

METABOLISME OBAT

Metabolisme adalah proses biotransformasi obat (terutama di hati) menjadi senyawa yang lebih polar sehingga mudah dieliminasi dari tubuh.

TUJUAN METABOLISME

- ✓ Meningkatkan polaritas (lebih hidrofilik)
- ✓ Mempermudah ekskresi melalui urin, empedu, atau feses
- ✓ Mengubah aktivitas farmakologi: aktivasi / inaktivasi

LOKASI UTAMA



Hati (≈ 90%)

Juga terjadi di usus, ginjal, paru, kulit, dan plasma.

OBAT LIPOFIK
(Non-polar)



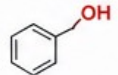
Sulit diekskresikan

FASE I (REAKSI FUNGSIONALISASI)

Mengubah obat lipofilik menjadi lebih polar dengan menambahkan atau mengekspos gugus fungsional.

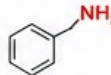
OKSIDASI (Paling umum)

Contoh reaksi:
-OH, -NH₂,
-SH, -COOH



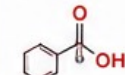
REDUKSI

Contoh reaksi:
-NO₂ → -NH₂,
=O → -OH



HIDROLISIS

Contoh reaksi:
Ester, amida,
eter



Katalisis utama oleh sistem enzim CYP450

METABOLIT INTERMEDIAT
(lebih polar)



Dapat aktif, tidak berubah, atau tidak aktif

FASE II (REAKSI KONJUGASI)

Menggabungkan metabolit dengan molekul endogen untuk meningkatkan polaritas (sangat hidrofilik).

- **GLUKURONIDASI** (UDPGA) → Glukuronida
- **SULFATASI** (PAPS) → Sulfat
- **ASETILASI** (Asetil-CoA) → Asetil
- **METILASI** (SAM) → Metil
- **KONJUGASI DENGAN GLUTATION** (GSH) → Glutation

METABOLIT AKHIR
(sangat polar, larut air)

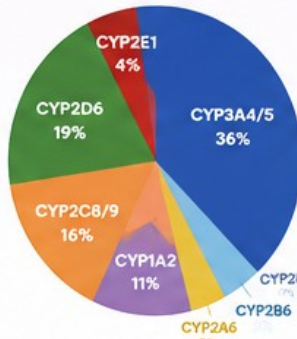


Mudah diekskresikan

Beberapa obat dapat langsung menjalani fase II (contoh: levodopa → konjugasi tanpa fase I)

ENZIM UTAMA: SISTEM SITOKROM P450 (CYP)

Enzim heme yang berperan pada fase I (oksidasi).

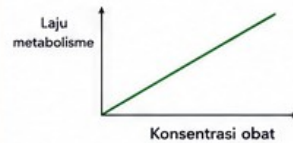


- CYP3A4/5 : metabolisme obat terbanyak (sekitar 30–40%)
- CYP2D6 : banyak obat psikiatri, β-blocker, opioid
- CYP2C9 : NSAID, warfarin, beberapa obat antidiabetes
- CYP1A2 : theophylline, clozapine
- CYP2C19 : omeprazole, clopidogrel
- CYP2E1 : etanol, parasetamol (dosis tinggi)
- CYP2A6 : nikotin, kafein
- CYP2B6 : efavirenz, siklofosamid

KINETIKA METABOLISME

1. FIRST-ORDER (kinetika linear)

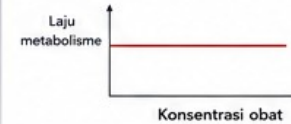
Terjadi pada sebagian besar obat.
Laju metabolisme ∝ konsentrasi obat.



Fraksi obat yang dimetabolisme per satuan waktu KONSTAN.
Setiap t½, konsentrasi turun 50%.

2. ZERO-ORDER (kinetika non-linear)

Terjadi pada dosis tinggi (misal: etanol, phenytoin, aspirin dosis besar).
Laju metabolisme TETAP (konstan).



Jumlah obat yang dimetabolisme per satuan waktu KONSTAN.
Peningkatan dosis → risiko toksisitas.

RUTE EKSRESI METABOLIT

Metabolit yang bersifat polar dikeluarkan melalui:



URIN
(utama)

- Melalui filtrasi glomerulus
- Sekresi tubulus
- Ekskresi tubulus



EMPEDU – FESES
(jalur besar)

- Disekresikan ke empedu
- Masuk ke usus
- Dikeluarkan sebagai feses



PARU
(obat volatil)

- Contoh: anestetik inhalasi, alkohol

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI METABOLISME



Genetik
(polimorfisme CYP)



Usia



Jenis kelamin
& hormon



Induksi enzim
(rifampisin,
karbamazepin)



Inhibisi enzim
(makrolida,
azol, grapefruit)



Penyakit hati



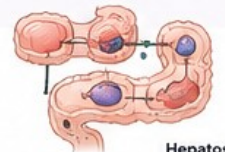
Interaksi obat



Nutrisi &
gaya hidup

CATATAN PENTING

- ✓ Produk metabolisme dapat aktif (contoh: kodein → morfin), tidak aktif (umumnya), atau toksik.
- ✓ Induksi enzim ↑ metabolisme → ↓ efek obat
- ✓ Inhibisi enzim ↓ metabolisme → ↑ kadar obat → risiko toksisitas



Hepatosit
(sel hati)