

# Bioavailability dan Ekuivalensi Terapeutik

dr. B. Setiawan PhD.

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Jakarta:

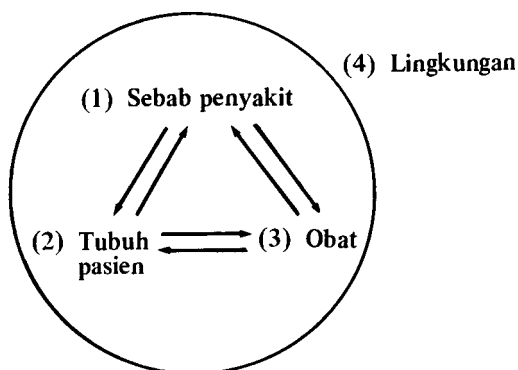
## PENDAHULUAN

Setelah kausa penyakit diketahui dan diagnosa telah ditentukan secara tepat maka dokter dihadapkan pada pilihan berbagai macam obat untuk menyembuhkan penyakit: Dalam menjatuhkan pilihan pada suatu obat tertentu, "the drug of choice", maka yang selalu harus diperhatikan ialah *benefit/risk ratio* obat tersebut.

Keuntungan dibandingkan kerugian dari obat tersebut harus paling baik dibandingkan dengan obat-obat yang serupa. Salah satu faktor yang harus diperhatikan ialah bahwa *bioavailability* obat harus baik. *Bioavailability* ialah jumlah bagian obat yang tersedia dalam sistem biologik dan menimbulkan efek farmakologik.

Dalam menghadapi pasien yang minta pertolongan dokter untuk disembuhkan dari penyakitnya, kita pada umumnya harus memperhatikan 4 faktor, ialah :

1. faktor sebab penyakitnya
2. faktor tubuh pasien
3. faktor obat
4. faktor lingkungan



Keempat variabel ini akan mempengaruhi dan menentukan jalannya penyakit. Pada kesempatan ini kita akan membahas masalah pada faktor obat: Dalam keadaan hipotetis di mana sebab penyakit, tubuh pasien dan lingkungan merupakan variabel yang konstan, maka faktor-faktor apakah

yang harus dimiliki obat tersebut untuk menjamin tercapainya ekuivalensi terapeutik? Berbagai peraturan telah dikeluarkan oleh badan pemerintah yang mengawasi obat untuk menjamin ekuivalensi terapeutik ini:

## EKIVALENSI TERAPEUTIK

Arti ekuivalensi terapeutik ialah bahwa dalam keadaan hipotetis di mana sebab penyakit, keadaan tubuh pasien dan lingkungan merupakan variabel yang konstan (yang dalam keadaan praktis tidak pernah terjadi) maka obat selalu akan menimbulkan efek terapeutik yang ekuivalen. Untuk dapat mencapai hal ini maka asumsinya ialah bahwa jumlah molekul obat yang mencapai *site of action* dan bergabung dengan reseptor adalah sama besarnya. Efek farmakologik obat mempunyai korelasi langsung dengan jumlah kompleks reseptor-obat yang terbentuk: Dengan demikian dapatlah kita simpulkan bahwa untuk mencapai ekuivalensi terapeutik maka yang perlu ialah bahwa molekul-molekul obat akan mencapai kadar yang sama pada sekeliling reseptor dan akan terbentuk kompleks reseptor-obat yang sama besarnya sehingga dengan demikian akan terjadi efek farmakologi/terapeutik yang sama besarnya (1). Faktor-faktor apakah yang harus dimiliki oleh suatu obat untuk mencapai ekuivalensi terapeutik? Parameter apakah yang harus diukur untuk dapat menjamin tercapainya ekuivalensi terapeutik?

