

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

PEPERIKSAAN SEMESTER TAMBAHAN
SIDANG AKADEMIK 1995/96

JUN 1996

FCP 457: Biokeperolehan Dan Farmakokinetik

Time: (3 jam)

Kertas ini mengandungi LIMA (5) soalan dan 16 muka surat yang bertaip.

Jawab EMPAT (4) soalan sahaja.

Semua soalan mesti dijawab di dalam Bahasa Malaysia.

...2/-

Soalan 1

- A. Berikan definisi berkenaan dialisis dan klearans dialisis.

(5 Markah)

- B. Bincangkan kebaikan dan keburukan dialisis peritonil dan hemodialisis.

(10 Markah)

- C. Bincangkan faktor-faktor yang mempengaruhi kedialisian sesuatu drug itu.

(10 Markah)

Soalan 2

Tulis nota-nota ringkas tentang tajuk-tajuk berikut:-

- A. Faktor yang mempengaruhi farmakokinetik digoksin.

(5 Markah)

...3/-

(FCP 457)

B. Strategi pemantauan kepekaan plasma gentamicin.

(5 Markah)

C. Cara untuk mengubahsuaikan dos fenitoin.

(5 Markah)

D. Langkah-langkah dalam membuat interpretasi kepekaan plasma drug.

(10 Markah)

...4/-

Soalan 3

MH, seorang wanita berumur 35 tahun, mempunyai sejarah penyakit injap jantung telah dimasukkan ke HUSM setelah mengadu demam, kelesuan dan kesesakan nafas. Berasaskan pemeriksaan fizikal dan makmal, doktor membuat diagnosis seperti berikut:-

- i. Penyakit jantung reumatik kronik
- ii. Kegagalan jantung kongestif
- iii. Demam ? Endokarditis kardiak.

Berasaskan diagnosis di atas, doktor merancang untuk merawat pesakit ini dengan drug-drug berikut:-

- i. Digoksin 500 mcg stat dan 0.25 mg BD PO.
- ii. Gentamicin 80 mg IV Q 8 H.

- A. Senaraikan maklumat-maklumat lain yang anda perlukan untuk menilai kesesuaian dos bagi kedua-dua drug tersebut.

(3 Markah)

...5/-

Setelah menyemak rekod pesakit, anda memperolehi maklumat tambahan seperti berikut:

Berat badan : 43 kg,
Tinggi : 146 cm
Suhu badan : 39.4°C
Nadi : 110/min, tak teratur
Paru-paru : Krepitasi di bahagian bawah kedua-dua paru-paru kanan
Sistem kardiovaskular : S₁, S₂, S₃, murmur pansistolik

Edema di abdomen (asitis) dan kedua buku lali

Pemeriksaan makmal:

Hb : 8.9 mg%
WBC : 23000 /mm³
Urea darah : 18 mmol/L
Kreatinin serum : 310 µmol/L
Kultur darah : *S. pneumoniae*

(FCP 457)

B. Berasaskan pada maklumat di atas;

- (i). Anggarkan kepekatan digoksin plasma yang mungkin tercapai setelah diberikan dos muatan 500 mcg.

(2 Markah)

- (ii). Anggarkan kepekatan digoksin plasma yang mungkin dicapai pada keadaan mantap.

(5 Markah)

- (iii). Anggarkan kepekatan plasma gentamicin yang mungkin dicapai 30 minit sebelum dos keempat dan 60 minit selepas dos kelima yang diberikan secara bolus i.v.

(10 Markah)

- (iv). Anggarkan dos muatan yang sesuai untuk digoksin bagi pesakit di atas untuk mencapai kepekatan plasma 1.5 µg/ml dan dos pengekalan yang sesuai untuk mengekalkan kepekatan ini pada keadaan mantap.

(5 Markah)

...7/-

Maklumat lain yang diberi:

Digoksin:

V_d (fungsi renal normal) : 7 L/kg
 V_d (kegagalan renal) : 5 L/kg
% Digoksin yang dieliminasi sehari : $\frac{Cl_{cr}}{5} + 14$

Gentamicin:

V_d : 0.25 L/kg
Klearans gentamicin : $(0.73 Cl_{cr} + 0.06)$ ml/min
Di mana Cl_{cr} : klearans kreatin

Soalan 4

- A. Masa separuh hayat drug "X" ialah 6 jam dan volum taburannya ialah 20L. Ciri farmakokinetiknya adalah mengikut model satu-kompartmen.
- (I). Hitung kadar infusi yang dikehendaki untuk mencapai paras keadaan mantap pada 10.0 $\mu\text{g/ml}$.
- (II). Apakah kepekatan darah drug "X" 6 jam selepas infusi dimulakan?
- (III). Berapa lamakah infusi perlu diberikan sebelum paras keadaan mantap dicapai?
- (IV). Hitungkan dos muatan untuk mencapai paras keadaan mantap dengan serta-merta.
- (V). Paras darah yang dicapai apabila infusi dihentikan ialah 10.0 $\mu\text{g/ml}$. Hitungkan masa yang diambil untuk paras itu turun ke 2.5 $\mu\text{g/ml}$.
- (VI). Apakah kepekatan drug itu 6 jam selepas infusi dihentikan.

