



DASAR FARMAKOLOGI DAN KLINIS

Tim Penulis:

Dede Dwi Nathalia | Shinta Mayasari
Astrid Komala Dewi | Marizki Pondawinata | Elsa Fitri Ana
Resny Pebritrinasari | Achmad Hayu Albert Muhaimin
Ita Octafia | Irhamadi Malik | Nasruhan Arifianto
Magi Melia Tanggu Rame | Muhammad Ary Aprian Noor
Sri Wahyuningsih

Editor: Syifa Qudwatul Umaro



DASAR FARMAKOLOGI DAN KLINIS

**Dede Dwi Nathalia
Shinta Mayasari
Astrid Komala Dewi
Marizki Pondawinata
Elsa Fitri Ana
Resny Pebritrinasari
Achmad Hayu Albert Muhaimin
Ita Octafia
Irhamadi Malik
Nasruhan Arifianto
Magi Melia Tanggu Rame
Muhammad Ary Aprian Noor
Sri Wahyuningsih**

DASAR FARMAKOLOGI DAN KLINIS

Tim Penulis:

Dede Dwi Nathalia
Shinta Mayasari
Astrid Komala Dewi
Marizki Pondawinata
Elsa Fitri Ana
Resny Pebritrinasari
Achmad Hayu Albert Muhaimin
Ita Octafia
Irhamadi Malik
Nasruhan Arifianto
Magi Melia Tangu Rame
Muhammad Ary Aprian Noor
Sri Wahyuningsih

Editor : apt. Syifa Qudwatul Umaro, S.Farm.
Tata Letak : Asep Nugraha, S.Hum.
Desain Cover : Septimike Yourintan Mutiara, S.Gz.
Ukuran : UNESCO 15,5 x 23 cm
Halaman : vii, 206
ISBN : 978-634-7021-37-3
Terbit Pada : April 2025
Anggota IKAPI : No. 073/BANTEN/2023

Hak Cipta 2025 @ Sada Kurnia Pustaka dan Penulis

Hak cipta dilindungi undang-undang dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit dan penulis.

PENERBIT PT SADA KURNIA PUSTAKA

Jl. Warung Selikur Km.6 Sukajaya – Carenang, Kab. Serang-Banten
Email : sadapenerbit@gmail.com
Website : sadapenerbit.com & repository.sadapenerbit.com
Telpon/WA : +62 838 1281 8431

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan buku berjudul "**Dasar Farmakologi dan Klinis**" ini dengan sebaik-baiknya. Buku ini disusun sebagai upaya untuk memberikan pemahaman mendasar mengenai prinsip-prinsip farmakologi dan penerapannya dalam praktik klinis, khususnya bagi mahasiswa farmasi, kedokteran, keperawatan, serta tenaga kesehatan lainnya.

Farmakologi merupakan ilmu yang mempelajari interaksi obat dengan tubuh, mencakup efek terapeutik maupun efek samping yang mungkin timbul. Pemahaman yang kuat tentang farmakologi sangat penting dalam menunjang terapi yang aman dan efektif bagi pasien. Oleh karena itu, buku ini dirancang untuk menjelaskan konsep-konsep dasar farmakokinetik, farmakodinamik, serta penerapannya dalam berbagai kondisi klinis.

Penulis menyadari bahwa perkembangan ilmu farmakologi terus berjalan seiring dengan kemajuan teknologi dan penelitian di bidang medis. Namun, buku ini berusaha menyajikan materi secara sistematis dan aplikatif, dilengkapi dengan contoh kasus klinis untuk memudahkan pembaca dalam memahami hubungan antara teori dan praktik.

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah mendukung penyusunan buku ini, termasuk rekan-rekan sejawat, dosen, serta tim penerbit yang telah bekerja keras hingga buku ini dapat terwujud. Kritik dan saran dari pembaca sangat diharapkan untuk perbaikan di masa mendatang.

Semoga buku "**Dasar Farmakologi dan Klinis**" ini dapat bermanfaat bagi para pembaca, khususnya dalam menunjang pembelajaran dan praktik di bidang kesehatan. Penulis berharap kontribusi kecil ini dapat menjadi langkah awal bagi pembaca untuk mendalami farmakologi lebih lanjut dan mengaplikasikannya demi pelayanan kesehatan yang lebih baik.

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB 1 PENGANTAR FARMAKOLOGI: DEFINISI, SEJARAH, DAN RUANG LINGKUP	1
Sejarah Farmakologi.....	2
Definisi dan Ruang Lingkup Farmakologi.....	4
Istilah Penting Dalam Farmakologi.....	5
Obat	6
Daftar Pustaka.....	9
Profil Penulis	10
BAB 2 FARMAKOKINETIKA.....	11
Pendahuluan	12
Farmakokinetika dan Farmakodinamika.....	12
Pengukuran Konsentrasi Obat.....	14
Konsep Dasar Farmakokinetika.....	14
Manfaat Dasar Farmakokinetik Dalam Bidang Klinis	18
Daftar Pustaka.....	21
Profil Penulis	22
BAB 3 FARMAKODINAMIK.....	23
Pendahuluan Farmakodinamik.....	24
Mekanisme Kerja Obat: Interaksi Obat dengan Reseptor	24
Jalur Transduksi Sinyal (<i>Signal Transduction Pathway</i>).....	27
Parameter Farmakodinamik	28
Faktor yang Memengaruhi Farmakodinamik	28
Aplikasi Klinis Farmakodinamik	29
Studi Kasus dalam Farmakodinamik.....	29
Faktor yang Memengaruhi Farmakodinamik	31
Kurva Dosis Respons.....	32
Efikasi dan Potensi Obat.....	32
Modifikasi Protein dan Regulasi Gen	33
Efek Obat pada Sistem Enzim	34
Farmakodinamik pada Berbagai Sistem Organ.....	35

Daftar Pustaka.....	37
Profil Penulis.....	38
BAB 4 FARMAKOTERAPI BERBASIS BUKTI (<i>EVIDENCE BASED MEDICINE</i>).....	39
Pendahuluan	40
Prinsip Dasar Farmakoterapi Berbasis Bukti.....	41
Proses Penerapan Farmakoterapi Berbasis Bukti	42
Daftar Pustaka.....	49
Profil Penulis.....	52
BAB 5 DOSIS DAN FORMULASI OBAT.....	53
Pendahuluan	54
Faktor yang Memengaruhi Penentuan Dosis	54
Formulasi Obat.....	59
Metode Perhitungan Dosis	62
Jenis-jenis Dosis.....	67
Dosis pada Populasi Khusus	67
Daftar Pustaka.....	70
Profil Penulis.....	71
BAB 6 FARMAKOLOGI SISTEM SARAF OTONOM	72
Sistem Saraf Otonom.....	73
Farmakologi Sistem Saraf Otonom.....	76
Daftar Pustaka.....	82
Profil Penulis.....	83
BAB 7 FARMAKOLOGI SISTEM KARDIOVASKULAR.....	84
Pendahuluan	85
Sistem Kardiovaskular	85
Pembuluh Darah.....	86
Darah.....	86
Daftar Pustaka.....	95
Profil Penulis.....	97
BAB 8 FARMAKOLOGI SISTEM PERNAPASAN.....	98
Anatomi dan Fisiologi Sistem Pernapasan	99
Mekanisme dan Fungsi Pertukaran Gas.....	101
Patofisiologi Gangguan Pernapasan	102
Farmakologi Dasar Sistem Pernapasan	103
Terapi Oksigen	111

Masa Depan Farmakologi Sistem Pernapasan.....	111
Daftar Pustaka.....	114
Profil Penulis.....	115
BAB 9 FARMAKOLOGI SISTEM PENCERNAAN	116
Dispepsia.....	117
Diare	118
Konstipasi dan Gastritis (Radang Lambung).....	120
Ulkus Peptikum (Tukak Lambung) dan GERD (<i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>).....	121
<i>Zollinger-Ellison Syndrome</i>	122
Antasida dan H ₂ Blockers.....	122
Penghambat Pompa Proton (PPI) dan Sukralfat	123
Daftar Pustaka.....	125
Profil Penulis.....	126
BAB 10 FARMAKOLOGI ANALGESIK DAN ANTIINFLAMASI.....	127
Pengertian Analgesik Non-Opioid	128
Jenis-jenis Analgesik Non-Opioid.....	128
Pengertian Analgesik Opioid.....	141
Cara Kerja Analgesik Opioid	142
Jenis-jenis Analgesik Opioid	142
Indikasi Penggunaan dan Efek Samping Analgesik Opioid.....	144
Risiko Ketergantungan dan Penyalahgunaan	145
Pengelolaan Penggunaan Opioid.....	145
Pengertian dan Klasifikasi Antiinflamasi.....	146
Mekanisme Kerja Antiinflamasi.....	146
Jenis-jenis Antiinflamasi.....	147
Kortikosteroid	147
Daftar Pustaka.....	153
Profil Penulis.....	155
BAB 11 FARMAKOLOGI ANTIBIOTIK	156
Pendahuluan	157
Antibiotik Penghambat Sintesis Dinding Sel	157
Antibiotik Penghambat Sintesis Protein.....	161
Antibiotik Penghambat Sintesis DNA.....	165
Daftar Pustaka.....	168
Profil Penulis.....	170

BAB 12 FARMAKOLOGI PEDIATRI DAN GERIATRIK	171
Pendahuluan	172
Farmakologi Pediatri	172
Farmakologi Geriatrik	177
Daftar Pustaka	181
Profil Penulis	186
BAB 13 FARMAKOGENOMIK.....	187
Pendahuluan	188
Definisi Farmakogenomik	189
Sejarah dan Perkembangan Farmakogenomik	189
Dasar-Dasar Genetik dalam Farmakologi	192
Mekanisme Farmakogenomik	193
Aplikasi Klinis Farmakogenomik	198
Regulasi dan Tantangan Farmakogenomik.....	199
Daftar Pustaka.....	201
Profil Penulis.....	206



BAB 1
PENGANTAR
FARMAKOLOGI:
DEFINISI, SEJARAH,
DAN RUANG LINGKUP

apt. Dede Dwi Nathalia, S.Si., M. Farm.
Universitas Esa Unggul



Sejarah Farmakologi

Farmakologi, ilmu yang mempelajari obat dan efeknya pada tubuh manusia, memiliki perjalanan panjang dan menarik yang telah berkembang selama berabad-abad. Perkembangannya dimulai sejak zaman kuno ketika manusia mulai memanfaatkan tanaman obat untuk menyembuhkan penyakit. Bangsa Mesir Kuno terkenal dengan keahliannya dalam menggunakan tanaman obat. Mereka menuliskan pengetahuannya dalam buku-buku yang menjadi sumber informasi penting bagi ilmuwan di masa depan.

Sejarah perkembangan farmakologi adalah perjalanan panjang dari penggunaan obat-obatan tradisional menjadi ilmu pengetahuan modern yang sistematis. Berikut periode sejarah farmakologi dari masa ke masa:

1. Periode Kuno (3000 SM -500 M)

- a. Penggunaan tanaman obat: Manusia pada zaman purba (kuno) menggunakan tanaman obat untuk mengobati penyakit, seperti tanaman opium, kina, dan digitalis. Suku Indian kuno sudah menggunakan opium pada upacara persembahan kepada Dewa Matahari yang menimbulkan efek halusinasi dan kina untuk mengatasi demam akibat penyakit malaria.
- b. Pengembangan obat tradisional: Obat tradisional dikembangkan di berbagai peradaban kuno, seperti Mesir, Tiongkok (Cina), India dan Yunani.

Manuskrip pengobatan tradisional ditemukan dalam bentuk kertas papyrus yang dikenal dengan nama "The Ebers Papyrus" yang mencatat 700 obat herbal, pengobatan tradisional oleh Tabib dari daratan Tiongkok dikenal dengan "Chinese Traditional Medicines", Sushruta Samhita yang dikenal pengobatan dengan "Ayurveda" di India, di Yunani dikenal ahli pengobatan juga sebagai Pendeta yang dipercaya dapat menyembuhkan penyakit yang bernama Diocles, Theophrastus, Dioscorides dengan karyanya "De Materia Medika", lalu ada Hipocrates yang memperkenalkan dunia farmasi dan kedokteran secara ilmiah sehingga beliau bisa disebut Bapak Ilmu Kedokteran dan Galen yang memperkenalkan obat-obatan yang berasal dari alam, formula dan sediaan farmasi yang disebut "Farmasi Galenik.

2. Periode Abad Pertengahan (500 - 1500 M)

- a. Pengaruh Islam: Ilmu pengetahuan dan kedokteran Islam mempengaruhi perkembangan farmakologi di Eropa. Ilmuwan muslim yang terkenal ahli pengobatan yaitu Ibnu Sina (Avicenna) yang menulis Canon of Medicine yang menjadi rujukan medis selama berabad-abad di Eropa dan Timur Tengah.
- b. Pengembangan apotek: Apotek mulai dikembangkan di kota-kota besar seperti Baghdad dan Kairo, dan apoteker menjadi profesi yang diakui.

3. Periode Renaisans (1500 - 1700 M)

- a. Pengembangan ilmu pengetahuan: Ilmu pengetahuan dan kedokteran mulai berkembang pesat, dan farmakologi menjadi bagian dari ilmu pengetahuan. Paracelsus memperkenalkan ide bahwa dosis menentukan apakah suatu zat menjadi obat atau racun. Penemuan metode destilasi, ekstraksi dan isolasi zat aktif dari tumbuhan mulai dilakukan.
- b. Pengembangan obat sintetik: Obat sintetik mulai dikembangkan, seperti obat bius dan obat anti-inflamasi. Friedrich Wilhelm adalah orang pertama yang mengisolasi bahan aktif yang terkait dengan tanaman obat atau ramuan yang berasal dari tanaman (Krishnamurti dan Rao, 2016).

4. Periode Modern (1700 - 1900 M)

- a. Pengembangan farmakologi eksperimental: Farmakologi eksperimental mulai dikembangkan, dan percobaan pada hewan dan manusia menjadi bagian dari penelitian farmakologi. John Jakob Wepfer melakukan penelitian farmakologi dan toksikologi pada hewan percobaan.
- b. Pengembangan obat modern: Obat modern seperti aspirin, morfin, dan digitalis mulai dikembangkan.

Studi etnobotani tanaman obat untuk pengobatan penyakit telah ada sejak jaman dahulu. Misalnya, penemuan kina menandai keberhasilan pertama penggunaan senyawa kimia untuk mengobati penyakit menular, ini dianggap sebagai penemuan

medis terpenting abad ke-17 (Achan et al., 2011). Namun secara praktis, penggunaan sumber kina, yaitu kulit pohon *Cinchona* (*quinaquina*) sudah ada sejak abad ke-16. Salah satu contohnya adalah isolasi alkaloid oleh apoteker brilian bernama Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783–1841) di akhir abad ke-18 (Krishnamurti dan Rao, 2016).

Para ilmuwan, Pierre Joseph Pelletier dan Joseph Caventou pada tahun 1820 mengisolasi kina dari ramuan *Cinchona officinalis*, obat unik dengan indikasi untuk digunakan melawan malaria (Dobson, 2001). Sejak itu (dalam 300 tahun terakhir), banyak senyawa lain telah berhasil diisolasi dan dikarakterisasi seperti digitalis, picrotoxin, curare dan salisin.

5. Periode Kontemporer (1900 -Sekarang)

- a. Pengembangan farmakologi molekuler: Farmakologi molekuler mulai dikembangkan, dan penelitian tentang mekanisme kerja obat pada tingkat molekuler menjadi bagian dari penelitian farmakologi.
- b. Pengembangan obat bioteknologi: Obat bioteknologi seperti insulin dan vaksin mulai dikembangkan.
- c. Pengembangan farmakologi personalisasi: Farmakologi personalisasi mulai dikembangkan, dan penelitian tentang bagaimana obat dapat disesuaikan dengan kebutuhan individu menjadi bagian dari penelitian farmakologi.

Definisi dan Ruang Lingkup Farmakologi

Farmakologi adalah ilmu yang mempelajari interaksi antara obat dan organisme hidup, terutama bagaimana obat bekerja di dalam tubuh (farmakodinamik) dan bagaimana tubuh mempengaruhi obat (farmakokinetik). Secara umum, definisi farmakologi adalah ilmu yang mempelajari sifat, aksi, cara kerja, penggunaan serta efek fisiologis dan biokimia dari obat terhadap organisme hidup.

Ruang lingkup farmakologi yaitu:

1. Farmakodinamika: Mempelajari tentang efek dan pengaruh obat terhadap sel hidup, organ dan mekanisme kerjanya.

2. Farmakokinetika: Mempelajari tentang proses perjalanan obat dalam tubuh (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi).
3. Toksisitas: Mempelajari tentang efek berbahaya dari obat pada tubuh.
4. Farmakogenomik: Mempelajari tentang hubungan antara genetik dan respons terhadap obat.
5. Farmakoepidemiologi: Mempelajari tentang penggunaan obat dalam populasi dan efeknya pada kesehatan masyarakat.

Beberapa subdisiplin farmakologi antara lain:

1. Farmakologi Klinik: Mempelajari tentang penggunaan obat dalam praktek klinik.
2. Farmakologi Molekuler: Mempelajari tentang mekanisme kerja obat pada tingkat molekuler.
3. Farmakologi Sistem: Mempelajari tentang efek obat pada sistem tubuh tertentu, seperti sistem saraf atau sistem kardiovaskuler (Setyawati dan Nur Falah, 2015).

Istilah Penting Dalam Farmakologi

Berikut adalah beberapa istilah penting dalam farmakologi yang sering digunakan dan perlu diketahui:

1. Obat (Drug): Zat kimia yang digunakan untuk mencegah, mendiagnosis, atau mengobati penyakit, serta memodifikasi fungsi fisiologis tubuh.
2. Farmakodinamik: Ilmu yang mempelajari efek obat terhadap tubuh, termasuk mekanisme kerja, potensi, dan efektivitasnya.
3. Farmakokinetik: Ilmu yang mempelajari perjalanan obat dalam tubuh melalui proses:
 - a. Absorpsi: Penyerapan obat ke dalam aliran darah.
 - b. Distribusi: Penyebaran obat ke jaringan dan organ.
 - c. Metabolisme: Perubahan kimia obat, biasanya di hati.
 - d. Ekskresi: Pengeluaran obat dari tubuh, biasanya lewat ginjal.
4. Dosis: Jumlah obat yang diberikan untuk mencapai efek terapeutik.
5. Efek Terapeutik: Efek yang diinginkan dari pemberian obat.
6. Efek Samping (Side Effect): Efek lain dari obat yang tidak diinginkan tetapi tidak berbahaya.

7. Efek Toksik: Efek berbahaya atau beracun dari obat, biasanya karena overdosis.
8. Indikasi: Kondisi atau penyakit yang menjadi alasan penggunaan obat.
9. Kontraindikasi: Kondisi yang membuat penggunaan obat menjadi tidak dianjurkan atau berbahaya.
10. Interaksi Obat: Reaksi antara dua atau lebih obat, atau antara obat dan makanan, yang dapat mengubah efektivitas atau keamanan obat.
11. Bioavailabilitas: Persentase obat yang masuk ke dalam peredaran sistemik dan siap memberikan efek setelah pemberian.
12. Setengah Hayat (Half-Life): Waktu yang dibutuhkan tubuh untuk mengeliminasi separuh dari konsentrasi obat.
13. Reseptor: Komponen sel (biasanya protein) tempat obat berikatan untuk menimbulkan efek biologis.
14. Agonis: Obat yang mengaktifkan reseptor dan menimbulkan respons biologis.
15. Antagonis: Obat yang menghambat atau memblokir kerja agonis pada reseptor (Setyawati dan Nur Falah, 2015).

Obat

Obat adalah suatu zat atau campuran zat yang digunakan untuk mendiagnosis, mencegah, mengurangi, menghilangkan, atau menyembuhkan penyakit atau gejala penyakit pada manusia atau hewan, serta untuk memengaruhi struktur atau fungsi tubuh (Hoan Tjaj, Tan, dan Rahardja Kirana, 2015).

Definisi menurut WHO, obat adalah setiap zat atau produk yang digunakan atau dimaksudkan untuk digunakan dalam diagnosis, pengobatan, atau pencegahan penyakit, serta untuk memulihkan, memperbaiki, atau memodifikasi fungsi fisiologis.

Definisi menurut UU RI No. 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan, obat adalah bahan atau paduan bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologis atau kondisi patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, dan peningkatan kesehatan.

Obat bisa berasal dari bahan alam (misalnya herbal), bahan sintetis (kimia buatan), atau rekombinan (bioteknologi).

Berikut ini adalah pengelompokan obat berdasarkan terapi, jenis, dan cara pemberian:

1. Berdasarkan Terapi (Kegunaan Terapeutik)

Dikelompokkan berdasarkan efek atau fungsi terapeutiknya, misalnya:

- a. Analgesik: Menghilangkan rasa nyeri (misal: parasetamol, ibuprofen).
- b. Antibiotik: Mengobati infeksi bakteri (misal: amoksisilin, ciprofloxacin).
- c. Antipiretik: Menurunkan demam (misal: parasetamol).
- d. Antihipertensi: Menurunkan tekanan darah (misal: amlodipin, losartan).
- e. Antidepresan: Mengobati depresi (misal: fluoxetine, sertraline).
- f. Antidiabetik: Mengontrol kadar gula darah (misal: metformin, insulin).
- g. Antikoagulan: Mencegah pembekuan darah (misal: warfarin, heparin).
- h. Antikanker: Menghambat pertumbuhan sel kanker (misal: cisplatin, doxorubicin).

2. Berdasarkan Jenis atau Asal

- a. Obat alami: Berasal dari tumbuhan, hewan, atau mineral (misal: ekstrak jahe, quinine).
- b. Obat sintetis: Dibuat secara kimia di laboratorium (misal: aspirin, diazepam).
- c. Obat semisintetik: Kombinasi bahan alami yang dimodifikasi secara kimia (misal: amoksisilin).
- d. Biologis/Bioteknologi: Dibuat menggunakan teknik bioteknologi (misal: insulin rekombinan, vaksin mRNA).

3. Berdasarkan Cara Pemberian (Rute Administrasi)

- a. Oral (per oral): Melalui mulut (tablet, kapsul, sirup).
- b. Topikal: Dioleskan pada kulit atau mukosa (salep, krim, gel).

- c. Rektal: Melalui anus (supositoria, enema).
- d. Parenteral: Melalui suntikan.
- e. Intravena (IV): Langsung ke pembuluh darah.
- f. Intramuskular (IM): Disuntikkan ke otot.
- g. Subkutan (SC): Disuntikkan ke bawah kulit.
- h. Inhalasi: Dhirup melalui saluran pernapasan (aerosol, nebulizer).
- i. Sublingual: Diletakkan di bawah lidah (misal: nitrogliserin tablet).
- j. Transdermal: Ditempelkan di kulit untuk penyerapan bertahap (misal: *patch* nikotin). (Hoan Tjay, Tan, dan Rahardja Kirana, 2015).

Daftar Pustaka

- Achan et al., (2011). Quinine, an Old Anti-Malarial Drug in A Modern World: Role in The Treatment of Malaria. <https://link.springer.com/article/10.1186/1475-2875-10-144>
- Hoan Tjay,Tan, dan Rahardja Kirana.(2015). Obat Obat Penting.Edisi 7. Penerbit: PT. Elex Media Komuptindo. 3-8.
- Krishnamurti dan Rao. (2016). The Isolation of morphine by Serturue. Indian Journal of Anaesthesia 60(11):861
- Setyawati, Nur Falah. (2015). Dasar-Dasar Farmakologi Keperawatan. Edisi 1. Penerbit: Binafsi.
- Setiawan Bunyamin. (2016). Farmakologi dan Terapi: Farmakologi Umum. Edisi 6. Penerbit: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Woro, Sujati., Fajri Purnama, (2016). Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi Farmakologi. Kemenkes RI. Edisi 1, 2-28.

PROFIL PENULIS



apt. Dede Dwi Nathalia, S.Si., M.Farm.

Penulis memulai pendidikan farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, berhasil menyelesaikan studi dan meraih gelar Sarjana Farmasi (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Pancasila pada tahun 1997. Lalu melanjutkan Profesi Apoteker pada Fakultas MIPA Prodi Farmasi di Universitas Indonesia dan berhasil lulus pada tahun 1999. Selang tujuh belas tahun kemudian, penulis menyelesaikan studi S2 di Fakultas Farmasi Program Pasca Sarjana Universitas Pancasila pada tahun 2016 meraih gelar M. Farm. Riwayat pekerjaan sebelum menjadi dosen di Perguruan Tinggi Swasta, Penulis mengawali pekerjaan di Industri Kosmetik sebagai *Quality Control*, Penanggung Jawab Industri Obat Tradisional, *Business Development* di Distributor *Food Suplement*, pernah sebagai Apoteker Pengelola Apotek (APA) di salah satu koperasi karyawan BUMN. Penulis memiliki kepakaran dibidang Biologi Farmasi, Manajemen Bisnis Farmasi & Ilmu Farmasi lain. Untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang kepakarannya tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilakukan didanai oleh internal perguruan tinggi dan juga Kemenristek DIKTI. Selain peneliti, penulis juga aktif menulis jurnal dan buku dengan harapan dapat memberikan kontribusi positif bagi bangsa dan negara yang sangat tercinta ini.

Email Penulis: dd.farmasi@gmail.com



BAB 2

FARMAKOKINETIKA

apt. Shinta Mayasari, S.Farm., M.Farm.Klin.
Universitas dr Soebandi



Pendahuluan

Farmakokinetika dalam dunia kesehatan baik dalam bidang farmasi dan kedokteran menjadi dasar dalam pengembangan obat, memilih dosis yang tepat, serta memahami efek/respon farmakologis dan interaksi obat. Dalam bab farmakokinetika ini akan membahas ilmu/dasar farmakokinetika, ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eliminasi) obat dalam tubuh. Farmakokinetika sangat penting digunakan untuk memprediksi nasib obat di dalam tubuh, dari awal diserap (absorpsi), distribusi, metabolisme, hingga eliminasi obat.

Dalam bab ini akan dibahas terkait dasar ilmu farmakokinetik terkait efikasi dan keamanan penggunaan obat. Dengan adanya studi farmakokinetika, kita dapat mengoptimalkan penggunaan obat secara tepat dan optimal yang memberikan efek/respon farmakologis seoptimal mungkin untuk meminimalkan resiko efek samping yang tidak diharapkan.

Farmakokinetika dan Farmakodinamika

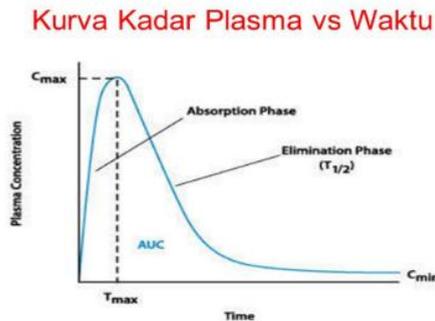
Obat adalah bahan kimia yang terdiri dari satu *item* obat atau lebih dengan tujuan memberikan khasiat atau efek yang menyertainya. Farmakologi yaitu ilmu yang mempelajari tentang obat dari mekanisme kerja obat, nasib obat didalam tubuh hingga efek/respon obat yang menyertainya. Farmakologi terdiri dari dua cabang yaitu farmakokinetika dan farmakodinamika. Farmakokinetika yaitu ilmu yang mempelajari tentang nasib obat di dalam tubuh dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat. Farmakokinetika klinik mempelajari tentang dasar farmakokinetika akan manajemen terapi obat yang aman dan efektif untuk pasien.

Farmakodinamika yaitu ilmu yang mempelajari tentang efek/respons obat di dalam tubuh dari mekanisme kerja obat. Farmakodinamika mempelajari akan korelasi konsentrasi obat pada *site* targetnya dengan respon farmakologis yang memberikan efek yang dikehendaki, selain itu berdampak akan terjadinya interaksi obat baik yang menguntungkan atau merugikan (efek samping). Model farmakokinetik-farmakodinamik dikorelasikan untuk mengaitkan kadar obat dalam plasma dengan respon obat (William, 2016).

Istilah farmakokinetika berasal dari bahasa Yunani yang berasal dari kata *pharmakon* (obat) dan *kinetikos* (gerakan) yang digunakan untuk mendeskripsikan nasib obat dari absorpsi (penyerapan), distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat. Studi farmakokinetika dilakukan baik dengan studi *in vitro* dan *in vivo*. Aplikasi farmakokinetika dari pengembangan obat hingga penggunaan klinis obat sangat mendukung hingga terbentuknya kandidat obat baru.

Tujuan dari farmakokinetika klinik yaitu meningkatkan efikasi dan menurunkan efek samping/toksisitas terapi obat pada pasien. Dasar farmakokinetika digunakan untuk menerapkan pengembangan korelasi konsentrasi obat dengan efek/respon farmakologis.

Respon farmakologis berkaitan erat dengan konsentrasi obat. Perubahan konsentrasi obat menggambarkan perubahan konsentrasi dalam plasma, konsentrasi obat dalam plasma akan meningkat secara *continue* (Shargel, 2004).



Gambar 2.1: Hubungan Konsentrasi Obat Terhadap Waktu

Sumber : Shargel, 2004

Konsentrasi obat dalam plasma berhubungan dengan konsentrasi obat dalam jaringan misalnya pada penggunaan obat sistem saraf pusat pada pasien dengan diagnosa parkinson. Obat yang terpusat di beberapa jaringan dipengaruhi oleh sifat fisika/kimia, misalnya pada penggunaan obat jantung yaitu digoksin yang terpusat pada miokard dan bersifat non polar yaitu larut dalam lemak. Benzodiazepin juga termasuk dalam kategori non polar yang larut dalam lemak. Obat

dengan harapan mampu memberikan efek yang maksimal pada konsentrasi sekecil mungkin, tanpa memberikan efek samping/toksisitas yang tidak diharapkan. Kandidat obat baru diharapkan mampu mencapai sirkulasi sistemik menuju *site* targetnya dan mempertahankan konsentrasi obat dengan waktu tertentu untuk menjaga efek obat (William, 2016).

Pengukuran Konsentrasi Obat

Konsentrasi obat merupakan variabel penting dalam penentuan farmakokinetika individual maupun populasi, pengukuran dilakukan dalam beberapa sampel seperti sampel biologis (urin, plasma, ASI (Air Susu Ibu), dan saliva). Untuk pengukuran konsentrasi dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode yang ada seperti metode analitik yang memiliki sensitivitas tinggi menggunakan alat spektrofotometri, kromatografi dan beberapa alat lain yang direkomendasikan. Alat-alat tersebut memiliki keunggulan dan kelemahan masing-masing.

Konsep Dasar Farmakokinetika

Farmakokinetika mencakup aspek absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat (Rosenbaum, 2011; Wahyudin, 2020). Berikut adalah penjabaran konsep dasar farmakokinetika:

1. Absorpsi

Obat akan memberikan efek/respon jika berada pada konsentrasi yang cukup pada *site* targetnya. Konsentrasi yang rendah atau tinggi pada *site* targetnya akan tergantung pada konsentrasi dalam darah. Darah merupakan perantara proses penyebaran obat dalam tubuh yang melibatkan ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Eliminasi).

Absorpsi adalah proses penyerapan obat dari *site* target menuju ke sirkulasi sistemik. Faktor yang mempengaruhi absorpsi obat adalah *pharmaceutical* (bentuk sediaan farmasi), formulasi, ukuran partikel obat, bentuk partikel obat, kondisi patofisiologis individu (vaskularisasi, keasaman lambung). Absorpsi terjadi pada jalur pemberian obat secara EV (Ekstra Vaskular) misalnya rute per oral, rute IM (Intra Muskular) dan lain-lain.

2. Distribusi

Distribusi yaitu proses penyebaran obat ke seluruh tubuh yang dipengaruhi oleh sifat fisika maupun kimia bahan obat seperti kelarutan obat dalam lemak, dan ikatan obat dengan protein plasma. Salah satu komponen penyusun tubuh manusia, khususnya membran sel, adalah lemak, semakin meningkat kelarutan obat dalam lemak akan semakin mudah menembus membran sel sehingga semakin luas obat terdistribusi. Proses distribusi obat setelah melewati tahapan absorpsi obat dari gastrointestinal, obat akan berikatan dengan protein (reseptor) menuju vena portal dan dimetabolisme menuju hati. Di hati, obat akan termetabolisme mengalami FPE (*First Pass Effect*) untuk menjadi metabolit yang siap diekskresi dalam bentuk senyawa hidrofilik. Metabolisme di hati dengan tujuan dari non polar menjadi lebih polar, dari yang *non prodrug* menjadi *prodrug*. Pemerataan distribusi obat tidak selalu tersebar merata. Luas distribusi obat dipengaruhi oleh sifat fisika kimia dari obat terkait sifat lipofil dari obat, perbandingan ikatan obat dengan protein, vaskularisasi dan kecepatan aliran darah dengan variasi <2 ml hingga >500 ml darah per 100 gram jaringan per menit, sifat kimia dari jaringan, misal lemak larut dalam lemak (*like dissolve like*).

3. Metabolisme

Metabolisme disebut juga dengan istilah biotransformasi. Metabolisme adalah reaksi kimia baik endogen atau eksogen secara enzimatik. Metabolisme yaitu perubahan molekul obat untuk menjadi senyawa yang mudah dikeluarkan dari tubuh karena terkait kelarutan dalam lipid yang berkurang. Tujuan dari metabolisme adalah membuat senyawa yang non polar menjadi lebih polar, dari *non prodrug* menjadi *prodrug*. Misal pasien dengan diagnosa parkinson mendapatkan obat levodopa, levodopa di dalam tubuh diubah menjadi dopamin melalui metabolisme, sehingga mampu mengatasi kekurangan kebutuhan *neurotransmitter* dopamin.

Proses metabolisme sebagian besar terjadi organ hati, selain di organ kulit, jaringan, paru-paru, saluran cerna dan ginjal. Proses

tersebut terjadi di RE (Retikulum Endoplasma), mitokondria, sitosol dan membran plasma. Faktor yang memengaruhi metabolisme adalah genetik (keturunan), lingkungan, kondisi fisiologis, sifat karakteristik obat, interaksi obat dengan obat/makanan, penyakit dan lain-lain. Proses metabolisme juga berlangsung dengan mekanisme dari sederhana hingga kompleks dengan melibatkan reaksi biokimia dari fase-1 (diawali dari oksidasi, reduksi, hidrosilasi dan hidrolisis), dilanjutkan fase-2 (diawali dari konjugasi sulfat, asetat, glukuronat, glisin dan glutation). Enzim yang berperan dalam reaksi fase-2 (diawali dari konjugasi sulfat, asetat, glukuronat, glisin dan glutation).

