

BAB 2

FARMAKOKINETIKA

Kompetensi Dasar:

Menjelaskan kinetika bahan toksik dalam tubuh organisme mulai dari portal entri, absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi bahan toksik

Farmakokinetika mempelajari kinetika xenobiotik di dalam tubuh organisme. Mulai dari portal entri, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan efek/respon tubuh terhadapnya.

A. PORTAL ENTRI

Portal entri adalah pintu masuknya xenobiotik ke dalam tubuh organisme. Xenobiotik, setelah diemisikan oleh sumbernya akan berakhir dalam jumlah yang tersedia untuk imisi. Imisi ini dapat terjadi lewat suatu pintu masuk. Jumlah yang betul-betul masuk ke dalam tubuh disebut dosis. Beberapa portal entri yang penting adalah:

- Mulut, oral, atau lewat *tractus gastero-intestinales*/saluran pencernaan.
- Saluran pernapasan atau per inhalasi, atau lewat *tractus respiratorius*.
- Kulit atau dermal.
- Parenteral atau disuntikkan ke dalam tubuh, bisa ke otot (*intra muskuler*, IM); ke vena (*intravena*, IV); ke peritoneum (*intra peritoneum*, IP), di bawah kulit (*subcutan*, SC), dstnya.

1. Oral

Pintu masuk per os adalah pintu masuk melalui mulut dan masuk ke dalam saluran pencernaan. Portal entri ini sering dan mudah dipakai oleh xenobiotik, akan tetapi xenobiotik yang masuk tidak akan mudah mencapai peredaran darah karena beberapa hal penting yang terkait pada fungsi saluran *gastero-intestinal* tersebut sbb:

- Dalam mulut xenobiotik akan tercampur dengan ludah yang berisikan enzim, yang sudah dapat mencernanya, setelahnya, ia akan masuk ke lambung;
- Lambung mengandung asam lambung yang keras, yakni, HCl 0,1 N, pH = 1-2, sehingga mampu menghancurkan *xenobiotik* yang tidak tahan asam; dan kalau masih bertahan, ia akan masuk ke usus halus;
- Usus halus terisi oleh cairan/enzim usus halus yang bersifat basa, sehingga *xenobiotik* asam akan ternetralisir di sini, dan selanjutnya ia akan masuk ke usus besar;
- Dalam usus besar terdapat makanan/isi usus yang dapat berfungsi untuk “pengenceran” *xenobiotik*;
- Peristaltik atau gerak usus akan mendorong isi usus ke arah anus untuk dibuang, dengan demikian xenobiotik dapat ikut terekskresikan. Selain itu terjadi pengadukan, penyisihan toksin, sehingga absorpsi *xenobiotik* tidak akan banyak;
- Dalam usus inipun ada proses seleksi absorpsi, maka *xenobiotik* tidak otomatis diabsorpsi. Misalnya saja yang terkenal adalah proses seleksi besi. Bila di dalam tubuh sudah cukup kadar besinya, ia tidak akan diabsorpsi dari usus. Juga bila *xenobiotik* berukuran besar, ia tidak akan diabsorpsi;
- Terjadi peluang bagi xenobiotik untuk bereaksi dengan senyawa lain dan membentuk kompleks dengan isi usus, misalnya logam;
- Sistem pencernaan mengeluarkan sekret yang dapat mengurangi absorpsi, bahkan menambah enzim hidrolitik, tetapi di lain pihak dapat meningkatkan sirkulasi entero-hepatik.

2. Inhalasi

Portal entri per inhalasi adalah masuknya *xenobiotik* lewat saluran pernapasan, *tractus respiratorius*. Saluran pernapasan terdiri atas tiga bagian besar, yaitu: bagian nasofaring (teratas), bagian trakeo-bronkial, dan bagian alveoli.

Portal entri ini akan memudahkan *xenobiotik* masuk ke peredaran darah karena tipisnya dinding paru-paru (selapis sel alveoli) yang berhadapan dengan dinding kapiler darah yang juga hanya terdiri atas selapis sel. Selain itu terdapat berbagai faktor yang mempermudah masuknya *xenobiotik* ke dalam darah untuk berbagai wujud *xenobiotik*, yakni, gas, dan/atau partikulat.

