

# UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

**Peperiksaan Semester Pertama  
Sidang Akademik 1997/98**

**September 1997**

**FFK 452.2 - Farmakokinetik Klinikal**

**Masa: 2 jam**

---

Kertas ini mengandungi **LIMA (5)** soalan dan 19 muka surat yang bertaip.

Jawab **EMPAT (4)** soalan sahaja.

Soalan 1 adalah wajib dan mesti dijawab di atas skrip yang disediakan.

Semua soalan mesti dijawab di dalam Bahasa Malaysia.

.....2/-

ANGKA GILIRAN .....

I. **Soalan Pilihan Berganda.** Jawab semua soalan dengan menandakan (✓) pada ruang yang dikhaskan bertentangan dengan jawapan atau pernyataan yang **BETUL ATAU PALING SESUAI** bagi sesuatu soalan. Hanya **SATU** jawapan/pernyataan sahaja yang betul atau paling sesuai bagi tiap-tiap soalan. Sebahagian markah akan ditolak bagi jawapan yang salah.

1. Manakah di antara drug berikut yang berupaya meningkatkan paras serum digoksin?
  - ..... (A) Antasid.
  - ..... (B) Kolestiramin.
  - ..... (C) Barbiturat.
  - ..... (D) Amiodaron.
  
2. Manakah di antara pernyataan berikut adalah **tidak** benar untuk teofilin?
  - ..... (A) Purata masa separuh hayat untuk pesakit tua yang tidak merokok ialah 10 jam.
  - ..... (B) Simetidin boleh meningkatkan paras teofilin jika diberikan bersama-sama.
  - ..... (C) Dos teofilin perlu dikurangkan 50% jika pesakit mengambil karbamazepin.
  - ..... (D) Terdapat intervariabiliti yang signifikan dalam pesakit yang mengambil teofilin.

.....3/-

**ANGKA GILIRAN .....**

3. Manakah di antara berikut adalah benar mengenai profil farmakokinetik bagi teofilin?

- ..... (A) Ikatan protein teofilin adalah 80 - 90%.
- ..... (B) Volum distribusi bagi teofilin adalah 0.25 L/kg.
- ..... (C) Klearans asam bagi teofilin adalah sukar untuk diperolehi akibat dari pengaruh pelbagai faktor.
- ..... (D) Merokok berupaya mengurangkan klearans sehingga 50%.

4. Manakah di antara ciri-ciri berikut adalah tidak benar mengenai salisilat?

- ..... (A) Asid salisilik dan derivatifnya diserap dengan cepat secara difusi aktif.
- ..... (B) Pengikatan protein salisilat adalah bergantung pada umur pesakit.
- ..... (C) Ekresi asid salisilik amatlah bergantung pada pH.
- ..... (D) Autoinduksi metabolisme salisilat berlaku setelah pemberiannya secara kronik.

.....4/-

ANGKA GILIRAN .....

5. Berikut merupakan ciri-ciri metotreksat kecuali
- ..... (A) kadar dan jumlah penyerapannya adalah amat berbeza pada setiap pesakit.
  - ..... (B) metotreksat terikat sebanyak 90% pada plasma protein.
  - ..... (C) ekresi drug yang tidak dimetabolismekan melalui ginjal merupakan kaedah eliminasi yang utama bagi metotreksat.
  - ..... (D) metotreksat tidak dapat menembusi halangan bendalir serebrospinal.
6. Manakah di antara pernyataan berikut adalah tidak benar?
- ..... (A) Asei drug untuk TDM seharusnya tepat, spesifik dan murah.
  - ..... (B) Volum distribusi digoksin dalam peratus berat badan adalah lebih kecil pada neonat berbanding dengan orang dewasa.
  - ..... (C) Pemberian eritromisin bersama teofilin berupaya meningkatkan risiko toksisiti.
  - ..... (D) Salisilat berupaya meningkatkan paras metotreksat yang bebas.

.....5/-

ANGKA GILIRAN .....