Reaksi fase-1 enzim yang berperan di dalam sel adalah sitoplasma (alkohol dan aldehyd dehidrogenase, aldehyd oksidase, sulfoksida reduktase, dan di mitokondria (monoamin oksidase, keton reduktase)). Enzim reduktase berperan dalam proses metabolisme beberapa gugus fungsional, seperti nitro dan keton, yang berada di retikulum endoplasma (RE) dan sitoplasma. Enzim yang berperan dalam metabolisme obat adalah sitokrom P450 (CYP), sedangkan enzim yang berperan dalam fase-2 adalah UGT (Glukuronosil Transferase), GST (Glutation Strasnverase), dan NAT1 dan NAT2 (Arilamin N-asetil transferase. Atorvastatin merupakan salah satu obat dengan mekanisme inhibisi (menghambat) yang berdampak pada efek kenaikan AUC (*Area Under Curve*) digoksin 15%.

4. Eksresi obat

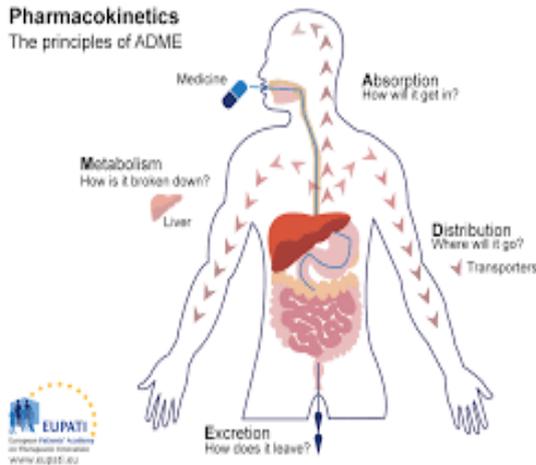
Ekskresi obat adalah fase eliminasi akhir dari obat atau hasil dari metabolit dari sirkulasi sistemik melalui perantara organ ginjal yang dikeluarkan dalam bentuk urin, melalui empedu dan air liur ke organ usus bersama feses, melalui keringat, melalui kulit dan ASI (Air Susu Ibu). Obat yang diekskresikan harus dalam bentuk senyawa hidrofilik yang larut dalam air, sehingga senyawa yang bersifat kurang larut dalam air harus dimetabolisme menjadi senyawa yang larut dalam air, atau menjadi senyawa yang lebih polar agar mudah diekskresikan dalam bentuk urine, keringat dan lain sebagainya.

Berikut adalah *resume* dari proses farmakokinetika obat dalam tubuh manusia dapat dilihat pada Gambar 2.2. Perjalanan obat didalam tubuh dapat digambarkan seperti contoh sebagaimana berikut : Tn R usia 36 tahun dengan tinggi badan 165 cm, berat badan 68 kg membeli obat secara swamedikasi di apotek untuk menangani keluhan demam dengan suhu 37,5°C. Tn R dengan riwayat hipertensi 145/80 mmHg. Tn R diarahkan oleh apoteker untuk memilih obat dengan kandungan parasetamol, dan ibuprofen, dengan kekuatan parasetamol yaitu 500 mg sedangkan ibuprofen yaitu 400 mg, kedua obat tersebut diberikan secara oral dengan cara diminum, diberikan dalam bentuk sediaan tablet yang memiliki khasiat sebagai penurun demam dan digunakan bila perlu untuk mengatasi demam. Sediaan yg dipilih oleh Tn R adalah tablet parasetamol. Tablet yang diminum oleh Tn R akan mengalami proses ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi).

Tablet yang diminum dengan segelas air sebelum/sesudah makan akan mengalami fase *liberation* (obat akan lepas dan mengalami 3 fase yaitu 3D (Disintegrasi, Deagregasi, dan Disolusi). Disintegrasi adalah obat akan pecah di dalam gastrointestinal menjadi butiran-butiran kasar, kemudian menjadi pecahan-pecahan/serbuk dalam bentuk agregat yang halus (deagregasi), yang akan melarut di dalam cairan gastrointestinal (disolusi). Parasetamol dengan nama lain *acetaminophen* yang bersifat asam ($\text{pH} < 3$) akan transit di lambung, lambung dalam suasana asam bertemu dengan obat yang bersifat asam akan menjadi tidak terion, dilanjutkan obat tersebut menuju usus dalam suasana pH basa ($\text{pH} > 7$) obat asam didalam usus yang bersifat basa akan terjadi ionisasi, obat akan terabsorpsi di gastrointestinal dan didistribusikan di sirkulasi sistemik bersama darah. Dalam konsentrasi tertentu akan memberikan efek/respon farmakologis hingga mencapai konsentrasi *steady state* (C_{ss}).

Setelah obat didistribusikan akan mengalami fase metabolisme. Obat parasetamol akan dimetabolisme oleh organ *liver* menjadi metabolit yang lebih polar dan dalam bentuk sediaan *prodrug*. Ketika obat belum dalam sediaan yang aktif harus diaktifkan/menjadi lebih polar agar mudah diekskresikan oleh

organ ginjal dalam bentuk senyawa hidrofilik yang mudah larut dalam air. Ketika belum dalam senyawa hidrofilik, maka harus direabsorpsi kembali agar menjadi senyawa hidrofilik yang larut dalam air. Senyawa yang tidak berguna di dalam tubuh dikeluarkan (eliminasi) dalam bentuk urin, keringat dan lain-lain.



Gambar 2.2: Proses ADME

Sumber : Hedaya, 2003

Manfaat Dasar Farmakokinetik Dalam Bidang Klinis

Berikut adalah manfaat dasar farmakokinetik dalam bidang klinis yang melibatkan beraneka ragam penggunaan, diawali dari fase awal pengembangan obat hingga kegunaannya dalam bidang klinis. Dasar farmakokinetika juga bisa digunakan untuk melihat cemaran bahan kimia, sedangkan dalam bidang lain digunakan untuk melihat distribusi dan perjalanan bahan radioaktif didalam tubuh setelah mendapatkan paparan senyawa tersebut.

Contoh penerapan farmakokinetika dalam bidang klinis diantaranya yaitu:

1. Membuat Formulasi dan Mengevaluasi Sediaan Farmasi

Rancangan formulasi sediaan obat sangat penting digunakan untuk menentukan karakter dari penyerapan yang diharapkan. Rancangan formulasi pada prinsipnya mengacu pada karakteristik

in vitro dari sediaan formulasi yang dikembangkan. Studi farmakokinetika diperlukan untuk membandingkan, evaluasi *in vivo* dari formulasi sediaan obat, serta menentukan pemilihan dari formulasi terbaik. Bentuk sediaan dengan rute yang berbeda dapat dianalisis dengan studi farmakokinetika. Evaluasi DDS (*Drug Delivery System*) yang bertujuan untuk mengarahkan obat ke *site* targetnya, seperti kasus Ca (*Cancer*).

2. PTO (Pemantauan Terapi Obat)

Parameter farmakokinetik obat dapat diukur dengan melihat konsentrasi obat pada saat menggunakan obat yang dapat diperkirakan pada pasien dengan karakteristik yang identik. Obat dengan konsentrasi tertentu akan memberikan efek/respon farmakologis hingga mencapai kondisi tunak. Dengan adanya parameter farmakokinetik obat, prinsip farmakokinetik bermanfaat untuk menghitung dosis, dan frekuensi pemberian obat

3. Profil Konsentrasi Obat Dalam Darah

Pemberian obat secara EV (*Ekstra Vaskular*) dengan cara pemberian secara oral, obat akan mengalami FPE (*First Past Effect*) dimulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme hingga eliminasi. Sedangkan obat IV (*Intra Vaskular*) misalnya dengan pemberian secara Intravena obat akan langsung menuju sirkulasi sistemik, sehingga memberikan efek/respon farmakologis yang lebih cepat dibandingkan rute lainnya. Waktu konsentrasi obat berbanding lurus respon/efek farmakologis. Waktu konsentrasi dengan konsentrasi yang lebih tinggi akan berhubungan erat dengan efek/respon farmakologis obat yang akan dicapai. Faktor yang mempengaruhi hal tersebut adalah dosis, bentuk sediaan farmasi, frekuensi pemberian suatu obat, karakteristik pasien, penggunaan obat bersamaan yang dapat berdampak pada interaksi obat sehingga dapat mempengaruhi respon terapi obat, baik interaksi yang menguntungkan maupun merugikan yang berdampak pada efek samping yang tidak diharapkan.

4. Evaluasi Fungsi Organ Vital

Berikut adalah evaluasi fungsi organ vital seperti organ ginjal yaitu marker Cl (*Klirens*). Parameter farmakokinetika Cl digunakan sebagai penanda baik/buruknya organ ginjal. Cl adalah bersihan obat dari organ ginjal dengan satuan ml/menit. *Klirens* menentukan kecepatan pembersihan obat dari volume darah dalam tubuh manusia. Berikut adalah batasan nilai klirens pada tubuh manusia, dikatakan rendah dengan nilai kurang dari 500 ml/menit, dikatakan sedang dengan nilai rentang 500 hingga 1000 ml/menit, tinggi dengan nilai 1000 hingga 1500 ml/menit. Evaluasi fungsi organ *liver* diantaranya adalah *marker indocyanine green*, yang dapat digunakan sebagai evaluasi fungsi *liver*.

5. Mengevaluasi Produk Obat Generik

Produk obat generik yang siap dipasarkan harus memiliki kesetaraan terapeutik dengan produk pembanding/inovator yang telah di*approve*. Studi farmakokinetik memberikan evaluasi dari membandingkan absorpsi dan kecepatan dari dua produk tersebut dengan dosis yang sama pada subjek sukarelawan normal. Dengan harapan harus menghasilkan profil konsentrasi obat dalam darah yang mirip, sehingga memiliki efek yang sama dengan pembanding.

6. Uji Aktivitas Farmakologis

Korelasi konsentrasi dengan efek/respon farmakologis menggunakan model eksperimental *in vitro* dengan studi farmakokinetika *in vivo* terkait pengukuran konsentrasi dengan efek obat. Korelasi antara konsentrasi dengan efek/respon farmakologis sangat penting untuk menetapkan dosis sehingga memberikan efek yang dikehendaki.

7. Uji Toksikologi

Untuk menentukan paparan dan akumulasi obat di berbagai jaringan setelah pemberian dosis baik tunggal maupun berulang dapat dilakukan dengan mengevaluasi dari studi farmakokinetika. Untuk penentuan dosis obat membutuhkan data paparan terhadap akumulasi obat dengan toksisitas yang akan diamati.

Daftar Pustaka

- Hedaya, M.A. (2023) Basic Pharmacokinetics. Routledge. Available at:
<https://books.google.co.id/books?id=58qqzweACAAJ>.
- Rosenbaum, S., (2011), Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics-An Integrated and Textbook Computer Simulation, John Wiley & Sons, inc., New Jersey, available PDF file ebook.
- Shargel,L., Susanna, W.P.. and Yu,A.B.C., (2004), Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 5th, ed., Appleton Century Croft Publ, New York, available as PDF ebook.
- Wahyudin, E., (2020), Buku Ajar Farmakokinetika, Penerbit PT. Nasya Expanding Management, Pekalongan.
- William, J., (2016), Konsep Farmakokinetika Klinis, Edisi 6, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

PROFIL PENULIS



apt. Shinta Mayasari, M. Farm. Klin.

Penulis lahir di Jember, 07 April 1989. Jenjang pendidikan S1 Farmasi, Apoteker dan S2 Magister Farmasi Klinik di Universitas Airlangga. Saat ini bekerja di Universitas dr. Soebandi sejak 2016. Berikut adalah kumpulan buku yang ditulis yaitu Identifikasi *Medication Error* Obat Antihipertensi, buku Manajemen Farmasi, buku Fitokimia, dan buku Akuntansi Farmasi. Penulis memiliki

kepakaran dalam bidang farmasi klinis dan komunitas dalam mata kuliah farmakologi & toksikologi, farmakoterapi, farmasi klinik dan farmakokinetik. Beberapa penelitian yang didanai oleh RISTEKDIKTI dan beberapa pengabdian masyarakat yang didanai oleh DRTPM selain dari hibah internal dari Universitas dr. Soebandi.

Email penulis: shintamayasari@uds.ac.id



BAB 3

FARMAKODINAMIK

Astrid Komala Dewi, S.ST.FT., M.M.
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Rumah Sakit Husada



Pendahuluan Farmakodinamik

1. Definisi dan Konsep Dasar

Farmakodinamik adalah cabang farmakologi yang mempelajari efek obat terhadap tubuh serta mekanisme kerja obat pada tingkat molekuler, seluler, dan sistem organ (Rang et al., 2015). Prinsip utama farmakodinamik meliputi interaksi obat dengan reseptor, aktivasi jalur sinyal, serta respons farmakologi yang dihasilkan (Katzung, 2021). Pemahaman farmakodinamik sangat penting dalam menentukan dosis yang optimal serta meminimalkan efek samping (Brunton et al., 2018). Selain itu, farmakodinamik juga berperan dalam prediksi efek obat pada populasi yang berbeda berdasarkan variasi biologis (Goodman & Gilman, 2020).

2. Hubungan Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Farmakodinamik berkaitan erat dengan farmakokinetik, yang mencakup proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat (Brunton et al., 2018). Pemahaman hubungan antara farmakokinetik dan farmakodinamik membantu dalam optimalisasi dosis dan efek terapeutik obat (Goodman & Gilman, 2020). Faktor farmakokinetik dapat mempengaruhi farmakodinamik, misalnya, kadar obat dalam plasma yang menentukan respons farmakologisnya (Katzung, 2021). Misalnya, antibiotik tertentu memerlukan konsentrasi plasma minimum untuk menghasilkan efek bakterisida yang efektif (Rang et al., 2015).

Mekanisme Kerja Obat: Interaksi Obat dengan Reseptor

Obat dapat berinteraksi dengan reseptor spesifik di dalam tubuh untuk menghasilkan efek farmakologis (Rang et al., 2015). Reseptor ini dapat berupa protein membran, enzim, atau struktur intraseluler (Katzung, 2021). Obat dapat berinteraksi dengan reseptor spesifik di dalam tubuh untuk menghasilkan efek farmakologis (Rang et al., 2015). Reseptor ini dapat berupa protein membran, enzim, atau struktur intraseluler (Katzung, 2021). Misalnya, beta-bloker bekerja dengan menghambat reseptor beta-adrenergik sehingga menurunkan tekanan darah (Brunton et al., 2018). Pemahaman mengenai selektivitas reseptor juga penting dalam mengurangi efek samping yang tidak diinginkan (Goodman & Gilman, 2020).

1. Agonis dan Antagonis

Agonis adalah zat yang mengikat reseptor dan mengaktifkan respons biologis, sementara antagonis menghambat aktivasi tersebut (Brunton et al., 2018). Contohnya, morfin sebagai agonis reseptor opioid menghasilkan efek analgesik (Goodman & Gilman, 2020). Agonis adalah zat yang mengikat reseptor dan mengaktifkan respons biologis, sementara antagonis menghambat aktivasi tersebut (Brunton et al., 2018). Contohnya, morfin sebagai agonis reseptor opioid menghasilkan efek analgesik (Goodman & Gilman, 2020). Di sisi lain, nalokson bertindak sebagai antagonis opioid yang membalikkan efek morfin dalam kasus overdosis (Rang et al., 2015). Beberapa obat juga memiliki sifat agonis parsial, seperti buprenorfin, yang memberikan efek analgesik tetapi dengan risiko depresi pernapasan yang lebih rendah dibandingkan morfin (Katzung, 2021).

Agonis adalah obat atau senyawa yang mengaktifkan reseptor dan meniru efek senyawa endogen. Beberapa jenis agonis antara lain:

- a. Agonis Penuh (*Full Agonist*): Obat yang mengikat reseptor dan menghasilkan respons maksimal, contohnya morfin yang mengaktifkan reseptor opioid sepenuhnya (Brunton et al., 2018).
- b. Agonis Parsial (*Partial Agonist*): Obat yang mengaktifkan reseptor tetapi hanya menghasilkan respons parsial dibandingkan agonis penuh, contohnya buprenorfin pada reseptor opioid (Katzung, 2020).
- c. Agonis Terbalik (*Inverse Agonist*): Obat yang mengikat reseptor dan menurunkan aktivitas basal reseptor, contohnya beta-carboline pada reseptor GABA (Neal, 2019).
- d. Agonis Bias (*Biased Agonist*): Obat yang mengaktifkan jalur pensinyalan tertentu dalam reseptor tanpa mengaktifkan jalur lainnya, contohnya carvedilol yang mengaktifkan reseptor adrenergik dengan preferensi terhadap jalur tertentu (Rang et al., 2016).

Antagonis adalah obat yang menghambat aksi agonis atau senyawa endogen tanpa mengaktifkan reseptor. Beberapa jenis antagonis meliputi:

- a. Antagonis Kompetitif (*Competitive Antagonist*): Obat yang berikatan pada situs aktif reseptor dan bersaing dengan agonis, contohnya atropin pada reseptor muskarinik (Brunton et al., 2018).
- b. Antagonis Non-Kompetitif (*Non-Competitive Antagonist*): Obat yang berikatan pada lokasi berbeda di reseptor dan menghambat efek agonis tanpa bersaing langsung, contohnya ketamin pada reseptor NMDA (Katzung, 2020).
- c. Antagonis *Irreversible* (*Irreversible Antagonist*): Obat yang mengikat reseptor secara kovalen dan tidak dapat dilepaskan, contohnya fenoksibenzamin pada reseptor alfa-adrenergik (Neal, 2019).
- d. Antagonis Fungsional (*Physiological Antagonist*): Obat yang menghasilkan efek berlawanan dengan agonis tetapi melalui mekanisme yang berbeda, contohnya insulin yang menurunkan kadar glukosa darah berlawanan dengan efek glukokortikoid (Rang et al., 2016).
- e. Antagonis Kimiawi (*Chemical Antagonist*): Obat yang menetralkan atau menginaktivasi agonis secara langsung tanpa berinteraksi dengan reseptor, contohnya protamin yang mengikat heparin untuk mengurangi efek antikoagulannya (Brunton et al., 2018).

2. Jalur Transduksi Sinyal

Setelah pengikatan obat pada reseptor, terjadi aktivasi jalur transduksi sinyal yang memediasi respons seluler (Katzung, 2021). Jalur ini melibatkan protein G, enzim efektor, dan perubahan dalam kadar *second messenger* seperti cAMP dan kalsium intraseluler (Rang et al., 2015). Setelah pengikatan obat pada reseptor, terjadi aktivasi jalur transduksi sinyal yang memediasi respons seluler (Katzung, 2021). Jalur ini melibatkan protein G, enzim efektor, dan perubahan dalam kadar *second messenger* seperti cAMP dan kalsium intraseluler (Rang et al., 2015). Misalnya, insulin bekerja

melalui jalur tirosin kinase untuk meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel (Brunton et al., 2018). Selain itu, obat kemoterapi sering memodulasi jalur transduksi sinyal untuk menghambat proliferasi sel kanker (Goodman & Gilman, 2020).

Jalur Transduksi Sinyal (*Signal Transduction Pathway*)

Jalur transduksi sinyal adalah proses di mana sinyal ekstraseluler diubah menjadi respons intraseluler melalui serangkaian reaksi biokimia (Brunton et al., 2018). Proses ini melibatkan berbagai protein pensinyalan dan enzim yang bekerja secara berurutan untuk mengaktifkan atau menghambat jalur tertentu dalam sel (Rang et al., 2016).

1. Komponen Jalur Transduksi Sinyal

- a. Reseptor Membran: Protein yang mengenali dan mengikat ligan spesifik, seperti reseptor tirosin kinase dan reseptor protein G (Katzung, 2020).
- b. Molekul Penghantar Sinyal (*Second Messengers*): Molekul kecil seperti cAMP, Ca^{2+} , dan inositol trifosfat (IP_3) yang membantu meneruskan sinyal dari reseptor ke dalam sel (Neal, 2019).
- c. Protein Kinase: Enzim yang memfosforilasi protein target untuk mengaktifkan atau menghambat fungsi spesifiknya, seperti protein kinase A (PKA) dan mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Brunton et al., 2018).

2. Jenis-Jenis Jalur Transduksi Sinyal

- a. Jalur Protein G (*GPCR Pathway*): Ligand mengikat reseptor terkait protein G, yang mengaktifkan adenilat siklase untuk meningkatkan kadar cAMP dan mengaktifkan protein kinase A (Katzung, 2020).
- b. Jalur Tirosin Kinase (*RTK Pathway*): Ligand seperti insulin mengikat reseptor tirosin kinase, menyebabkan autofosforilasi dan aktivasi jalur sinyal seperti PI3K-Akt (Rang et al., 2016).
- c. Jalur Saluran Ion (*Ion Channel Pathway*): Ligand mengikat reseptor ionotropik, membuka saluran ion dan mengubah potensial membran sel, contohnya reseptor nikotinik asetilkolin (Neal, 2019).

d. Jalur Reseptor Nuklir (*Nuclear Receptor Pathway*): Ligan lipofilik seperti hormon steroid menembus membran sel dan berikatan dengan reseptor nuklir untuk mengatur ekspresi gen (Brunton et al., 2018).

Jalur transduksi sinyal berperan penting dalam regulasi fungsi seluler dan merupakan target utama dalam terapi farmakologi untuk berbagai penyakit (Katzung, 2020).

Parameter Farmakodinamik

1. Potensi dan Efikasi

Potensi obat mengacu pada jumlah obat yang diperlukan untuk menghasilkan efek tertentu, sedangkan efikasi merujuk pada efek maksimum yang dapat dicapai (Brunton et al., 2018). Misalnya, fentanyl lebih *potent* dibandingkan morfin, tetapi keduanya memiliki efikasi serupa dalam menghilangkan nyeri (Goodman & Gilman, 2020). Potensi dan efikasi berperan dalam menentukan regimen dosis optimal untuk terapi (Rang et al., 2015).

2. Indeks Terapeutik dan Keamanan Obat

Indeks terapeutik merupakan rasio antara dosis toksik dan dosis efektif obat (Rang et al., 2015). Obat dengan indeks terapeutik sempit, seperti warfarin, memerlukan pemantauan ketat untuk mencegah efek samping yang serius (Katzung, 2021). Pemantauan terapeutik obat (TDM) sering diterapkan pada obat-obatan dengan indeks terapeutik rendah seperti aminoglikosida dan digoksin (Brunton et al., 2018).

Faktor yang Memengaruhi Farmakodinamik

1. Variabilitas Individu

Faktor genetik, usia, jenis kelamin, dan kondisi fisiologis dapat mempengaruhi respons individu terhadap obat (Brunton et al., 2018). Contohnya, pasien dengan gangguan fungsi hati mungkin mengalami peningkatan efek obat karena metabolisme yang berkurang (Goodman & Gilman, 2020). Studi farmakogenomik membantu dalam memahami variasi individu terhadap efek obat dan menentukan terapi yang lebih personal (Katzung, 2021).

2. Interaksi Obat

Interaksi antara dua atau lebih obat dapat memperkuat atau menghambat efek farmakodinamik (Rang et al., 2015). Sebagai contoh, penggunaan bersamaan warfarin dan aspirin dapat meningkatkan risiko perdarahan akibat efek aditif pada sistem koagulasi (Katzung, 2021). Contoh lain adalah efek sinergis antibiotik seperti kombinasi amoksisilin dan klavulanat yang meningkatkan efektivitas terhadap bakteri beta-laktamase positif (Brunton et al., 2018).

Aplikasi Klinis Farmakodinamik

1. Desain Obat Berbasis Farmakodinamik

Pemahaman mekanisme farmakodinamik digunakan dalam desain obat baru untuk meningkatkan selektivitas dan mengurangi efek samping (Brunton et al., 2018). Contohnya, pengembangan inhibitor enzim ACE untuk terapi hipertensi berdasarkan pemahaman tentang sistem renin-angiotensin (Goodman & Gilman, 2020). Strategi farmakodinamik juga diterapkan dalam pengembangan terapi imunologis seperti antibodi monoklonal (Katzung, 2021).

2. Monitoring Respons Terapi

Dalam praktik klinis, pemantauan respons farmakodinamik digunakan untuk menyesuaikan dosis dan memastikan efektivitas serta keamanan terapi (Rang et al., 2015). Misalnya, terapi insulin pada diabetes memerlukan pemantauan kadar glukosa darah untuk menghindari hipoglikemia (Katzung, 2021).

Studi Kasus dalam Farmakodinamik

1. Studi Kasus Obat Kardiovaskular

Misalnya, beta-bloker seperti metoprolol digunakan untuk menurunkan tekanan darah dengan menghambat reseptor beta (Brunton et al., 2018). Penggunaan yang tidak tepat dapat menyebabkan hipotensi dan bradikardia (Goodman & Gilman, 2020).

2. Studi Kasus Obat Neurologis

Obat antidepresan SSRI seperti fluoxetine bekerja dengan menghambat reuptake serotonin, meningkatkan kadar

neurotransmitter ini di sinaps (Rang et al., 2015). Efek samping yang mungkin timbul termasuk insomnia dan disfungsi seksual (Katzung, 2021).

Reseptor obat dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerja dan strukturnya:

1. Reseptor Iotropik (*Ligand-Gated Ion Channels*)

Reseptor ini bekerja dengan mengatur aliran ion melalui membran sel setelah berikatan dengan ligan, contohnya reseptor nikotinic asetilkolin (Neal, 2019).

2. Reseptor Metabotropik (*G-Protein Coupled Receptors, GPCRs*)

Reseptor ini bekerja dengan mengaktifkan protein G yang kemudian memicu serangkaian reaksi biokimia, contohnya reseptor adrenergik (Brunton et al., 2018).

3. Reseptor Tirosin Kinase (*Enzyme-Linked Receptors*)

Reseptor ini memiliki aktivitas enzim yang dapat mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler, contohnya reseptor insulin (Katzung, 2020).

4. Reseptor Nuklir (*Intracellular Receptors*)

Reseptor yang berada di dalam sel dan berinteraksi langsung dengan DNA untuk mengatur transkripsi gen, contohnya reseptor hormon steroid (Rang et al., 2016).

Berbagai teori telah dikembangkan untuk menjelaskan bagaimana obat berinteraksi dengan reseptor:

1. Teori Kunci dan Gembok (*Lock and Key Theory*)

Menyatakan bahwa obat dan reseptor memiliki kecocokan spesifik seperti kunci dan gembok, di mana hanya molekul obat tertentu yang dapat mengikat reseptor spesifiknya (Neal, 2019).

2. Teori Induksi Kesesuaian (*Induced Fit Theory*)

Menjelaskan bahwa reseptor dapat mengalami perubahan konformasi setelah berikatan dengan obat, sehingga meningkatkan afinitas interaksi (Brunton et al., 2018).

3. Teori Aktivasi Sebagian (*Partial Agonist Theory*)

Mengusulkan bahwa beberapa obat hanya dapat mengaktifkan reseptor sebagian dan menghasilkan respons yang lebih lemah dibandingkan agonis penuh (Katzung, 2020).

4. Teori Dua Keadaan (*Two-State Model*)

Menyatakan bahwa reseptor memiliki dua keadaan, aktif dan inaktif, dan obat dapat menstabilkan salah satu dari kedua keadaan tersebut (Rang et al., 2016).

Obat dapat bekerja melalui berbagai mekanisme, antara lain:

1. Modulasi Reseptor

Agonis atau antagonis bekerja dengan mempengaruhi aktivitas reseptor (Neal, 2019).

2. Inhibisi atau Aktivasi Enzim

Obat dapat menghambat atau mempercepat reaksi biokimia dalam tubuh (Brunton et al., 2018).

3. Interferensi dengan Sistem *Transport Membran*

Beberapa obat menghambat atau meningkatkan transpor zat melalui membran sel (Rang et al., 2016).

4. Efek langsung pada DNA atau RNA

Obat-obat tertentu dapat berinteraksi langsung dengan materi genetik untuk menghambat pertumbuhan sel, seperti pada terapi kanker (Katzung, 2020).

Faktor yang Memengaruhi Farmakodinamik

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi farmakodinamik obat meliputi:

1. Variasi Genetik

Perbedaan genetik antar individu dapat mempengaruhi respons obat (Brunton et al., 2018).

2. Usia dan Jenis Kelamin

Metabolisme dan sensitivitas reseptor dapat berubah seiring usia dan dipengaruhi oleh jenis kelamin (Neal, 2019).

3. Interaksi Obat

Kombinasi obat tertentu dapat meningkatkan atau mengurangi efek farmakodinamiknya (Rang et al., 2016).

4. Kondisi Fisiologis dan Patologis

Penyakit tertentu dapat mempengaruhi respons tubuh terhadap obat (Katzung, 2020).

Beberapa contoh aplikasi farmakodinamik dalam klinis meliputi:

1. Beta-blocker

Obat yang menghambat reseptor beta-adrenergik untuk menurunkan tekanan darah (Brunton et al., 2018).

2. Insulin

Agonis reseptor insulin untuk mengatur kadar glukosa darah pada diabetes (Neal, 2019).

3. Antibiotik

Menghambat enzim bakteri untuk membunuh atau menghentikan pertumbuhan bakteri (Rang et al., 2016).

Kurva Dosis Respons

Kurva Dosis-Respons adalah representasi grafis dari hubungan antara dosis obat dan efek biologis yang dihasilkan (Brunton et al., 2018).

Kurva ini terdiri dari dua jenis utama:

1. Kurva Dosis-Respons Kuantitatif (Graded Dose-Response Curve): Menunjukkan efek obat dalam skala kontinu, misalnya peningkatan tekanan darah atau penurunan kadar glukosa (Katzung, 2020).
2. Kurva Dosis-Respons Kumulatif (Quantal Dose-Response Curve): Menunjukkan persentase populasi yang mengalami efek tertentu pada dosis tertentu, sering digunakan dalam studi toksisitas (Neal, 2019).

Kurva dosis-respons biasanya berbentuk sigmoid jika diplot dalam skala logaritmik, yang mencerminkan ambang batas minimal dosis obat yang efektif hingga dosis maksimal yang tidak lagi meningkatkan efek (Rang et al., 2016).

Efikasi dan Potensi Obat

Efikasi dan potensi adalah dua parameter penting dalam farmakodinamik yang menggambarkan efektivitas obat.

1. Efikasi (*Efficacy*)

Kemampuan maksimum obat untuk menghasilkan efek biologis, terlepas dari dosisnya. Efikasi ditentukan dari ketinggian kurva dosis-respons. Contohnya, morfin memiliki efikasi lebih tinggi dibandingkan aspirin dalam menghilangkan nyeri (Brunton et al., 2018).

2. Potensi (*Potency*)

Dosis obat yang diperlukan untuk menghasilkan efek tertentu. Semakin kecil dosis yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek yang diinginkan, semakin tinggi potensi obat. Misalnya, fentanil lebih potensial dibandingkan morfin karena diperlukan dosis yang lebih kecil untuk mencapai efek analgesik yang sama (Katzung, 2020).

Efikasi lebih penting dibandingkan potensi dalam memilih obat untuk terapi klinis karena menentukan apakah obat mampu memberikan efek yang diinginkan secara maksimal (Neal, 2019).

Modifikasi Protein dan Regulasi Gen

Modifikasi protein dan regulasi gen adalah mekanisme penting dalam respons farmakodinamik yang menentukan efek jangka panjang dari obat (Rang et al., 2016).

1. Modifikasi Protein

- a. Fosforilasi: Penambahan gugus fosfat pada protein oleh enzim kinase untuk mengaktifkan atau menginaktivasi fungsinya, misalnya dalam jalur MAPK (Brunton et al., 2018).
- b. Asetilasi: Penambahan gugus asetil oleh enzim histon asetiltransferase (HAT) yang mempengaruhi ekspresi gen, misalnya pada regulasi faktor transkripsi (Neal, 2019).
- c. Ubiquitinasi: Penandaan protein dengan ubiquitin untuk degradasi oleh proteasom, misalnya dalam regulasi protein siklus sel (Katzung, 2020).

2. Regulasi Gen

- a. Regulasi Transkripsi: Aktivasi atau represi ekspresi gen oleh faktor transkripsi yang berikatan pada DNA, misalnya reseptor steroid (Brunton et al., 2018).
- b. Regulasi Translasi: Kontrol sintesis protein melalui modifikasi RNA dan faktor inisiasi translasi (Neal, 2019).
- c. Epigenetik: Modifikasi kimiawi DNA dan histon yang mempengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA, misalnya metilasi DNA yang menghambat ekspresi gen tertentu (Rang et al., 2016).

Modifikasi protein dan regulasi gen berperan penting dalam mekanisme kerja obat dengan memengaruhi fungsi sel dalam jangka panjang (Katzung, 2020).

Efek Obat pada Sistem Enzim

Obat dapat mempengaruhi aktivitas enzim dalam tubuh dengan berbagai mekanisme, yang dapat menyebabkan efek terapeutik atau toksik (Brunton et al., 2018).

1. Inhibisi Enzim

- a. Inhibitor Kompetitif: Obat bersaing dengan substrat untuk berikatan pada situs aktif enzim, misalnya simetidin yang menghambat enzim CYP450 untuk mengurangi metabolisme obat tertentu (Katzung, 2020).
- b. Inhibitor Non-Kooperatif: Obat berikatan pada lokasi selain situs aktif, menyebabkan perubahan konformasi yang menghambat fungsi enzim, seperti allopurinol yang menghambat xantin oksidase dalam pengobatan asam urat (Neal, 2019).
- c. Inhibitor Irreversibel: Obat mengikat enzim secara permanen dan menonaktifkannya, misalnya aspirin yang menghambat enzim COX untuk mengurangi peradangan (Rang et al., 2016).

2. Induksi Enzim

Beberapa obat dapat meningkatkan sintesis enzim, yang mengarah pada peningkatan metabolisme obat lain. Misalnya, rifampisin menginduksi enzim CYP3A4, mempercepat metabolisme kontrasepsi oral sehingga mengurangi efektivitasnya (Brunton et al., 2018).

3. Aktivasi Enzim

Beberapa obat bekerja dengan mengaktifkan enzim tertentu untuk meningkatkan respons biologis. Contohnya, nitrogliceril dilepaskan menjadi nitrit oksida yang mengaktifkan enzim guanilat siklase, meningkatkan produksi cGMP yang menyebabkan vasodilatasi (Katzung, 2020).

4. Efek Obat terhadap Jalur Metabolisme

Obat dapat mempengaruhi jalur metabolisme dengan menghambat atau mengaktifkan enzim dalam proses biokimia. Misalnya, statin

menghambat enzim HMG-CoA reduktase untuk menurunkan sintesis kolesterol dalam tubuh (Neal, 2019).

Efek obat pada sistem enzim sangat penting dalam farmakoterapi karena dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanan obat lainnya dalam tubuh (Rang et al., 2016).

Farmakodinamik pada Berbagai Sistem Organ

Obat dapat menghasilkan efek yang berbeda tergantung pada sistem organ yang dipengaruhi (Katzung, 2020).

1. Sistem Saraf Pusat

Obat yang bekerja pada sistem saraf pusat (SSP) dapat bertindak sebagai depresan atau stimulan. Contohnya, benzodiazepin meningkatkan efek GABA untuk menghasilkan efek sedatif dan ansiolitik (Brunton et al., 2018).