Gas

Gas akan mudah masuk ke dalam saluran pernapasan karena:

- *Gas-tissue interface* luas: luas paru-paru orang dewasa $\pm 90 \text{ m}^2$, luas alveoli: 70 m^2 , luas jaringan kapiler: 140 m^2 (termasuk trakea, bronkus, naso-faring, dan pulmonum);
- Gas yang mudah larut dalam air cepat diserap dari rongga hidung (nasofaring), jarang sampai pada bifurkatio trakeae, seperti halnya SO_2 dan NH_3 ;
- Gas yang mudah larut dalam lemak akan mudah masuk ke dalam alveoli, darah, disimpan, dan/atau dihancurkan, misalnya CS_2 , HC alifatik, HC aromatik, keton, alkohol, glikol, dstnya. Gas seperti ini mudah pula keluar lewat paru-paru dan dapat diperiksa dari udara ekspirasi dengan metoda analisis infra merah (*Infra Red*, analisis IR), atau gas kromatografi (GC);
- Gas iritan akan memasuki bronkiolus, misalnya O_3 dan fosgen;
- Gas yang teradsorpsi pada partikulat juga dapat memasuki alveoli bersama partikulat.

Partikulat

Yang dimaksud dengan partikulat adalah debu/padatan halus dan aerosol atau cairan berukuran halus. Partikulat ini terdapat banyak di udara. Ukuran yang dapat memasuki saluran respiratorius ini adalah 10μ ke bawah. Yang berukuran $5 - 10\mu$ akan mudah tersaring secara fisik oleh bulu-bulu yang terdapat dalam rongga hidung, trakea dan bronkus. Yang lebih halus akan mudah terbawa oleh udara inspirasi ke dalam paru-paru, tetapi yang berukuran $< 2\mu$ akan mudah masuk, dan mudah pula keluar dengan udara ekspirasi. Jadi yang terendapkan di dalam alveoli biasanya adalah yang berukuran antara $2-5\mu$.

Toksisitas partikulat tergantung pada beberapa faktor sebagai berikut:

- Bentuk anatomi saluran pencernaan;
- Ukuran fisik partikulat;
- Laju dan dalamnya pernapasan;
- Kemudahan masuk, yang berbanding terbalik dengan ukurannya;
- Diameter aerodinamik, yakni, ukuran, bentuk, dan densitas ikut menentukan, sehingga sekalipun ukuran besar, tetapi kalau aerodinamis, ia akan dapat menembus masuk, bahkan menembus paru-paru dan menusuk selaput paru-paru (mesotel), seperti halnya kristal asbestos;

- Luas permukaan, kelarutan, dan sifat higroskopik akan mempermudah masuknya partikulat;
- Reaktivitas biokimiawi komponen partikulat yang larut dalam cairan tubuh.

3. Dermal

Xenobiotik dapat memasuki tubuh melalui kulit. *Xenobiotik* yang memasuki tubuh secara dermal akan lebih mudah memasuki peredaran darah dibanding lewat mulut. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor yang penting. Misalnya, luas kulit orang dewasa sekitari 2 m², sehingga bila terjadi kontak dengan kulit, efeknya tergantung pada luas kulit yang terpapar.

Apabila terjadi kontak dengan *xenobiotik*, maka akan terdapat empat kemungkinan, yakni:

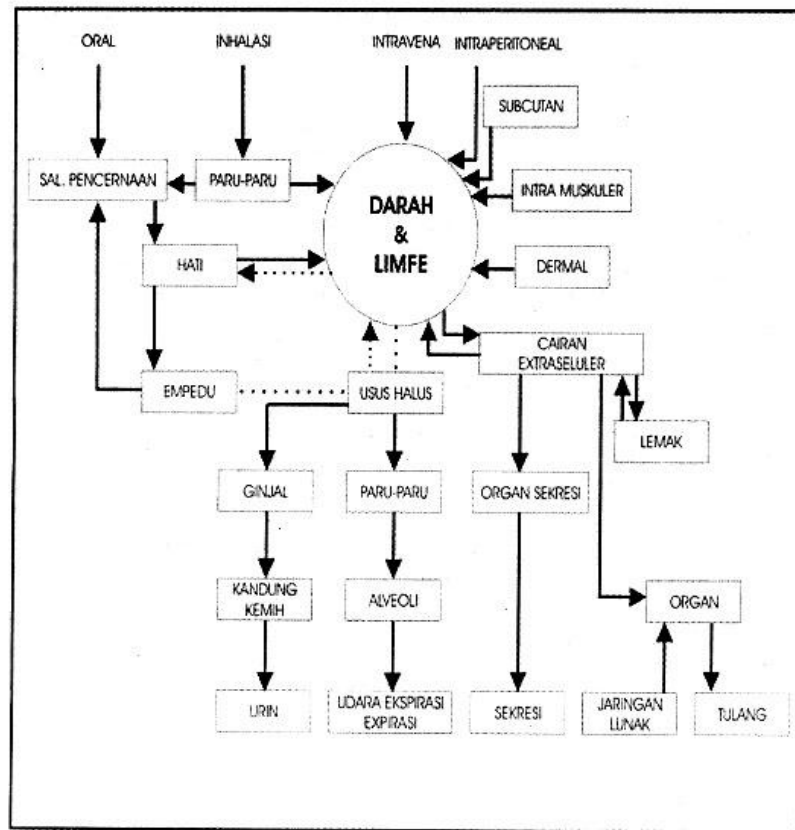
- 1) Tidak terjadi apa-apa, berarti *barrier* kulit efektif,
- 2) Bereaksi dengan kulit setempat, maka *xenobiotik* disebut iritan primer,
- 3) Menembus kulit dan berkonyugasi dengan protein jaringan sehingga disebut *sensitizers*,
- 4) Menembus kulit atau *transdermal*, dapat memasuki peredaran darah, kelenjar pilosebasea, folikel rambut dan kelenjar sebacea.

Contoh beberapa zat serta reaksinya pada kulit adalah sbb:

- Zat anorganik, tak akan terjadi apa-apa
- Zat organik cepat diserap
- Zat lipo dan hidro-filik paling cepat diserap, lebih cepat daripada masuk per inhalasi ataupun per oral.

4. Parenteral

Portal entri parenteral adalah masuknya *xenobiotik* lewat suntikan, dapat langsung masuk ke dalam darah (*intravena*), atau tidak langsung lewat otot (*intramuskuler* = IM), lewat *peritoneum* (*intraperitoneal* = IP), lewat bawah kulit atau *subcutan* (SC), dan lain-lain.