7. Pernyataan berikut adalah tidak benar kecuali
- ..... (A) purata volum distribusi digoksin dalam keadaan mantap pada pesakit kegagalan ginjal ialah 500 - 600 L.
  - ..... (B) masa separuh hayat bagi penukaran aspirin ke asid salisilat ialah 2 jam.
  - ..... (C) hipokalemia boleh terjadi akibat dari toksisiti teofilin.
  - ..... (D) volum distribusi metotreksat pada keadaan mantap ialah 0.25 L/Kg.
8. Manakah di antara pernyataan berikut adalah benar mengenai salisilat?
- ..... (A) Aspirin berupaya memendekkan masa pendarahan pada manusia.
  - ..... (B) Paras salisilat pada 120 mg% selepas 24 jam ingesi boleh dikategorikan sebagai "probably lethal" berdasarkan nomogram Done.
  - ..... (C) Alergi pada aspirin yang dicirikan dengan utikaria dan angioedema adalah sangat kerap berlaku.
  - ..... (D) Kehilangan pendengaran akibat penggunaan salisilat adalah terbalikan.

.....6/-

**ANGKA GILIRAN .....**

9. Yang mana di antara drug-drug berikut menurunkan kepekatan siklosporin?
- ..... (A) Rifampisin.
  - ..... (B) Fenitoin.
  - ..... (C) Karbamazepin.
  - ..... (D) Kesemua di atas.
10. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut paling sesuai membezakan nefrotoksisiti induksian siklosporin daripada rejeksi "graft"?
- ..... (A) Secara klinikal, umumnya nefrotoksisiti siklosporin dimanifestasikan sebagai peningkatan cepat kreatinin serum dan kepekatan lembah siklosporin yang rendah.
  - ..... (B) Umumnya rejeksi "graft" menyebabkan peningkatan kreatinin serum yang agak lambat dengan kepekatan lembah siklosporin yang tinggi.
  - ..... (C) Nefrotoksisiti siklosporin hanyalah peningkatan sementara BUN dan kreatinin serum.
  - ..... (D) Dalam kedua-dua kes, kegagalan ginjal berlaku tetapi nefrotoksisiti induksian siklosporin berkait dengan kepekatan lembah yang tinggi.

.....7/-

**ANGKA GILIRAN .....**

11. Yang mana di antara kesan sampingan berikut berlaku dalam kesemua pesakit yang menerima siklosporin?

- ..... (A) Neurotoksisiti.
- ..... (B) Hepatotoksisiti.
- ..... (C) Hiperkalemia.
- ..... (D) Nefrotoksisiti.

12. Yang mana di antara berikut adalah dinilai sebagai kegagalan renal gred teruk?

- ..... (A) GFR 20 - 50 ml/min.
- ..... (B) GFR 30 - 50 ml/min.
- ..... (C) Kreatinin serum 1500 mmol/L.
- ..... (D) Kreatinin serum > 700 mmol/L.

.....8/-

**ANGKA GILIRAN .....**

**Soalan 13 dan 14 adalah merujuk kepada kes berikut:**

Pesakit anda, seorang lelaki berumur 65 tahun, telah dimasukkan ke hospital kerana jangkitan serius yang memerlukan rawatan sesuatu antibiotik percubaan yang mempunyai eliminasi renal yang tinggi. Antibiotik percubaan ini biasanya diberikan sekali sehari dan mempunyai angkatap kadar eliminasi 0.11 per jam.

Maklumat berikut juga terdapat:

$$K = (0.001) Clcr - 0.01$$

$$\text{Berat badan total} = 140 \text{ lbs.}$$

$$\text{Kretinin serum} = 1.5 \text{ mg/dl.}$$

13. Dengan menggunakan perhubungan Cockcroft-Gault, nilai klearans kretinin semasa pesakit yang dianggarkan ialah
- ..... (A) 97 ml/min.
  - ..... (B) 38 ml/min.
  - ..... (C) 82 ml/min.
  - ..... (D) 44 ml/min.
14. Selang pendosan untuk agen percubaan di atas yang lebih sesuai berdasarkan nilai angkatap kadar eliminasi ialah ( $Clcr$  (normal) = 120 ml/min.)
- ..... (A) 24 jam.
  - ..... (B) 48 jam.
  - ..... (C) 72 jam.
  - ..... (D) 96 jam.