2. Sistem Kardiovaskular

Obat kardiovaskular seperti beta-blocker bekerja dengan menghambat reseptor beta-adrenergik, mengurangi denyut jantung dan tekanan darah (Neal, 2019). Diuretik seperti furosemid meningkatkan ekskresi natrium untuk menurunkan volume darah dan tekanan darah (Katzung, 2020).

3. Sistem Pernapasan

Bronkodilator seperti salbutamol bekerja dengan mengaktifkan reseptor beta-2 adrenergik, menyebabkan relaksasi otot polos bronkus untuk meredakan asma (Rang et al., 2016).

4. Sistem Pencernaan

Obat seperti omeprazol menghambat pompa proton di lambung, mengurangi sekresi asam lambung dan mengobati penyakit refluks gastroesofageal (Brunton et al., 2018).

5. Sistem Endokrin

Obat hormonal seperti insulin bekerja dengan meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel untuk mengontrol kadar gula darah pada diabetes (Katzung, 2020).

6. Sistem Ginjal

Diuretik tiazid menghambat reabsorpsi natrium di tubulus ginjal, meningkatkan ekskresi natrium dan air untuk menurunkan tekanan darah (Neal, 2019).

7. Sistem Imun

Imunosupresan seperti siklosporin menghambat aktivasi limfosit T untuk mencegah reaksi penolakan transplantasi (Rang et al., 2016).

Efek obat pada berbagai sistem organ harus dipertimbangkan dalam terapi klinis untuk mengoptimalkan manfaat dan mengurangi efek samping (Brunton et al., 2018).

Daftar Pustaka

- Articles from The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.
- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's (2022). The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14th ed. McGraw Hill.
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2017). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. McGraw-Hill.
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- Brunton, L. L. (2022). *The Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics* (2nd ed.). McGraw-Hill.
- Goodman & Gilman (2018). The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. McGraw-Hill.
- Goodman, L. S., & Gilman, A. G. (2020). The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education.
- Katzung, B. G., Trevor, A. J. (2021). *Basic & Clinical Pharmacology* (15th ed.). McGraw-Hill Education.
- Koda-Kimble, M. A. (2017). *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs* (11th ed.). Wolters Kluwer Health.
- Lemke, T. L., Williams, D. A. (2019). *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* (8th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Neal, M. J. (2020). *Medical Pharmacology at a Glance* (9th ed.). Wiley-Blackwell.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2019). *Rang & Dale's Pharmacology* (9th ed.). Elsevier.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2015). *Rang & Dale's Pharmacology*. Elsevier.
- Tripathi, K. D. (2021). *Essentials of Medical Pharmacology* (9th ed.). Jaypee Brothers Medical Publishers.
- WHO (2023). *Model List of Essential Medicines*. World Health Organization.

PROFIL PENULIS



Astrid Komala Dewi, S.ST. FT., M.M.

Penulis adalah Seorang Profesional Bidang Kesehatan dengan latar belakang akademik bidang Fisioterapi dan Manajemen. Lulus dengan gelar Sarjana Sains Terapan Fisioterapi di Universitas Esa Unggul. Penulis sudah memiliki Pengalaman Praktek di Bidang Fisioterapi Kemudian Penulis melanjutkan S2 dengan Gelar Magister Manajemen di Sekolah Tinggi Ilmu Ekonomi

Kusuma Negara, memperkuat fondasi akademisnya. Saat ini, penulis mengabdikan diri sebagai Dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan RS Husada, membagikan ilmu dan pengalaman kepada generasi muda calon tenaga kesehatan yang berkualitas. Dengan semangat yang tak pernah padam, penulis terus berkontribusi dalam dunia pendidikan dan kesehatan.

Email Penulis: astridkd91@gmail.com.



BAB 4
FARMAKOTERAPI
BERBASIS BUKTI
(*EVIDENCE BASED*
***MEDICINE*)**

apt. Marizki Pondawinata, S.Farm., M.Farm.Klin.
Universitas Jambi



Pendahuluan

Farmakoterapi merupakan penggunaan obat untuk pengobatan, pencegahan, atau pengelolaan penyakit (Yumni et al., 2023). Istilah tersebut merujuk pada suatu keilmuan yang menelaah bagaimana obat-obatan dapat digunakan dalam praktik medis untuk menghilangkan gejala, mengobati suatu penyakit, mencegah komplikasi atau progresivitas perkembangan penyakit, dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Rigoni et al., 2015). Farmakoterapi mencakup berbagai aspek, seperti pemilihan obat yang tepat sesuai indikasi, dosis, rute pemberian, cara dan aturan pakai, efek samping, serta aspek-aspek lainnya (Simatupang et al., 2022).

Pengambilan keputusan dalam pemilihan dan pemberian terapi yang tepat untuk pasien maka sangat dibutuhkan pendekatan farmakoterapi berbasis bukti atau disebut juga dengan *Evidence Based Medicine* (EBM). EBM adalah perpaduan bukti ilmiah yang paling unggul dengan kemampuan klinis dari tenaga kesehatan atau medis untuk memperoleh sebuah informasi pengobatan yang terbaik secara sistematis serta menghasilkan sebuah keputusan pengobatan yang akurat (Austad et al., 2016). Perpaduan tersebut juga akan memperbesar peluang bagi pasien untuk memperoleh pelayanan yang optimal dan kualitas hidup yang prima (Tumbelaka, 2002).

Pentingnya penerapan EBM dalam praktik farmakoterapi adalah agar pengobatan yang direkomendasikan dan diberikan efektif, aman, dan sesuai dengan kebutuhan atau kondisi klinis pasien. Obat-obatan yang dipilih harus terbukti secara ilmiah melalui pencarian berbagai hasil penelitian terdahulu yang ketat untuk memberikan manfaat yang lebih besar daripada risikonya. Tanpa adanya bukti ilmiah, keputusan pengobatan yang diambil akan bersifat cenderung subjektif dan tingkat kredibilitasnya yang rendah (Sheridan & Julian, 2016). Bukti ilmiah memberikan arahan yang lebih komprehensif mengenai penyesuaian terapi pada pasien dengan kondisi medis tertentu (misalnya gangguan ginjal, alergi). Hal ini memungkinkan terapi secara lebih individual dan spesifik dengan mempertimbangkan berbagai variabel seperti umur, jenis kelamin, komorbiditas, dan respon terhadap pengobatan sebelumnya (Fernandez et al., 2015).

EBM menguatkan pemahaman dan interpretasi yang lebih baik mengenai potensi efek samping obat atau interaksi obat yang saat ini terjadi atau bahkan yang akan terjadi pada masa mendatang. Situasi ini penting dalam keterjaminan suatu terapi yang diberikan tidak akan menyebabkan suatu hal negatif yang berbahaya bagi pasien. Bukti ilmiah dapat membantu tenaga medis dalam menghindari atau memitigasi interaksi obat yang diinginkan. Selain itu, EBM dapat mengurangi pengaruh bias subjektif atau praktik yang tidak terbukti efektif karena keputusan sepenuhnya didasarkan pada data dan hasil penelitian yang dapat dipertanggungjawabkan. Hal tersebut mendorong praktik medis yang lebih transparan dan terukur (Welink et al., 2020). Dengan adanya penelitian dan bukti ilmiah yang terus berkembang, farmakoterapi berbagai penyakit juga harus diperbarui atau mengikuti perubahan agar sejalan dengan kemajuan perkembangan klinis terbaru. Maka dari itu, EBM merupakan sumber informasi dan landasan yang sangat penting dalam penerapan farmakoterapi untuk menetapkan pengobatan yang diberikan optimal, aman dan efektif bagi pasien (DiPiro et al., 2005).

Prinsip Dasar Farmakoterapi Berbasis Bukti

Konsep bukti ilmiah dalam pengobatan mengacu pada pendekatan yang menggunakan bukti ilmiah yang valid, terkini, dan relevan untuk membuat keputusan dalam penggunaan obat dalam pengobatan. Implementasi farmakoterapi berbasis bukti harus didasarkan pada 3 (tiga) prinsip utama yakni (Glasziou et al., 2007):

1. Pengetahuan dan pemahaman mengenai informasi atau sumber pustaka berkualitas yang sesuai dengan tujuan pelayanan dan tujuan klinisnya. Beberapa indikator sumber pustaka yang berkualitas meliputi penulis yang kredibel, penerbit terpercaya, referensi yang dikutip, tanggal terbit yang relevan, terdapat proses *peer-review*, objektif, dan kejelasan penulisan yang baik.
2. Memiliki keterampilan dalam menelusuri bukti ilmiah dengan mempertimbangkan hierarki tingkatan EBM (*level of evidence*) dengan mencari yang terbaik.
3. Bukti ilmiah tidak akan memiliki arti banyak dalam membuat keputusan klinik kecuali dapat mengintegrasikannya dengan pertimbangan klinik, keinginan, persepsi atau karakteristik pasien.

Proses Penerapan Farmakoterapi Berbasis Bukti

Di masa banyaknya informasi kesehatan dan perkembangan teknologi yang semakin maju, EBM menjadi salah satu kapasitas vital yang berguna memilah suatu informasi ilmiah yang benar-benar penting dan sangat membantu dalam membuat keputusan klinis. Dengan mengetahui proses penerapan farmakoterapi berbasis bukti, maka tenaga kesehatan dapat memilih terapi yang terbukti efektif dan aman sesuai kondisi pasien. Ada 4 (empat) langkah dalam proses penerapan EBM yaitu:

1. Identifikasi Masalah Medis Pasien

Pada proses EBM, identifikasi masalah medik pasien merupakan tahapan awal yang sangat penting karena dapat membantu untuk mengutamakan masalah yang paling mendesak (*urgent*) atau berisiko. Tujuan dari tahapan ini adalah untuk memperhitungkan kebutuhan pasien dan memfokuskan upaya pengatasan masalah utama yang perlu ditangani (Stannard, 2021).

Tahapan identifikasi masalah medis pasien oleh seorang tenaga kesehatan atau medis dalam penerapan farmakoterapi berbasis bukti meliputi:

a. Pengumpulan Data Pasien

Data pasien yang diperlukan, diketahui dan/atau dicatat pada lembar pengumpul data yaitu keluhan pasien, riwayat medis, obat yang diminum, dan lain-lain. Riwayat medis merupakan informasi kondisi medis pasien saat ini seperti riwayat alergi makanan atau obat, riwayat penyakit terdahulu, riwayat keluarga, pola konsumsi makanan dan minuman (misalnya, alkohol, rokok, makanan mentah, makanan berlemak/tinggi kolesterol, dan lain-lain), gaya hidup (misalnya, aktivitas fisik, istirahat, produktivitas pekerjaan), emosional (misalnya, stres) serta faktor-faktor lain yang berisiko mempengaruhi terapi (misalnya, umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, fungsi ginjal, fungsi hati, hasil laboratorium, hasil pencitraan (*imaging*) dan lain-lain). Selain itu, riwayat pengobatan pasien sebelumnya atau saat di fasilitas kesehatan juga perlu dicatat agar dapat mengetahui tingkat kepatuhan pasien dalam minum obat, mengetahui potensi obat sebelumnya yang berisiko

menjadi penyebab masalah medis, mencegah duplikasi dan interaksi obat yang berbahaya ketika diresepkan obat lain, serta mengoptimalkan pengelolaan obat pasien (Francis et al., 2023).

b. Telaah Masalah Terkait Obat

Masalah terkait obat (*Drug-Related Problem/DRP*) adalah permasalahan yang muncul akibat penggunaan obat yang dapat berdampak negatif terhadap kesehatan pasien. DRP ini sangat penting untuk diperhatikan oleh tenaga kesehatan karena dapat mempengaruhi keberhasilan terapi atau bahkan memperburuk kondisi pasien. Untuk mempermudah analisis DRP maka dapat digunakan panduan *classification for drug related problems* dari *Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) Association* (Ahmed et al., 2021).

2. Pembuatan Formula Pertanyaan dari Masalah Medis

Salah satu landasan dari proses EBM adalah menyusun formula pertanyaan klinis yang jelas dan spesifik. Untuk menyusun formula tersebut terlebih dahulu harus mengetahui dengan pasti apa masalah medis yang dihadapi pasien (Davies, 2011). Penyusunan formula pertanyaan dengan metode PICO berguna untuk mempermudah pencarian informasi dari berbagai literatur secara spesifik (Schardt et al., 2007). Pembuatan formula pertanyaan menggunakan format PICO dengan ketentuan sebagai berikut:

a. P (*Patient*)

Menunjukkan siapa pasien atau populasi yang berhubungan dengan masalah medis. Misalnya, pasien dewasa dengan hipertensi.

b. I (*Intervention*)

Menunjukkan strategi intervensi, manajemen, penjelasan, atau uji yang ingin ditemukan sehubungan dengan permasalahan klinis. Misalnya, obat antihipertensi baru.

c. C (*Comparison*)

Menunjukkan sebuah strategi alternatif, pengendalian, paparan atau pembanding dengan sesuatu yang diuji. Misalnya, obat antihipertensi standar.

d. O (*Outcome*)

Menunjukkan luaran yang menjadi perhatian, baik itu berupa suatu kejadian atau sesuatu yang tidak lagi terjadi. Misalnya, penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik dalam waktu tertentu.

Dari contoh pada PICO tersebut, dapat dirumuskan suatu pertanyaan yaitu “Pada pasien dewasa dengan hipertensi, apakah penggunaan antihipertensi baru dibanding antihipertensi standar, dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik dalam waktu tertentu dengan lebih efektif atau tidak?” (Kang, 2016).

3. Pencarian Informasi Ilmiah yang Tepat

Setelah membuat formula pertanyaan, tahapan berikutnya adalah penelusuran informasi ilmiah melalui sumber-sumber informasi medis atau literatur. Literatur merujuk pada karya tulis atau sumber informasi yang terdokumentasi terutama yang sudah dipublikasikan dan dapat digunakan sebagai referensi ilmiah (Glasziou et al., 2007).

Penelusuran informasi ilmiah membutuhkan kemampuan dan pertimbangan dalam memilih berbagai literatur yang tepat. Dalam EBM, literatur bukti ilmiah dibagi menjadi 3 (tiga) kategori antara lain (Nadhifah & Hasan, 2022):

a. Literatur Primer

Literatur primer adalah sumber informasi yang asli atau penelitian yang dilakukan langsung dan menjadi sumber data yang pertama kali menghasilkan informasi atau bukti terkait dengan pertanyaan klinis. Jenis literatur ini seperti uji coba terkontrol secara acak (*randomized-controlled trial/RCT*), studi kohort (*cohort study*), studi kontrol kasus (*case control study*), studi potong lintang (*cross sectional study*), seri kasus (*case series*), dan laporan kasus (*case report*).

b. Literatur Sekunder

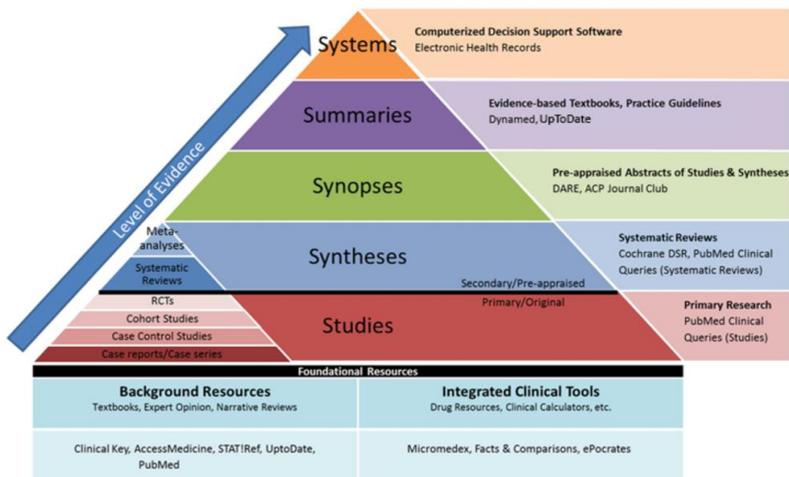
Literatur sekunder adalah sumber informasi yang mengacu pada sumber informasi yang mengumpulkan, mengolah dan menganalisis data dari literatur primer. Literatur ini seringkali berupa tinjauan atau ulasan singkat yang mengintegrasikan

hasil dari berbagai penelitian primer untuk memberikan kesimpulan yang lebih luas. Jenis literature ini berupa *meta-analysis*, *systematic review*, *scoping review*, *narrative review* dan database berbasis bukti (platform seperti UpToDate, Micromedex, Medscape, dan lain-lain).

c. Literatur Tersier

Literatur tersier adalah sumber informasi yang menyajikan informasi yang lebih mudah diakses dan lebih terorganisir dari sumber sekunder dan primer untuk audiens yang lebih luas walaupun dengan detail yang lebih terbatas. Sumber informasi ini bertujuan untuk menyederhanakan dan merangkum informasi yang dapat langsung digunakan oleh praktisi medis dalam pengambilan keputusan klinis sehari-hari. Jenis literatur ini meliputi buku teks (*textbook*), kamus atau ensiklopedia medis, konsensus, dan pedoman klinis.

Hierarki EBM menggambarkan tingkatan kualitas bukti ilmiah berdasarkan jenis penelitian yang digunakan. Semakin tinggi tingkat bukti, semakin dapat diandalkan untuk membuat keputusan klinis yang berdasarkan bukti. Adapun hierarki sumber literatur pada EBM berdasarkan tingkatannya (*level*) tercantum pada gambar berikut 3.1.



Gambar 3.1: Sumber Literatur Berdasarkan Tingkatan (*Level*)
Sumber: (DiCenso et al., 2009).

4. Penilaian Bukti Ilmiah Secara Kritis

Tidak semua informasi medis yang ada adalah sepenuhnya benar dan bisa diimplementasikan kepada pasien. Selain itu, penelitian dalam dunia kesehatan semakin berkembang pesat sehingga apa yang kita pelajari saat ini mungkin dengan cepat akan menjadi *out of date*. Maka dari itu, penting sekali untuk menilai informasi dari bukti ilmiah yang telah diperoleh dari sumber-sumber informasi.

Untuk dapat memanfaatkan bukti ilmiah diperlukan keterampilan untuk melakukan penilaian bukti ilmiah secara kritis terhadap sumber informasi bukti ilmiah sebelum diadopsi hasil penelitian tersebut. Penilaian kritis (*critical appraisal*) adalah proses mengevaluasi kualitas, kredibilitas, dan relevansi sebuah studi penelitian atau bukti ilmiah untuk menjamin bahwa sumber informasi penelitian akurat dan dapat diandalkan dalam pengambilan keputusan medis untuk pasien (Tod et al., 2021).

Ada 3 (tiga) hal penting aspek penilaian kritis antara lain (Al-Jundi & Sakka, 2017):

a. Validitas (*validity*)

Uji validitas pada telaah kritis ini perlu pertimbangan jenis penelitian atau jenis literatur yang digunakan karena setiap jenisnya akan berbeda pada tahap validitas ini. Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan pada proses validitas sebuah studi atau literatur yang dicari yaitu (Tumbelaka, 2002):

- 1) Pemilihan subyek: apakah peneliti telah menyebutkan kriteria inklusi dan eksklusi dengan jelas, bagaimana perhitungan ukuran sampel dan metode pengambilan sampelnya.
- 2) Randomisasi: apakah sampel diacak. Jika sampel diacak apakah subyek mendapat perlakuan yang diujikan dan mendapat setiap intervensi pembanding.
- 3) Ketersamaran: apakah hanya si peneliti yang tidak mengetahui kelompok mana yang menerima perlakuan atau tidak.
- 4) Selain perlakuan, apakah kedua kelompok mendapatkan perlakuan yang sama.
- 5) Apakah luaran (*outcome*) cukup lengkap agar bisa menjawab pertanyaan penelitian serta analisis apa yang digunakan.

b. Penting (*important*)

Pentingnya hasil sebuah studi bisa dilihat pada bagian hasilnya. Secara tradisional untuk melihat apakah ada perbedaan antara perlakuan yang diujikan dibandingkan dengan perlakuan kontrol atau plasebo, dengan melihat nilai signifikansinya (nilai p). Namun nilai p saja tidak banyak memberi informasi mengenai manfaat obat atau prosedur pengobatan. Oleh karena itu, penting untuk menilai hasilnya secara informatif dengan menghitung berapa besar perlakuan yang diujikan memberi perbaikan dibandingkan dengan kontrol, yaitu dengan menghitung RRR (*relative risk reduction*), atau menghitung ARR (*absolute risk reduction*) yaitu selisih proporsi kesembuhan atau kegagalan antara kelompok perlakuan dan kontrol. Kemudian dilanjutkan menghitung NNT (*number needed to treat*) yang menunjukkan jumlah pasien yang harus diterapi atau intervensi tertentu agar satu pasien terhindar dari kejadian buruk atau mencapai hasil positif (pemulihan penyakit). Nilai NNT diperoleh dari nilai ARR. Semakin kecil nilai NNT maka intervensi lebih efektif karena lebih sedikit pasien yang perlu diterapi untuk mencegah satu kejadian buruk. Selain itu, juga menghitung NNH (*number needed to harm*) yang menunjukkan jumlah pasien yang diterapi sebelum satu pasien mengalami efek samping atau kejadian buruk yang tidak diinginkan. NNH diperoleh dari nilai RRR. Semakin besar nilai NNH maka pengobatan lebih aman.

c. Aplikabilitas (*applicability*)

Aspek ini bertujuan untuk menentukan apakah pasien yang hendak diteliti memiliki kemiripan dengan subyek yang ada pada studi atau literatur bukti ilmiah yang dicari (Abdullah & Firmansyah, 2012). Kemiripan yang dimaksud adalah dalam faktor yang mempengaruhi prognosis. Prosesnya meliputi menentukan nilai estimasi f (faktor tersebut). Bila pasien mirip dengan rerata pasien pada studi atau literatur maka $f = 1$. Bila lebih berat, berarti sulit sembuh, maka $f < 1$ dan sebaliknya. Kemudian dicari nilai NNT untuk pasien yang memiliki masalah medis di tempat kita dengan membagi NNT pada literatur dibagi nilai estimasi f (Trihono, 2002).

5. Pengaplikasian Bukti Ilmiah ke Pasien dan Evaluasi hasil Terapi

Dengan adanya bukti ilmiah yang dapat dijadikan acuan, praktisi dapat menerapkan bukti ilmiah tersebut untuk menyusun rencana penanganan dan rekomendasi terhadap pasien dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko (*benefit-risk*). Beberapa langkah untuk mengaplikasikan bukti ilmiah yang telah ditelaah secara kritis kepada pasien antara lain (Akobeng, 2005):

- a. Diskusikan bukti ilmiah kepada tenaga medis atau pasien mengenai pilihan terapi yang ada berdasarkan bukti ilmiah tersebut. Proses diskusi ini melibatkan penjelasan tentang manfaat, potensi risiko, dan efek samping dari intervensi yang direkomendasikan.
- b. Pertimbangkan konteks lokal dan ketersediaan sumber daya yang dimiliki. Misalnya, jika bukti ilmiah merekomendasikan terapi tertentu yang mahal atau sulit diakses, maka perlu pertimbangan alternatif yang tersedia atau mencari cara untuk mendapatkan terapinya.
- c. Setelah mendapatkan persetujuan pasien, penerapan intervensi dilakukan dan perlu pemantauan hasil terapi secara terus menerus untuk memastikan bahwa pasien mendapat manfaat maksimal dari pengobatan yang didapat. Jika ada efek samping maka segera lakukan penyesuaian dalam perawatan kembali.

Secara keseluruhan, penerapan bukti ilmiah ke pasien adalah proses yang melibatkan integrasi bukti dengan pengalaman klinis, diskusi terbuka dengan pasien serta penyesuaian perawatan sesuai konteks klinis dan sumber daya yang tersedia.

Daftar Pustaka

- Abdullah, M., & Firmansyah, M. A. (2012). Critical Appraisal on Journal of Clinical Trials. *Acta Medica Indonesiana*, 44(4), 337–343. <https://www.researchgate.net/publication/234124111>
- Ahmed, K. O., Muddather, H. F., & Yousef, B. A. (2021). Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) Drug-Related Problems Classification Version 9.1: First Implementation in Sudan. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(59A), 699–706. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i59a34321>
- Al-Jundi, A., & Sakka, S. (2017). Critical Appraisal of Clinical Research. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(5), 1–5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26047.9942>
- Austad, B., Hetlevik, I., Mjølstad, B. P., & Helvik, A. S. (2016). Applying clinical guidelines in general practice: a qualitative study of potential complications. *BMC Family Practice*, 17(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0490-3>
- Davies, K. S. (2011). Formulating the Evidence Based Practice Question: A Review of the Frameworks. *Evidence Based Library and Information Practice*, 6(2), 75–80.
- DiCenso, A., Bayley, L., & Haynes, R. B. (2009). Accessing preappraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *ACP Journal Club*, 151(3), 2–3. www.thecochranelibrary.com.
- DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2005). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (6th ed.). McGraw-Hill.
- Fernandez, A., Sturmberg, J., Lukersmith, S., Madden, R., Torkfar, G., Colagiuri, R., & Salvador-Carulla, L. (2015). Evidence-based medicine: is it a bridge too far? *Health Research Policy and Systems*, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12961-015-0057-0>
- Francis, M., Deep, L., Schneider, C. R., Moles, R. J., Patanwala, A. E., Do, L. L., Levy, R., Soo, G., Burke, R., & Penm, J. (2023). Accuracy of best possible medication histories by pharmacy students: an

- observational study. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 45(2), 414–420. <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01516-2>
- Glasziou, P. P., Mar, C. Del, & Salisbury, J. (2007). *Evidence-Based Practice Workbook* (2nd ed.). Blackwell Publishing.
- Kang, H. (2016). How to understand and conduct evidence-based medicine. *Korean Journal of Anesthesiology*, 69(5), 435–445. <https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.5.435>
- Nadhifah, K., & Hasan, T. (2022). Tingkat Kemutakhiran Literatur Rujukan Dalam Artikel Ilmiah Pada Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Keperawatan Universitas Riau Publikasi Tahun 2019-2021. *Jurnal Gema Pustakawan*, 10(1), 20–32.
- Rigoni, C. C., de Brito, E. S., Alano, G. M., & Galato, D. (2015). Pharmacotherapy review: a proposal to improve medication adherence among hypertensive patients. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51(4), 763–773. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000400002>
- Schardt, C., Adams, M. B., Owens, T., Keitz, S., & Fontelo, P. (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 7(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-7-16>
- Sheridan, D. J., & Julian, D. G. (2016). Achievements and Limitations of Evidence-Based Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(2), 204–213. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.600>
- Simatupang, A., Sitompul, F., Mfarm, S., Penerbitan, P., Buku, P., & Tinggi, P. (2022). *Farmakoterapi Integratif* (2nd ed.). UKI Press.
- Stannard, D. (2021). Problem Identification: The First Step in Evidence-Based Practice. *AORN Journal*, 113(4), 377–378. <https://doi.org/10.1002/aorn.13359>
- Tod, D., Booth, A., & Smith, B. (2021). Critical appraisal. *International Review of Sport and Exercise Psychology*, 15(1), 52–72. <https://doi.org/10.1080/1750984X.2021.1952471>

- Trihono, P. P. (2002). Telaah Kritis Makalah Uji Klinis. *Sari Pediatri*, 41(1), 45–48.
- Tumbelaka, A. R. (2002). Evidence-based Medicine (EBM). *Sari Pediatri*, 3(4), 247–248.
- Welink, L. S., Van Roy, K., Damoiseaux, R. A. M. J., Suijker, H. A., Pype, P., De Groot, E., & Bartelink, M. L. E. L. (2020). Applying evidence-based medicine in general practice: a video-stimulated interview study on workplace-based observation. *BMC Family Practice*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-1073-x>
- Yumni, F. L., Basirun, Mercya, Y., Wibowo, T. S., Christiandari, H., Dilalah, I., Safitri, R., Ningsih, W. T., & Miadi. (2023). *Buku Ajar Farmakologi*. CV. Science Techno Direct.

PROFIL PENULIS



**apt. Marizki Pondawinata, S.Farm.,
M.Farm. Klin.**

Ketertarikan penulis terhadap farmasi dimulai pada tahun 2012 silam. Hal tersebut membuat penulis memilih untuk masuk ke Universitas Islam Indonesia di Yogyakarta dengan memilih Program Studi Sarjana Farmasi dan berhasil lulus pada tahun 2016. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan profesi Apoteker dan berhasil menyelesaikan studi di Universitas Islam Indonesia pada tahun 2017. Satu tahun kemudian, penulis melanjutkan studi Magister Farmasi Klinik dan akhirnya menyelesaikan studi di Universitas Airlangga, Surabaya. Penulis memiliki kepakaran dibidang Farmasi Klinik. Dan untuk mewujudkan karier sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang kepakarannya tersebut. Selain peneliti, penulis juga sudah memiliki pengalaman kerja sebagai asisten laboratorium di Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta dari tahun 2013-2016, sebagai apoteker di Rumah Sakit Lapangan Indrapura Surabaya saat bencana COVID-19, sebagai apoteker di Siloam Hospitals Jambi, sebagai dosen tetap PTS di Universitas Adiwangsa Jambi, sebagai kepala instalasi farmasi di Rumah Sakit Mitra Jambi, serta saat ini sebagai dosen tetap PTN di Universitas Jambi.

Email Penulis: marizkipondawinata@unja.ac.id



BAB 5

DOSIS DAN FORMULASI

OBAT

Dr. Elsa Fitri Ana, S.Keb. Bd., M.Ked.Trop.
Universitas Negeri Jakarta



Pendahuluan

Menurut Stewart et al. (2016), formulasi farmasi mengacu pada proses pengembangan produk farmasi, yang mencakup karakteristik kimia obat, cara peracikannya, serta detail protokol terapi yang akan digunakan dalam praktik klinis.

Dosis obat memiliki dua dimensi makna, yaitu secara kuantitatif dan kualitatif. Dalam aspek kuantitatif, dosis diukur menggunakan satuan seperti berat (gram), volume (liter), atau satuan internasional lainnya. Sementara itu, secara kualitatif, dosis merujuk pada jumlah obat yang diperlukan untuk menghasilkan efek terapeutik pada pasien dewasa. Jika obat diberikan melebihi dosis yang umum digunakan, hal ini dapat menyebabkan efek toksik yang membahayakan pasien, bahkan bisa berujung pada kematian, yang disebut sebagai dosis letal. Selain itu, terdapat beberapa istilah terkait dosis, seperti dosis awal (*initial dose*) dan dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) (Laili et al, 2023).

Faktor yang Memengaruhi Penentuan Dosis

1. Faktor Farmakokinetik

Farmakokinetik sering dijelaskan sebagai "apa yang tubuh lakukan terhadap obat" (Howatson & Levy, 2013).

a. Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi (ADME)

1) Absorpsi Obat

Absorpsi obat adalah tahap krusial dalam perjalanan obat. Proses ini dimulai dari tempat pemberian kemudian menuju aliran darah, yang memungkinkan obat mencapai lokasi targetnya di dalam tubuh untuk memberikan efek terapeutik. Proses ini menentukan seberapa efektif obat dapat memicu respons pengobatan yang diinginkan. Obat dapat melewati membran sel melalui dua cara utama: (1) difusi pasif tanpa energi atau (2) transportasi aktif, dimana cara ini membutuhkan energi dan bantuan mediator (Howatson & Levy, 2013). Berbagai faktor memengaruhi proses absorpsi, termasuk karakteristik fisikokimia obat, tingkat keasaman (pH) lingkungan, suplai darah ke area penyerapan, aktivitas motilitas saluran cerna, serta metode pemberian obat. Parameter farmakokinetik yang relevan dengan absorpsi

mencakup bioavailabilitas, konsentrasi puncak obat (C_{max}), waktu untuk mencapai konsentrasi puncak (T_{max}), dan laju absorpsi (K_a) (Laili et al, 2023).

2) Distribusi Obat

Distribusi obat mengacu pada perpindahan obat secara reversibel dari sirkulasi sistemik ke jaringan ekstrasvaskular di dalam tubuh. Proses ini memastikan bahwa obat mencapai lokasi aksi dengan jumlah yang cukup untuk menghasilkan efek yang diinginkan (Bereda, 2022). Faktor-faktor yang memengaruhi distribusi obat antara lain kelarutan lemak obat, ikatan protein plasma dan jaringan, serta perfusi organ (Bereda, 2022).

3) Metabolisme Obat

Metabolisme obat, juga dikenal sebagai biotransformasi, adalah proses perubahan obat. Obat diubah menjadi metabolit yang lebih kecil dan lebih mudah larut dalam air (bersifat hidrofilik), sehingga mempermudah proses eliminasi melalui urine atau feses. Proses metabolisme ini terutama berlangsung di hati, meskipun organ lain seperti paru-paru, kulit, mukosa saluran pencernaan, dan darah juga memiliki peran dalam metabolisme obat. (Bereda, 2022). Metabolisme obat terbagi dalam dua fase utama: Fase I, yang umumnya melibatkan modifikasi struktur obat melalui oksidasi, reduksi, atau hidrolisis dengan bantuan enzim sitokrom P450; dan Fase II, yang melibatkan konjugasi metabolit Fase I dengan molekul seperti asam glukuronat, sulfat, atau glutathione (Laili et al, 2023). Faktor-faktor yang memengaruhi metabolisme obat meliputi rute pemberian, dosis obat, faktor genetik, adanya penyakit penyerta (komorbid), serta interaksi antar obat (Laili et al., 2023). Parameter farmakokinetik yang berkaitan dengan metabolisme mencakup *clearance* (volume plasma yang berhasil dibersihkan dari obat dalam satuan waktu, yang dipengaruhi oleh proses metabolisme dan fungsi ekskresi organ) serta waktu paruh (*half-life*), yaitu durasi yang diperlukan agar konsentrasi obat dalam tubuh berkurang menjadi setengah dari jumlah awalnya (Laili et al, 2023).

4) Ekskresi Obat

Ekskresi merupakan proses pengeluaran obat dan metabolitnya dari tubuh, yang biasanya terjadi melalui ginjal. Selain ginjal, organ lain seperti paru-paru, kulit, dan saluran pencernaan juga turut berperan dalam mengeliminasi obat (Rai & Rozario, 2023). Faktor-faktor yang memengaruhi ekskresi obat mencakup laju filtrasi glomerulus (GFR), sekresi aktif di tubulus ginjal, reabsorpsi pasif di tubulus, resirkulasi enterohepatik, kondisi penyakit ginjal, serta interaksi antar obat (Laili et al, 2023).

b. Waktu Paruh Obat dan Volume Distribusi

1) Waktu Paruh Obat

Waktu paruh (half-life) obat merujuk pada waktu yang diperlukan untuk mengurangi konsentrasi obat dalam plasma darah menjadi separuh dari nilai awalnya. Parameter ini sangat dipengaruhi oleh clearance obat dan volume distribusi (Laili et al, 2023).