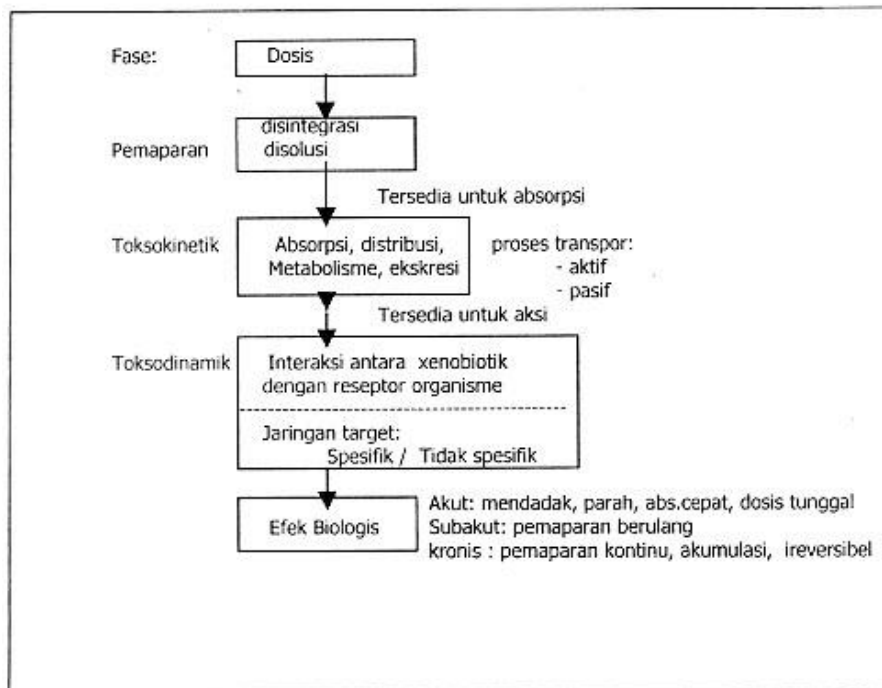


Gambar 2.1 Skema portal entri, distribusi dan ekskresi

Skema garis besar hubungan *portal entri* sampai dengan ekskresi tampak dalam Gambar 2.1. Semua *portal entri* yang menyalurkan *xenobiotik* ke dalam darah atau cairan limfe (getah bening) akan mempermudah penyalurannya ke dalam organ target ataupun ke seluruh tubuh. Oleh karena itu dapat diantisipasi kecepatan efek yang akan terjadi bila diketahui *portal entri*-nya.

Gambar 2.1 ini juga mempermudah orang melihat jalur hubungan *portal entri* sampai dengan organ ekskresi. Namun pada kenyataannya proses yang terjadi tidak semudah seperti dalam gambar itu. *Xenobiotik* bila dapat masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses metabolisme yang cukup rumit, tergantung pada sifat kimia-fisika *xenobiotik* tersebut. Metabolisme adalah proses yang diberlakukan terhadap semua benda yang memasuki tubuh organisme.

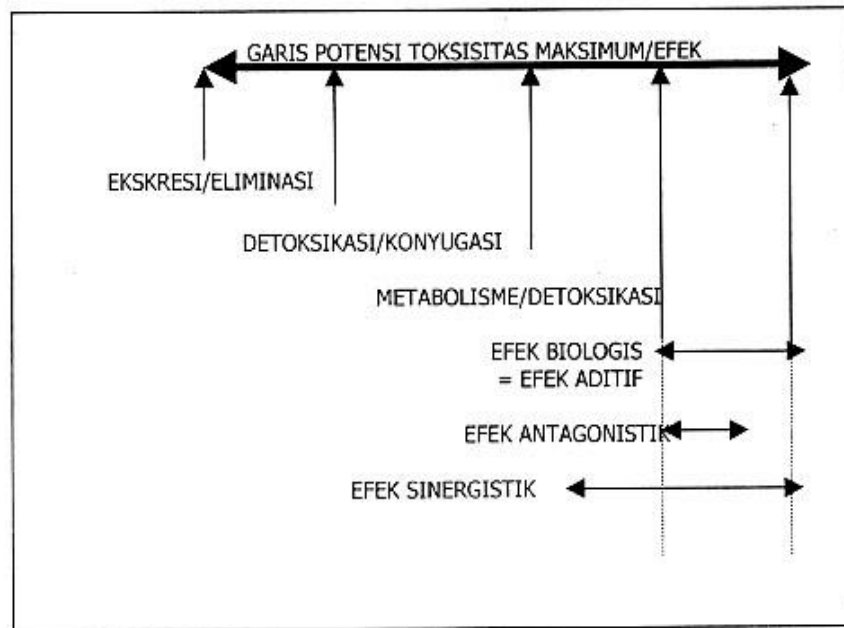
Proses farmakokinetik secara keseluruhan dapat dilihat dalam Gambar 2.2 di bawah ini.



Gambar 2.2 Skema Proses Farmakokinetik

Mengingat bahwa *xenobiotik* dalam lingkungan tidak ada yang murni, dan selalu berada dalam campuran, maka kemungkinan terjadi interaksi *xenobiotik* di dalam tubuh organisme sangat besar. Oleh karena itu efek biologis merupakan efek maksimum yang mungkin terjadi dikurangi oleh aksi badan untuk mengurangi toksisitas seperti ekskresi, eliminasi, metabolisme, dll.