.....9/-

ANGKA GILIRAN .....

15. Yang mana di antara teknik pengubalan suaian dos drug berikut paling mudah dan tepat bagi kes-kes kegagalan renal?
- ..... (A) Mengurangkan dos dan mengguna selang dos yang sama.
  - ..... (B) Mengguna dos yang sama dan memanjangkan selang pendosan.
  - ..... (C) Mengguna dos dan selang pendosan yang sama.
  - ..... (D) Mengubahsuai dos dan memanjangkan selang pendosan.
16. Yang mana di antara drug-drug berikut memerlukan pengubahsuaian dos bagi kegagalan renal?
- ..... (A) Metotreksat.
  - ..... (B) Flusitosin.
  - ..... (C) Disopiramid.
  - ..... (D) Kesemua di atas.
17. Yang mana di antara faktor berikut dapat mempengaruhi julat terapeutik drug pada suatu kepekatan drug plasma?
- ..... (A) Interaksi drug.
  - ..... (B) Keseimbangan asid-bes.
  - ..... (C) Pengikatan protein.
  - ..... (D) Kesemua di atas.

.....10/-

ANGKA GILIRAN .....

18. Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai julat terapeutik adalah benar?

- ..... (A) Julat terapeutik ialah julat kepekatan serum yang menunjukkan gerak balas efektif pada kesemua pesakit.
- ..... (B) Julat terapeutik ialah julat kepekatan serum yang tidak memberikan kesan sampingan dan kesan mudarat pada kesemua pesakit.
- ..... (C) Julat terapeutik ialah julat kepekatan serum yang memberikan gerak balas efektif dan tiada kesan sampingan pada kesemua pesakit.
- ..... (D) Julat terapeutik ialah julat kepekatan drug yang memberikan kebarangkalian gerak balas klinikal yang diingini adalah tinggi dan kemungkinan toksisiti yang tidak diingini adalah rendah.

.....11/-

ANGKA GILIRAN .....

Question 19 - 22 pertain to the following case:

JR adalah seorang lelaki Melayu berumur 40 tahun dan berat badan 65 kg mempunyai kretinin serum sebanyak 0.9 mg/dl. Suatu dos permulaan 80 mg diberi melalui infusi intravena selama satu jam untuk memperolehi parameter-parameter farmakokinetik.

Parameter-parameter berikut telah diperolehi daripada JR

$$\begin{aligned}k_e &= 0.2703 \text{ hr}^{-1} \\V_d &= 0.22 \text{ L/kg}\end{aligned}$$

19. Apakah selang pendosan yang paling praktikal untuk mencapai kepekatan puncak dan lembah keadaan mantap pada  $8\mu\text{g/ml}$  dan  $1.5\mu\text{g/ml}$ ?
- ..... (A) 6 jam.
  - ..... (B) 24 jam.
  - ..... (C) 12 jam.
  - ..... (D) 8 jam.
20. Apakah kadar infusi yang diperlukan untuk mencapai kepekatan puncak  $8\mu\text{g/ml}$ ?
- ..... (A) 90 mg/jam.
  - ..... (B) 130 mg/jam.
  - ..... (C) 120 mg/jam.
  - ..... (D) 100 mg/jam.

.....12/-

ANGKA GILIRAN .....

21. Apakah kepekatan lembah yang akan dicapai oleh regimen baru dalam soalan 20?

- ..... (A) 1.58  $\mu\text{g/ml}$ .
- ..... (B) 1.20  $\mu\text{g/ml}$ .
- ..... (C) 2.50  $\mu\text{g/ml}$ .
- ..... (D) 1.97  $\mu\text{g/ml}$ .