2) Volume Distribusi (Vd)

Volume distribusi (Vd) adalah indikator yang menggambarkan sejauh mana obat menyebar ke cairan tubuh dan jaringan dibandingkan dengan konsentrasinya dalam plasma. Nilai volume distribusi yang lebih besar menunjukkan bahwa obat memiliki kecenderungan untuk menyebar secara lebih luas ke jaringan tubuh, seperti lemak, otot, dan organ internal. Parameter ini memainkan peran penting dalam menentukan dosis awal yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi terapeutik yang efektif dalam plasma (Laili et al, 2023).

2. Faktor Pasien

Usia merupakan salah satu variabel yang dapat memengaruhi indeks massa tubuh (IMT). Misalnya, kelompok remaja cenderung memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami obesitas dibandingkan dengan kelompok usia yang lebih tua. Selain itu, proses penuaan sering disertai dengan penurunan massa otot dan

melambatnya tingkat metabolisme tubuh. Hal ini mengakibatkan kebutuhan kalori harian menjadi lebih rendah seiring bertambahnya usia (Arini & Wijana, 2020).

Faktor genetik juga dapat memengaruhi indeks massa tubuh seseorang. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa berat badan seseorang dipengaruhi oleh komponen genetik. Sebagai contoh, orang tua yang mengalami obesitas cenderung memiliki anak-anak dengan kondisi obesitas pula. Dalam sebuah keluarga, perubahan berat badan, baik kenaikan maupun penurunan, sering kali berkaitan dengan faktor keturunan.

Jenis kelamin memengaruhi indeks massa tubuh seseorang; wanita lebih cenderung memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Ada kemungkinan bahwa proses fisiologis berkontribusi pada peningkatan simpanan lemak pada wanita (Arini & Wijana, 2020).

Indeks massa tubuh (IMT) juga dapat dipengaruhi oleh aktivitas fisik. Aktivitas fisik yang dilakukan secara rutin dapat meningkatkan oksidasi lemak serta membantu mengontrol nafsu makan, sehingga berpotensi mengubah IMT seseorang. Kurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkan risiko perkembangan obesitas, sedangkan aktivitas fisik yang memadai tidak hanya membantu menjaga berat badan tetapi juga meningkatkan kelenturan, keseimbangan, kegesitan, koordinasi, dan kekuatan tulang.

Dosis obat pada pasien dengan berat badan kurang biasanya lebih kecil dan ditentukan berdasarkan dosis per kilogram berat badan (mg/kg/BB). Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi proses ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) pada bayi baru lahir, antara lain; (1) Sistem enzim yang belum matang. Beberapa sistem enzim pada bayi baru lahir belum berkembang sempurna, termasuk metabolisme obat di saluran pencernaan, fungsi hati, dan ginjal, yang baru mulai berkembang setelah usia satu bulan. Akibatnya absorpsi obat berlangsung lebih lambat, terjadi retensi obat di dalam tubuh karena metabolisme dan ekskresi yang belum optimal, Fungsi ginjal yang belum sepenuhnya berkembang mengurangi kemampuan eliminasi obat, Proporsi cairan tubuh terhadap berat badan total lebih besar dibandingkan

pada anak yang lebih tua, sehingga volume distribusi obat pada bayi lebih besar.

Pada pasien geriatri perlu diperhatikan umur biologis pasien dan perubahan aksi obat akibat penuaan, yang meliputi: 1. Penurunan kecepatan filtrasi glomerulus dan sekresi tubular ginjal, serta penurunan kecepatan metabolisme obat di hati. 2. Kemampuan tubuh untuk menstabilkan homeostasis menurun, membuat pasien geriatri lebih rentan terhadap efek samping obat dan perubahan farmakokinetik.

Dengan demikian, baik pada bayi baru lahir maupun pasien geriatri, penyesuaian dosis dan pemantauan ketat terhadap respons obat sangat penting untuk memastikan keamanan dan efektivitas terapi. (Noprianty et al., 2021). Jenis kelamin menentukan efek katartik tertentu daripada pria.

3. Faktor Penyakit

Kondisi penyakit komorbid pada pasien dapat memengaruhi kebutuhan dosis obat. Sebagai contoh, pasien dengan hipokalemia lebih sensitif terhadap efek digitalis dibandingkan pasien dengan kadar kalium darah normal. Di sisi lain, pasien hipotiroid memerlukan dosis luminal yang lebih tinggi untuk mencapai efek terapeutik yang sama dibandingkan dengan pasien dalam kondisi normal (Noprianty et al., 2021).

4. Interaksi Obat

Dampak interaksi farmasetik dan farmakokinetik Interaksi obat terjadi ketika efek suatu obat dipengaruhi oleh obat lain, makanan, atau minuman. Interaksi ini dapat menimbulkan berbagai masalah, seperti penurunan atau peningkatan efek terapeutik, toksisitas, atau munculnya efek farmakologis yang tidak diinginkan (Rahmawati, 2006).

Mekanisme interaksi obat dapat dikategorikan menjadi tiga jenis:

- a. Interaksi Farmasetik: Interaksi ini terjadi ketika dua obat diberikan secara bersamaan, biasanya sebelum obat tersebut dikonsumsi.

- b. Interaksi Farmakokinetik: Jenis interaksi ini melibatkan pengaruh satu obat terhadap proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) obat lain. Akibatnya, efek farmakologis salah satu obat dapat meningkat atau menurun.
- c. Interaksi Farmakodinamik: Interaksi ini terjadi antara obat-obat yang memiliki efek farmakologis, bersifat antagonis, atau memiliki efek samping yang serupa.

5. Indeks Terapeutik

Indeks terapi merupakan ukuran yang digunakan untuk menilai keamanan suatu obat dan memegang peranan penting dalam pengembangan obat. Indeks ini menggambarkan hubungan antara konsentrasi obat yang bersifat terapeutik (efektif) dan konsentrasi yang dapat menyebabkan toksisitas (Abughazaleh & Tracy, 2007).

Formulasi Obat

Formulasi farmasi adalah pembentukan produk farmasi, termasuk sifat kimia obat, formulasi, dan rincian protokol pengobatan yang akan diterapkan dalam aplikasi klinis. (Stewart et al., 2016).

1. Tujuan Formulasi

- a. Meningkatkan stabilitas, absorpsi, dan ketersediaan hayati
- b. Meminimalkan efek samping

2. Jenis Formulasi

- a. Bentuk Sediaan Padat

Berikut adalah penjelasan mengenai berbagai bentuk sediaan obat:

- 1) Tablet: Merupakan bentuk sediaan padat yang paling umum digunakan, terdiri dari zat aktif dan bahan tambahan (pengisi) yang dipadatkan menjadi bentuk bulat pipih. Tablet memiliki beberapa variasi, seperti tablet salut enterik (dirancang untuk tidak larut di lambung tetapi larut di usus), tablet lepas lambat (pelepasan obat secara bertahap), tablet kunyah (dikunyah sebelum ditelan), serta tablet sublingual (diletakkan di bawah lidah untuk penyerapan langsung ke dalam pembuluh darah).

- 2) Kapsul: Sediaan obat dalam bentuk serbuk atau cairan yang dikemas dalam cangkang gelatin atau bahan serupa, yang mudah larut di dalam tubuh. Kapsul biasanya lebih mudah ditelan dibandingkan tablet dan dapat menutupi rasa atau bau obat yang tidak enak.
- 3) Pil: Sediaan padat berbentuk bulat atau oval, mirip dengan tablet. Namun, pil jarang digunakan dalam formulasi modern karena perkembangan teknologi farmasi yang lebih maju, seperti tablet dan kapsul.
- 4) Serbuk: Obat dalam bentuk kering yang dapat dilarutkan dalam cairan sebelum digunakan atau digunakan langsung. Contohnya adalah serbuk oral (untuk diminum setelah dilarutkan) atau serbuk untuk injeksi (dilarutkan sebelum disuntikkan).
- 5) Suppositoria: Sediaan padat berbentuk peluru yang dimasukkan ke dalam rektum (dubur), vagina, atau uretra. Setelah dimasukkan, supositoria akan meleleh akibat suhu tubuh dan zat aktifnya diserap oleh tubuh. Bentuk sediaan ini sering digunakan ketika pasien sulit menelan obat atau untuk pengobatan lokal di area tertentu.

Setiap bentuk sediaan memiliki keunggulan dan kegunaan spesifik sesuai dengan kondisi pasien dan tujuan terapi.

b. Bentuk Sediaan Cair

- 1) Sirup: Cairan obat yang memiliki rasa manis karena mengandung gula, sering diberikan kepada anak-anak karena rasanya yang lebih disukai.
- 2) Suspensi: Sediaan obat berupa campuran di mana partikel obat tidak sepenuhnya larut dalam cairan, sehingga perlu dikocok terlebih dahulu sebelum digunakan.
- 3) Emulsi: Campuran dua cairan yang biasanya sulit bercampur, seperti minyak dan air, dengan obat terdispersi di dalamnya.
- 4) Larutan: Obat yang sepenuhnya larut dalam cairan, umum digunakan untuk keperluan injeksi atau diminum secara oral.
- 5) Elikzir: Larutan obat yang memiliki aroma dan rasa yang enak, biasanya ditambahkan pemanis seperti gula atau bahan lain untuk meningkatkan kenikmatannya.

c. Bentuk Sediaan Semi Padat

- 1) Krim : Sediaan obat berupa campuran minyak dan air yang biasanya digunakan untuk mengobati kondisi kulit dengan cara dioleskan.
- 2) Salep : Bentuk sediaan semi-padat yang mudah diaplikasikan pada kulit, umumnya digunakan sebagai obat luar.
- 3) Gel: Obat dalam bentuk semi-padat berbasis air yang cepat diserap oleh kulit, sering digunakan untuk perawatan topikal.
- 4) Pasta: Campuran obat dengan tekstur sangat kental, dirancang untuk aplikasi pada kulit yang membutuhkan efek lebih tahan lama.

d. Bentuk Sediaan Gas

- 1) Inhaler: Alat yang mengubah obat menjadi partikel halus berbentuk aerosol yang dapat dihirup langsung ke dalam paru-paru, umum digunakan oleh penderita asma atau penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).
- 2) Nebulizer: Perangkat yang mengubah obat dalam bentuk cair menjadi uap untuk dihirup, sering digunakan dalam terapi pernapasan guna membantu mengatasi gangguan saluran napas.

3. Bahan Tambahan

Bahan tambahan dalam formulasi obat mencakup pengisi, pengikat, pelincir, dan pengawet.

4. Stabilitas dan Kompatibilitas

Stabilitas dan kompatibilitas adalah dua elemen kunci dalam pengembangan formulasi obat. Stabilitas memastikan bahwa produk obat tetap aman dan efektif selama masa simpannya, sementara kompatibilitas memastikan bahwa semua komponen dalam formulasi bekerja secara harmonis tanpa menyebabkan efek yang merugikan. Evaluasi yang cermat terhadap kedua aspek ini melalui uji preformulasi, uji stabilitas, dan analisis interaksi adalah langkah penting untuk menghasilkan produk obat yang berkualitas tinggi.

Metode Perhitungan Dosis

1. Dosis Berdasarkan Berat Badan (mg/kg)

Hasil perhitungan dosis obat bersifat khusus untuk setiap individu, dan terdapat tiga tahapan utama dalam prosesnya:

- a. Melakukan konversi satuan: Mengubah berat badan pasien dari kilogram (kg) ke pon (lb) atau sebaliknya, dengan menggunakan acuan $1 \text{ kg} = 2,2 \text{ lb}$.
- b. Menentukan dosis per hari: Menghitung dosis harian yang dibutuhkan dengan rumus $\text{Dosis Harian} = \text{Dosis yang Dianjurkan (DO)} \times \text{Berat Badan Pasien (BB)}$.
- c. Menggunakan metode perhitungan: Dosis dapat dihitung menggunakan rumus dasar atau teknik rasio dan proporsi untuk memastikan ketepatan dosis sesuai kebutuhan pasien.

Proses ini memastikan bahwa dosis obat yang diberikan aman dan efektif untuk setiap individu.

Contoh:

Pasien menerima obat fluorourasil dengan dosis 12 mg/kg berat badan per hari, diberikan melalui infus intravena. Pemberian dosis harian tidak melebihi batas maksimum 800 mg/hari. Berdasarkan hasil pengukuran, berat badan pasien adalah 132 pon (lb).

Langkah-langkah Perhitungan Dosis Obat untuk Pasien:

- a. Konversi Berat Badan dari Pound (lb) ke Kilogram (kg):
Rumus konversi: $1 \text{ lb} = 0,4536 \text{ kg}$
Berat badan pasien dalam kg: $132 \text{ lb} \times 0,4536 \text{ kg/lb} = 59,87 \text{ kg}$
Berat badan pasien $\approx 59,87 \text{ kg}$
- b. Hitung Dosis Harian Fluorourasil Berdasarkan Berat Badan:
Dosis yang diberikan adalah 12 mg/kg berat badan/hari.
Dosis harian: $12 \text{ mg/kg/hari} \times 59,87 \text{ kg} = 718,44 \text{ mg/hari}$
Dosis harian pasien $\approx 718,44 \text{ mg/hari}$
- c. Bandingkan dengan Dosis Maksimum yang Diizinkan:
Dosis maksimum pemberian obat adalah 800 mg/hari.
 - 1) Dosis harian yang dihitung (718,44 mg) tidak melebihi dosis maksimum yang diizinkan (800 mg).
 - 2) Oleh karena itu, dosis harian 718,44 mg dapat diberikan secara aman.

d. Kesimpulan:

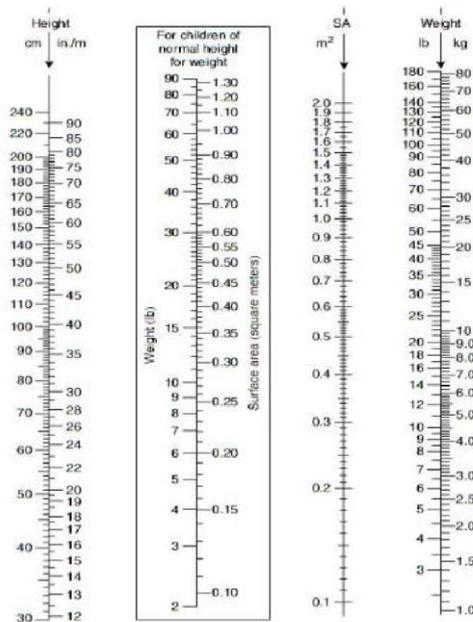
Pasien dengan berat badan 132 lb (59,87 kg) memerlukan dosis harian 718,44 mg Fluorourasil. Dosis ini aman karena tidak melebihi dosis maksimum yang diizinkan, yaitu 800 mg/hari.

Jawaban Akhir: 718,44mg/hari.

2. Dosis Berdasarkan Luas Permukaan Tubuh (BSA)

Penggunaan satuan luas permukaan tubuh (m^2) sangat efektif dalam menentukan dosis obat untuk beberapa kondisi tertentu, seperti pada bayi, anak-anak, lansia, pasien dengan berat badan rendah, serta obat-obatan anti neoplasma. Luas permukaan tubuh dihitung berdasarkan titik potong antara tinggi badan (TB) dan berat badan (BB) pada skala nomogram, yang kemudian digunakan sebagai acuan untuk menyesuaikan dosis obat sesuai kebutuhan pasien.

Metode ini memastikan dosis obat lebih presisi dan individual, sehingga dapat memberikan hasil terapi yang optimal pada kelompok populasi atau kondisi khusus tersebut.



Gambar 5.1: Nomogram

Sumber : Penulis

Contoh:

Seorang pasien diberikan obat mefenitoin dengan dosis 200 mg/m² berdasarkan luas permukaan tubuhnya. Obat tersebut diberikan melalui rute oral dan dibagi menjadi tiga kali pemberian. Data pengkajian menunjukkan tinggi badan (TB) pasien adalah 100 cm dan berat badan (BB) sebesar 20 kg.

Penyelesaian:

Untuk menentukan dosis obat mefenitoin yang tepat bagi pasien berdasarkan luas permukaan tubuh (LPT) dalam m², kita perlu mengikuti langkah-langkah berikut:

a. Menghitung Luas Permukaan Tubuh (LPT)

Luas permukaan tubuh dapat dihitung menggunakan rumus Mosteller:

$$LPT(m^2) = 3600 TB (cm) \times BB (kg)$$

Dengan data:

$$\text{Tinggi Badan (TB)} = 100 \text{ cm}$$

$$\text{Berat Badan (BB)} = 20 \text{ kg}$$

Substitusi nilai ke dalam rumus:

$$LPT = 3600 \times 100 \times 20 = 36002000 = 0.5556 \approx 0.745 m^2$$

Jadi, LPT pasien adalah sekitar 0.745 m².

b. Menghitung Dosis Harian Total

Dosis yang diberikan adalah 200 mg/m², sehingga dosis harian total dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{Dosis Harian Total} = \text{Dosis per m}^2 \times LPT$$

Substitusi nilai:

$$\text{Dosis Harian Total} = 200 \text{ mg/m}^2 \times 0.745 m^2 = 149 \text{ mg}$$

Jadi, dosis harian total adalah 149 mg.

c. Membagi Dosis ke dalam 3 Kali Pemberian

Karena dosis harus diberikan dalam 3 kali pemberian oral, maka dosis per kali minum adalah:

$$\text{Dosis per Kali Minum} = 3 \text{ Dosis Harian Total}$$

Substitusi nilai:

$$\text{Dosis per Kali Minum} = 3 \times 149 \approx 49.67 \text{ mg}$$

Jadi, dosis per kali minum adalah sekitar 49.67 mg.

d. Kesimpulan

Berdasarkan perhitungan:

Dosis harian total: 149 mg.

Dosis per kali minum: Sekitar 49.67 mg (dibulatkan sesuai kebijakan klinik atau farmasi).

Dosis ini dapat disesuaikan lebih lanjut berdasarkan petunjuk dokter atau apoteker untuk memastikan keamanan dan efektivitas pengobatan.

3. Rumus Dasar

Merupakan rumus yang lazim dipakai dalam penghitungan dosis obat:

$$\left(\frac{d}{h}\right) \times v = a$$

Keterangan :

D: dosis yang dipesan dokter

H: dosis pada label (botol atau vial)

V: preparat (kapsul, tablet, cair).

A: hasil hitungan yang diberikan ke pasien.

Contoh :

Tersedia sediaan ampicillin dalam bentuk kapsul dengan kekuatan 250 mg per kapsul. Pasien diresepkan ampicillin sebanyak 0,5 gram, yang harus diminum 2 kali sehari melalui rute oral. Berapakah jumlah kapsul yang harus dikonsumsi pasien?

Jawaban:

Sebelum menggunakan rumus dasar, langkah pertama adalah mengonversi dosis dari gram ke milligram (mg). Diketahui bahwa 0,5 gram sama dengan 500 mg. Selanjutnya, perhitungan dilakukan menggunakan rumus $d/h \times v = a$, di mana:

- d (dosis yang diperlukan) = 500 mg,
- h (kekuatan sediaan) = 250 mg,
- v (volume atau bentuk sediaan) = 1 kapsul.

Perhitungannya adalah: $(500 \div 250) \times 1 = 2$.

Jadi, pasien harus mengonsumsi 2 kapsul untuk setiap kali minum.

4. Metode Proporsi Dan Rasio

Rasio dapat dinyatakan dalam bentuk pecahan, seperti $(1/10)$, atau dalam format perbandingan, seperti $(1:10)$, yang dibaca sebagai "satu berbanding sepuluh." Sementara itu, proporsi adalah hubungan yang menunjukkan kesetaraan antara dua rasio. Proporsi dapat ditulis dalam bentuk pecahan atau dalam dua rasio yang dipisahkan oleh tanda dua titik ganda ($::$). Berikut ini adalah rumus yang digunakan dalam metode proporsi dan rasio.

Diketahui=dituju $h:v=d:x$

Penjelasan:

d: dosis yang dituju dokter

h: dosis pada label (botol atau vial)

v: preparat (kapsul, tablet, cair)

x: hasil hitung yang diberikan ke pasien.

Contoh:

Tersedia sediaan obat injeksi ampicillin dengan kekuatan 1000 mg/5 ml. Berdasarkan hasil perhitungan dosis, pasien anak harus menerima injeksi ampicillin sebanyak 4 kali sehari dengan dosis 200 mg per kali pemberian. Berapa volume (cc) obat yang perlu diambil untuk satu kali injeksi pertama?

Jawaban:

Karena satuan dosis dan volume sudah dalam unit pengukuran yang sama, tidak diperlukan konversi satuan. Penghitungan dilakukan menggunakan rumus proporsi $h: v = d:x$, di mana:

- h (dosis sediaan) = 1000 mg,
- v (volume sediaan) = 5 ml,
- d (dosis yang dibutuhkan) = 200 mg,
- x (volume yang dicari) =?

Substitusi nilai ke dalam rumus: $(1000 \text{ mg} : 5 \text{ ml} = 200 \text{ mg} : x \text{ ml})$
 Dari persamaan tersebut: $1000x = 1000$, sehingga $x = 1 \text{ ml}$.
 Berdasarkan hasil penghitungan, volume obat yang perlu diambil untuk satu kali injeksi adalah 1 ml

Jenis-jenis Dosis

1. Dosis Terapi

Adalah jumlah obat yang efektif untuk mengobati gejala atau penyakit pada pasien.

2. Dosis Minimum

Merupakan dosis terendah dari suatu obat yang masih mampu memberikan efek penyembuhan tanpa menyebabkan resistensi.

3. Dosis Maksimum

Adalah dosis tertinggi dari suatu obat yang dapat digunakan untuk menyembuhkan gejala atau penyakit tanpa menimbulkan efek toksik.

4. Dosis Letal

Adalah jumlah obat yang, jika diberikan, dapat menyebabkan kematian. Jenis-jenis dosis letal meliputi:

- a. LD 50 : Dosis yang dapat menyebabkan kematian pada 50% hewan uji.
- b. LD 100 : Dosis yang dapat menyebabkan kematian pada 100% hewan uji.

5. Dosis Toksik

Adalah jumlah obat yang memiliki potensi untuk menyebabkan keracunan pada tubuh.

Dosis pada Populasi Khusus

1. Anak-anak

Pada anak-anak, kondisi pH lambung yang cenderung lebih netral serta sekresi asam yang lebih rendah dapat memengaruhi sejauh mana obat diserap oleh tubuh. Sistem enzim metabolisme obat yang belum sepenuhnya berkembang, termasuk aktivitas enzim CYP, mengalami pematangan secara bertahap seiring dengan penambahan usia. Selain itu, proses pengosongan lambung pada neonatus yang lebih lambat juga memperlama waktu yang

dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi obat yang efektif dalam darah. Faktor fisiologis lainnya, seperti aliran darah ke ginjal dan laju filtrasi glomerulus yang meningkat seiring perkembangan, menuntut penyesuaian dosis berdasarkan berat badan atau luas permukaan tubuh. Hal ini penting dilakukan untuk mencegah risiko toksisitas sekaligus memastikan efek terapeutik obat dapat dicapai secara optimal (Laili et al, 2023).

2. Lansia

Pada lansia, terjadi penurunan fungsi tubuh yang memengaruhi metabolisme dan respons terhadap obat. Berkurangnya aliran darah splanchnik, yang mengalir ke organ-organ di rongga perut seperti hati, limpa, lambung, pankreas, dan usus, dapat menurunkan clearance hepatic sehingga meningkatkan bioavailabilitas beberapa jenis obat. Selain itu, aktivitas enzim tertentu, seperti CYP1A1, 2A1, dan 2C9, juga mengalami penurunan, yang berdampak pada proses metabolisme obat dalam tubuh. Oleh karena itu, penyesuaian dosis pada lansia harus dilakukan dengan mempertimbangkan evaluasi fungsi ginjal dan hati. Dosis awal sebaiknya dimulai dari dosis rendah, diikuti dengan pemantauan efek samping secara cermat. Faktor lain yang perlu diperhatikan adalah perubahan volume distribusi obat dan komposisi tubuh akibat proses penuaan (Laili et al, 2023).

3. Kehamilan dan Menyusui

Selama kehamilan dan menyusui, perubahan fisiologis signifikan memengaruhi farmakokinetik obat. Peningkatan lemak tubuh, volume darah, dan perubahan kadar protein plasma selama kehamilan memengaruhi distribusi dan ikatan obat. Perubahan fungsi hati dan ginjal juga menuntut penyesuaian dosis untuk mencegah toksisitas pada ibu dan janin. Saat menyusui, ada risiko transfer obat ke ASI yang dapat memengaruhi bayi. Oleh karena itu, dosis obat pada wanita hamil dan menyusui perlu disesuaikan berdasarkan perubahan metabolisme dan ekskresi. Evaluasi menyeluruh terhadap fungsi hati, ginjal, dan perubahan volume darah penting untuk memastikan keamanan dan efektivitas terapi (Laili et al, 2023).

4. Kondisi Medis Tertentu

Pada kondisi medis seperti gagal jantung, sirosis hati, dan gagal ginjal, terjadi perubahan fisiologis yang dapat secara signifikan memengaruhi farmakokinetik obat. Edema, yang sering menyertai kondisi-kondisi ini, meningkatkan volume distribusi obat. Hal ini dapat menurunkan konsentrasi obat dalam plasma, sehingga mengurangi efektivitas terapi. Selain itu, penurunan fungsi hati dan ginjal melambatkan proses metabolisme dan ekskresi obat, yang berisiko meningkatkan akumulasi obat dalam tubuh.

Pada gagal jantung, dosis obat kardiodepresan harus dikurangi karena sensitivitas pasien terhadap obat ini cenderung lebih tinggi. Efek samping juga perlu dipantau secara ketat, dan penggunaan diuretik harus disesuaikan untuk membantu mengontrol edema.

Pada sirosis hati, dosis obat yang dimetabolisme oleh hati harus diturunkan atau diganti dengan alternatif yang lebih aman. Pemantauan fungsi hati secara berkala sangat penting untuk memastikan keamanan pengobatan.

Untuk gagal ginjal, penyesuaian dosis obat harus dilakukan berdasarkan fungsi ginjal, menggunakan formula estimasi laju filtrasi glomerulus (GFR). Obat-obatan yang bersifat nefrotoksik harus dihindari untuk mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut. Dengan demikian, pemantauan yang cermat terhadap kondisi fisiologis pasien sangat diperlukan untuk memastikan keamanan dan efektivitas terapi. (Laili et al, 2023).

Daftar Pustaka

- Arini LS, Wijana IK. (2020). Kolrelasi antara Body Mass Index (BMI) dengan Blood Pressure (BP) berdasarkan ukuran antropometri pada atlet. *Jurnal Kesehatan Perintis*. 7(1): 32-40. <https://doi.org/10.15562/ism>
- Howatson, A. G., & Levy, D. M. (2013). Applied Pharmacology in Anaesthesia and Critical Care. *British Journal of Anaesthesia*, 110(5), 859. <https://doi.org/10.1093/bja/aet102>
- Nopriyanti R, Mirwanti R, Sakti B, et al. *Farmakologi Keperawatan (Berdasarkan Kurikulum Ners Indonesia tahun 2021)*. Eureka media Aksara, Bojongsari; Purbalingga.
- Noprianty, R., Mirwanti, R., Sakti, B., Juwariyah, S., Siti, Y., Sri, H., Rahayu, M., Sari, L., Reni, B., Sandra, H., Vitniawati, V., Hutagalung, R., Nur, N., Hayati, I., Khotimah, H., Lisa, R., Aneng, I., Nana, Y., Cicilia, A., ... Sihombing, F. (n.d.). *BUKU AJAR FARMAKOLOGI KEPERAWATAN (BERDASARKAN KURIKULUM PENDIDIKAN NERS INDONESIA TAHUN 2021)* PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA.
- Penulis, T. (n.d.). *Buku Ajar Farmakologi Keperawatan*. www.buku.sonpedia.com
- Rai, G. S., & Rozario, C. J. (2023). Mechanisms of drug interactions II: pharmacokinetics and pharmacodynamics. In *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* (Vol. 24, Issue 4, pp. 217–220). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2023.01.001>
- Stewart, K. D., Johnston, J. A., Matza, L. S., Curtis, S. E., Havel, H. A., Sweetana, S. A., & Gelhorn, H. L. (2016). Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. In *Patient Preference and Adherence* (Vol. 10, pp. 1385–1399). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/PPA.S101821>

PROFIL PENULIS



**Dr. Elsa Fitri Ana, S.Keb.Bd.,
M.Ked.Trop.**

Penulis saat ini bertugas di Universitas Negeri Jakarta. Lahir pada 16 Februari 1990 di Lampung. Saat ini berdomisili di Jakarta. Bidang ilmu yang diminati adalah penyakit infeksi pada ibu dan anak.

Email Penulis: Elsafitriana45@gmail.com



BAB 6

FARMAKOLOGI SISTEM

SARAF OTONOM

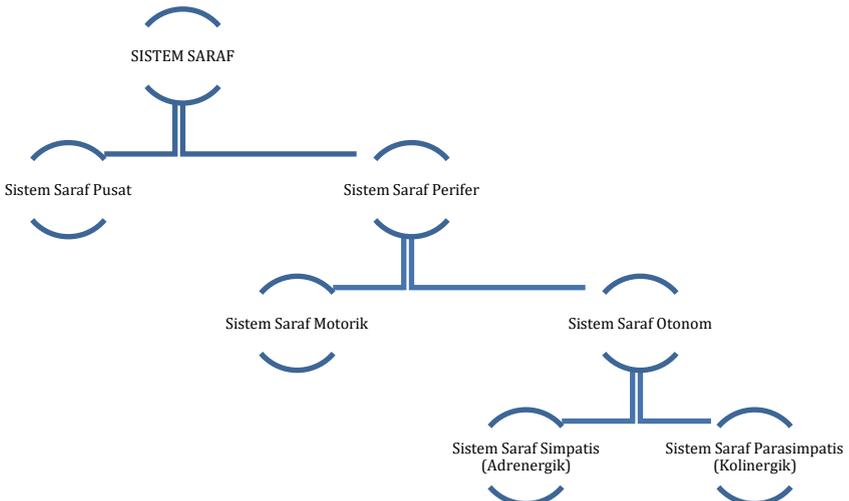
apt. Resny Pebritrinasari, M.Si.
Akademi Farmasi YPF Bandung
UPTD Puskesmas Pasirluyu Bandung



Sistem Saraf Otonom

Sistem saraf terdiri dua yang utama adalah sistem saraf pusat yang terletak di otak dan medula spinalis atau sumsum tulang belakang dan sistem saraf tepi atau yang biasa disebut juga sistem saraf perifer yang terletak di luar otak dan medula spinalis. Medula spinalis berperan penting dalam mengendalikan berbagai aktivitas refleks tubuh dan proses transmisi impuls dari otak dan menuju otak melalui saraf sensorik dan saraf motorik. Kumpulan serabut saraf medula spinalis terletak di sepanjang tulang belakang, dari bagian bawah otak sampai punggung bagian bawah.

Sistem saraf perifer terdiri dari dua, diantaranya: sistem saraf motorik dan sistem saraf otonom. Sistem saraf motorik bekerja di otot lurik atau otot rangka yang menempel di tulang dan persendian, dan dapat dikendalikan, berfungsi untuk menggerakkan tubuh. Sedangkan sistem saraf otonom tersebar luas di seluruh tubuh, bekerja di otot polos, jantung dan kelenjar dan tanpa mengikuti kehendak atau menurut aturannya sendiri untuk keseimbangan fisiologis organisme, seperti suhu tubuh, tekanan darah, peredaran darah, pernapasan, mata berkedip, detak jantung, peristaltik usus, dan gerakan tak sadar lainnya. Susunan saraf otonom terdiri atas saraf dan simpul saraf/ganglia/ganglion.



Gambar 6.1: Sistem Saraf Tubuh

Sumber : Diolah Penulis

Sistem saraf otonom dibagi menjadi dua, yaitu sistem saraf simpatis (adrenergik) dan sistem saraf parasimpatis (kolinergik). Pada umumnya kedua susunan saraf ini bekerja antagonis, dimana bila salah satu sistem menghambat fungsi tertentu yang lain justru menstimulasi, dapat dilihat pada Tabel 6.1.

Tabel 6.1: Sistem Saraf Otonom terhadap Fungsi Organ

ORGAN TUBUH	RESPON SARAF SIMPATIS	RESPON SARAF PARASIMPATIS
Mata ● Pupil ● Otot siliaris	● Dilatasi ● Relaksasi ringan	● Konstriksi ● Kontraksi
Kelenjar Keringat	Sekresi keringat	-
Jantung	Kontraksi	Kontraksi
Pembuluh darah ● Abdomen ● Otot ● Kulit	● Konstriksi ● Dilatasi ● Konstriksi	- - -
Paru-paru ● Bronkhia ● Pembuluh darah	● Dilatasi ● Konstriksi ringan	● Konstriksi -
Usus ● Lumen ● Sfingter	● Peristaltik dan tonus ● Tonus	● Peristaltik dan tonus ● Relaksasi
Kelenjar Gastrointestinal	-	Sekresi encer, jumlah banyak, berisi banyak enzim
Gastrointestinal	Relaksasi otot polos	Peristaltik
Hati / hepar	● Pelepasan glukosa ● lipolisis	● Siantesis glikogen
Ginjal	Urin berkurang	Peningkatan urin
Kandung kemih/bladder ● Korpus ● Sfingter	● Relaksasi ● Kontraksi	● Kontraksi ● Relaksasi
Penis	Ejakulasi	Ereksi
Uterus	Relaksasi	
Kelenjar Saliva	-	Salivasi
Aktivitas mental	Aktivitas	

Sumber: Diolah Penulis

1. Sistem Saraf Simpatis

Sistem saraf simpatis atau sistem saraf adrenergik bekerja dengan melepaskan neurotransmitter adrenalin/epinefrin (E) dan noradrenalin/norepinefrin (NE) sebagai neurotransmitter utamanya di ujung saraf, meliputi neuron postganglion dari saraf simpatis. Untuk menghindari penumpukan atau akumulasi neurotransmitter dalam tubuh dan terangsangnya saraf secara berkelanjutan, tubuh melakukan inaktivasi neurotransmitter yaitu dengan cara adrenalin/epinefrin (E) dan noradrenalin/norepinefrin (NE) mengalami demetilasi oleh enzim catechol O methyltransferase (COMT) di dalam darah dan deaminasi oleh enzim monoamine oksidase (MAO) dalam hati. MAO juga berperan dalam penguraian atau metabolisme neurotransmitter lain, seperti serotonin dan dopamine.

Sistem saraf simpatis memiliki reseptor alfa dan reseptor beta, bedanya reseptor alfa memiliki peran lebih peka terhadap neurotransmitter noradrenalin, sedangkan reseptor beta lebih sensitif terhadap isoprenalin, yaitu katekolamin sintesis yang merupakan analog N-isopropil dari noradrenalin dan adrenalin. Pada umumnya dari tiap reseptor menghasilkan efek masing – masing, dapat dilihat pada tabel 6.2.