Apabila ada dua atau lebih campuran *xenobiotik* yang memasuki tubuh (misalnya, A, B, dan C), maka interaksi yang mungkin terjadi dapat mengubah besaran efek. Interaksi yang mungkin terjadi dapat bersifat *aditif*, *sinergistik*, dan *antagonistik*. Efek aditif adalah efek sesuai dengan jumlah efek masing-masing *xenobiotik* (Efek = efek A + B + C). Efek *antagonistik*, adalah efek yang tampak lebih kecil dari yang seharusnya/aditif (Efek < efek (A+B+C)). Dan efek *sinergistik* adalah efek yang berlebih dari yang seharusnya (Efek > efek (A+B+C)); seperti digambarkan dalam Gambar 2.3. berikut:



Gambar 2.3. Diagram Konsep Interaksi Toksisitas

B. ABSORBSI

Yang dimaksud dengan absorpsi adalah proses masuknya *xenobiotik* ke dalam tubuh organisme dan menimbulkan efek secara efektif. Absorpsi sangat ditentukan oleh portal entri, daya larut, sifat fisika kimia zat, konsentrasi, luas area kontak dan kondisi sirkulasi pada organisme.

Absorpsi dapat terjadi karena adanya berbagai mekanisme dalam tubuh, yang memungkinkan terjadinya transpor racun dari satu tempat ke tempat yang lain, yaitu mekanisme: difusi (transpor pasif), difusi katalis dan transpor aktif.

1. Difusi

Difusi adalah mekanisme transpor racun yang mengikuti aliran cairan dari daerah dengan konsentrasi tinggi ke daerah berkonsentrasi rendah. Difusi merupakan mekanisme transpor dari satu sel ke sel yang lain melalui membran sel. Dalam hal ini, zat lipofilik akan lebih cepat diserap dibanding dengan yang hidrofilik. Kecepatan difusi akan sebanding dengan gradien konsentrasi.

2. Difusi Katalitis

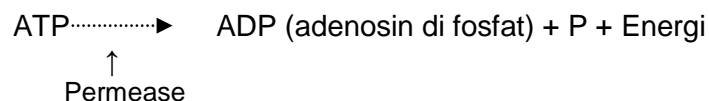
Yang dimaksud dengan difusi katalitis adalah aliran difusi di mana zat racun dapat berpindah tempat akibat terikatnya pada *permease* (protein) atau *ionofore* (HC) yang berada pada dinding sel. Protein dan/atau hidrat karbon tadi berfungsi

sebagai katalis. Ikatan ini bersifat kompetitif dengan zat lain seperti nutrien, sehingga dapat mengganggu pasokan nutrien pada sel. Faktor yang berpengaruh dalam difusi katalitis adalah suhu, pH dan interaksi fisis-kimiawi.

3. Transpor Aktif

Transpor aktif adalah aliran zat yang terbalik dari difusi, yakni, melawan aliran difusi dan difusi katalitis, sehingga proses ini memerlukan energi yang dalam organisme berada dalam bentuk *Adenosin Trifosfate* (ATP). Untuk mendapatkan energi dari ATP, perlu dilakukan hidrolisis oleh enzim permease yang memecah ATP menjadi ADP dengan melepaskan energi.

Transpor aktif dapat terlaksana seperti halnya transpor katalitis diperlukan suatu zat pengikat, sehingga jumlah zat yang ditranspor per satuan waktu tergantung pada kapasitas sistem. Apabila ikatan terus meningkat, maka suatu saat akan terjadi keadaan jenuh.



Bila konsentrasi xenobiotik kecil, zat akan tetap berada di dalam sel, sama juga halnya dengan zat yang diakumulasi.

C. DISTRIBUSI

Absorpsi racun ke dalam tubuh organisme akan berlanjut dengan proses distribusi *xenobiotik* ke berbagai organ tubuh. Distribusi ini sangat ditentukan oleh afinitas *xenobiotik* terhadap organ dan spesifisitas. Distribusi ini terlaksana dengan cepat apabila *xenobiotik* dapat memasuki peredaran darah.

Mekanisme transpor dalam distribusi ini sama dengan mekanisme transpor pada absorpsi. Bila *xenobiotik* itu lipofilik, maka ia akan lari ke jaringan lemak, seperti lemak di bawah kulit, sumsum tulang belakang dan otak. *Xenobiotik* sedemikian antara lain adalah, DDT, DDE, dan metil-Hg. Dapat dimengerti, bahwa apabila kita berhadapan dengan zat yang stabil, maka ia akan tetap berada dalam jaringan tersebut atau terjadi akumulasi.