22. Apakah nilai klearans gentamisin untuk JR?

- ..... (A) 12.87 L/jam.
- ..... (B) 6.99 L/jam.
- ..... (C) 5.55 L/jam.
- ..... (D) 3.86 L/jam.

ANGKA GILIRAN .....

Soalan 23 - 25 adalah merujuk kepada kes berikut:

JZ seorang perempuan berumur 22 tahun dengan sejarah leukemia akut dan bakterimia gram negatif telah diberikan suntikan intravena vankomisin 1000 mg setiap 12 jam. tiga hari kemudian, satu set kepekatan puncak dan lembah vankomisin diperolehi pada dos yang ketujuh.

Jangkamasa infusi: 9:20 - 10:35 pagi

Paras lembah pada: 9:15 pagi = 19.4 mg/L

Paras puncak pada: 10:40 pagi = 64.9 mg/L

(Gunakan kaedah Sawchuck-Zaske untuk pengiraan parameter-parameter)

23. Apakah masa separuh hayat vankomisin?

..... (A) 9.1 jam.

..... (B) 10.8 jam.

..... (C) 7.8 jam.

..... (D) 6.1 jam.

24. Apakah nilai isipadu taburan ketara bagi vankomisin?

..... (A) 0.62 L/kg.

..... (B) 0.20 L/kg.

..... (C) 0.50 L/kg.

..... (D) 0.34 L/kg.

25. Yang mana di antara berikut adalah toksisiti vankomisin yang tidak bergantung kepada kepekatan?

..... (A) Nefrotoksisiti.

..... (B) Tinitis.

..... (C) Kehilangan pendengaran.

..... (D) Sindrom "red neck"

(FFK 452)

- II. (A) Dengan menggunakan teofilin sebagai contoh, bincangkan 4 faktor yang boleh mempengaruhi farmakokinetik suatu drug.  
Terangkan bagaimana kegunaan nilai-nilai farmakokinetik sub-populasi dapat memperbaiki anggaran parameter-parameter pesakit individu dalam Prosedur Penyesuaian Bayesian.
- (13 markah)
- (B) Terangkan faktor-faktor yang boleh mempengaruhi variabiliti dalam gerak balas drug.
- (12 markah)
- III. Bincangkan kebaikan dan keburukan kaedah-kaedah analisa yang digunakan untuk pemantauan drug terapeutik. Berikan contoh-contoh drug dalam jawapan anda.

.....15/-

- IV. TM, seorang lelaki berumur 58 tahun, telah dimasukkan ke HBPP dengan rungutan kesesakan nafas (SOB) dan peningkatan berat badan semenjak dua bulan yang lalu. Beliau mengalami kesesakan nafas apabila menaiki tangga, batuk yang produktif dan sedikit edema.

**PMH:**

Tekanan darah tinggi sejak 10 tahun yang lalu dirawat dengan Hctz 50 mg bid. Propranolol 80 mg tid. Beliau juga mengalami rheumatoid arthritis, dirawat dengan ibuprofen 600 mg qid.

**FH:**

Ayah meninggal akibat strok pada umur 60 tahun

**SH:**

Merokok 1 - 1½ kotak/hari

**PE:**

BP 160/100                      P100                      RR28/min.                      Ht 5'11" Wt. 78kg  
Edema +3

**Makmal:**

Serum kretinin 1.4 mg/dl                      BUN 40 mg/dl                      K 3.2mEq/L  
Lain-lain nilai adalah normal

- (A) Dr. KK telah mendiagnos TM sebagai mengalami kegagalan jantung. Apakah objektif terapeutik dalam memberikan rawatan untuk TM?  
(2 markah)
- (B) Dr. KK ingin memulakan digoksin untuk TM. Apakah matlumat asas yang penting yang perlu diperolehi sebelum memulakan administrasi drug tersebut?  
(3 markah)
- (C) Kirakan dos muatan dan dos pengekaln digoksin yang sesuai untuk TM.  
(6 markah)

(FFK 452)

(D) Dr. KK ingin mengambil paras serum digoksin pada dos yang ketiga. Apakah saranan anda?