Tabel 6.2: Efek Reseptor Saraf Simpatis

RESEPTOR	EFEK
Alfa 1	Midriasis mata, vasokonstriksi sehingga tekanan darah meningkat, ejakulasi, kontraksi kandung kemih
Alfa 2	Menghambat pelepasan NE pada saraf adrenergic sehingga tekanan darah turun, menurunkan peristaltik usus
Beta 1	Peningkatan kontraksi jantung, pelepasan renin sehingga tekanan darah meningkat
Beta 2	Bronkhodilatasi, relaksasi uterus sehingga menghambat persalinan, glikogenolisis yang meningkatkan glukosa darah, kontraksi otot rangka, relaksasi kandung kemih

Sumber: Diolah Penulis

2. Sistem Saraf Parasimpatis

Sistem saraf parasimpatis atau sistem saraf kolinergik bekerja dengan melepaskan neurotransmitter asetilkolin (Ach), meliputi semua neuron preganglion (baik dari saraf simpatis maupun saraf parasimpatis) dan neuron postganglion parasimpatis/kolinergik. Neurotransmitter asetilkolin terletak pada ujung saraf motorik yang menuju ke otot rangka/lurik. Sistem saraf parasimpatis memiliki reseptor nikotinik dan muskarinik. Efek muskarinik umumnya bersifat berlawanan dengan stimulasi saraf simpatis (Michael J Nael, 2002).

Tabel 6.3: Efek Reseptor Saraf Parasimpatis

RESEPTOR	EFEK
Nikotinik -Nikotinik neuronal -Nikotinik muskular	Mempengaruhi ganglion otonom dan medula adrenal Mempengaruhi otot rangka
Muskarinik -M1 (kelenjar dan ganglion) -M2 (jantung dan otot polos) -M3 (otot polos dan kelenjar)	Spasme Merangsang otot polos Memperlambat denyut jantung

Sumber: Diolah Penulis

Farmakologi Sistem Saraf Otonom

1. Obat Adrenergik

Obat adrenergik bekerja pada saraf adrenergik, dengan klasifikasi obat sebagai berikut:

a. Obat Simpatomimetik

Berdasarkan cara kerjanya obat simpatomimetik dibedakan tiga cara, yaitu:

- 1) Simpatomimetik kerja langsung merupakan obat yang bekerja langsung pada reseptor organ tujuan. Contoh obat simpatomimetik kerja langsung adalah epinefrin, dobutamin, klonidin, oxymetazolin, salbutamol, terbutaline, dan lainnya.
- 2) Simpatomimetik kerja tidak langsung merupakan obat yang bekerja dengan cara merangsang pengeluaran Norepinefrin dari tempat penyimpanannya di ujung saraf simpatis.

Sehingga tidak langsung mempengaruhi reseptor pasca sinaptik, namun dengan cara sebagai berikut:

- a) Membebaskan epinefrin atau norepinefrin
- b) Menghambat penguraian epinefrin atau norepinefrin
- c) Menghambat *re-uptake* atau penyimpanan epinefrin atau norepinefrin

Contoh obat simpatomimetik kerja tidak langsung adalah efedrin, amfetamin, reserpine dan lainnya.

- 3) Simpatomimetik kerja ganda, yaitu dengan cara memacu pelepasan norepinefrin dari ujung presinaptik dan mengaktifkan adrenoreseptor pada membran pasca sinaptik. Contoh obat simpatomimetik kerja ganda atau campur adalah efedrin dan metaraminol.

Tabel 6.4: Obat Simpatomimetik

NAMA OBAT	SPESIFITAS RESEPTOR	PENGUNAAN KLINIS
Epinefrin	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Syok Anafilaksis, Anaestesi Lokal, Asma Akut, Glaukoma
Norepinefrin	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$	Syok Anafilaksis
Isoproterenol	β_1, β_2	Stimulan Jantung
Dopamin	dopaminergik, β_1	Gagal Jantung Kongestif
Dobutamin	β_1	Gagal Jantung Kongestif
Fenileprin	α_1	Dekongestan Nasal, Takikardia
Metoksamin	α_1	Takikardia
Klonidin	α_2	Hipertensi
Metildopa	α_2	Hipertensi
Metaproterenol	β_1, β_2 (namun lebih kuat spesifitasnya dengan β_2)	Bronkospasme
Terbutalin	β_2	Bronkospasme
Amfetamin	α, β, SSP	Stimulant SSP
Efedrin	α, β, SSP	Asma, Dekongestan Nasal

Sumber: Diolah Penulis

b. Obat Simpatolitik

Obat simpatolitik bekerja dengan cara antagonis terhadap sistem saraf simpatik. Umumnya obat simpatolitik digunakan untuk antihipertensi berfungsi untuk menurunkan tekanan darah. Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat simpatolitik digolongkan menjadi :

- 1) Alfa bloker, bersifat vasodilatasi perifer dan digunakan pada gangguan sirkulasi. Alfa bloker terbagi menjadi alfa bloker non selektif, alfa-1 bloker selektif, dan alfa-2 bloker selektif.
- 2) Beta bloker, melawan efek stimulasi noradrenalin pada jantung dan efek bronkodilatasi. Beta bloker terbagi menjadi beta-1 bloker selektif dan beta bloker tidak selektif.

Tabel 6.5: Obat Simpatolitik

NAMA OBAT	SPESIFITAS RESEPTOR	PENGGUNAAN KLINIS
Propanolol	$\beta 1, \beta 2$	Hipertensi, glaucoma, migraine, angina, infark
Timolol	$\beta 1, \beta 2$	Hipertensi, glaukoma
Atenolol	$\beta 1$	Hipertensi
Pindolol	$\beta 1, \beta 2$	Hipertensi
Labetolol	$\alpha 1, \beta 1, \beta 2$	Hipertensi

Sumber: Diolah Penulis

2. Obat Kolinergik

Obat kolinergik bekerja pada saraf kolinergik, dengan klasifikasi obat sebagai berikut:

a. Obat Parasimpatomimetik

Obat parasimpatomimetik memberikan efek mirip dengan perangsangan aktivitas susunan saraf parasimpatis. Obat parasimpatomimetik ada yang bekerja langsung dan ada yang bekerja tidak langsung. Obat parasimpatomimetik bekerja pada reseptor yang dapat mengaktifasi respon jaringan, sedangkan obat parasimpatomimetik yang bekerja tidak langsung bekerja dengan cara menghambat kerja enzim asetilkolinesterase, dimana asetilkolinesterase dapat menguraikan asetilkolin

sebelum sampai reseptornya, asetilkolin jika diuraikan oleh enzim asetilkolinesterase akan menjadi asam asetat dan kolin. Maka jika enzim asetilkolinesterase dihambat akan lebih banyak asetilkolin yang tersedia untuk berikatan dengan reseptornya (Sujati, 2016).

Ikatan parasimpatomimetik tidak langsung yang menghambat asetilkolinesterase dapat reversibel (beberapa menit atau jam) dan irreversible.

Obat parasimpatomimetik umumnya digunakan untuk menurunkan tekanan intraokular pada pasien glaukoma atau bedah mata, mengobati atoni saluran cerna dan vesika urinaria, memperlambat sirkulasi, memperlambat pernapasan (kontriksi bronki), kontraksi kandung kemih, dan mendiagnosis dan pengobatan miastenia gravis. Umumnya efek samping obat parasimpatomimetik ini menyebabkan mual, muntah, diare, bradikardi, salivasi, urinasi, lakrimasi, spasme abdomen.

Tabel 6.6: Obat Parasimpatomimetik

NAMA OBAT	PENGGUNAAN KLINIS
Parasimpatomimetik Kerja Langsung	
Betanekol	Meningkatkan urinasi, merangsang motilitas lambung
Karbakol	Menurunkan tekanan intraokular, miosis
Pilokarpin	Menurunkan tekanan intraokular, miosis
Parasimpatomimetik Kerja Tidak Langsung Reversibel	
Fisostigmin	Menurunkan tekanan intraokular, miosis
Neostigmin	Menambahkan kekuatan otot pada miastenia gravis
Piridostigmin	Menambahkan kekuatan otot pada miastenia gravis
Rivastigmin	Alzheimer
Ambenonium	Menambahkan kekuatan otot pada miastenia gravis
Edrofonium	Menambahkan kekuatan otot pada miastenia gravis
Parasimpatomimetik Kerja Tidak Langsung Irreversibel	

Demekarium	Menurunkan tekanan intraocular pada glaukoma
Ekotiofat	Menurunkan tekanan intraokular, miosis
Isofluorofat	Pengobatan glaukoma
Organofosfat	insektisida

Sumber: Diolah Penulis

b. Obat Parasimpatolitik

Obat parasimpatolitik atau antikolinergik menimbulkan efek menghambat aktivitas susunan saraf parasimpatolitik. Karena dengan menghambat kerja parasimpatis, efek simpatis akan muncul lebih dominan. Parasimpatolitik ada yang bersifat menghambat ganglion dan antagonis muskarinik. Penghambat ganglion dapat menyebabkan mulut kering, anhidrosis, konstipasi, retensi urin dan impotensi. Antagonis muskarinik menyebabkan dilatasi pupil. Parasimpatolitik dapat digunakan secara klinis untuk pengobatan myasthenia gravis, spasme otot dan penyakit Parkinson. Beberapa parasimpatolitik seperti skopolamin menyebabkan sedative kuat, dan dapat juga digunakan untuk mabuk perjalanan. Perlu juga diperhatikan penggunaan parasimpatolitik yang dapat menyebabkan gangguan kognitif, seperti memori atau daya ingat, kecepatan psikomotor, perhatian, Bahasa, dan pemecahan masalah (Nurlela, 2017).

Tabel 6.7: Obat Parasimpatolitik

NAMA OBAT	PENGGUNAAN KLINIS
Gastrointestinal	
Atropine	Mengurangi salivasi, sekresi bronkial pada pra-bedah
Disiklomin	Antispasmodik
Glikopirolat	Mengurangi sekresi pada pra-bedah dan tukak peptik
Propantelin	Antispasmodik
Skopolamin	Pra-anestesi, antispasmodic, mabuk perjalanan
Isopropamid	Tukak peptik
Mepenzolat	Tukak peptik

Oksifenonium	Tukak peptik
Mata	
Homatropin	Midriasis dan siklopegia untuk pemeriksaan mata
Siklopentolat	Midriasis dan siklopegia untuk pemeriksaan mata
Tropikamid	Midriasis dan siklopegia untuk pemeriksaan mata
Neuromuscular	
Benzotropin	Penyakit Parkinson Pengobatan efek fenotiazin dan antipsikotik lainnya
Biperiden	Penyakit Parkinson Pengobatan efek fenotiazin dan antipsikotik lainnya
Prosiklidin	Penyakit Parkinson Pengobatan efek fenotiazin dan antipsikotik lainnya
Triheksifinidil	Penyakit Parkinson Pengobatan efek fenotiazin dan antipsikotik lainnya
Pernapasan	
Ipratropium bromida	bronkodilator
Tiotropium bromida	bronkodilator

Sumber: Diolah Penulis

Daftar Pustaka

- Ikawati, Nurlela. dan Fita Rahmawati. (2017). Pengaruh Penggunaan Obat Antikolinergik terhadap Penurunan Kognitif pada Pasien Geriatri di Rumah Sakit Kota Surakarta. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. Volume 7.
- Indijah, Sujati Woro. dan Purnama Fajri. (2016). *Farmakologi*. Jakarta: Pusdik SDM Kesehatan Kemenkes RI
- Neal, Michael J. (2002). *Medical Pharmacology at a Glance*. 4th edition. London: Blackwell Science

PROFIL PENULIS



apt. Resny Pebritrinasari, M.Si.

Ketertarikan penulis terhadap farmakologi dimulai pada tahun 2010 silam, setelah penulis lulus Program Profesi Apoteker dan bekerja di Apotek. Hal tersebut membuat penulis memilih untuk melanjutkan Program Magister Farmasi Konsentrasi Farmakologi dan Toksikologi di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung (ITB) pada tahun 2012. Sebelumnya penulis melakukan studi S1 di program studi Farmasi Universitas Jenderal Ahmad Yani pada tahun 2004 dan melanjutkan studi Program Profesi Apoteker di ITB pada tahun 2009. Penulis menjadi seorang dosen farmakologi di Akademi Farmasi YPF Bandung sejak tahun 2014. Saat ini penulis aktif juga menjadi seorang Apoteker di UPTD Puskesmas Pasirluyu Kota Bandung.

Email Penulis: resnypebri10@gmail.com



BAB 7

FARMAKOLOGI SISTEM

KARDIOVASKULAR

apt. Achmad Hayu Albert Muhaimin, S. Farm.
RSD dr. Soebandi Jember

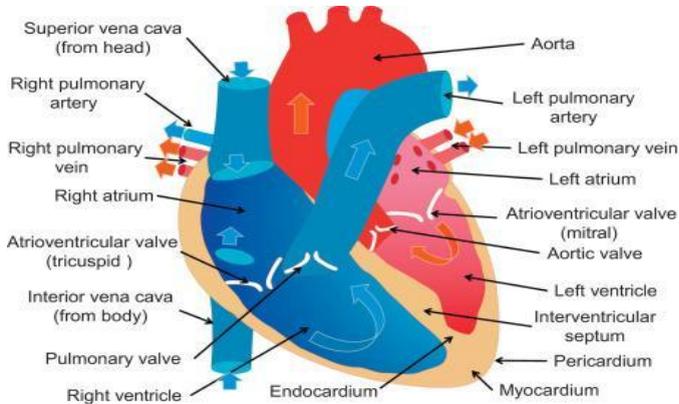


Pendahuluan

Metformin merupakan obat yang digunakan untuk pasien diabetes tipe 2, berdasarkan penelitian terbaru oleh Dixon, Dave Carbone, Salvatore (2024), metformin ini memiliki keuntungan mengurangi risiko kejadian kardiovaskular. Bahkan menurut penelitian Hu et al, pemberian penambahan metformin 850 mg dua kali sehari, selama 1 bulan pada pasien dengan penyakit jantung koroner tanpa diabetes mendapat hasil berupa penurunan LDL-C yang lebih besar dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima metformin sebagai tambahan terapi penurun kolesterol. Sebelum kita memahami lebih dalam terkait farmakologi sistem kardiovaskular maka perlu kita pahami dulu sistem kardiovaskular dan macam-macam obat serta mekanisme kerjanya.

Sistem Kardiovaskular

Sistem Kardiovaskular adalah sirkuit tertutup dan memungkinkan sirkulasi darah melalui arteri yang terhubung ke arteriol kecil dan kapiler yang lebih kecil lagi. Sistem kardiovaskular dibagi menjadi sirkulasi paru-paru tempat darah diedarkan dan dioksigenasi melalui paru-paru dan sirkulasi sistemik tempat darah ditransfer ke seluruh tubuh yang menyediakan oksigen ke organ-organ tubuh. Komponen utama sistem kardiovaskular adalah jantung, pembuluh darah, dan darah. Jantung adalah organ berotot dari sistem kardiovaskular, yang menjaga darah bersirkulasi melalui sistem. Ruang atas jantung terbagi menjadi ruang kiri dan kanan yang disebut atrium. Peran mereka adalah menerima darah yang kembali ke jantung melalui vena dan arteri dan mengirimkannya ke dua ruang bawah, yang disebut ventrikel. Ventrikel juga dibagi menjadi kiri dan kanan sesuai dengan ruang. Gambar melintang jantung dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 7.1: Potongan Melintang Jantung yang Menggambarkan Empat Ruang dan Pembuluh Darah Utama, Katup, serta Arah Aliran Darah.

Sumber: Lambros S. Athanasiou, Dimitrios I. Fotiadis, Lampros K. Michalis. (2017)

Pembuluh Darah

Pembuluh darah atau sistem vaskular menyalurkan darah ke setiap organ tubuh. Ukuran pembuluh darah mengecil saat bergerak menjauh dari jantung. Arteri besar menjadi arteri yang lebih kecil yang disebut arteriol yang menjadi lebih kecil lagi, disebut kapiler. Sebaliknya, ukuran pembuluh darah membesar saat bergerak menuju jantung dan venula kecil menjadi vena. Sistem vaskular terdiri dari arteri, arteriol, kapiler, venula, dan vena. Dinding arteri terdiri dari tiga lapisan jaringan, Lapisan dalam arteri disebut tunika intima yang terletak pada membran jaringan ikat dan terdiri dari lapisan epitel skuamosa sederhana, yang disebut endotelium. Endotelium adalah satu-satunya bagian pembuluh yang bersentuhan dengan darah. Endotelium mencegah pembekuan darah dan menghasilkan oksida nitrat (NO), suatu vasodilator. Lapisan tengah arteri disebut tunika media dan tersusun atas sel otot polos dan jaringan ikat elastis.

Darah

Darah mengandung sel darah putih (leukosit), sel darah merah (eritrosit), dan plasma. Larutan plasma, yang terdiri dari nutrisi, gas, ion, hormon, protein, dan produk limbah, terlarut dalam darah. Darah

digunakan sebagai sistem pembuangan limbah dan sebagai jalur suplai di semua sel tubuh. Sirkulasi darah dibagi menjadi sirkulasi sistemik dan sirkulasi paru (Zamir, 2005). Sirkulasi sistemik dimulai di ventrikel kiri, sedangkan sirkulasi paru dimulai di ventrikel kanan. Sirkulasi darah dimulai dan berakhir di jantung. Darah dipompa dari ventrikel kanan ke arteri pulmonalis. Kemudian arteri pulmonalis memindahkan darah ke arteri pulmonalis kiri dan kanan, yang masing-masing terhubung ke paru-paru kiri dan kanan. Di dalam paru-paru, arteri pulmonalis terbagi menjadi arteri yang lebih kecil, arteriol, dan kapiler. Pertukaran oksigen terjadi di alveoli yang merupakan membran struktur kecil seperti balon di dalam paru-paru. Alveoli dikelilingi oleh kapiler.

Tabel 7.1: Klasifikasi Farmakologi Obat Sistem Kardiovaskular

Jenis Pengobatan Berdasarkan Penyakitnya	Golongan	Jenis Obat	Farmakodinamik	Farmakokinetik
Pengobatan Gagal Jantung kongestif (CHF) keadaan dimana jantung tidak dapat memompa darah yang cukup sesuai kebutuhan	Vasodilator	Inhibitor enzim pengonversi angiotensin (ACE Inhibitor) Contoh kaptopril enalapril fosinopril Lisinopril Quinapril	Menghambat pembentukan angiotensin 2 dari angiotensin 1 sehingga menurunkan haluaran sistem saraf simpatik, peningkatan vasodilatasi otot polos vaskular, peningkatan kadar bradikinin, penurunan retensi natrium dan air sehingga penurunan <i>preload</i> dan <i>afterload</i>	Diserap melalui saluran pencernaan makanan diganggu oleh adanya makanan sehingga sebaiknya dikonsumsi sebelum makan diikat oleh protein dan didistribusikan ke seluruh tubuh dimetabolisme di hati dan diekskresi di ginjal. (Pintaningrum Y., Utamayasa A., Rahman, M. A., Ontoseno T, Pramana K. A. A, 2023)
		Relaxan otot polos contoh obat Hidralazin, isosorbide,	Mengurangi kongesti pulmonal dan edema perifer, sehingga volume berlebihan	Obat ini memiliki bioavailabilitas hingga 50%

		minoksidil, natrium nitroprusid	dapat dikurangi penurunan ini dapat menurunkan preload jantung	dan didistribusikan dengan ikatan protein hingga 90%, proses selanjutnya metabolisme dan ekskresi dengan urin (The American Society of Health-System Pharmacists, 2016)
	Diuretik	Bumetanid, furosemid, hidrokloroti azid, metolazon	Mengurangi kongesti pulmonal dan edema perifer , turunnya volume plasma dapat menurunkan preload dan afterload	Obat ini diabsorpsi hingga bioavailabilitas 90% dan diedarkan dengan ikatan protein plasma 96% dan biotransformasi menjadi inaktif lalu diekskresikan 80 % di ginjal dan empedu. (Ramadhian M.R., Pahmi K., Taufik M, 2021)
	Inotropik	Digitalis	Digitalis menghambat pertukaran ion Na sehingga konsentrasi Na intrasel meningkat ,peningkatan ini menyebabkan influks Ca lebih besar menyebabkan kontraksi sistolik lebih kuat	Diabsorpsi oral, memiliki waktu paruh pendek sehingga efek toksik kecil sehingga dapat digunakan untuk kondisi darurat diekskresikan lewat urin namun dimetabolisme di hati sebelum diekskresikan lewat feses.
		Agonis β adrenergik	Peningkatan siklik AMP intrasel, mengaktifkan protein kinase, sehingga ion kalsium ke dalam sel miokard meningkat, peningkatan ini	Dobutamine pemberian dengan infus intravena. dimetabolisme dengan asam glukoronat oleh catechol-O-methyltransferase

			menyebabkan kontraksi	menjadi 3-O-methyl Dobutamin. lalu diekskresikan melalui urin dengan klirens 90 mL/kg/menit, waktu paruh 2 menit (MIMS,2019).
		Inhibitor fosfodiester	Menghambat terbentuknya AMP dari cAMP adanya cAMP menyebabkan aktivasi protein kinase yang lama sehingga ion kalsium ke dalam sel miokard meningkat, peningkatan ini menyebabkan kontraksi	Milrinone dapat mencapai konsentrasi plasma puncak secara cepat. Sebagian besar milrinone akan berikatan dengan protein plasma. Milrinone dimetabolisme di hati (sekitar 12%) melalui glukoronidasi yang menghasilkan metabolit milrinone O-glukoronida. dan diekskresikan di urine. Sebagian besar milrinone dieliminasi di urine. Sekitar 85% diekskresikan dalam bentuk asli obat milrinone. Waktu paruhnya adalah 2,5 jam dengan clearance ginjal sekitar 0,3 mL/menit. Milrinone diekskresikan dengan cepat. Sebanyak 90% obat dapat ditemukan di urine dalam 8 jam (Ayres JK, Maani CV.

				Milrinone. ,2020).
Antiaritmia	Kelas 1	Kelas 1A Kuinidin,1B Lidokain, 1C Flecainide	Menghambat Kanal natrium terbuka sehingga memperlambat depolarisasi fase 0 untuk kelas 1A , repolarisasi fase 3 untuk kelas 1 B, dan depolarisasi fase 0 nyata untuk kelas 1 C	Golongan 1A sebagian besar diabsorbsi oral hindari intravena karena hipotensi, Golongan 1B lidokain diberikan secara IV karena mengalami <i>first pass effect</i> jika diberikan oral Golongan 1C diabsorbsi secara oral, waktu paruh 16-20 jam.
	Kelas 2	Antagonis β adrenergik	Mengurangi depolarisasi fase 4 sehingga memerlukan otomatisasi memperpanjang konduksi AV , menurunkan denyut jantung dan kontraksi	Diabsorbsi oral ,makanan dapat meningkatkan bioavailabilitas, didistribusikan secara luas hingga menembus otak dan plasenta diekskresikan bersama urin (National Center for Biotechnology Information, 2022).
	Kelas 3	Sotalol, bretilium, amiodaron	Menghambat kalium kelair sehingga repolarisasi dan potensial aksi lebih lama	Sotalol dapat diabsorbsi oral, bretilium parenteral adanya makanan mengurangi 20 % bioavailabilitas (OverlayJames J. Hanyok, 1993)
	Kelas 4	Verapamil diltiazem	Menghambat kanal kalsium terbuka sehingga depolarisasi spontan melambat	Verapamil dan diltiazem diabsorbsi oral, di metabolisme hati sehingga untuk

			hal ini memperpanjang periode refrakter efektif	pasien hepatotoksik harap berhati-hati
Antiangina	Nitrit Organik	Isosorbide dinitrat nitroglicerina	Nitrat berubah menjadi ion nitrit selanjutnya nitrit oksida yang akan mengaktifkan guanilat dan meningkatkan siklik GMP sel sehingga terjadi defosforilasi miosin selanjutnya relaksasi otot polos vaskular	Jika obat ini diberi oral makan akan terjadi <i>first pass</i> nitroglicerina di hati sehingga obat sering diberikan dalam bentuk sediaan sublingual atau plester transdermal
	Penyekat	Propranolol	Mengurangi depolarisasi fase 4 sehingga memerlukan otomatisasi memperpanjang konduksi AV, menurunkan denyut jantung dan kontraksi	Diabsorpsi oral, makanan dapat meningkatkan bioavailabilitas, didistribusikan secara luas hingga menembus otak dan plasenta diekskresikan bersama urin.
	Penyekat Kanal Kalsium	Diltiazem, Nifedipin, Verapamil	Menghambat masuknya kalsium ke dalam sel otot polos jantung menyebabkan tonus otot polos turun dan resistensi vaskular, verapamil mempengaruhi miokard,	Verapamil dan diltiazem diabsorpsi setelah pemberian oral. Verapamil secara keseluruhan di metabolisme di hati sehingga untuk pasien hepatotoksik harap berhati-hati.
Antihipertensi	Diuretik	Bumetamid, Furosemid, Hidroklortiazid, Spironolaktone, Triamteren	Peningkatan ekskresi natrium dan air, akan menurunkan volume ekstra sel menimbulkan pengurangan isi secukupnya jantung dan aliran darah ginjal sehingga tekanan menjadi turun	Diserap baik melalui saluran pencernaan dengan bioavailabilitas 90% dan didistribusikan dengan berikatan dengan protein plasma 96% dimetabolisme di hati baik menjadi aktif

				maupun inaktif kemudian diekskresikan 80 % di ginjal sisanya lewat feses dan empedu namun dapat menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit kekurangan Kalium dan magnesium
	Inhibitor ACE	Benazepril, kaptopril enapril fosinopril Lisinopril Moeksipril Quinapril Ramipril	Menghambat enzim pengkonversi angiotensin yang mengubah angiotensin 1 membentuk vasokonstriksi poten angiotensin 2, berkurangnya angiotensin 2 menyebabkan penurunan sekresi aldosteron sehingga mengurangi retensi natrium dan air sehingga tekanan darah juga menurun	Diserap melalui saluran pencernaan makanan diganggu oleh adanya makanan sehingga sebaiknya dikonsumsi sebelum makan diikat oleh protein dan didistribusikan ke seluruh tubuh dimetabolisme di hati dan diekskresi di ginjal (Pintaningrum Y., Utamayasa A., Rahman, M. A, Ontoseno T, Pramana K. A. A. ,2023)
	Antagonis angiotensin 2	Losartan	Obat yang memiliki kinerja menyekat reseptor angiotensin 2 hal ini sama dengan kinerja inhibitor angiotensin 2 dan efek yang ditimbulkan juga sama yaitu relaksasi pembuluh darah dan penurunan tekanan darah	Diberikan secara oral dan diabsorpsi usus halus masuk kedalam darah didistribusikan langsung ke hati karena mengalami <i>first pass</i> efek menjadi metabolit aktif (E3174) sehingga bioavailabilitas

				turun hingga 33% kemudian di ekskresikan sebagian besar di bersamaan dengan feses
	Penyekat kanal kalsium	Verapamil, diltiazem, dihidropiridin	Menghambat gerakan masuknya kalsium dengan cara terikat dengan kanal kalsium tipe 1 di jantung otot polos koroner dan vaskular perifer sehingga otot vaskular beristirahat mendilatasi arteriol sehingga tekanan darah menjadi turun	Waktu paruh pendek 3-8 jam setelah pemberian dosis oral, pengobatan memerlukan 3x sehari lebih baik dengan preparat lepas lambat.
	Penyekat α adrenergik	Prazosin, Terazosin	Menyebabkan penyekat kompetitif α adrenoceptor sehingga resistensi vascular perifer dan tekanan darah arteri menurun. Penurunan ini menyebabkan relaksasi otot polos arteri dan vena	Prazosin dapat melintasi sawar darah otak. Metabolisme terjadi oleh enzim CYP450 hati. Waktu paruh prazosin sekitar 2.5 jam. (British National Formulary, 2018).
	Adrenergik bekerja sentral	Klonidin, Metlidopa	Mengurangi aliran adrenalin dari susunan saraf pusat sehingga resisten perifer total menurun dan penurunan tekanan darah	Dapat diberikan secara oral dan transdermal dengan bioavailabilitas 80%, diikat protein dalam darah 40% kemudian dibawa ke hati untuk dimetabolisme menjadi bentuk tidak aktif dan dikeluarkan melalui ginjal. (Medscape Reference, 2020)
	Vasodilator	Hidralazin, Minoksidil	Menyebabkan vasodilatasi	Obat ini diberikan

			langsung, terutama arteri dan arteriol sehingga penurunan resistensi perifer mendorong peningkatan reflex nadi dan curah jantung sehingga tekanan darah menurun	secara oral dan diabsorpsi sehingga bioavailabilitas 25-50% dan sekitar 90% diikat dengan protein didistribusikan dan dimetabolisme di hati dengan waktu paruh 2-8 jam dan diekresi melalui urin.
--	--	--	---	---

Sumber : Hardyanto Lim, 2009

Selain obat pada tabel ini terdapat golongan obat yang berhubungan dengan darah dan profil lipid dalam darah karena adanya gangguan mulai dari faktor pembekuan darah terbentuknya trombosit, trombolitik dan pengencer darah hingga anemia Contoh obatnya seperti vitamin K, Heparin, urokinase, warfarin, aspirin dan asam folat, vitamin b12, besi. Obat yang mempengaruhi profil lipid mulai menurunkan kolesterol, LDL, trigliserid dan meningkatkan HDL. Contoh Obatnya simvastatin, klofibrat, kolestibol, niasin.

Daftar Pustaka

- American Society of Health-System Pharmacists (2016). "Hydralazine Hydrochloride"
- Ayres JK, Maani CV. (2020). Milrinone StatPearls Publishing. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532943/>
- British national formulary* (2018). *BNF 76* (edisi ke-76). Pharmaceutical Press. hlm. 766. ISBN 9780857113382
- David A. Taylor, Abdel A. Abdel-Rahman. (2009). Novel Strategies and Targets for the Management of Hypertension *Advances in Pharmacology*. Volume 57, 2009, Pages 291-345 [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(08\)57008-6](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(08)57008-6)
- Dixon, Dave, Carbone, Salvatore. (2024). Is Metformin Cardioprotective? A New Piece to the Puzzle. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 84(2):p 155-157, August 2024. | DOI: 10.1097/FJC.000000000000160
- Hardyanto L. (2009). Farmakologi Karidovaskular, mekanisme dan aplikasi klinis, Jakarta: Pt Sofmedia
- Lambros S. Athanasiou, Dimitrios I. Fotiadis, Lampros K. Michalis. (2017). Introduction. Atherosclerotic Plaque Characterization Methods Based on Coronary Imaging Pages 1-21 *Medscape Reference*. (2020) .clonidine (Rx) - Catapres, Catapres- TTS, more." *Medscape Reference*. WebMD.
- MIMS. (2019). Dobutamine <http://www.mims.com/indonesia/drug/info/dobutamine/?type=brief&mtype=generc>
- National Center for Biotechnology Information. (2022). Propranolol. PubChem Compound Summary for CID 4946, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propranolol>.
- Ramadhian M.R., Pahmi K., Taufik M., (2021). AKTIVITAS DIURESIS *Leucaena leucocephala*.L PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus*). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research* Volume 3 Nomor 1, Maret 2021 *Journal Homepage:*

http://ejurnal.ung.ac.id/index.php/jsscr, E-ISSN: 2656-9612 P-ISSN:2656-8187

Yusra Pintaningrum Y., Utamayasa A. , Rahman, M. A, Ontoseno T, Pramana K. A. A. (2023) Peranan ACE-Inhibitor pada penyakit jantung bawaan Sasambo Journal of Pharmacy PSJP 4(2) <https://jffk.unram.ac.id/index.php/sjp>

Zamir. (2005). The Physics of Coronary Blood Flow. springer

PROFIL PENULIS



apt. Achmad Hayu Albert Muhaimin S. Farm.

Penulis dilahirkan di Jember Jawa Timur pada tanggal 10 Desember 1986. Penulis mulai mendalami ilmu kefarmasian di tahun 2005 dengan menempuh pendidikan Diploma Farmasi di Akademi Farmasi Putera Indonesia Malang, selanjutnya menempuh pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Negeri Jember pada tahun 2008 dan meraih gelar Apoteker pada tahun 2016. Penulis merupakan PNS apoteker pada Rumah Sakit Daerah Dr Soebandi Kabupaten Jember sebagai kepala depo farmasi rawat inap hingga kini, selain itu penulis juga merupakan pengusaha di bidang apotek yang telah berlangsung selama belasan tahun.

Email Penulis: hayu_albert@yahoo.com



BAB 8

FARMAKOLOGI SISTEM

PERNAPASAN

apt. Ita Octafia, S.Farm., M.Farm.
AKAFARMA Sunan Giri Ponorogo



Anatomi dan Fisiologi Sistem Pernapasan

Sistem pernapasan manusia adalah suatu sistem yang terdiri dari beberapa organ yang bekerja sama untuk memastikan pertukaran gas yang efisien dalam tubuh. Organ-organ dalam sistem ini dikelompokkan menjadi dua bagian utama yaitu saluran pernapasan atas dan bawah. Sistem pernapasan manusia terdiri dari saluran pernapasan atas (hidung, rongga nasal, faring, laring) dan bawah (trakea, bronkus, bronkiolus, paru-paru, alveoli). Fungsi utamanya adalah memfasilitasi pertukaran gas antara udara dan darah. Proses ini melibatkan ventilasi, difusi, dan perfusi. (Standring, 2021).). Ventilasi adalah proses mekanis pergerakan udara masuk (*inspirasi*) dan keluar (*ekspirasi*) dari paru-paru. Proses ini bergantung pada perubahan tekanan intrapleura dan diafragma yang dikendalikan oleh pusat pernapasan di medula oblongata dan pons (*respiratory centers*). Selama inspirasi, kontraksi diafragma yang dipengaruhi oleh saraf nervus frenikus dan otot interkostalis eksternal dapat memperluas rongga toraks, menurunkan tekanan intra-alveolar di bawah tekanan atmosfer (Hukum Boyle), sehingga udara dapat mengalir masuk. Ekspirasi normal bersifat pasif akibat elastisitas paru dan recoil dinding dada, tetapi pada pernapasan cepat, otot interkostalis internal dan abdominal berkontraksi (Guyton & Hall, 2021).