## FAKTOR-FAKTOR YANG MENENTUKAN EKIVALENSI TERAPEUTIK

### 1. Faktor Obat

Dalam berbagai artikel telah dilaporkan bahwa berbagai preparat digoxin, obat antidiabetik oral, antibiotika, fenitoin dll., yang dibuat oleh berbagai pabrik tidak mempunyai ekuivalensi terapeutik. Walaupun bahan kimianya dan *dosage form* nya sama, tetapi efek terapeutiknya tidak sama karena ternyata *bioavailability* obat yang ditentukan dengan mengukur kadar obat dalam plasma tidak sama. Hal ini telah menimbulkan berbagai masalah dalam pengobatan karena penggantian satu merk obat ke merk obat buatan pabrik lain dapat menimbulkan toksitas atau sebaliknya tidak tercapai efek terapeutik. Untuk dapat menjamin ekuivalensi terapeutik obat maka perlu diperhatikan beberapa faktor:

\* Dibawakan pada "Penataran Farmakologi Klinik" oleh Bagian Farmakologi FKUI dengan sponsor WHO dan CMS: Jakarta, 11 - 20 Desember 1979:

(a). *Sifat kimia/fisik bahan baku obat*

Walaupun suatu bahan obat mempunyai sifat kimiawi yang sama belum tentu akan terjadi efek terapeutik yang sama. Sebagai contoh dapat dikemukakan chloramphenicol yang berbentuk kristal dan yang berbentuk amorf. Walaupun sifat kimianya sama tetapi karena perbedaan sifat fisik, maka terjadi absorpsi yang berbeda. Bentuk amorf mengalami absorpsi melalui alat pencernaan yang jauh lebih baik daripada chloramphenicol kristal sehingga dengan demikian terjadi perbedaan efek terapeutik. Hal yang sama telah dilaporkan untuk griseofulvin. Untuk menjamin ekivalensi terapeutik maka syarat pertama ialah bahwa sifat kimia dan fisik bahan baku obat harus seratus persen sama dan tentunya kemurnian harus sama.

(b). *Dosage form*, jelas menentukan ekivalensi terapeutik obat. Apakah obat diberikan dalam bentuk tablet, kapsul, suspensi, emulsi, bubuk, salep, suppositoria dll. tentunya menentukan kecepatan absorpsi obat dan *bioavailabilitasnya* sehingga dengan demikian mempengaruhi ekivalensi terapeutiknya.

(c). *Formulasi*, juga akan mempengaruhi ekivalensi terapeutik. Supaya obat dapat diserap dan mencapai *target organ* maka obat tersebut harus larut dahulu. Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan larut (*dissolution rate*) suatu obat akan mempengaruhi pula kecepatan absorpsi obat tersebut. Untuk mengukur hal ini maka dipakai alat pengukur disintegrasi dan alat pengukur disolusi tablet dan kapsul:

(d). *Dosis obat*, hal ini jelas mempengaruhi efek obat dan tidak perlu diuraikan lebih lanjut.

## 2. Faktor tubuh pasien

Banyak sekali faktor-faktor tubuh pasien yang menentukan efek terapeutik suatu obat, dan pada umumnya kita tidak dapat mempengaruhinya dari luar. Tetapi untuk dapat mengerti dan dapat meramalkan efek terapeutik yang diharapkan maka kita perlu memperhatikan faktor tersebut:

- Faktor genetik yang terutama mempengaruhi biotransformasi obat.
- Keadaan patofisiologi berbagai organ, terutama hati, ginjal, sistem kardiovaskuler yang dapat mempengaruhi biotransformasi, distribusi dan ekskresi obat:
- Sex mempengaruhi distribusi obat karena pada umumnya wanita mengandung lebih banyak lemak dan air:
- Umur berpengaruh terhadap biotransformasi dan distribusi obat.
- Berat badan terutama berpengaruh terhadap distribusi obat:

## 3. Faktor sebab penyakit

Efek terapeutik suatu obat tentunya tergantung pada derajat penyakitnya: Bila penyakit masih ringan maka dapat diharapkan bahwa obat masih mudah mengatasi penyakitnya, sedangkan sebaliknya bilamana penyakit sudah berat, sudah dalam keadaan buruk maka kemungkinan bahwa obat masih dapat menolong akan berkurang:

Lamanya penyakit juga berpengaruh terhadap efek obat, karena lama penyakit dapat menimbulkan kelainan pada organ-organ lain dan juga mempengaruhi derajat penyakit.