(2 markah)

(E) Setelah mendengar penjelasan anda tentang perkara di atas beliau meragui setakat manakah keberkesanan paras serum digoksin yang diperolehi dapat membantu pemantauan terapi TM. Bagaimana anda menjelaskan perkara ini?

(2 markah)

(F) Sebagai seorang pegawai farmasi yang terlibat dalam "pharmaceutical care" apakah komen anda tentang terapi drug yang diperolehi oleh TM? Bagaimana anda membuat sebarang perubahan?

(5 markah)

(G) TM telah didisaj dua minggu kemudian dengan dos pengekan digoksin yang disarankan oleh anda. Walau bagaimanapun, kesesakan nafas dan edemanya TM semakin teruk semenjak didisaj dari hospital. Paras serum digoxin yang diambil secara "stat" adalah 0.3 ng/mL. Paras tersebut diambil tujuh jam selepas TM mengambil drug tersebut. Apakah penjelasan anda tentang apa yang berlaku dalam keadaan ini?

(5 markah)

.....17/-

V.

**PENANG HOSPITAL**  
**BORANG PERMINTAAN PEMONITORAN TERAPEUTIK DRUG MNI**  
**FARMASI KLINIKAL (EXT. 411)**  
 (Untuk diisi sepenuhnya oleh Pakar/Pegawai Perubatan)

Nama Pesakit: MNI

Diagnosis: Pielonefritis

Wad/Unit	R/N	I/C	UMUR	JANTINA	BANGSA	WT (KG)	HT (CM)
C9	00777	4948962	35	L	Malay	55	154

Ya	Tidak*	Hamil (bulan) .....	Ya	Tidak*	Merokok (bulan) .....ppd	Ya	Tidak*	Meminum Alkohol .....tahun
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Drug	Dos/ Frekuensi Cara Administrasi	Tarik & Masa Mula	Dos Terakhir Diambil/ Diadministrasi		Pensampelan	
			Tarikh	Masa	Tarikh	Masa
Gentamicin	100 mg BID/IV bolus	15/9/97 8.00 am 8.00 pm	20/09/97	8.10 am	20/09/97	8.00 am (pre) 8.40 am (post)

Pengobatan semasa dan penyakit: \_\_\_\_\_

Ampisilin 500 mg IV setiap 6 jam

Data Makmal:

K <sup>+</sup>	<u>4.2</u>	BUN	<u>5.6</u>	SGPT/SGOT
Na <sup>+</sup>	<u>135</u>	Sr. Creatinine	<u>139</u>	Alk. Phos

Tujuan Menentukan

<input type="checkbox"/>	Menentukan semula
<input type="checkbox"/>	Komplians
<input type="checkbox"/>	Pesakit tidak bergerak balas
<input type="checkbox"/>	Frekuensi serangan _____

Kemungkinan toksisiti, Sx:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Dipesan oleh Dr. Zamzam  
 (Specialist's name)

Drug	Gentamicin		
Julat terapeutik	<2 (pre)	5 - 10 (post)	
Paras yang dlukur	2.2	15.0	

**(FFK 452)**

(A) Berdasarkan borang TDM MNI tersebut:

Tuliskan penilaian terapi gentamisin bagi MNI.  
(Tunjukkan semua pengiraan anda).

**(15 markah)**

(B) Cadangkan terapi gentamisin berikutnya untuk MNI

**(10 markah)**

.....19/-

Anda diberikan:

Kaedah Sawchuck - Zaske

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

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

$$\tau = \frac{2.303}{K_e} \log \frac{C_{\max}^{\infty}}{C_{\min}^{\infty}} + t$$

Dos intravena bolus Berganda model satu kompartmen.

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

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

$$V = \frac{D}{C_{\max}^{\infty} - C_{\min}^{\infty}}$$