1. Saluran Pernapasan Atas

a. Hidung

Hidung adalah pintu masuk utama untuk udara yang dihirup. Terdapat dua bagian, yaitu rongga hidung kanan dan kiri, yang dipisahkan oleh septum nasal. Hidung dilengkapi dengan epitel bersilia yang memungkinkan penangkapan partikel dan mikroba melalui lendir. Hidung juga memainkan peranan dalam pemanasan dan pelembapan udara yang masuk, sebelum diteruskan ke rongga lebih dalam.

b. Rongga Nasal

Rongga nasal berfungsi sebagai jalur untuk udara, dan merupakan lokasi utama untuk reseptor penciuman. Struktur ini sangat penting dalam fungsi indra penciuman serta berperan dalam resonansi suara saat berbicara.

c. Faring

Faring adalah saluran yang menghubungkan hidung dan mulut ke laring. Ini juga berfungsi sebagai jalur untuk makanan dan udara. Faring terbagi menjadi tiga bagian: nasofaring, orofaring, dan laringofaring, masing-masing memainkan peran dalam proses pernapasan dan pencernaan.

d. Laring

Laring, atau kotak suara, terletak di antara faring dan trakea. Berfungsi sebagai saluran udara serta menghasilkan suara. Selain itu, laring memiliki epiglottis, yaitu katup yang menutup saluran pernapasan saat menelan, mencegah makanan masuk ke dalam paru-paru.

2. Saluran Pernapasan Bawah

a. Trakea

Trakea adalah tabung yang menghubungkan laring ke bronkus. Terdiri dari cincin tulang rawan yang memberi dukungan struktural, trakea berfungsi dalam menyalurkan udara menuju paru-paru. Sel-sel bersilia dalam lapisan epitel menghilangkan partikel asing dari udara yang dihirup.

b. Bronkus dan Bronkiolus

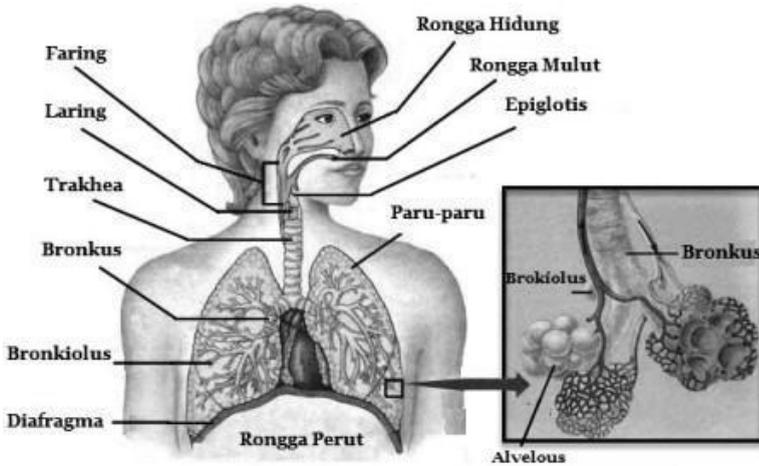
Trakea terbagi menjadi dua bronkus utama, masing-masing masuk ke paru-paru kanan dan kiri. Bronkus kemudian bercabang menjadi bronkiolus yang lebih kecil. Struktur ini bertanggung jawab untuk mendistribusikan udara ke bagian paru-paru dan berfungsi sebagai jalur penghantar dan juga dalam proses pertukaran gas di alveoli.

c. Paru-paru

Paru-paru adalah organ yang terdiri dari jutaan alveolus, yang merupakan tempat pertukaran gas antara udara dan darah. Setiap alveolus dikelilingi oleh kapiler, yang memungkinkan oksigen masuk ke dalam darah dan karbon dioksida keluar dari darah.

d. Alveoli

Alveoli merupakan kantung udara kecil yang dipenuhi oleh kapiler darah. Di sini berlangsung pertukaran gas di mana O_2 diambil ke dalam darah dan CO_2 dikeluarkan.



Gambar 8.1: Anatomi Sistem Pernapasan

Sumber : Diolah Penulis

Mekanisme dan Fungsi Pertukaran Gas

Mekanisme pernapasan merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai struktur dan fungsi di dalam tubuh manusia. Proses ini diatur oleh sistem saraf pusat serta lingkungan fisiologis yang berkaitan dengan kebutuhan oksigen (O_2) dan eliminasi karbon dioksida (CO_2). Pernapasan tidak hanya berkaitan dengan fisiologi dasar, tetapi juga dengan respons terhadap berbagai stimulus, termasuk aktivitas fisik, stres, dan kesehatan psikologis. Pertukaran gas pada alveoli diatur oleh hukum difusi. Proses pertukaran gas ini efisien disebabkan luas permukaan alveoli yang besar dan banyaknya pembuluh darah di sekitarnya. Kondisi fisiologis seperti edema paru dapat mempengaruhi efisiensi pertukaran gas ini secara signifikan. (Standring, 2021). Pertukaran gas pada sistem pernapasan manusia dapat terjadi melalui proses difusi pasif oksigen (O_2) dan karbon dioksida (CO_2) antara alveolus dan kapiler paru, hal ini dapat terjadi karena perbedaan tekanan parsial gas (*partial pressure gradient*) dan struktur anatomi khusus. Total luas permukaan alveolus sekitar 70 m^2 pada orang dewasa dengan ketebalan membran respirasi $0,2\text{--}0,5\text{ }\mu\text{m}$, menyebabkan difusi O_2 dari udara alveolar (tekanan parsial O_2

atau $PO_2 = 104$ mmHg) ke dalam darah kapiler paru ($PO_2 = 40$ mmHg), sementara CO_2 berdifusi ke arah sebaliknya (PCO_2 alveolus = 40 mmHg vs. PCO_2 kapiler = 45 mmHg) (West, 2021). Proses ini mengikuti Hukum Fick yaitu laju difusi bergantung pada luas permukaan membran, gradien tekanan parsial, dan koefisien difusi gas dengan CO_2 yang memiliki kelarutan 20 kali lebih tinggi daripada O_2 sehingga berdifusi lebih cepat meskipun gradien tekanan lebih kecil (Levitzky, 2018)

Patofisiologi Gangguan Pernapasan

1. Asma

Asma adalah salah satu penyakit heterogen saluran napas yang ditandai dengan beberapa gejala seperti inflamasi kronik dan hiperresponsivitas bronkus. Secara patofisiologis, kondisi ini melibatkan beberapa respons imun Th2 yang ditandai dengan peningkatan sitokin IL-4, IL-5, dan IL-13, disertai infiltrasi eosinofil (≥ 150 sel/ μ L dalam sputum). Hal ini juga mengaktivasi mast cell untuk melepaskan histamin dan leukotrien. Proses inflamasi ini menyebabkan beberapa perubahan struktural saluran napas (*airway remodeling*) antara lain hipertrofi otot polos bronkus, hiperplasia sel goblet, dan penebalan membran retikularis. Klasifikasi asma dalam beberapa fenotipe utama, yaitu alergi (IgE-mediated), non-alergik (neutrofilik/paugranulositik), onset dewasa, terkait obesitas, dan dengan obstruksi persisten. Pada Asma penegakkan diagnosis berdasarkan gejala variabel (mengi, sesak napas, batuk malam) yang disertai bukti obstruksi saluran napas variabel, berupa peningkatan FEV1 $>12\%$ dan 200 ml pasca bronkodilator atau variabilitas PEF harian $>10\%$ (GINA, 2023).

2. Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK)

Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) adalah salah satu penyakit saluran pernapasan. PPOK merupakan Penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara persisten dan gejala pernapasan yang progresif. Secara patofisiologis, penyakit ini terjadi melalui mekanisme kompleks yang meliputi inflamasi saluran napas kronis dengan ditandai banyaknya neutrofil dan

makrofag, remodeling bronkiolus terminal (<2 mm diameter), serta destruksi parenkim paru (emfisema) yang menyebabkan hiperinflasi dinamis dan gangguan pertukaran gas. Diagnosis PPOK ditegakkan berdasarkan pemeriksaan spirometri dengan kriteria post-bronkodilator FEV₁/FVC <0,70, yang kemudian diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan obstruksi paru (GOLD 1-4), skor gejala (mMRC/CAT), dan riwayat eksaserbasi. GOLD 2023 mengemukakan pendekatan terapi personalisasi melalui sistem klasifikasi ABCD dengan mempertimbangkan karakteristik kondisi klinis pasien, hal ini berpengaruh terhadap terapi lini pertama bervariasi mulai dari bronkodilator kerja pendek (grup A) hingga kombinasi LAMA-LABA atau LABA-ICS untuk pasien dengan eosinofilia (grup D). (GOLD,2023).

3. Infeksi Saluran Napas Atas (ISPA)

Infeksi Saluran Napas Atas (ISPA) merupakan salah satu kondisi infeksius yang sering dijumpai dalam praktik klinis. Klasifikasi ISPA yang berdasarkan anatomi antara lain rinitis, sinusitis, faringitis, tonsilitis, dan laringitis, dengan etiologi yang berbeda-beda. Secara epidemiologi, sekitar 90% kasus ISPA pada orang dewasa disebabkan oleh virus, terutama rhinovirus (30-50%), coronavirus (10-15%), dan virus influenza (5-15%). Patofisiologi ISPA virus melibatkan invasi patogen ke sel epitel saluran napas melalui reseptor spesifik seperti ICAM-1 untuk rhinovirus dan ACE2 untuk SARS-CoV-2. Keadaan ini memicu proses pelepasan berbagai mediator inflamasi termasuk histamin, prostaglandin, dan leukotrien yang menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, serta rekrutmen sel-sel inflamasi. (Katzung, 2012)

Farmakologi Dasar Sistem Pernapasan

Farmakologi sistem pernapasan adalah cabang ilmu yang mempelajari penggunaan obat-obatan untuk mengatasi gangguan pada sistem pernapasan, seperti asma, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), infeksi saluran napas, dan penyakit paru interstisial. Obat-obatan ini bekerja dengan memodulasi berbagai mekanisme fisiologis dan

patologis yang terlibat dalam fungsi saluran napas, termasuk peradangan, kontraksi otot polos bronkus, dan produksi lendir.

cAMP (adenosin monofosfat siklik) dan cGMP (guanosin monofosfat siklik) adalah molekul persinyalan intraseluler yang memainkan peran kunci dalam regulasi fungsi saluran napas. Peningkatan kadar cAMP, yang dipicu oleh agonis beta-2 atau inhibitor PDE-4, menyebabkan antara lain Relaksasi otot polos bronkus, Penurunan pelepasan mediator inflamasi dan Peningkatan fungsi silia dan pembersihan mukosiliar. (Katzung, 2012)

1. Bronkodilator

a. Farmakologi Bronkodilator

Bronkodilator adalah kelompok obat yang digunakan untuk melebarkan saluran napas (bronkus) pada paru-paru, sehingga membantu melancarkan aliran udara masuk dan keluar. Obat ini sering digunakan dalam pengelolaan penyakit pernapasan seperti asma, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), dan kondisi lainnya yang menyebabkan penyempitan saluran napas. (GINA, 2023)

b. Mekanisme Kerja Bronkodilator

Bronkodilator bekerja dengan cara melemaskan otot polos di sekitar bronkus, sehingga saluran udara yang menyempit dapat melebar. Mekanisme ini dapat dicapai melalui beberapa jalur farmakologis, tergantung pada jenis bronkodilator yang digunakan. Secara umum, bronkodilator dibagi menjadi tiga kelompok utama berdasarkan mekanisme kerjanya:

1) Agonis Beta-2 Adrenergik

Agonis beta-2 adalah bronkodilator yang paling umum digunakan. Mereka bekerja dengan mengaktifkan reseptor beta-2 adrenergik pada otot polos bronkus, yang memicu peningkatan kadar adenosin monofosfat siklik (cAMP) melalui aktivasi adenilat siklase. Peningkatan cAMP menyebabkan relaksasi otot polos bronkus dan bronkodilatasi.

a) Contoh Obat:

- Kerja Pendek (SABA): Salbutamol, terbutalin.
- Kerja Panjang (LABA): Formoterol, salmeterol, indacaterol.

b) Aplikasi Klinis:

- SABA digunakan sebagai *reliever* untuk mengatasi gejala akut asma atau PPOK.
- LABA digunakan sebagai terapi pemeliharaan untuk mengontrol gejala kronis.
- Terbutaline dan albuterol hanya terdapat sediaan inhalasi.
- Efek Samping: Takikardia, tremor, hipokalemia, dan peningkatan risiko aritmia jantung.

2) Antikolinergik

Antikolinergik bekerja dengan menghambat reseptor muskarinik (M3) pada otot polos bronkus, sehingga mengurangi bronkokonstriksi yang dipicu oleh asetilkolin. Obat golongan ini juga mengurangi produksi lendir dan hiperresponsivitas saluran napas.

a) Contoh Obat:

- Kerja Pendek (SAMA): Ipratropium.
- Kerja Panjang (LAMA): Tiotropium, aclidinium, glycopyrronium.

b) Aplikasi Klinis:

- SAMA digunakan untuk mengatasi gejala akut pada PPOK.
- LAMA digunakan sebagai terapi pemeliharaan pada PPOK dan asma berat.

c) Efek Samping: Mulut kering, retensi urine, dan glaukoma.

3) Methylxanthines

Methylxanthines adalah bronkodilator non-selektif yang bekerja dengan menghambat enzim fosfodiesterase (PDE), meningkatkan kadar cAMP dan cGMP, serta menghambat reseptor adenosin. Mereka memiliki efek bronkodilator dan antiinflamasi.

a) Contoh Obat: Teofilin, aminofilin.

b) Aplikasi Klinis:

- Digunakan sebagai terapi tambahan pada asma dan PPOK yang sulit dikontrol.

- Efeknya lebih lemah dibandingkan agonis beta-2 dan antikolinergik.
- c) Efek Samping: Insomnia, mual, aritmia jantung, dan toksisitas pada dosis tinggi.
- c. Kombinasi Bronkodilator
Kombinasi bronkodilator dengan mekanisme kerja berbeda sering digunakan untuk meningkatkan efektivitas terapi. Contohnya:
 - 1) LABA + LAMA: Formoterol + tiotropium (untuk PPOK).
 - 2) LABA + Kortikosteroid Inhalasi: Salmeterol + fluticasone (untuk asma).Kombinasi ini memberikan efek sinergis, mengurangi gejala, dan meningkatkan fungsi paru dengan risiko efek samping yang minimal.

2. Antiinflamasi dan Imunomodulator

Kortikosteroid merupakan kelompok obat yang sering digunakan dalam pengobatan berbagai inflamasi, termasuk inflamasi pada sistem pernapasan. Kortikosteroid bekerja dengan menekan respons imun dan inflamasi tubuh, sehingga efektif dalam mengurangi gejala yang berkaitan dengan peradangan. Artikel ini akan membahas farmakologi kortikosteroid dalam konteks sistem pernapasan, termasuk mekanisme kerja, indikasi klinis, rute pemberian, efek samping, dan pertimbangan penggunaannya.

a. Mekanisme Kerja Kortikosteroid

Kortikosteroid bekerja melalui mekanisme yang kompleks, terutama dengan memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam proses inflamasi. Kortikosteroid berikatan dengan reseptor glukokortikoid intraseluler, yang kemudian masuk ke inti sel dan memengaruhi transkripsi gen.

Golongan obat kortikosteroid ini meliputi kortikosteroid inhalasi dan sistemik, inhibitor leukotrien, serta antibodi monoklonal seperti omalizumab dan mepolizumab.

1) Kortikosteroid inhalasi dan sistemik

Kortikosteroid adalah obat antiinflamasi yang cukup efektif dalam mengontrol peradangan saluran napas. Obat golongan ini bekerja dengan menghambat ekspresi gen pro-inflamasi

dan mengaktifkan gen antiinflamasi melalui interaksi dengan reseptor glukokortikoid intraseluler. Kortikosteroid bisa menjadi *controller dan reliever* sekaligus untuk pengobatan asma. (GINA, 2023)

a) Mekanisme Aksi:

- Menghambat produksi sitokin pro-inflamasi (misalnya, IL-4, IL-5, TNF- α).
- Mengurangi aktivasi sel inflamasi seperti eosinofil, limfosit T, dan makrofag.
- Menurunkan permeabilitas pembuluh darah dan produksi sputum.

b) Contoh Obat:

- Inhalasi: Budesonide, fluticasone, beclomethasone.
- Sistemik: Prednison, metilprednisolon.

c) Aplikasi Klinis:

- Asma: Kortikosteroid inhalasi adalah terapi utama untuk mengontrol peradangan kronis.
- PPOK: Digunakan pada pasien dengan eksaserbasi berulang atau gejala persisten.
- Eksaserbasi Akut: Kortikosteroid sistemik digunakan untuk mengatasi peradangan berat.

d) Efek Samping:

- Inhalasi: kandidiasis orofaringeal.
- Sistemik: Hiperglikemia, osteoporosis, supresi adrenal.

3. Inhibitor Leukotrien

Inhibitor leukotrien bekerja dengan cara menghambat aksi leukotrien, mediator inflamasi yang mempunyai peran dalam bronkokonstriksi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan rekrutmen sel inflamasi.

a. Mekanisme Aksi:

- Menghambat reseptor leukotrien (misalnya, montelukast) atau sintesis leukotrien (misalnya, zileuton).
- Mengurangi peradangan, bronkokonstriksi, dan produksi sputum.

- b. Contoh Obat: Montelukast, zafirlukast, zileuton.
- c. Aplikasi Klinis:
 - Asma: Digunakan sebagai terapi tambahan pada asma ringan hingga sedang.
 - Rinitis Alergi: Efektif dalam mengontrol gejala alergi.
- d. Efek Samping: Sakit kepala, gangguan gastrointestinal, reaksi hipersensitivitas

4. Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal adalah terapi biologis yang menargetkan molekul spesifik dalam jalur inflamasi. Obat ini dapat digunakan terutama pada asma berat yang tidak terkontrol dengan terapi konvensional (Ortega, H. G., et al., 2014).

- a. Omalizumab:
 - 1) Mekanisme Aksi: Mengikat IgE bebas, mencegah aktivasi sel mast dan basofil.
 - 2) Indikasi: asma berat yang tidak adekuat terhadap obat golongan lain
 - 3) Efek Samping: Reaksi di tempat injeksi, risiko anafilaksis
- b. Mepolizumab:
 - 1) Mekanisme Aksi: Mengikat IL-5, mengurangi aktivasi dan kelangsungan hidup eosinofil.
 - 2) Indikasi: Asma eosinofilik berat.
 - 3) Efek Samping: Sakit kepala
- c. Benralizumab:
 - 1) Mekanisme Aksi: Mengikat reseptor IL-5, menyebabkan apoptosis eosinofil.
 - 2) Indikasi: Asma eosinofilik berat.
 - 3) Efek Samping: Faringitis
- d. Dupilumab:
 - 1) Mekanisme Aksi: Menghambat semua reseptor IL-4 dan IL-13 (Ortega, H. G., et al. (2014).
 - 2) Indikasi: Asma berat yang tidak terkontrol
 - 3) Efek Samping: Konjungtivitis

5. Inhibitor Fosfodiesterase-4 (PDE-4)

Inhibitor fosfodiesterase-4 (PDE-4) adalah golongan obat yang bekerja dengan menghambat enzim PDE-4, yang berperan dalam degradasi adenosin monofosfat siklik (cAMP) intraseluler. cAMP adalah molekul persinyalan sekunder yang berfungsi sebagai mediator penting dalam berbagai proses seluler, termasuk regulasi peradangan, relaksasi otot polos, dan modulasi respons imun. Dengan menghambat PDE-4, obat-obatan dalam kelas ini meningkatkan kadar cAMP dalam sel-sel inflamasi, seperti neutrofil, makrofag, dan sel epitel saluran napas, sehingga mengurangi pelepasan mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-8, dan leukotriene. PDE-4 terutama diekspresikan dalam sel-sel inflamasi dan sel-sel saluran napas, menjadikannya target terapeutik untuk penyakit inflamasi kronis, seperti penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan asma. Sedangkan Inhibitor PDE-4 selektif adalah senyawa yang secara spesifik menargetkan isoform PDE-4 tanpa mempengaruhi fosfodiesterase lainnya. Selektivitas ini berfungsi untuk meminimalkan efek samping yang mungkin timbul akibat penghambatan enzim lain. Beberapa inhibitor PDE-4 selektif yang telah dikembangkan termasuk roflumilast. (GOLD, 2023)

a. Mekanisme kerja Inhibitor fosfodiesterase-4 (PDE-4) selektif PDE-4 adalah enzim yang mengkatalisis hidrolisis cAMP menjadi AMP inaktif. Dengan menghambat aktivitas PDE-4, inhibitor kelas ini meningkatkan konsentrasi cAMP intraseluler, yang pada gilirannya mengaktifkan protein kinase A (PKA). PKA kemudian memodulasi berbagai proses seluler, termasuk penurunan ekspresi gen pro-inflamasi, penghambatan aktivasi sel

1) Contoh obat Inhibitor PDE-4 Selektif

Roflumilast

Roflumilast adalah inhibitor selektif fosfodiesterase-4 (PDE-4) yang telah disetujui untuk pengobatan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). Sebagai obat oral, roflumilast bekerja dengan meningkatkan kadar siklik adenosin monofosfat (cAMP) intraseluler melalui penghambatan enzim PDE-4, yang bertanggung jawab untuk memecah

cAMP. Peningkatan cAMP memodulasi respons inflamasi dengan mengurangi pelepasan mediator pro-inflamasi dan menghambat aktivasi sel-sel imun. Roflumilast terutama digunakan untuk mengurangi frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK berat dengan bronkitis kronis. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian tentang roflumilast telah berkembang, termasuk eksplorasi potensinya dalam kondisi lain dan upaya untuk meningkatkan profil keamanannya. Obat ini telah terbukti mengurangi frekuensi eksaserbasi dan memperbaiki fungsi paru pada pasien PPOK. Roflumilast berfungsi dalam mengurangi gejala seperti batuk dan produksi sputum yang banyak ditemui pada gejala pasien PPOK. Roflumilast juga dapat mengurangi frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK dan meningkatkan volume ekspirasi paksa dalam satu detik (FEV_1). (Ita et al, 2021)

2) Mekanisme aksi:

Roflumilast menghambat PDE-4, enzim yang terutama diekspresikan dalam sel-sel inflamasi seperti neutrofil, makrofag, dan sel epitel saluran napas. Dengan menghambat PDE-4, roflumilast mencegah degradasi cAMP, sehingga meningkatkan konsentrasi intraseluler cAMP. Peningkatan cAMP mengaktifkan protein kinase A (PKA) dan faktor transkripsi seperti cAMP response element-binding protein (CREB), yang pada akhirnya menekan produksi sitokin pro-inflamasi seperti $TNF-\alpha$, IL-8, dan IL-17. Selain itu, roflumilast juga mengurangi infiltrasi sel inflamasi ke jaringan paru dan menghambat pelepasan protease yang merusak jaringan, sehingga membantu melindungi integritas saluran napas.

3) Indikasi : PPOK dengan eksaserbasi

4) Efek samping : Mual, diare, penurunan berat badan, dan sakit kepala. Efek samping ini sering kali terkait dengan penghambatan PDE-4 di luar sistem pernapasan. Untuk mengatasi hal ini, strategi dosis rendah atau titrasi dosis secara bertahap telah direkomendasikan. Selain itu, pemantauan berat badan dan gejala gastrointestinal secara

Terapi Oksigen

Terapi oksigen adalah intervensi medis yang digunakan untuk meningkatkan kadar oksigen dalam darah pada pasien dengan gangguan pernapasan atau hipoksemia (kadar oksigen darah rendah). Terapi oksigen harus diberikan secara individual dengan target saturasi oksigen (SpO_2) yang berbeda berdasarkan kondisi pasien. Pada pasien tanpa risiko hiperkapnia, target SpO_2 yang direkomendasikan adalah 94-98%, sedangkan untuk pasien dengan risiko hiperkapnia seperti penderita PPOK atau sindrom obesitas-hipoventilasi, target yang lebih rendah (88-92%) lebih aman untuk menghindari retensi karbon dioksida. Dalam kondisi khusus seperti sindrom koroner akut, stroke iskemik, atau trauma kepala, target SpO_2 minimal 94% dianjurkan untuk memastikan perfusi jaringan yang adekuat. Beberapa metode pemberian oksigen yang dapat disesuaikan dengan kebutuhan klinis, mulai dari nasal kanul (FiO_2 24-40% dengan aliran 1-6 L/menit) hingga high-flow nasal cannula (HFNC) yang mampu memberikan FiO_2 hingga 100% dengan aliran tinggi (hingga 60 L/menit). Pemantauan ketat dapat dilakukan dengan cara menggunakan analisis gas darah arteri dalam 30-60 menit setelah inisiasi terapi, pengukuran SpO_2 kontinu, dan evaluasi respons klinis menjadi komponen penting dalam manajemen terapi oksigen. Komplikasi seperti hiperkapnia, toksisitas oksigen (pada $FiO_2 >60\%$ lebih dari 24 jam), dan atelektasis absorpsi perlu diwaspadai, terutama pada penggunaan jangka panjang. Selain PPOK, Terapi oksigen ini juga dapat diberikan pada pasien dengan diagnosa fibrosis paru, pneumonia, dan sindrom distres pernapasan akut (ARDS). (O'Driscoll et al., 2017).

Masa Depan Farmakologi Sistem Pernapasan

Farmakologi sistem pernapasan telah mengalami kemajuan pesat dalam beberapa dekade terakhir, terutama dalam pengembangan terapi untuk penyakit kronis seperti asma, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), dan fibrosis paru idiopatik (IPF). Namun, tantangan seperti resistensi obat, efek samping, dan kebutuhan untuk terapi yang lebih personalisasi terus mendorong inovasi di bidang ini. Masa depan farmakologi sistem pernapasan diproyeksikan akan didominasi

oleh tiga area utama: pengembangan obat baru, terapi berbasis sel punca dan rekayasa jaringan.

1. Pengembangan Obat Baru

Pengembangan obat baru terus menjadi fokus utama dalam farmakologi sistem pernapasan. Penelitian saat ini berfokus pada identifikasi target terapi baru dan pengembangan senyawa dengan mekanisme aksi inovatif. (Pin Xin et al., 2021).

a. Target Terapi Baru:

- 1) Inhibitor JAK-STAT: Jalur persinyalan JAK-STAT terlibat dalam peradangan dan fibrosis. Inhibitor seperti tofacitinib sedang dipelajari untuk pengobatan asma berat.
- 2) Modulator Epigenetik: Obat yang memodifikasi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA, seperti inhibitor histone deacetylase (HDAC), memiliki potensi untuk mengobati penyakit paru kronis.
- 3) Target Sitokin Baru: Molekul seperti IL-33, TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), dan IL-17 sedang diteliti sebagai target terapi baru untuk asma dan PPOK.

b. Obat dengan Mekanisme Aksi Inovatif:

- 1) Nanoformulasi: Penggunaan nanopartikel untuk meningkatkan penghantaran obat ke paru-paru, mengurangi efek samping sistemis, dan meningkatkan bioavailabilitas.
- 2) Obat Kombinasi: Pengembangan obat yang menggabungkan beberapa mekanisme aksi, seperti bronkodilator dan antiinflamasi dalam satu formulasi.

2. Terapi Berbasis Sel Punca dan Rekayasa Jaringan

Terapi berbasis sel punca dan rekayasa jaringan menawarkan pendekatan revolusioner untuk mengobati penyakit paru kronis dan degeneratif. Teknologi ini bertujuan untuk meregenerasi jaringan paru yang rusak dan memulihkan fungsi pernapasan.

a. Sel Punca Mesenkimal (MSC):

- 1) Mekanisme Aksi: MSC memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, mengurangi peradangan, dan memodulasi respons imun.

- 2) Aplikasi Klinis: MSC sedang dipelajari untuk pengobatan PPOK, IPF, dan ARDS. Studi praklinis menunjukkan potensi MSC dalam mengurangi fibrosis dan peradangan paru.
- b. Rekayasa Jaringan Paru:
- 1) Scaffold Biodegradable: Penggunaan scaffold yang terbuat dari bahan biodegradable untuk mendukung pertumbuhan jaringan paru baru.
 - 2) Organ-on-a-Chip: Teknologi ini memungkinkan peneliti untuk mempelajari penyakit paru dan menguji obat dalam lingkungan yang menyerupai kondisi manusia.
- c. Terapi Gen: Pengiriman Gen CFTR
- Untuk pasien fibrosis kistik, terapi gen menggunakan vektor virus untuk mengirimkan gen CFTR yang fungsional ke sel epitel saluran napas.

Daftar Pustaka

- Global Initiative for Asthma (GINA). 2023. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Asthma
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2023. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
- Guyton, A.C., & Hall, J.E. (2021). *Textbook of Medical Physiology* (14th ed.). Elsevier.
- Ita octafia et al. 2021. Roflumilast: A Review of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treatment. DOI:[10.30651/jqm.v5i1.5043](https://doi.org/10.30651/jqm.v5i1.5043)
- Katzung G Bertram et al. 2012. Basic and Clinical Pharmacology 12th Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Levitzky, M.G. (2018). *Pulmonary Physiology* (9th ed.). McGraw-Hill.
- M Castro et al., 2018. Dupilumab in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. NEJM
- O'Driscoll, B. R., et al. (2017). BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*, 72(Suppl 1), ii1-ii90.
- Ortega, H. G., et al. (2014). Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13), 1198-1207.
- Pin xin, et al. 2020. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. DOI: [10.1016/j.intimp.2020.106210](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210)
- Standring, S. (Ed.). (2021). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* (42nd ed.). Elsevier.
- West, J.B. (2021). *Respiratory Physiology: The Essentials*. Lippincott Williams & Wilkins.

PROFIL PENULIS



apt. Ita Octafia S.Farm., M.Farm.

Ketertarikan penulis terhadap ilmu farmasi dimulai pada tahun 2005 silam. Hal tersebut membuat penulis memilih untuk masuk ke Universitas Airlangga di Kota Surabaya dengan memilih Fakultas Farmasi dan berhasil lulus S1 pada tahun 2009. Penulis kemudian melanjutkan Pendidikan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan menyelesaikan studi Apoteker pada tahun 2010. Setelah lulus penulis terjun kedua pelayanan dan mengabdikan di RS dr. M. Soewandhie Surabaya. Karena minatnya pada dunia pendidikan, 8 tahun kemudian, penulis memulai studi S2 di Fakultas Farmasi Program Magister Farmasi di Universitas Surabaya dan menyelesaikan pendidikan Magister Farmasi pada awal tahun 2022. Pengalaman Penulis, selain praktisi di pelayanan kefarmasian, penulis juga berpraktik di Apotek Sakinah Medika yang baru 5 tahun dirintis. Dan sekarang Penulis menjadi dosen aktif AKAFARMA Sunan Giri Ponorogo.

Email Penulis: ita.akafarma2023@gmail.com



BAB 9

FARMAKOLOGI SISTEM

PENCERNAAN

apt. Irhamadi Malik, M.Farm.
Stikes Bhakti Husada Mulia Madiun



Dispepsia

Dispepsia merupakan beberapa gejala yang terkait dengan saluran pencernaan bagian lambung dan usus halus. Beberapa gejala yang sering muncul di antaranya nyeri atau sensasi terbakar di area perut atas, terasa cepat kenyang, perut terasa penuh, nyeri pada ulu hati, sendawa, mual dan muntah.

Data WHO mencatat dispepsia di dunia mencapai 15-30 %. Penyebab dari dispepsia bukanlah penyakit, melainkan gangguan pencernaan atau gejala dari penyakit lainnya. Beberapa faktor pemicu dari dispepsia di antaranya:

1. Meningkatnya jumlah asam lambung diakibatkan karena stres.
2. Terjadinya iritasi pada dinding lambung
3. Gaya hidup, seperti mengonsumsi alkohol, makan pedas, makan dengan tergesa-gesa, kebiasaan merokok dan obesitas.
4. Infeksi bakteri *helicobacter pylori* yang ditemukan di bagian lambung yang dapat menyebabkan maag.

Terapi farmakologi dispepsia sebagai berikut:

1. Antasida yang berfungsi sebagai penetral asam lambung, contoh: Mg (OH), AL (OH)₃, CaCo₃, Hydrotalcite bekerja untuk menetralkan asam lambung, merangsang pembentukan lendir lambung dan mempercepat penyembuhan tukak lambung
2. Golongan obat yang berfungsi menurunkan produksi asam lambung, di antaranya : Pemblok Reseptor H₂ contoh: Famotidin; Penghambat Pompa Proton (PPI) contoh: Lansoprazole; Potassium-Competitive Acid Blocker (PCAB) contoh: Vonoprazan
3. Antiflatulence contoh: Simeticon bekerja mengurangi tegangan permukaan gelembung gas dalam saluran pencernaan sehingga mempermudah dalam mengeluarkan gas dari tubuh
4. Prokinetik berfungsi untuk membantu proses pengosongan lambung
5. Antimikroba dapat diberikan jika disebabkan oleh infeksi bakteri
6. Anti-depresan berfungsi untuk menghilangkan rasa tidak nyaman dengan menurunkan rasa nyeri.

Penelitian yang dipublikasikan oleh Mieder dkk. (2023) menyebutkan bahwa hydrotalcite dapat menyebabkan kenaikan PH asam lambung secara stabil selama 77 menit, dengan waktu kerja paling panjang dibandingkan dengan agen antasida yang lain. Selain itu juga penelitian Fang dkk. (2019) menjelaskan hydrotalcite dapat memberikan efek pelindung pada lambung dengan berbagai mekanisme seperti meningkatnya konsentrasi pada prostaglandin E2 dalam darah yang diaktifkan oleh Epiderma Growth Factor (EGF) dan antagonis penghambatan siklooksigenase (COX) yang disebabkan oleh Non Steroid Antiinflamasi Drug (NSAID). (Fandy, dkk., 2022).

Diare

Diare merupakan proses meningkatnya frekuensi buang air besar (BAB) yaitu lebih dari 3 kali dalam sehari atau perubahan konsistensi feses menjadi lebih cair. Menurut survei di Indonesia tahun 2023 prevalensi diare berdasarkan gejala dan diagnosis sebesar 4,3%. Data penyakit diare merupakan penyebab kematian dan kesakitan di negara berkembang seperti di Indonesia. Sebagian besar kematian disebabkan oleh dehidrasi atau kehilangan cairan dalam tubuh yang dialami oleh usia balita atau usia di bawah 5 tahun.

Berdasarkan lama terjadinya diare dibagi menjadi tiga yaitu :

1. Diare akut yaitu terjadi selama kurang dari 14 hari atau 2 minggu
2. Diare Persisten terjadi selama 14 sampai 30 hari
3. Diare Kronik yaitu terjadi lebih dari 30 hari atau sekitar 1 bulan

Berdasarkan bentuk fesesnya dibagi menjadi tiga yaitu :

1. Diare berair yaitu diare dengan feses cair dan berlangsung beberapa jam atau hari
2. Diare berdarah yaitu diare yang ditandai dengan feses berdarah
3. Diare Disentri yaitu diare yang ditandai feses sedikit-sedikit dan sering.

Berdasarkan penyebab diare dibagi menjadi empat yaitu :

1. Diare spesifik yaitu diare yang disebabkan oleh bakteri, virus ataupun parasit

2. Diare non spesifik yaitu diare yang disebabkan ketidakmampuan lambung dan usus dalam memetabolisme laktosa
3. Diare sekretorik yaitu diare yang disebabkan oleh usus besar dan kecil yang mengeluarkan air dan sedikit garam ke dalam feses
4. Diare osmotik yaitu diare yang disebabkan oleh tingginya cairan yang ditarik ke dalam rongga usus.