Jenis penyakit jelas mempunyai efek terhadap hasil pengobatan. Dalam hal ini harus diperhatikan adanya *self limiting diseases*, yang tanpa pengobatan akan sembuh sendiri.

## 4. Faktor lingkungan.

Karena "psyche" mempunyai efek yang cukup besar terhadap penyakit maka tidak mengherankan bahwa lingkungan cukup besar pengaruhnya terhadap penyakit.

Sejak penelitian Beecher (2) pada tahun 1930 mengenai efek plasebo pada rasa nyeri, di mana dilaporkan bahwa lebih dari 30% penderita merupakan "placebo reactors" maka diinsyafi bahwa banyak obat yang dipakai kemungkinan besar bekerja sebagai plasebo.

Walaupun pasien maupun dokter yakin bahwa suatu obat tertentu manjur, keyakinan ini tidak merupakan jaminan mengenai kebenaran pendapat pasien maupun dokter. Hanya percobaan klinik yang dilakukan secara ilmiah dapat membenarkan atau menolak pendapat/opini yang dianut oleh sekelompok orang:

Lingkungan yang kondusif dan mempengaruhi kejiwaan pasien dapat mempengaruhi jalannya penyakit dan efek obat terhadapnya, karena itu suatu penelitian mengenai efek terapeutik suatu obat harus memperhatikan pengaruh lingkungan ini. Sebagai contoh dapat dikemukakan laporan mengenai percobaan klinik untuk INH pada waktu INH baru ditemukan: Pasien mengetahui bahwa mereka diikutsertakan dalam suatu percobaan dan pengumuman mengenai percobaan ini disertai pula dengan penjelasan yang menimbulkan harapan besar pada pasien: Sewaktu hasil percobaannya dikumpulkan maka kesimpulan tambahan yang diambil ialah bahwa INH menimbulkan rasa gembira (*euphoria*) dan meningkatkan nafsu makan. Ternyata kedua efek ini ditimbulkan karena pengaruh lingkungan saja:

## PARAMETER YANG DIUKUR UNTUK MENJAMIN EKIVALENSI TERAPEUTIK

Parameter yang paling menentukan untuk mengukur ekivalensi terapeutik tentunya ialah efek terapeutiknya sendiri. Tetapi karena mengukur efek terapeutik tidak mudah, lagi pula yang diinginkan ialah cara-cara yang praktis, murah, mudah dikerjakan, sensitif, dapat dipercaya dan dapat meramalkan ekivalensi terapeutik, maka beberapa cara *in vitro* dan *in vivo* telah dikembangkan: Dalam hal ini karena obat paling sering diberikan secara oral maka teknik untuk mengukur dan meramalkan ekivalensi terapeutik suatu obat terutama adalah untuk obat-obat yang diberikan per oral dalam bentuk tablet/kapsul: Untuk obat-obat yang diberikan per enteral maka ekivalensi terapeutik tidak dipermasalahkan.

### (a). Pengukuran kecepatan desintegrasi dan disolusi

Dalam berbagai farmakope telah diuraikan mengenai persyaratan dan alat pengukur kecepatan desintegrasi dan disolusi: Untuk beberapa obat seperti glikosida jantung, antidiabetes oral, antiepileptika di mana uniformitas penyerapan dan pencapaian kadar terapeutik obat dalam darah penting maka telah ditentukan batas-batas kecepatan disolusi obat-obat tersebut: Dengan menentukan syarat-syarat tambahan ini maka

Lebih dapat dijamin tercapainya uniformitas obat dan ekivalensi terapeutik.