Transpor katalitis dengan ikatan protein seperti serum albumin, merupakan proses kompetitif dengan metabolit seperti asam keton, asam lemak, bilirubin, dan lain-lain, dengan demikian metabolit tidak dapat ditranspor secara normal ke tempat pembuangan. karenanya, sering ditemukan berbagai gejala tertumpuknya

metabolit. Dalam hal bilirubin yang berwarna kuning, ditumpuk di bawah kulit, akan membuat kulit orang menjadi kuning, atau disebut terjadi *hiperbilirubinemia* (darah mengandung terlalu banyak bilirubin).

Distribusi akan mentraspor racun ke organ target ataupun seluruh tubuh, tergantung sifat kimia-fisika racun dan reaksi tubuh terhadapnya. Misalnya saja, semua iodium akan terdistribusi dan disampaikan pada kelenjar gondok.

D. METABOLISME

Semua racun yang memasuki tubuh akan mengalami perlakuan tertentu, atau mengalami proses metabolisme. Hal ini sering juga disebut sebagai nasib atau *fate* dari *xenobiotik* di dalam tubuh organisme. Metabolisme diartikan sebagai transformasi zat/xenobiotik akibat proses seluler. Metabolisme paling sering terjadi pada hati, kulit, ginjal, dan paru-paru dan untuk sebagian kecil di jaringan atau organ lain. Pada umumnya metabolisme itu melakukan transformasi agar xenobiotik menjadi lebih polar sehingga lebih mudah diekskresikan lewat ginjal ataupun empedu.

Perbedaan metabolisme dalam tubuh organisme akan menentukan efek biologis. Para ahli memperkirakan bahwa terdapat variasi yang sangat besar dalam metabolisme, dan masih sedikit sekali yang diketahui. Perlakuan yang didapat *xenobiotik* di dalam tubuh pada hakekatnya terdiri atas berbagai proses, seperti detoksikasi, hidrolisis, reduksi, oksidase, dan/atau konyugasi. Akibat dari proses metabolisme itu akan terjadi beberapa kemungkinan, yaitu:

- Dikumulasi/ disimpan
- Dikeluarkan atau diekskresikan dengan atau tanpa transformasi
- Mengalami perubahan biokimia, yakni, termetabolisme di dalam sel, terutama sel parenkym hati untuk detoksifikasi.

E. EKSRESI

Ekskresi merupakan bagian dari metabolisme, yakni mengeluarkan zat (metabolit) yang tidak terpakai oleh tubuh ataupun racun yang memasuki tubuh. Baik/tidaknya ekskresi tergantung pada atau dipengaruhi oleh berbagai faktor, yakni baik tidaknya fungsi berbagai organ ekskresi, yakni, paru-paru, ginjal, usus besar, kelenjar keringat, kelenjar ludah, kelenjar air mata, kelenjar air susu, dll.

Fungsi berbagai organ ekskresi dapat digambarkan secara singkat sbb:

- Ginjal membuat urin
- Paru-paru mengekskresikan segala macam gas dalam udara ekspirasi
- Kelenjar keringat, air susu, ludah, empedu untuk ekskresi berbagai cairan yang khas
- Usus mengekskresikan padatan, dilakukan dengan proses sekresi oleh saluran pencernaan. Logam, misalnya, biasanya diekskresikan lewat usus
- Organ *uro-genital* dapat mengeluarkan zat yang tidak terpakai lewat urin dan sekretnya
- Rambut, kuku menyimpan berbagai logam, dan pada saat ia rontok atau dipotong, maka zat tadi akan ikut terbuang. Misalnya, yang sering diekskresikan lewat rambut adalah logam merkuri dan arsen.

Karena racun itu diekskresikan dari badan lewat berbagai organ, baik dalam bentuk utuh maupun telah termetabolisma, maka pengetahuan ini dipakai para ahli untuk memeriksa apakah seseorang menderita keracunan atau tidak. Sampel biologis seperti ini merupakan sampel yang lebih baik, karena akan mengetahui racun yang betul ada di dalam tubuh. Keberadaan racun di dalam sampel biologis ini biasanya disebut *biomarkers*, dan standar yang dipakai disebut *Biological Effect Indicators (BEI)*, yang untuk lingkungan industri di USA telah ditentukan.