Beberapa faktor lain pemicu terjadinya diare di antaranya:

1. Penyakit pencernaan seperti: Insufisiensi pankreas, *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), Kanker, Peradangan usus.
2. Infeksi seperti Virus Rotavirus, Bakteri E.Coli, Parasit Giardia dan Jamur Candida
3. Gangguan penceraan seperti alergi gluten (roti, pasta, biskuit dan sereal)
4. Obat-obatan seperti golongan antasida, Laksatif dan obat kemoterapi
5. Makanan berlemak dan pedas
6. Kecemasan berlebih dan atau stres

Gejala dari diare biasanya terjadi disebabkan di bawah ini:

1. Buang air besar (BAB) lebih dari 3 kali dalam sehari
2. Feses lebih cair
3. Mual atau muntah
4. Kram perut
5. Kembung dan buang angin
6. Demam dengan suhu lebih dari 38 derajat celsius
7. Feses berdarah dan berlendir

Terapi Farmakologi Diare sebagai berikut:

1. Terapi Suportif yaitu Rehidrasi cairan dan elektrolit. Pemberian cairan lini pertama dan terpenting untuk mencegah dan mengatasi dehidrasi pada pasien diare
2. Terapi Etiologi seperti Adsorbent yang merupakan bahan yang dapat mengikat berbagai zat termasuk racun, contoh: karbon aktif, attapulgite, pectin. Sedangkan diare spesifik oleh infeksius contoh: metronidazole, azithromycin dan ciprofloxacin

3. Terapi Antimotilitas yaitu mengurangi gerakan dan sekresi usus untuk meningkatkan penyerapan cairan dengan meningkatkan waktu transit, contoh: loperamide.

Konstipasi dan Gastritis (Radang Lambung)

Konstipasi merupakan kondisi mengerasnya feses waktu buang air besar. Faktor penyebabnya di antaranya : Psikis terjadinya perubahan kondisi emosional; Penyakit seperti hipotiroid pada wanita hamil, jarang mengonsumsi sayur dan buah, mengonsumsi obat seperti obat lambung antasida. Terkait gejalanya bisa disebabkan oleh nyeri perut. Terapi Farmakologi Konstipasi sebagai berikut:

1. Laksatif contoh: Senna, Bisakodil
2. Lubrikatif contoh: minyak mineral
3. Serat contoh: metilselulosa

Gastritis (radang lambung) merupakan peradangan pada lapisan lambung yang disebabkan oleh bakteri *H. Pylori*, serta akibat mengonsumsi obat antiinflamasi nonsteroid serta stres. (AGA, 2019) Gastritis adalah suatu peradangan yang melibatkan lapisan perut baik karena erosi maupun atrofi (berhentinya pertumbuhan). Penyebab erosi mencakup stres seperti penyakit fisik atau obat-obatan seperti Nonsteroid Anti-Inflammatory Drug (NSAID). Penyebab atrofi mencakup riwayat operasi sebelumnya (seperti gastrektomi), anemia pernicious, konsumsi alkohol, atau infeksi *Helicobacter pylori*. Gastritis akut adalah peradangan lambung yang akut, umumnya terbatas pada mukosa. Tanda-tanda klinis dari gastritis akut muncul apabila menunjukkan gejala-gejala yang parah. Gastritis akut adalah suatu inflamasi permukaan mukosa lambung yang akut dengan kerusakan erosi pada bagian superfisial. Berdasarkan pengertian di atas dapat disimpulkan bahwa gastritis adalah inflamasi mukosa lambung. Gastritis akut berlangsung dari beberapa jam hingga beberapa hari dan sering kali disebabkan oleh konsumsi aspirin secara berlebihan serta penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID).

Lambung atau ventrikulus adalah kantong yang berada di bawah sekat rongga tubuh. Lambung dapat dibagi menjadi tiga bagian, yaitu kardia, fundus, dan pylorus. Kardia merupakan bagian atas, yaitu

daerah pintu masuk makanan dari kerongkongan. Lambung atau ventrikulus adalah kantong yang berada di bawah sekat rongga tubuh. Lambung dapat dibagi menjadi tiga bagian, yaitu kardia, fundus, dan pylorus. Kardia merupakan bagian atas, yaitu daerah pintu masuk makanan dari kerongkongan. Fundus adalah bagian tengah yang memiliki bentuk bulat. Pylorus adalah bagian bawah, yaitu area yang berkaitan dengan duodenum usus 12 jari. Muscularis adalah lapisan otot yang mendukung perut dalam proses pencernaan mekanis. Kontraksi dari ketiga jenis lapisan otot tersebut menghasilkan gerakan peristaltik (gerak menggelombang). Gerakan peristaltik membuat makanan di dalam lambung tercampur. Lapisan terluar adalah serosa yang berfungsi untuk melindungi lambung.

Ulkus Peptikum (Tukak Lambung) dan GERD (*Gastroesophageal Reflux Disease*)

Ulkus Peptikum merupakan luka yang timbul pada dinding lambung akibat pengikisan dinding lambung. Penyebab dari ulkus peptikum adalah infeksi *helicobacter pylori* sebagai penyebab utama, gastritis, mukosa lambung yang terkikis oleh asam lambung; gangguan pergerakan lambung, terutama terhambatnya gerakan peristaltik dan pengosongan lambung; juga bisa disebabkan oleh stres, ketegangan psikis dan emosional dengan produksi hormon kortisol yang berlebihan serta merokok. (Eroschenko, 2021).

GERD adalah ketika asam lambung kembali naik ke esofagus (refluks) sehingga seseorang akan merasakan mual sampai muntah. GERD merupakan penyakit saluran pencernaan yang bersifat kronis. Kenaikan asam lambung ke dalam esofagus ini menyebabkan iritasi dan membakar esofagus atau kerongkongan sehingga menimbulkan rasa panas di dada (heartburn) hingga bagian leher atau tenggorokan (Crawford, dkk, 2021). Penyebab dari GERD di antaranya:

1. Makanan dengan lemak tinggi
2. Makanan asam
3. Makanan pedas
4. Kopi/teh
5. Alkohol / minuman bersoda

Zollinger-Ellison Syndrome

Zollinger Ellison Syndrome merupakan suatu kelainan yang ditandai dengan peningkatan kadar hormon gastrin yang dihasilkan, sehingga menyebabkan lambung terangsang untuk memproduksi asam lambung secara berlebihan. Penyakit ini dapat disebabkan oleh adanya tumor pada pankreas.

Gastric Neuroendocrine Tumors (GNET) atau tumor neuroendokrin lambung adalah neoplasma yang muncul dari sel mirip enterokromafin di dalam mukosa lambung. Tumor ini mewakili kurang dari 1% dari semua neoplasma lambung tetapi semakin banyak didiagnosis karena penggunaan endoskopi bagian atas yang meluas. GNET diklasifikasikan menjadi tiga sub tipe utama berdasarkan patofisiologi, perilaku klinis, dan hubungannya dengan hipergastrinemia: tipe 1, tipe 2, dan tipe 3. GNET tipe 1, sub tipe yang paling umum, terjadi dalam kondisi gastritis atrofi kronis dan hipergastrinemia, yang menyebabkan hiperplasia sel ECL. Tumor ini biasanya kecil, multifokal, dan memiliki risiko metastasis yang rendah. GNET tipe 2 dikaitkan dengan sindrom Zollinger-Ellison dan multiple endocrine neoplasia type (MEN1) atau neoplasia endokrin multipel tipe 1, yang disebabkan oleh sekresi gastrin yang berlebihan dari gastrinoma. Tipe 1 memiliki perjalanan klinis yang bervariasi dan potensi metastasis yang sedikit lebih tinggi daripada tipe 1. Sebaliknya, GNET tipe 3 bersifat sporadis, tidak bergantung pada gastrin, dan lebih agresif, sering kali muncul sebagai tumor soliter dan besar dengan risiko metastasis yang signifikan.

Obat-obat yang berhubungan dengan penyakit pada pencernaan yang mampu menurunkan konsentrasi asam akibat peningkatan produksi asam lambung sebagai berikut:

Antasida dan H2 Blockers

Antasida merupakan obat yang menetralkan asam lambung sehingga bermanfaat untuk mengurangi kelebihan asam lambung. Antasida dapat dikelompokkan menjadi 2 berdasarkan cara kerjanya:

1. Antasida Sistemik

Antasida sistemik diserap di usus halus sehingga dapat menyebabkan alkalosis metabolik. Contohnya adalah Natrium

Bikarbonat. Efek samping: Alkalosis metabolik, retensi natrium, dan edema. Interaksi obat: jika diberikan bersamaan dengan susu dapat memicu sindrom alkali susu.

2. Antasida Nonsistemik

Antasida nonsistemik Contoh antasida yang bekerja lokal di lambung adalah Aluminium Hidroksida. Efek samping: konstipasi, mual, muntah, gangguan absorpsi (fosfat, vitamin, dan tetrasiklin). (Brunton, 2020).

Mekanisme kerja dari obat penghambat reseptor H₂ yaitu: mengisi reseptor histamin H₂ sehingga pengeluaran asam lambung dan pepsin berkurang. Contoh:

1. Simetidin

Efek Samping: diare, nyeri otot, pusing, reaksi kulit, penggunaan dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan impotensi. Interaksi Obat: teofilin, karbamazepin, fenitoin, warfarin, propranolol.

2. Ranitidin

Ranitidin efek terapinya lebih kuat dari simetidin. Absorpsi obat ini tidak dipengaruhi makanan.

3. Famotidin

Famotidine efek terapinya lebih kuat 20 x simetidin, 3 x ranitidin tetapi tidak menyebabkan ginekomastia.

Penghambat Pompa Proton (PPI) dan Sukralfat

Mekanisme Kerja PPI, obat ini berfungsi pada pompa proton yang merupakan lokasi keluarnya proton (ion H⁺) sehingga produksi asam lambung berkurang. Contoh obatnya adalah Omeprazol, Esomeprazol, lansoprazol, pantoprazole, dan omeprazole.

Mekanisme fungsi sukralfat adalah sebuah pelindung yang menjaga mukosa lambung atau luka di lambung dari asam lambung. Pemberian antasida dilaksanakan satu jam setelah sukralfat. ES: sembelit. Interaksi Obat: sukralfat dan antasida dapat memengaruhi penyerapan (tetrasiklin, warfarin, digoksin, fenitoin, siprofloksasin). (Katzung dkk, 2017)

Peran Apoteker dalam edukasi Pasien untuk mencegah terjadinya asam lambung di antaranya:

1. Membiasakan untuk makan tidak tergesa-gesa.
2. Membiasakan tidak mengonsumsi makanan pedas, asam, bersantan dan berlemak.
3. Membiasakan makan dengan porsi secukupnya.
4. Menghindari minuman kemas atau bersoda.
5. Mengonsumsi makanan yang berserat.
6. Menghindari tidur langsung setelah makan.
7. Istirahat yang cukup.
8. Menjaga berat badan ideal.

Peran Apoteker dalam edukasi Pasien untuk mencegah terjadinya diare di antaranya:

1. Mengurangi konsumsi gula, lemak dan minyak.
2. Meningkatkan asupan sayur dan buah.
3. Mengonsumsi sumber lemak sehat, seperti ikan dan yogurt.
4. Mengganti karbohidrat sederhana, seperti nasi putih dan roti. dengan karbohidrat kompleks seperti beras merah dan biji-bijian utuh.
5. Memenuhi kebutuhan cairan tubuh yaitu minimal sehari meminum air putih sejumlah 2 liter.
6. Melakukan olahraga ringan seperti yoga, jalan cepat atau bersepeda jarak pendek, dan di pastikan untuk tidak berlebihan akan tetapi menyesuaikan dengan kondisi tubuh.

Daftar Pustaka

- American Gastroenterological Association. (2019). AGA Institute Medical Position Statement on the Management of Gastritis. *Gastroenterology*, 156(3), 531-535.
- Brunton, L.L., Parker, K.L., Blumenthal, D.K., and Buxon, I.L.O., 2020, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, edisi 11, McGraw-Hill, New York, pp. 623-635.
- Crawford, J. M., & Kumar, V., 2021, Rongga Mulut dan Saluran Gastrointestinal, Dalam: Kumar, R S. Cotran, & S. L. Robbins, Buku Ajar Patologi, EGC, Jakarta, pp. 622-631.
- Eroschenko, Victor. P., 2021, Sistem Pencernaan: Esofagus dan Lambung, Dalam: Dharmawan D, Yesdelita N, Atlas Histologi Difiore dengan Korelasi Fungsional, pp. 275-301.
- Fandy, G., Bram, P., Nelly, T.W., 2022, Patofisiologi dan Penanganan Gatropati Obat Antiinflamasi Nonsteroid, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado. *J Indon Med Assoc*, Vol 62 (11).
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016). *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, PA: Saunders.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2017). *Basic & Clinical Pharmacology*. New York, NY: McGraw-Hill Education.
- World Health Organization. (2018). *Diarrhoeal Diseases*.

PROFIL PENULIS



apt. Irhamadi Malik, M.Farm.

Ketertarikan penulis terhadap dunia Farmasi dimulai sejak Sekolah Menengah Farmasi (SMF) pada tahun 2006 silam. Lulus SMF penulis langsung memulai karier di Perusahaan Nasional menjadi Penanggung Jawab Alat Kesehatan kurang lebih selama 2 tahun. Di tahun 2011 penulis melanjutkan pendidikan perguruan tinggi Farmasi di kota Surakarta, tepatnya di Universitas Muhammadiyah Surakarta. Penulis memulai pendidikan S1-S2 sekaligus pendidikan Profesi di kampus yang sama. Penulis memulai karier di bidang Farmasi Komunitas sejak tahun 2017 sampai saat ini. Perjalanan karier penulis sudah praktik di RSUD Aisyiyah di kabupaten Ponorogo. Penulis juga aktif dibidang Sosial, seperti melakukan penyuluhan ke masyarakat terkait obat, dan berkolaborasi dengan profesi lain dalam kegiatan pengobatan gratis untuk masyarakat yang membutuhkan. Dan di tahun 2023 mewujudkan karier sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang keparannya tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilakukan didanai oleh internal perguruan tinggi. Selain peneliti, penulis juga memulai aktif menulis buku sebagai kontribusi ke bangsa dan negara tercinta.

Email Penulis: irhamadimalik99@gmail.com



BAB 10

FARMAKOLOGI

ANALGESIK DAN

ANTIINFLAMASI

apt. Nasruhan Arifianto, M. Farm. Klin.
AKAFARMA Sunan Giri Ponorogo



Pengertian Analgesik Non-Opioid

Analgesik adalah obat yang digunakan untuk meredakan nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Nyeri dapat terjadi akibat berbagai kondisi, seperti trauma, penyakit kronis, atau proses inflamasi.

Analgesik non-opioid adalah kelompok obat yang digunakan untuk meredakan nyeri tanpa melibatkan zat opioid. Obat ini sering menjadi pilihan pertama dalam pengobatan nyeri ringan hingga sedang karena efektivitasnya dan risiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan opioid.

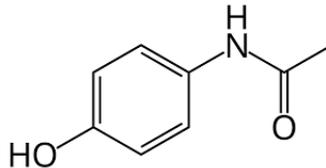
Analgesik non-opioid adalah obat pereda nyeri yang bekerja dengan cara menghambat proses inflamasi atau mengurangi sensitivitas sistem saraf terhadap nyeri. Tidak seperti opioid yang bekerja langsung pada reseptor opioid di otak dan sumsum tulang belakang, analgesik non-opioid bekerja pada tingkat perifer atau melalui mekanisme lain yang tidak melibatkan sistem opioid.

Obat ini umumnya digunakan untuk mengatasi nyeri akibat kondisi seperti sakit kepala, nyeri otot, nyeri sendi (arthritis), nyeri pascaoperasi ringan, atau demam. Karena tidak menyebabkan ketergantungan fisik atau psikologis seperti opioid, analgesik non-opioid dianggap lebih aman untuk penggunaan jangka panjang.

Jenis-jenis Analgesik Non-Opioid

Berikut adalah beberapa jenis analgesik non-opioid yang umum digunakan:

1. Parasetamol (*Acetaminophen*)



Gambar 10.1: Rumus Kimia Parasetamol

Sumber: diolah penulis

Parasetamol adalah salah satu analgesik non-opioid yang paling sering diresepkan. Obat ini efektif untuk mengatasi nyeri

ringan hingga sedang dan menurunkan demam. Parasetamol bekerja dengan menghambat produksi prostaglandin di otak, yaitu senyawa kimia yang berperan dalam proses inflamasi dan persepsi nyeri.

Parasetamol adalah obat yang termasuk dalam golongan analgesik (peredam nyeri) dan antipiretik (penurun demam). Obat ini bekerja dengan cara menghambat produksi prostaglandin di otak, yaitu senyawa kimia yang bertanggung jawab atas rasa sakit dan peradangan. Selain itu, parasetamol juga memengaruhi pusat pengatur suhu tubuh di otak untuk membantu menurunkan demam.

Obat ini tersedia dalam berbagai bentuk, termasuk tablet, sirup, kapsul, supositoria, dan cairan infus. Parasetamol sering kali dijual bebas tanpa resep dokter, namun penggunaannya tetap harus sesuai dengan aturan dosis yang dianjurkan.

Parasetamol memiliki keunggulan aman untuk digunakan oleh berbagai kelompok usia, termasuk anak-anak dan ibu hamil (dengan dosis yang sesuai), Efek samping relatif jarang terjadi jika digunakan sesuai dosis. Sedangkan kelemahan tidak memiliki efek antiinflamasi dan dapat menyebabkan kerusakan hati jika dikonsumsi dalam dosis tinggi atau dalam jangka waktu lama.

a. Indikasi Penggunaan Parasetamol

Parasetamol umumnya digunakan untuk mengatasi kondisi berikut:

- 1) Demam: Parasetamol efektif menurunkan suhu tubuh yang meningkat akibat infeksi virus atau bakteri.
- 2) Nyeri Ringan hingga Sedang: Obat ini dapat meredakan nyeri akibat sakit kepala, nyeri otot, nyeri haid (dismenore), sakit gigi, atau nyeri setelah operasi.
- 3) Gejala Flu dan Pilek: Parasetamol sering digunakan sebagai bagian dari kombinasi obat flu untuk meredakan gejala seperti demam dan nyeri tubuh.

b. Dosis dan Cara Penggunaan

Dosis parasetamol bervariasi tergantung pada usia, berat badan, dan kondisi kesehatan seseorang. Berikut adalah panduan umum penggunaan parasetamol:

- 1) Dewasa: Dosis yang dianjurkan biasanya 500-1000 mg setiap 4-6 jam sekali. Dosis maksimal per hari tidak boleh melebihi 4000 mg untuk mencegah risiko kerusakan hati.
- 2) Anak-anak: Dosis dihitung berdasarkan berat badan anak, yaitu sekitar 10-15 mg/kg berat badan setiap 4-6 jam. Dosis maksimal harian tidak boleh lebih dari 60 mg/kg berat badan.

Penting untuk membaca label kemasan atau mengikuti petunjuk dokter sebelum mengonsumsi parasetamol. Jangan pernah melebihi dosis yang dianjurkan karena dapat menyebabkan efek samping serius.

c. Efek Samping Parasetamol

Parasetamol umumnya dianggap aman jika digunakan sesuai dosis yang direkomendasikan. Namun, seperti obat lainnya, parasetamol juga memiliki potensi efek samping, meskipun jarang terjadi. Beberapa efek samping yang mungkin muncul meliputi:

- 1) Reaksi Alergi: Gejala seperti ruam kulit, gatal-gatal, atau pembengkakan dapat terjadi pada beberapa individu yang sensitif terhadap parasetamol.
- 2) Gangguan Pencernaan: Mual atau sakit perut ringan kadang-kadang dilaporkan oleh pengguna.
- 3) Kerusakan Hati: Penggunaan parasetamol dalam dosis tinggi atau dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan kerusakan hati yang serius. Gejala kerusakan hati meliputi mual berat, muntah, kehilangan nafsu makan, dan kulit atau mata menguning (jaundice).

Jika Anda mengalami gejala-gejala tersebut setelah mengonsumsi parasetamol, segera hentikan penggunaan dan konsultasikan dengan apoteker atau dokter.

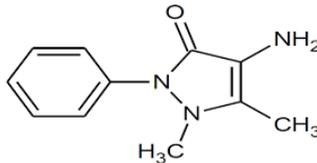
d. Kontraindikasi dan Peringatan

Meskipun parasetamol aman bagi sebagian besar orang, ada beberapa kondisi di mana penggunaannya harus diawasi dengan ketat atau bahkan dihindari:

- 1) Penyakit Hati: Pasien dengan gangguan fungsi hati harus berhati-hati menggunakan parasetamol karena obat ini diproses melalui organ tersebut.

- 2) Konsumsi Alkohol Berlebihan : Alkohol dapat meningkatkan risiko kerusakan hati jika dikombinasikan dengan parasetamol.
- 3) Penggunaan Jangka Panjang : Penggunaan parasetamol secara terus-menerus tanpa pengawasan medis tidak disarankan karena dapat meningkatkan risiko efek samping. Parasetamol adalah obat yang efektif dan aman untuk mengatasi nyeri ringan hingga sedang serta demam jika digunakan dengan bijak. Namun, penting untuk mematuhi dosis yang dianjurkan dan memperhatikan kondisi kesehatan pribadi sebelum mengonsumsinya. Jika Anda memiliki pertanyaan atau kekhawatiran terkait penggunaan parasetamol, jangan ragu untuk berkonsultasi dengan dokter atau apoteker.

2. Metamizole



Gambar 10.2: Rumus Kimia Metamizole

Sumber: diolah penulis

Metamizole, yang juga dikenal dengan nama lain seperti antalgin, adalah salah satu obat yang sering digunakan untuk meredakan nyeri dan menurunkan demam. Obat ini termasuk dalam golongan analgesik dan antipiretik yang bekerja dengan mengurangi rasa sakit dan menurunkan suhu tubuh. Di berbagai negara, metamizole telah digunakan secara luas untuk mengatasi berbagai kondisi medis, meskipun penggunaannya juga memiliki beberapa kontroversi terkait efek samping tertentu.

a. Cara Kerja Metamizole

Metamizole bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam produksi prostaglandin, yaitu senyawa yang memicu rasa sakit, peradangan, dan demam di tubuh. Dengan mengurangi

produksi prostaglandin, metamizole membantu meredakan nyeri ringan hingga sedang serta menurunkan suhu tubuh pada kondisi demam.

Selain itu, metamizole juga memiliki efek antispasmodik ringan, yang berarti obat ini dapat membantu meredakan kejang otot polos, seperti yang terjadi pada kolik perut atau nyeri akibat gangguan saluran kemih.

b. Indikasi Penggunaan

Metamizole biasanya diresepkan untuk kondisi-kondisi berikut:

- 1) Nyeri ringan hingga sedang : Seperti sakit kepala, sakit gigi, atau nyeri pasca operasi.
- 2) Nyeri kolik: Nyeri akibat kejang otot polos pada saluran pencernaan atau saluran kemih.
- 3) Demam tinggi: Terutama jika demam tidak merespons obat antipiretik lain seperti parasetamol atau ibuprofen.

c. Dosis dan Cara Penggunaan

Dosis metamizole harus disesuaikan dengan usia, berat badan, dan kondisi medis pasien. Obat ini tersedia dalam berbagai bentuk, seperti tablet, sirup, suppositoria, dan injeksi. Penting untuk mengikuti petunjuk dokter atau informasi pada kemasan obat agar mendapatkan manfaat optimal sekaligus meminimalkan risiko efek samping.

d. Efek Samping dan Resiko

Meskipun efektif, penggunaan metamizole tidak lepas dari risiko efek samping. Beberapa efek samping yang mungkin terjadi meliputi:

- 1) Gangguan pencernaan: Seperti mual, muntah, atau nyeri perut.
- 2) Reaksi alergi : Termasuk ruam kulit atau gatal-gatal.
- 3) Agranulositosis : Kondisi serius yang ditandai dengan penurunan jumlah sel darah putih secara drastis, sehingga meningkatkan risiko infeksi. Efek samping ini jarang terjadi tetapi bisa berakibat fatal jika tidak ditangani segera.

Karena risiko agranulositosis ini, beberapa negara telah membatasi atau bahkan melarang penggunaan metamizole. Namun, di Indonesia dan banyak negara lain, obat ini masih digunakan secara luas dengan pengawasan medis yang ketat.

e. Kontraindikasi

Metamizole tidak dianjurkan untuk digunakan pada individu dengan kondisi berikut:

- 1) Riwayat alergi terhadap metamizole atau obat golongan analgesik lainnya.
- 2) Gangguan fungsi hati atau ginjal yang berat.
- 3) Wanita hamil, terutama pada trimester pertama dan terakhir, serta ibu menyusui tanpa konsultasi dokter terlebih dahulu.

Metamizole atau antalgin adalah obat yang efektif untuk meredakan nyeri dan menurunkan demam, terutama jika obat lain kurang memberikan hasil yang memadai. Namun, penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati dan di bawah pengawasan dokter karena risiko efek samping yang serius seperti agranulositosis

3. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID)

Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid, yang lebih dikenal dengan singkatan NSAID, adalah kelompok obat yang banyak digunakan untuk mengurangi peradangan, meredakan nyeri, dan menurunkan demam. NSAID merupakan salah satu obat yang paling umum diresepkan di dunia medis karena efektivitasnya dalam mengatasi berbagai kondisi kesehatan. Artikel ini akan membahas pengertian, mekanisme kerja, manfaat, serta potensi efek samping dari penggunaan NSAID.

NSAID adalah kelas obat yang bekerja tanpa menggunakan mekanisme steroid untuk mengurangi peradangan dan nyeri. Obat ini sering digunakan untuk mengatasi berbagai kondisi seperti artritis, nyeri otot, sakit kepala, nyeri haid (dismenore), dan cedera ringan. Beberapa contoh populer dari NSAID meliputi ibuprofen, aspirin, naproksen, dan diklofenak.

Obat ini tersedia dalam berbagai bentuk, termasuk tablet, kapsul, gel topikal, dan injeksi. Beberapa NSAID dapat diperoleh tanpa resep dokter (*over-the-counter*), sementara lainnya memerlukan resep khusus tergantung pada dosis atau indikasi penggunaannya.

a. Mekanisme Kerja NSAID

NSAID bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX), yang berperan penting dalam produksi prostaglandin. Prostaglandin adalah senyawa kimia dalam tubuh yang memediasi rasa nyeri, peradangan, dan demam. Ada dua jenis utama enzim COX, yaitu:

- 1) COX-1: Berfungsi melindungi lapisan lambung dan mendukung fungsi trombosit dalam pembekuan darah.
- 2) COX-2 : Terlibat dalam proses peradangan dan rasa nyeri.

Sebagian besar NSAID bekerja dengan menghambat kedua enzim ini secara non-selektif. Namun, ada juga NSAID selektif COX-2 (seperti celecoxib) yang dirancang untuk meminimalkan efek samping pada saluran pencernaan sambil tetap memberikan manfaat anti-inflamasi.

b. Indikasi Penggunaan NSAID

NSAID memiliki berbagai aplikasi klinis yang luas. Beberapa manfaat utamanya meliputi:

- 1) Mengurangi Peradangan: NSAID efektif dalam mengobati kondisi inflamasi seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, dan tendinitis.
- 2) Meredakan Nyeri: Obat ini sering dipakai untuk nyeri ringan hingga sedang akibat cedera, sakit gigi, atau nyeri otot.
- 3) Menurunkan Demam: Beberapa NSAID seperti aspirin dan ibuprofen digunakan untuk menurunkan suhu tubuh pada kondisi demam.

c. Efek Samping dan Risiko Penggunaan NSAID

Meskipun memiliki banyak manfaat, penggunaan NSAID tidak terlepas dari risiko efek samping, terutama jika digunakan dalam jangka panjang atau pada dosis tinggi. Beberapa efek samping yang perlu diperhatikan meliputi:

- 1) Gangguan Saluran Pencernaan: NSAID dapat menyebabkan iritasi lambung, tukak lambung, atau perdarahan gastrointestinal akibat penghambatan COX-1.
- 2) Gangguan Ginjal: Penggunaan jangka panjang dapat memengaruhi fungsi ginjal dan meningkatkan risiko gagal ginjal.

- 3) Efek Kardiovaskular: Beberapa NSAID (terutama yang selektif COX-2) dapat meningkatkan risiko tekanan darah tinggi, serangan jantung, dan stroke.
- 4) Reaksi Alergi: Beberapa individu mungkin mengalami reaksi alergi seperti ruam kulit atau bahkan anafilaksis terhadap NSAID tertentu.

Tabel 10.1: Tingkat Keparahan Efek Samping NSAID

Non opioid analgesik	GI Irritation	CNS Effects	Hepatic Toxicity	Renal Toxicity
Acetaminophen	+	+	++	+
Aspirin	++++++	+	++	++
Choline /Mg	+++	-	-	-
Salicylate	++	-	-	-
Fenilbutazon	++	+	+	++
Mefenamic Acid	++	+	+	++
Meclofenamate	++	+	+	++
Piroxicam	++	+	+	++
Diklofenak Na/K	++	+	+	++
Ibuprofen	++	++	+	++
Fenoprofen	++	+	+	++
Ketoprofen	++	+	+	++
Naprosen	++	+	+	+
Ketorolac	+	+	+	+
Meloxicam	+	+	+	++
Celecoxib				

Sumber : Diolah Penulis

d. Kontraindikasi dan Perhatian Khusus

Terdapat beberapa kondisi di mana penggunaan NSAID harus dihindari atau digunakan dengan hati-hati:

- 1) Pasien dengan riwayat tukak lambung atau perdarahan gastrointestinal.
- 2) Individu dengan gangguan ginjal berat atau penyakit hati.
- 3) Wanita hamil, terutama pada trimester ketiga, karena NSAID dapat memengaruhi perkembangan janin.
- 4) Pasien dengan gangguan pembekuan darah atau yang sedang mengonsumsi obat antikoagulan.

Sebelum menggunakan NSAID, sangat penting untuk berkonsultasi dengan dokter atau apoteker guna memastikan bahwa obat ini aman dan sesuai untuk kondisi kesehatan Anda.

NSAID adalah kelompok obat yang sangat berguna dalam pengelolaan nyeri, peradangan, dan demam. Namun, penggunaannya harus dilakukan dengan bijak untuk menghindari risiko efek samping yang serius. Konsultasi dengan tenaga medis sangat disarankan sebelum memulai penggunaan NSAID, terutama bagi individu dengan kondisi kesehatan tertentu atau yang sedang mengonsumsi obat lain.

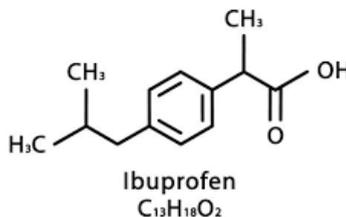
Berikut ini adalah beberapa macam NSAID yang umum digunakan serta karakteristiknya:

Tabel 10.2 : Klasifikasi NSAID Berdasarkan Masa Kerjanya

Klasifikasi NSAID Berdasarkan Masa Kerjanya		
NSAID masa kerja pendek ($t_{1/2}$ sampai 4 jam)	NSAID masa kerja sedang ($t_{1/2}$ 4-20 Jam)	NSAID masa kerja panjang ($t_{1/2}$ >20 jam)
<ul style="list-style-type: none"> • Indometasin • Diklofenak • Ibuprofen • Ketoprofen • Penoprofen • Asam Mefenamat • Asam Flufenamat • Parasetamol 	<ul style="list-style-type: none"> • Asam Asetilsalisilat • Fenbufen • Naproxen 	<ul style="list-style-type: none"> • Piroxicam • Meloxicam • Tenoxicam • Fenilbutazon • Oxipenbutazon

Sumber : Diolah Penulis

1) Ibuprofen

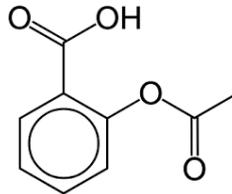


Gambar 10.3: Rumus Kimia Ibuprofen

Sumber : Diolah Penulis

Ibuprofen adalah salah satu NSAID yang sering digunakan karena efektivitasnya dalam mengurangi nyeri ringan hingga sedang serta demam. Obat ini sering digunakan untuk mengatasi nyeri otot, sakit kepala, nyeri haid, dan radang sendi ringan. Ibuprofen tersedia dalam berbagai bentuk, seperti tablet, sirup, dan gel topikal. Meski relatif aman jika digunakan sesuai dosis, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan gangguan lambung atau ginjal.

2) Aspirin

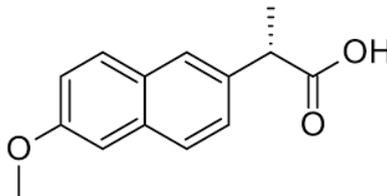


Gambar 10.4: Rumus Kimia Aspirin

Sumber : Diolah Penulis

Aspirin merupakan NSAID tertua yang telah digunakan selama lebih dari satu abad. Selain sebagai anti-inflamasi dan analgesik, aspirin juga memiliki efek antiplatelet, yang berarti dapat mencegah penggumpalan darah. Oleh karena itu, aspirin sering direkomendasikan untuk mencegah serangan jantung dan stroke pada pasien dengan risiko tinggi. Namun, penggunaannya harus berhati-hati karena dapat menyebabkan iritasi lambung dan perdarahan.

3) Naproksen

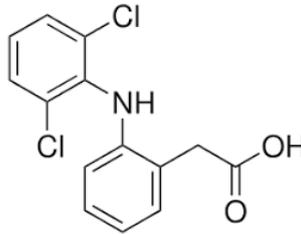


Gambar 10.5: Rumus Kimia Naproxen

Sumber : Diolah Penulis

Naproxen adalah NSAID yang sering digunakan untuk mengobati nyeri kronis seperti osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. Obat ini memiliki durasi kerja yang lebih lama dibandingkan ibuprofen, sehingga cukup diminum dua kali sehari. Namun, seperti NSAID lainnya, naproxen juga dapat meningkatkan risiko gangguan pencernaan dan kardiovaskular jika digunakan dalam jangka panjang.

4) Diclofenac

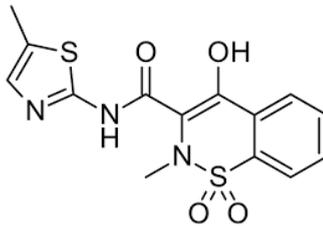


Gambar 10.6: Rumus Kimia Diclofenac

Sumber : Diolah Penulis

Diclofenac banyak digunakan untuk mengatasi nyeri akibat radang sendi dan kondisi muskuloskeletal lainnya. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet oral, gel topikal, hingga injeksi. *Diclofenac* dikenal lebih kuat dibandingkan ibuprofen, tetapi juga memiliki risiko efek samping yang lebih tinggi, terutama pada saluran pencernaan dan sistem kardiovaskular.