**(b). Pengukuran Bioavailability (3)**

Cara ini merupakan cara yang paling baik untuk meramalkan ekivalensi terapeutik. Sebagaimana dikatakan sebelumnya *Bioavailability* ialah mengukur fraksi obat yang *available* dari jumlah obat yang diberikan untuk diabsorpsi memasuki tubuh dan menimbulkan efek farmakologiknya.

Untuk mengukur *bioavailability* obat maka biasanya diukur kurve absorpsi obat tersebut dan menghitung AUC (area under the curve) dibandingkan dengan "area under the curve" pada pemberian intravena.

Pengukuran *bioavailability* obat memberikan gambaran mengenai farmakokinetiknya sehingga dapat ditentukan dosis terapeutik, interval pemberian, jangka waktu pemberian dan lain-lain parameter yang perlu untuk dapat menggunakan obat dengan baik.

**(c). Pengukuran kadar plasma/serum obat**

Untuk mengukur dan meramalkan efek terapeutik suatu obat yang paling baik ialah selain mengukur langsung efek terapeutiknya ialah dengan mengukur kadar obat pada tempat reseptor obatnya. Tetapi karena hal ini jarang dapat dilakukan maka tempat yang lebih praktis dan yang pada umumnya mempunyai korelasi yang cukup erat dengan kadar pada tempat reseptor, ialah pengukuran kadar obat dalam kompartemen intravaskuler. Untuk dapat menggunakan parameter ini maka

beberapa syarat harus dipenuhi terlebih dahulu, ialah pertama intensitas efek obat harus proporsional dengan kadar obat dalam plasma/serum. Kedua, efek obat harus reversibel dengan cepat. Ketiga, kadar obat dalam kompartemen intravaskuler mempunyai hubungan langsung dengan kadar obat pada tempat reseptor dimana ia bekerja dan keempat, keseimbangan antara kadar obat dalam kompartemen intravaskuler dan pada reseptor harus cepat terlaksana dan terus terjamin secara kontinu pada kenaikan maupun penurunan kadar obat dalam plasma (4).

Pengukuran kadar obat dalam plasma sangat bermanfaat sebagai pegangan untuk dapat meramalkan efek terapeutik obat dan mengurangi kemungkinan efek toksik. Dr. Wagner melaporkan bahwa setelah dilakukan monitoring kadar serum digoxin di Massachusetts General Hospital maka insidens "digitoxicity" pada pasien-pasien di situ telah 2,12 kali lebih rendah dari pada pasien-pasien di Peter Bent Brigham Hospital, di mana belum dilakukan monitoring kadar digoxin serum (5).

Dengan ketiga cara ini maka jaminan bahwa obat akan lebih uniform sehingga dapat tercapai ekivalensi terapeutik menjadi lebih baik dan dengan adanya data yang lebih kuantitatif maka kita dapat melakukan pelayanan pada pasien yang lebih baik. Lord Kelvin telah berkata: "When you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind ....."

**KEPUSTAKAAN**

1. Levy G: Correlation between drug concentration and drug response in man — Pharmacokinetic considerations: Proceedings of the Fifth International Congress on Pharmacology: San Fransiseo, 1972; p 34 — 55
2. Beecher HK: Measurements of subjective responses. Oxford University Press, 1959.
3. Azarnoff DL: Pharmacokinetics and bioavailability: Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control: Report on Symposium Heidelberg, 7 — 30 November 1972:
4. J Koch—Weser: Correlation of serum concentrations and pharmacologic effects of antiarrhythmic drugs: Proceedings of the Fifth International Congress on Pharmacology, San Fransisco 1972; p 69 — 85
5. Wagner JG: Ceramah ilmiah "Biopharmaceutics and Pharmacokinetic Considerations for Better Quality Drugs: Mei 1977:

**NEURALGIN®**

ampuh untuk sakit kepala  
lebih dari sekedar penghilang rasa nyeri biasa