(15 Markah)

...9/-

(FCP 457)

B. Terangkan kesan lintasan pertama dan implikasinya dalam kegunaan drug untuk terapi.

(10 Markah)

Soalan 5A

Seratus (100) mg drug "Z" telah diberikan secara oral kepada seorang sukarelawan dan data berikut diperolehi

Masa (jam)	Kepekatan plasma ($\mu\text{g/ml}$)
0.5	2.2
1.0	3.6
1.5	4.5
2.0	5.0
3.0	5.4
4.0	5.2
6.0	4.5
8.0	3.6
10.0	2.8
14.0	1.8

Sekiranya penyerapan drug "Z" adalah sempurna dan ciri farmakokinetiknya adalah mengikut model satu kompartmen, hitungkan,

- (I). angkatap kadar eliminasi
- (II). angkatap kadar penyerapan
- (III). volum taburan

...10/-

(FCP 457)

- (IV). dan kepekatan minimum pada keadaan mantap jika dos itu diberikan setiap enam jam.

Apakah andaian yang dibuat semasa menghitung angkatap kadar penyerapan?

(15 Markah)

Soalan 5B

Bincangkan secara ringkas bagaimana V_m dan K_m bagi pesakit yang menerima terapi fenitoin dapat dianggarkan dan digunakan untuk menghitung regimen dos individu bagi pesakit tersebut.

(10 Markah)

...11/-

Anda diberikan:

I. Model satu kompartmen & persamaan dos tunggal i.v.:

$$C_t = C_0 e^{-k_e t}$$

$$V = \frac{D}{C_0}$$

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_0}{K_e}$$

II. Model satu kompartmen & Dos berganda i.v.

$$\text{persamaan: } C_t = \frac{D (1 - e^{-nk_e t})}{V (1 - e^{-k_e t})} e^{-k_e t}$$

$$C_{\min}^{\infty} = \frac{D (1 - e^{-k_e t})}{V (1 - e^{-k_e t})} e^{-k_e t}$$

$$C_{\max}^{\infty} = \frac{D (1 - e^{-k_e t})}{V (1 - e^{-k_e t})}$$

III. Model satu kompartmen & Dos ekstrasvaskular tunggal

persamaan: $C_t = Be^{-K_e t} - Ae^{-K_a t}$

$$B = A = \frac{fDK_a}{V(K_a - K_e)}$$

$$AUC^{0\rightarrow\infty} = \frac{B}{K_e} - \frac{A}{K_a}$$

$$Vd \text{ area} = \frac{f \cdot D}{K_e \cdot AUC^{0\rightarrow\infty}}$$

IV. Model satu kompartmen & Dos berganda ekstrasvaskular:

$$\text{Persamaan: } C_{t'} = B \frac{(1 - e^{-nK_e t'})}{(1 - e^{-K_e t'})} - A \frac{(1 - e^{-nK_a t'})}{(1 - e^{-K_a t'})} e^{-K_e t'}$$

$$A = B = \frac{fDK_a}{V(K_a - K_e)}$$

$$C^{\infty} \text{ min} = B \frac{(e^{-K_e t'})}{(1 - e^{-K_e t'})}$$

$$C^{\infty} \text{ max} = \frac{fD}{V} \frac{(e^{-K_a t_p})}{(1 - e^{-K_e t_p})}$$

