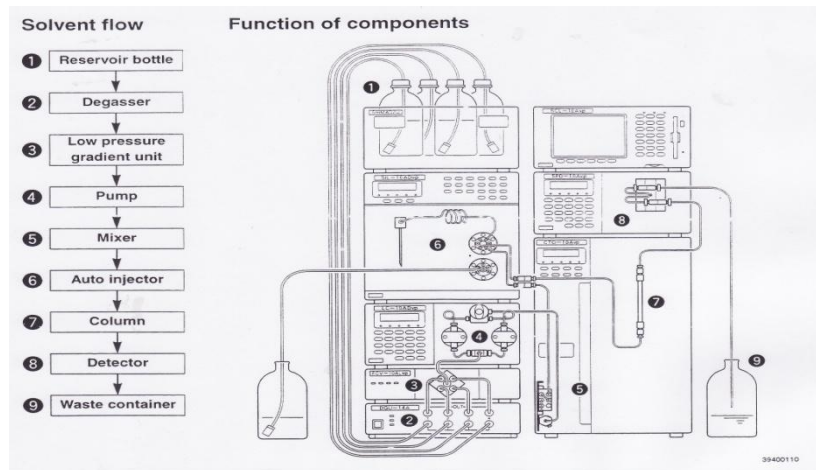
G. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

Kromatografi cair kinerja tinggi atau KCKT atau biasa disebut juga dengan HPLC (High Performance Liquid Chromatography). Saat ini KCKT, merupakan teknik pemisahan yang diterima secara luas untuk analisis dan pemurnian senyawa tertentu dalam suatu sampel pada sejumlah bidang (Gandjar dan Rohman, 2007).

Perhatian pada KCKT tetap tinggi dengan alasan beberapa keuntungan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi yang antara lain :

1. Dapat dilaksanakan pada suhu kamar.
2. Detektor Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dapat variasi.

3. Pelarut pengembang yang dapat dipakai berulang kali, demikian juga dengan kolomnya.
4. Ketepatan dan ketelitiannya yang relatif tinggi di jajaran teknik analisis fisiko-kimia (Mulja dan Suharman, 1995).



Gambar 2 Instrumen KCKT (Anonim, 1997)

Instrumen Kromatografi Cair Kinerja Tinggi meliputi :

1. Pompa

Pompa dalam KCKT dapat dianalogikan dengan jantung pada manusia yang berfungsi untuk mengalirkan fase gerak cair melalui kolom yang berisi serbuk halus

2. Pemasukan cuplikan

Sistem pemasukan cuplikan menentukan keberhasilan pengukuran KCKT. Oleh karena itu, cuplikan yang dimasukkan harus sekecil mungkin, beberapa puluh mikromiliter.

3. Kolom

Kolom KCKT biasanya terbuat dari *stainless steel* walaupun ada juga yang terbuat dari gelas berdinding tebal. Kolom utama berisi fase diam, tempat terjadinya pemisahan campuran menjadi komponen-komponennya. Selain kolom utama dikenal pula kolom pengaman (*guard kolom*).

4. Detektor

Detektor berfungsi untuk mendeteksi solut-solut yang keluar dari kolom analitik. Detektor harus memenuhi persyaratan berikut: cukup sensitif, stabilitas dan keterulangan tinggi, respon linear terhadap solut, waktu respon pendek sehingga tidak bergantung kecepatan alir, relibilitas tinggi dan mudah digunakan, tidak merusak cuplikan (Hendayana, 2006).

H. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis adalah suatu tindakan terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaan (Harmita, 2004).

Beberapa parameter yang digunakan dalam validasi metode analisis meliputi :

1. Kecermatan (*accuracy*)

Kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan. Kecermatan ditentukan dengan dua cara yaitu : metode simulasi (*spiked-placebo recovery*) dan metode penambahan bahan baku (*standard addition Method*) (Harmita, 2004).

2. Keseksamaan (*precision*)

Keseksamaan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen (Harmita, 2004).

3. Selektivitas (spesifisitas)

Selektivitas atau spesifitas suatu metode adalah kemampuannya yang hanya mengukur zat tertentu saja secara cermat dan seksama dengan adanya komponen lain yang mungkin ada dalam matriks sampel (Harmita, 2004).

4. Linearitas dan Rentang

Linearitas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proposional terhadap konsentrasi analit dalam sampel (Harmita, 2004).

5. Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi

Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blangko. Batas deteksi merupakan parameter uji batas. Batas kuantitasi merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita, 2004).