V. Model satu kompartmen & infusi i.v.kadar tetap:

$$\text{Persamaan: } C_t = \frac{K_0}{K_e V} (1 - e^{-K_e t})$$

$$K_0 = K_e V C_{ss}$$

$$DL = C_{ss} V$$

$$n = t \\ \frac{-}{t \ 1/2} = - 3.32 \log (1-f)$$

VII. Model dua kompartmen & Dos berganda i.v.

$$\text{Persamaan: } C_t = B \frac{(1 - e^{-\beta t})}{(1 - e^{-\beta t})} e^{-\beta t} + \frac{A (1 - e^{-\alpha t})}{(1 - e^{-\alpha t})} e^{-\alpha t}$$

$$A = \frac{D (\alpha - K_{21})}{V_c (\alpha - \beta)} \qquad B = \frac{D (K_{21} - \beta)}{V_c (\alpha - \beta)}$$

$$C_{\min}^{\infty} = B \frac{(e^{-\beta t})}{(1 - e^{-\beta t})}$$

$$C_{\max}^{\infty} = A + B \frac{(1)}{(1 - e^{-\beta t})}$$

VIII Lain-lain

$$R_o = \frac{V_m C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

$$D_L = D_M \left(\frac{1}{1 - e^{-k_e t}} \right)$$

Appendix

Normal Laboratory Values

1.	Ammonia	80 -110 mcg/dl	or	47-65 µmol/L
2.	Amilase	4-25 IU/ml		
3.	Billirubin			
-	Direct	0 - 0.2 mg/gl		0-3 µmol/L
-	Indirect	0.2 - 0.8 mg/dl		30 - 14 µmol/L
-	Total	0.2 - 1 mg/dl		30 - 17 µmol/L
4.	CO ₂	20 - 30 mEq/L		24 - 30 mMol/L
5.	pCO ₂	35 45 mmHg		
6.	Cl	100 - 106 mEq/L		100 - 106 mMol/L
7.	Cpk	50 - 170 U/L		
8.	Creatinine (Scr)	0.6 - 1.5 mg/dl		60 - 130 µmol/L
9.	Random blood sugar	70 - 110 mg/dl		3 - 10 µmol/L
10.	Iron	50 - 150 mcg/dl		9.0 - 26.9 µmol/L
11.	Lactic dehydrogenase	70 - 210 IU/L		
12.	Magnesium	1.5 - 2.0 mEq/L		0.8 - 1.3 mMol/L

13.	pO ₂	75 - 100 mmHg	
14.	pH	7.35 - 7.45	
15.	Acid phosphatase		
	Male	0.13 - 0.63 IU/ml	36 - 176 nmol s ⁻¹ /L
	Female	0.101 - 0.65 IU/ml	2.8 - 156 nmol s ⁻¹ /L
16.	Alkaline phosphatase	39 - 117 IU/L	
17.	Phosphorous	3.0 - 4.5 mg/dl	1.0 - 1.5 mMol/L
18.	Potassium (K ⁺)	3.5 - 5.0 mEq/L	3.5 - 5.0 mMol/L
19.	Calcium (Ca ²⁺)	8.5 - 10.5 mg/dl	2.1 - 2.6 mMol/L
20.	Sodium (Na ⁺)	135 - 145mEq/L	135 - 145 mMol/L
21.	Bicarbonate (HCO ₃ ⁻)	24 - 38 mEq/L	24 - 28 mMol/L
22.	Protein		
	- Total	6.0 - 8.5 g/dl	60 - 85 g/L
	- Albumin	3.5 - 5.0 g/dl	35 - 50 g/L
	- Globulin	2.3 - 3.5 g/dl	23 - 35 g/L
	- Transferrin	200 - 400 mg/dl	2.0 - 9.0 g/L
23.	Transaminase (SGOT)	0 - 40 IU/L	0 - 0.32 μmol s ⁻¹ /L
24.	BUN	8 - 25 mg/dl	2.9 - 8.9 mMol/L
25.	Uric Acid	3 - 7 mg/dl	0.18 - 0.42 mMol/L

26.	Blood Pictures		
	Red blood cell (RBC)		
	Male		4.8 - 6.4 x 10 ⁶ /mm ³
	Female		4.2 - 5.4 x 10 ⁶ /mm ³
	White blood cell (WBC)		4.0 - 11.0 x 10 ³ /mm ³
	P		60 - 75%
	L		20 - 40%
	M		4 - 8%
	B		0 - 1%
	E		1 - 3%
	Platelate (Plt)		200 - 400 x 10 ³ /mm ³
27.	ESR	Male	0 - 10 mm/jam (Wintrobe)
		Female	0 - 15 mm/jam (Wintrobe)
28.	Hematocrit	Male	45 - 52%
		Female	37 - 48%
29.	Hemoglobin (Hgb)	Male	13 - 18 g/dl
		Female	12 - 16 g/dl
30.	Prothrombin time (PT)		75 - 100% nilai asas
31.	APTT		25 - 37 saat
32.	Creatinine Clearance (CrCl)		105 - 150 ml/min/1.73 m ²
33.	TT ₄		3.0 - 7.5 mcg/dl
34.	RT ₃ U		25 - 35%
35.	FTI		1.3 - 4.2
			- oooooo