5) Meloxicam

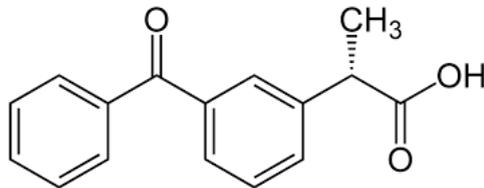


Gambar 10.7: Rumus Kimia Meloxicam

Sumber : Diolah Penulis

Meloxicam adalah NSAID selektif yang lebih fokus menghambat enzim COX-2 daripada COX-1. Hal ini membuatnya lebih aman bagi pasien dengan risiko gangguan lambung. Meloxicam sering diresepkan untuk kondisi peradangan kronis seperti osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. Namun, seperti obat lain dalam kelompok ini, meloxicam tetap harus digunakan dengan pengawasan dokter.

6) Ketoprofen

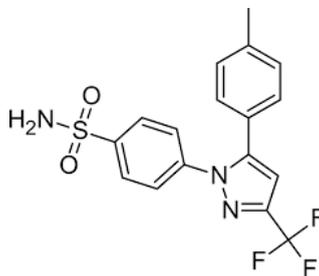


Gambar 10.8: Rumus Kimia Ketoprofen

Sumber : Diolah Penulis

Ketoprofen adalah NSAID yang efektif untuk mengatasi nyeri akut maupun kronis. Obat ini sering digunakan untuk mengobati nyeri akibat cedera olahraga atau radang sendi. Ketoprofen tersedia dalam bentuk oral maupun topikal. Meskipun efektif, penggunaannya harus berhati-hati karena dapat menyebabkan gangguan pencernaan dan reaksi kulit pada beberapa individu.

7) Celecoxib

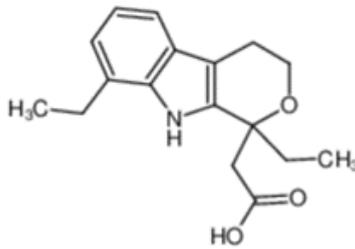


Gambar 10.9: Rumus Kimia Celecoxib

Sumber : Diolah Penulis

Celecoxib adalah anggota NSAID selektif COX-2 yang dirancang untuk meminimalkan efek samping pada lambung. Obat ini sering diresepkan untuk arthritis dan kondisi peradangan lainnya. Karena selektivitasnya terhadap COX-2, celecoxib memiliki risiko lebih rendah untuk menyebabkan tukak lambung dibandingkan NSAID non-selektif. Namun, penggunaannya tetap harus dipantau karena dapat meningkatkan risiko kardiovaskular.

8) Etodolac

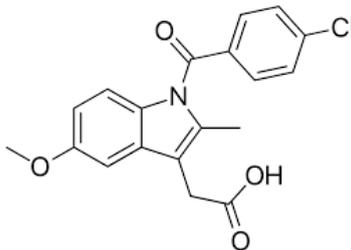


Gambar 10.10: Rumus Kimia Etodolac

Sumber : Diolah Penulis

Etodolac adalah NSAID lain yang memiliki selektivitas terhadap COX-2. Obat ini sering digunakan untuk mengatasi nyeri pascaoperasi atau nyeri akibat radang sendi. Etodolac memiliki profil keamanan yang baik jika digunakan sesuai anjuran dokter.

9) Indometasin

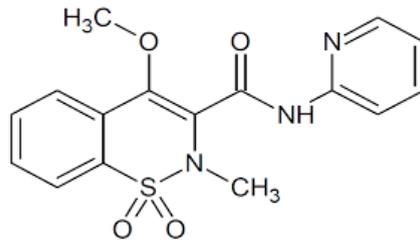


Gambar 10.11: Rumus Kimia Indometacin

Sumber : Diolah Penulis

Indometasin adalah salah satu NSAID yang kuat dan sering digunakan untuk kondisi peradangan berat seperti gout akut atau arthritis rheumatoid. Namun, karena potensi efek sampingnya yang tinggi, seperti gangguan pencernaan dan sistem saraf pusat (misalnya pusing atau sakit kepala), penggunaannya biasanya terbatas pada kasus-kasus tertentu.

10) Piroksikam



Gambar 10.12: Rumus kimia Piroxicam

Sumber : Diolah Penulis

Piroksikam adalah NSAID dengan durasi kerja yang sangat panjang, sehingga cukup diminum sekali sehari. Obat ini umumnya digunakan untuk mengelola nyeri kronis akibat osteoarthritis atau rheumatoid arthritis. Namun, penggunaannya harus hati-hati karena memiliki risiko tinggi terhadap gangguan lambung dan ginjal.

Pengertian Analgesik Opioid

Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang digunakan untuk meredakan rasa nyeri sedang hingga berat. Obat ini bekerja mengikat reseptor opioid di otak, sumsum tulang belakang, dan bagian lain dari tubuh, sehingga mengurangi persepsi rasa sakit. Meskipun sangat efektif mengelola nyeri, analgesik opioid juga memiliki risiko efek samping dan potensi ketergantungan yang perlu diperhatikan.

Analgesik opioid adalah obat yang berasal dari tanaman opium atau dibuat secara sintesis untuk meniru efek senyawa alami tersebut.

Obat ini termasuk dalam kategori obat penghilang rasa sakit yang sangat kuat, sering digunakan dalam pengobatan nyeri akut akibat cedera, pascaoperasi, atau penyakit kronis seperti kanker.

Analgesik opioid digunakan untuk nyeri sedang hingga berat yang tidak dapat diatasi dengan analgesik non-opioid. Contohnya meliputi morfin, kodein, dan fentanil.

Cara Kerja Analgesik Opioid

Analgesik opioid bekerja dengan meniru senyawa alami yang disebut endorfin, yaitu zat yang diproduksi tubuh untuk mengurangi rasa sakit secara alami. Ketika opioid masuk ke tubuh, mereka berinteraksi dengan reseptor opioid, yang terdiri dari tiga jenis utama: mu, kappa, dan delta. Aktivasi reseptor-reseptor ini menghasilkan efek analgesik (penghilang rasa sakit) sekaligus memberikan sensasi euforia atau relaksasi pada beberapa individu.

Namun, meskipun efektif dalam mengatasi rasa sakit, analgesik opioid juga memiliki potensi risiko, termasuk toleransi (penurunan efektivitas setelah penggunaan jangka panjang), fisik, dan kecanduan. Oleh karena itu, penggunaannya harus diawasi secara ketat oleh tenaga medis.

Beberapa contoh umum analgesik opioid meliputi:

1. Morfina: Digunakan untuk nyeri berat, sering kali dalam pengaturan rumah sakit.
2. Kodeina: Biasanya digunakan untuk nyeri ringan hingga sedang.
3. Fentanil: Obat opioid sintesis yang sangat kuat, sering digunakan dalam anestesi atau untuk nyeri kronis yang sulit diobati.
4. Oksikodon dan Hidrokodon: Digunakan untuk nyeri kronis atau pascaoperasi.
5. Metadon : Selain digunakan sebagai analgesik, juga digunakan dalam terapi substitusi untuk ketergantungan opioid.

Jenis-jenis Analgesik Opioid

Analgesik opioid dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat kekuatannya:

1. Opioid Lemah

Contoh opioid lemah adalah kodein dan tramadol. Obat-obatan ini sering digunakan untuk mengatasi nyeri ringan hingga sedang dan biasanya dikombinasikan dengan analgesik lain seperti parasetamol untuk meningkatkan efektivitasnya.

2. Opioid Kuat

Contoh opioid kuat meliputi morfin, oksikodon, fentanyl, dan metadon. Obat-obatan ini digunakan untuk nyeri berat, seperti pada pasien kanker stadium lanjut atau setelah operasi besar. Karena potensi efek sampingnya yang lebih serius, penggunaannya memerlukan pengawasan ketat.

Tabel 10.3 : Potensi Kekuatan Analgesik Opioid

Opioid Analgesic	Potency (Po)*	Sedation	Nausea And Vomiting	Constipation	Respiratory Depression
Codeine	0.05	-	+	+	+
Dihydrocodeine	0.1	-	+	+	+
Tramadol	0.1	-	+++	+	+
Pethidine	0.1	+	+	+	+
Morphine	1.0	++	++	+++	++
Diamorphine	1.0	++	++	+++	+
Oxycodone	2	-	+	+	+
Phenazocine	5	+	+	+	+
Levorfanol	5	+	+	+	+
Hydromorphone	7.5	++	+	+	++
Buprenorphine	50	+++	+	+	+
Fentanyl	150	+	+	-	+

*) potensi dibandingkan dengan morphine

Analgesik opioid dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya:

1. Agonis Opioid

Agonis opioid adalah senyawa yang berikatan dengan reseptor opioid dan mengaktifkannya untuk menghasilkan efek farmakologis. Contoh agonis opioid meliputi morfin, fentanyl, dan oksikodon. Obat-obatan ini sangat efektif dalam mengurangi nyeri berat, seperti nyeri pascaoperasi, nyeri kanker, atau nyeri kronis yang tidak merespons terapi lain.

Keunggulan: Efek analgesik yang kuat.

Kekurangan: Potensi ketergantungan, toleransi, dan risiko depresi pernapasan pada dosis tinggi.

2. Antagonis Opioid

Antagonis opioid adalah senyawa yang berikatan dengan reseptor opioid namun tidak mengaktifkannya. Sebaliknya, mereka menghambat efek opioid lain yang mungkin ada dalam tubuh. Contoh antagonis opioid adalah nalokson dan naltrekson. Nalokson sering digunakan sebagai penawar overdosis opioid karena kemampuannya untuk secara cepat membalikkan depresi pernapasan yang disebabkan oleh opioid.

Keunggulan : Efektif dalam menangani overdosis opioid.

Kekurangan : Tidak memiliki efek analgesik dan dapat memicu gejala putus obat pada individu yang bergantung pada opioid.

3. Agonis-Antagonis Campuran

Beberapa obat memiliki sifat sebagai agonis parsial pada satu jenis reseptor dan antagonis pada jenis reseptor lainnya. Contohnya adalah buprenorfin, yang merupakan agonis parsial pada reseptor μ dan antagonis pada reseptor κ . Obat ini sering digunakan dalam terapi nyeri kronis atau dalam pengobatan ketergantungan opioid karena memiliki risiko lebih rendah terhadap depresi pernapasan dibandingkan agonis penuh seperti morfin.

Indikasi Penggunaan dan Efek Samping Analgesik Opioid

Analgesik opioid umumnya diresepkan untuk kondisi-kondisi berikut:

1. Nyeri akut pascaoperasi
2. Nyeri kronis akibat kanker
3. Nyeri akibat cedera berat
4. Nyeri pada pasien dengan penyakit terminal (perawatan paliatif)

Namun, mereka bukan pilihan utama untuk nyeri kronis non-kanker karena risiko ketergantungan dan efek samping jangka panjang.

Meskipun efektif dalam mengatasi nyeri, analgesik opioid dapat menyebabkan berbagai efek samping, seperti:

1. Mual dan muntah
2. Sembelit
3. Sedasi atau kantuk berlebihan
4. Kebingungan atau disorientasi
5. Depresi pernapasan (penurunan laju pernapasan yang berbahaya)

Efek samping ini bervariasi tergantung pada dosis, jenis obat, dan respons individu pasien terhadap obat tersebut.

Risiko Ketergantungan dan Penyalahgunaan

Salah satu perhatian dalam penggunaan analgesik opioid adalah risiko ketergantungan. Ketergantungan fisik terjadi ketika tubuh menjadi terbiasa dengan obat sehingga membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai efek yang sama. Jika penghentian obat dilakukan secara tiba-tiba, pasien dapat mengalami gejala putus obat (*withdrawal*).

Selain itu, penyalahgunaan opioid telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius di berbagai negara, termasuk di Indonesia. Oleh karena itu, penting bagi dokter untuk menilai risiko ketergantungan sebelum meresepkan obat ini dan memberikan edukasi kepada pasien tentang penggunaan yang aman.

Pengelolaan Penggunaan Opioid

Untuk meminimalkan risiko efek samping dan ketergantungan, analgesik opioid harus digunakan sesuai dengan panduan berikut:

1. Resep yang Tepat

Hanya digunakan untuk kondisi medis yang membutuhkan analgesik kuat.

2. Pemantauan Ketat

Pasien yang menggunakan opioid harus dipantau secara berkala untuk mengevaluasi efektivitas dan potensi efek samping.

3. Penghentian Bertahap

Jika penggunaan opioid tidak lagi diperlukan, penghentian harus dilakukan secara perlahan untuk menghindari gejala putus obat.

Analgesik opioid adalah obat yang sangat efektif dalam mengatasi nyeri sedang hingga berat, terutama dalam situasi tertentu seperti nyeri kanker atau pascaoperasi. Namun, penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati karena adanya risiko efek samping serius dan potensi ketergantungan. Kolaborasi antara dokter dan pasien sangat penting untuk memastikan bahwa manfaat analgesik opioid lebih besar daripada risikonya. Dengan pengawasan yang tepat, obat ini dapat menjadi alat yang sangat bermanfaat dalam manajemen nyeri.

Pengertian dan Klasifikasi Antiinflamasi

Antiinflamasi adalah istilah yang sering kita dengar, terutama dalam konteks kesehatan dan pengobatan. Secara sederhana, antiinflamasi merujuk pada segala sesuatu yang memiliki kemampuan untuk mengurangi atau mencegah peradangan (inflamasi) di dalam tubuh. Peradangan adalah respons alami tubuh terhadap infeksi, cedera, atau iritasi, namun jika tidak terkontrol, peradangan dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan kronis. Artikel ini akan membahas lebih lanjut apa itu antiinflamasi, bagaimana cara kerjanya, jenis-jenisnya, serta manfaatnya bagi kesehatan.

Peradangan adalah mekanisme pertahanan tubuh yang melibatkan sistem kekebalan untuk melawan penyebab kerusakan seperti bakteri, virus, atau trauma fisik. Tanda-tanda umum peradangan meliputi kemerahan, pembengkakan, nyeri, panas, dan kehilangan fungsi pada area yang terdampak.

Namun, tidak semua peradangan bersifat akut (jangka pendek). Dalam beberapa kasus, peradangan dapat menjadi kronis (jangka panjang) dan berkontribusi pada berbagai penyakit serius seperti artritis reumatoid, diabetes tipe 2, penyakit jantung, hingga kanker. Di sinilah peran antiinflamasi menjadi sangat penting.

Mekanisme Kerja Antiinflamasi

Antiinflamasi bekerja dengan menekan atau memodulasi respons imun tubuh yang berlebihan. Ketika tubuh mengalami peradangan, sejumlah senyawa kimia seperti prostaglandin dan sitokin dilepaskan oleh sistem kekebalan. Senyawa-senyawa ini bertanggung jawab atas gejala peradangan seperti nyeri dan pembengkakan.

Obat atau zat antiinflamasi bertindak dengan menghambat produksi senyawa-senyawa tersebut atau mengurangi aktivitas sel-sel imun yang terlibat dalam proses inflamasi. Dengan demikian, gejala peradangan dapat dikurangi, dan kerusakan jaringan lebih lanjut dapat dicegah.

Jenis-jenis Antiinflamasi

Obat-obatan antiinflamasi adalah pilihan utama dalam pengobatan berbagai kondisi medis yang melibatkan peradangan. Beberapa jenis obat antiinflamasi meliputi:

1. Obat Antiinflamasi Nonsteroid (NSAID): Contoh umum NSAID adalah ibuprofen, aspirin, dan naproxen. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim COX (cyclooxygenase) yang berperan dalam produksi prostaglandin.
2. Kortikosteroid : Obat ini, seperti prednison dan deksametason, sangat efektif untuk mengurangi inflamasi berat. Kortikosteroid bekerja dengan menekan aktivitas sistem kekebalan tubuh.
3. DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) : Obat ini digunakan untuk mengobati penyakit autoimun seperti artritis reumatoid dengan cara mengurangi inflamasi kronis.

Kortikosteroid

Kortikosteroid adalah kelompok obat yang digunakan untuk mengobati berbagai kondisi medis, terutama yang melibatkan peradangan dan gangguan sistem imun. Obat ini merupakan versi sintetis dari hormon steroid yang secara alami diproduksi oleh kelenjar adrenal di tubuh manusia. Kortikosteroid sering diresepkan untuk mengendalikan gejala, tetapi penggunaannya harus diawasi dengan ketat karena potensi efek sampingnya.

Obat ini berbeda dari steroid anabolik yang sering digunakan untuk meningkatkan massa otot. Kortikosteroid memiliki dua fungsi utama dalam tubuh, yaitu sebagai antiinflamasi dan immunosupresan. Contoh kortikosteroid yang umum digunakan dalam pengobatan adalah prednison, hidrokortison, deksametason, dan betametason.

1. Mekanisme Kerja Kortikosteroid

Kortikosteroid bekerja dengan cara menghambat respons imun tubuh yang berlebihan dan menekan produksi senyawa kimia yang menyebabkan peradangan, seperti prostaglandin dan sitokin. Obat ini memengaruhi berbagai jalur biologis dalam tubuh, termasuk:

a. Penghambatan Fosfolipase A2

Kortikosteroid menghambat enzim fosfolipase A2, yang berperan dalam memproduksi asam arakidonat. Asam arakidonat adalah prekursor dari prostaglandin dan leukotrien, dua senyawa yang memicu peradangan.

b. Penurunan Aktivitas Sel Imun

Kortikosteroid mengurangi aktivitas sel-sel imun seperti limfosit, makrofag, dan neutrofil. Hal ini membantu menekan reaksi inflamasi yang berlebihan.

c. Stabilisasi Membran Sel

Kortikosteroid membantu menstabilkan membran sel mast dan lisosom sehingga mencegah pelepasan mediator inflamasi.

2. Manfaat Kortikosteroid Antiinflamasi

Kortikosteroid digunakan untuk mengobati berbagai kondisi medis yang melibatkan peradangan, antara lain:

a. Penyakit Autoimun

Penyakit seperti lupus eritematosus sistemik, rheumatoid arthritis, dan penyakit Crohn sering kali melibatkan peradangan kronis akibat sistem imun yang menyerang jaringan tubuh sendiri. Kortikosteroid membantu mengurangi gejala dengan menekan respons imun.

b. Asma dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)

Dalam pengobatan asma dan PPOK, kortikosteroid digunakan untuk mengurangi inflamasi saluran napas sehingga mempermudah pernapasan.

c. Alergi Berat

Kortikosteroid sering digunakan untuk mengatasi reaksi alergi berat seperti angioedema atau anafilaksis jika antihistamin saja tidak cukup efektif.

d. Gangguan Kulit

Kortikosteroid topikal digunakan untuk mengobati berbagai gangguan kulit seperti dermatitis atopik, psoriasis, dan eksim.

e. Cedera atau Peradangan Akut

Dalam beberapa kasus, kortikosteroid dapat digunakan untuk mengurangi pembengkakan akibat cedera atau inflamasi akut seperti tendinitis atau bursitis.

3. Macam-macam Obat Kortikosteroid

Berikut adalah macam-macam obat kortikosteroid beserta penggunaannya.

a. Kortikosteroid Oral

Kortikosteroid oral adalah jenis obat yang diminum dalam bentuk tablet atau kapsul. Obat ini biasanya digunakan untuk kondisi yang memerlukan terapi sistemik, seperti penyakit autoimun atau peradangan kronis.

Contoh: Prednison, Metilprednisolon, Deksametason.

Penggunaan: Penyakit autoimun (seperti lupus dan *rheumatoid arthritis*), asma berat, penyakit Crohn, dan kolitis ulseratif.

Obat jenis ini bekerja di seluruh tubuh dan sering digunakan untuk kondisi serius. Namun, penggunaannya harus diawasi ketat oleh dokter karena risiko efek samping jangka panjang, seperti osteoporosis atau gangguan metabolisme.

b. Kortikosteroid Inhalasi

Jenis kortikosteroid ini digunakan dengan cara dihirup melalui alat inhaler atau nebulizer. Kortikosteroid inhalasi bekerja langsung di saluran pernapasan, sehingga efek samping sistemiknya lebih rendah dibandingkan dengan bentuk oral.

Contoh: Budesonid, Flutikason, Beclometason.

Penggunaan: Asma, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).

Kortikosteroid inhalasi sangat efektif untuk mengontrol peradangan pada saluran napas dan mencegah serangan asma. Namun, penggunaannya harus sesuai dosis yang dianjurkan untuk menghindari iritasi pada tenggorokan atau infeksi jamur di mulut.

c. Kortikosteroid Topikal

Kortikosteroid topikal tersedia dalam bentuk krim, salep, atau lotion yang dioleskan langsung pada kulit. Obat ini digunakan untuk mengobati peradangan lokal pada kulit.

Contoh : Hidrokortison, Betametason, Klobetasol.

Penggunaan : Dermatitis atopik (eksim), psoriasis, alergi kulit, dan ruam.

Kortikosteroid topikal memiliki tingkat potensi yang berbeda-beda, dari ringan hingga sangat kuat. Pemilihan jenisnya bergantung pada lokasi dan tingkat keparahan kondisi kulit yang dirawat. Penggunaan jangka panjang harus dihindari untuk mencegah penipisan kulit atau efek samping lainnya.

Tabel 10.3: Tingkatan Aktivitas Kortikosteroid pada Penggunaan Dermal

Nama Obat	Kadar (%)	Merek Dagang	Nama Obat	Kadar (%)	Merek Dagang
1. Aktivitas Lemah			3. Aktivitas kuat		
Hidrokortison asetat	1	Enkacort	Beklometason dipro.	0,025	Cleniderm
Metal prednisolon	2,5	Neo medrol	Betametason valerat	0,1	Celestroderm-V
			Betametason dipro.	0,05	Disprosone-OV
2. Aktivitas Sedang			Budesonida	0,025	Preferid
Desoksimetason	0,25	Esperson	Diflukortolon val.	0,1	Nerisona
Dexametason	0,04	Dexatopic	Fluklorolon asetonida	0,025	Topilar-N
Hidrokortison butirat	0,1	Locoid	Flutikason propional	0,05	Cutivate
Flukortolon pivalat	0,25	Ultralan	Halometason	0,05	Sicorten
Flumetason pivalat	0,02	Locacorten	Halsinonida	0,1	Halog
Fluosinolon asetonida	0,025	Synalar	Mometason furoat	0,1	Elocon
Flupredniden asetat	0,1	Decoderm	Prednikarbat	0,25	Dermatop
Klobetasol butirat	0,05	Emovate			

Triamsinolon asetonida	0,1	Kenacort-A	4. Aktiv. Sangat kuat		
			Klobetasol propionat	0,05	Dermovate
			Betametason diprop.	0,05	+propilenglikol

Sumber : Diolah Penulis

d. Kortikosteroid Injeksi

Kortikosteroid injeksi diberikan langsung ke dalam sendi, otot, atau vena untuk mengatasi peradangan yang parah atau lokal.

Contoh: Triamsinolon, Metilprednisolon asetat.

Penggunaan : Radang sendi (arthritis), tendinitis, bursitis, dan alergi berat.

Kortikosteroid injeksi sering digunakan untuk memberikan efek cepat pada peradangan lokal atau sistemik. Namun, frekuensi pemberian suntikan harus dibatasi karena risiko kerusakan jaringan di sekitar area suntikan.

e. Kortikosteroid Intranasal

Jenis kortikosteroid ini diberikan melalui semprotan hidung untuk mengobati peradangan di saluran hidung.

Contoh: Mometason, Flutikason propionat.

Penggunaan: Rhinitis alergi (hay fever), sinusitis kronis dengan polip hidung.

Kortikosteroid intranasal efektif dalam mengurangi gejala alergi seperti hidung tersumbat, bersin, dan gatal. Karena penggunaannya bersifat lokal, efek samping sistemiknya sangat minimal.

f. Kortikosteroid Mata

Kortikosteroid mata tersedia dalam bentuk tetes mata atau salep mata untuk mengobati peradangan pada mata.

Contoh : Deksametason tetes mata, Prednisolon asetat.

Penggunaan : Uveitis, konjungtivitis alergi berat, dan pascaoperasi mata.

Penggunaan kortikosteroid mata harus diawasi oleh dokter spesialis mata karena risiko efek samping seperti peningkatan tekanan intraokular yang dapat menyebabkan glaukoma.

g. Kortikosteroid Rektal

Kortikosteroid rektal tersedia dalam bentuk suppositoria, enema, atau busa rektal. Obat ini digunakan untuk kondisi peradangan di area rektum atau usus besar bagian bawah.

Contoh: Hidrokortison rektal.

Penggunaan : Kolitis ulseratif distal dan proktitis.

Kortikosteroid rektal bekerja langsung pada area yang terkena sehingga lebih efektif untuk kondisi lokal tanpa banyak efek samping sistemik.

4. Efek Samping Kortikosteroid

Meskipun efektif, penggunaan kortikosteroid harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat menimbulkan efek samping, terutama jika digunakan dalam jangka panjang. Beberapa efek samping yang mungkin terjadi meliputi:

- a. Peningkatan berat badan.
- b. Osteoporosis.
- c. Gangguan tidur.
- d. Tekanan darah tinggi.
- e. Diabetes.
- f. Penipisan kulit (untuk kortikosteroid topikal).
- g. Infeksi jamur (untuk kortikosteroid inhalasi).

Kortikosteroid adalah obat yang sangat bermanfaat untuk mengatasi berbagai kondisi medis yang melibatkan peradangan atau gangguan sistem imun. Namun, penggunaannya harus selalu diawasi oleh tenaga kesehatan untuk meminimalkan risiko efek samping.

Daftar Pustaka

- Allen K (2007). Dexamethasone: An All Purpose Agent?. Australian Anaesthesia Journal.
- Anwar J. 1999. Sekilas tentang Obat-obatan Anti Inflamasi Non Steroid (Non Steroidal anti Inflammatory Drugs) dan beberapa Jenis Obat Arthritis lainnya. MK. Nusantara Medan.
- Baumann, T. J. 2005. Pain Management. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. New York: The McGraw-Hill Companies, 1093.
- Departemen Farmakologi dan Tereupatik, 2007. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: FKUI.
- Goodman & Gilman's. 2008. Manual of Pharmacology and Therapeutics. United States: The McGraw-Hill Companies.
- Gutstein, H.B., dan Akil, D.H. 2008. Analgesik Opioid dalam buku Dasar Farmakologi dan Terapi, Goodman & Gilman, volume 1, edisi 10. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hardman JG, Limbird LE. 2014. Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi. 2nd ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Holdsworth, M. 2002. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug dalam buku Handbook of Clinical Drug Data edisi 10. Mc. Graw Hill Companies, Inc.
- Johan R (2015). Penggunaan Kortikosteroid Topikal yang Tepat. Jurnal Continuing Professional Development 42 (4).
- Katzung, GB (2012). Farmakologi dasar dan klinik; penerjemah dan editor: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Ed 10. Jakarta: Salemba Medika.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. 2011. Katzung Pharmacology. Seoul: Komoonsa (KMS).
- McClay, Helen. 2010. Pain Management in Palliative Care-Choice of Analgesia. Journal of The Malta College of Pharmacy Practice, Issue 16.

- O'Neil, C. K. 2008. Pain Management. Pharmacotherapy Principle & Practice. New York: The McGraw-Hill companies.
- Robert L. & Morrow, J.D. 2008. Senyawa Analgesik-Antipiretik dan Antiradang serta Obat-obat yang Digunakan dalam Penanganan Pirai dalam buku Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi vol. 1 edisi 10. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Tjay TH, Rahardja K. 2018. Obat-obat penting khasiat, penggunaan, dan efek-efek sampingnya. VII. Jakarta: PT Gramedia.
- Wells, B.G., DiPiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., and Posey, L.M. 2005. Pharmacotherapy a Physiology Approach, sixthth edition. New York: Mc. Graw Hill Medical Publishing Division.
- Wells, B.G., Dipiro, J.T., Schwinghammer, T.L., and Dipiro, C.V. 2009. Pharmacotherapy a Physiology Approach, seventh edition. New York: Mc. Graw Hill Medical Publishing Division.
- Wiffen, P., Mitchell, M., Snelling, M., and Stoner, N. 2007. Oxford Handbook of Clinical Pharmacy. USA: Oxford University Press.
- Wilmana PF, Gen S. 2016. Analgesik-antipiretik analgesik anti-inflamasi nonsteroid dan obat gangguan sendi lainnya. In: Setiabudy R, Nafrialdi, Instiaty, editors. Farmakologi Dan Terapi. 6th ed. Jakarta: Departemen Farmakologi & terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawaran.

PROFIL PENULIS



apt. Nasruhan Arifianto, M. Farm.Klin.

Penulis merupakan dosen di salah satu perguruan tinggi farmasi swasta di Ponorogo dan mengajar ilmu farmakologi dan farmasi klinik. Penulis menempuh pendidikan S1 Farmasi, Profesi Apoteker hingga S2 Farmasi Klinik di Universitas Airlangga Surabaya. Penulis merupakan seorang dosen yang mengajar di Program Studi D3 Farmasi AKAFARMA Sunan Giri Ponorogo dan juga pengusaha di bidang apotek dan untuk mewujudkan karir sebagai dosen professional sekaligus pengusaha, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang farmasi. Selain peneliti, penulis juga aktif menulis buku dengan harapan dapat memberikan kontribusi positif bagi bangsa dan negara yang sangat tercinta ini. selain aktif sebagai dosen dan pengusaha, saat ini penulis juga mengemban amanah sebagai Ketua Organisasi Profesi Apoteker (IAI) di Kabupaten Ponorogo.

Email Penulis: nasruhan@gmail.com



BAB 11

FARMAKOLOGI

ANTIBIOTIK

apt. Magi Melia Tangu Rame, S.Farm., M.Farm.
Universitas Citra Bangsa



Pendahuluan

Antibiotik berasal dari bahasa Yunani yaitu *anti* yang berarti melawan dan *bios* yang artinya hidup. Antibiotik merupakan senyawa kimia yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) maupun membunuh bakteri (bakterisidal) (Mujaddid et al., 2025).

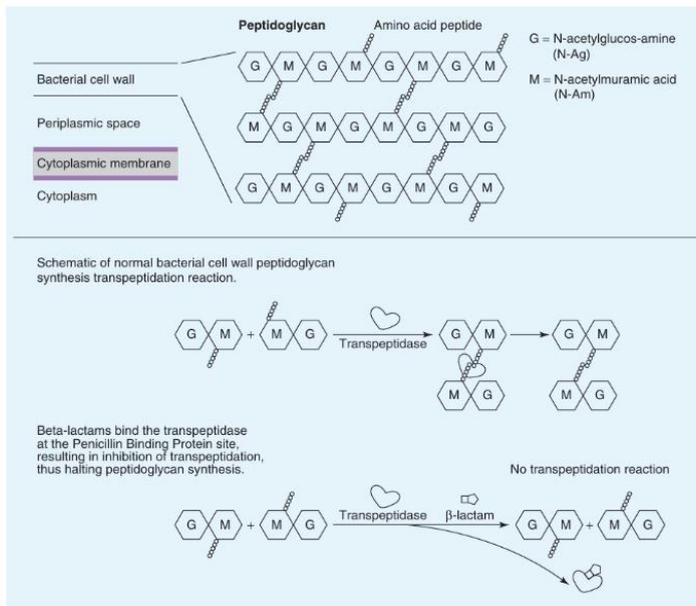
Pada prinsipnya, antibiotika harus bersifat toksik pada bakteri penyebab infeksi namun tidak toksik pada manusia. Untuk melindungi tubuh manusia dari bakteri patogen, maka berbagai senyawa antibiotik telah dikembangkan dengan menargetkan pada titik kerentanan bakteri, yaitu; antibiotik penghambat sintesis dinding sel bakteri, antibiotik penghambat sintesis protein bakteri, dan antibiotik yang menargetkan DNA atau menghambat replikasi DNA (Anggita et al., 2022) (Soesanto, 2024).

Antibiotik Penghambat Sintesis Dinding Sel

Struktur dinding sel bakteri menjadi target utama bagi senyawa antibiotik. Dinding sel bakteri berperan sebagai pelindung sel dari kemungkinan terjadinya pecah akibat perbedaan tekanan air di dalam dan di luar sel serta melindungi isi sel dari perubahan lingkungan di luar sel (Pratiwi, 2008). Dinding sel bakteri tersusun atas lapisan peptidoglikan yang juga dikenal sebagai murein, terdiri dari polimer pengulangan dari dua gula: N-asetilglukosamin (NAG) dan asam N-asetilmuramin (NAM) yang berselang-seling dalam rantai panjang (glikan). (Anggita et al., 2022). NAM dan NAG saling berikatan dalam ikatan β -1-4-glukosida dan membentuk ikatan silang dengan rantai tetrapeptida. Empat asam amino yang menyusun tetrapeptida yaitu L-alanin, D-alanin, asam D-glutamat, L-lisin atau asam diaminopimelat (Pratiwi, 2008).

Ikatan silang peptidoglikan dimediasi oleh enzim yang dikenal transpeptidase dan karboksipeptidase atau biasa disebut Penicilin Binding Protein (PBP) (Fadrian, 2023). Enzim tersebut dapat mengenali dua asam amino terminal dan rantai samping peptida D-alanil-D-alanin. Struktur kimia peptidoglikan pada bakteri gram positif dan bakteri negatif tidak berbeda jauh. Peptidoglikan pada bakteri gram positif cenderung lebih tebal dibandingkan dengan peptidoglikan pada bakteri gram negatif (Anggita et al., 2022).

Antibiotik beta-laktam merupakan golongan antibiotik penghambat dinding sel bakteri dan memiliki ciri khas yaitu memiliki cincin beta-laktam pada struktur kimianya. Antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat reaksi transpeptidasi, sehingga tidak terbentuk ikatan silang (*crosslink*) peptidoglikan. Hal ini disebabkan karena cincin beta-laktam diketahui menyerupai bagian D-alanil-D-alanin dari rantai samping peptida yang diikat oleh PBP, sehingga pada akhirnya yang diikat oleh PBP adalah cincin beta-laktam. Dengan demikian, pembentukan lapisan peptidoglikan menjadi terganggu dan menyebabkan sel bakteri menjadi lisis. Antibiotik ini bersifat bakterisidal (Katzung, 2023). Modifikasi struktur dasar telah berhasil mengembangkan beberapa senyawa antibakteri yang bermanfaat, masing-masing dengan spektrum aktivitas dan sifat farmakokinetiknya sendiri. Senyawa tersebut meliputi penisilin, sefalosporin dan karbapenem dan monobaktam (Hauser, 2018).

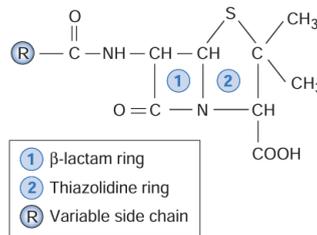


Gambar 11.1 : Skema dinding sel bakteri dan sintesis peptidoglikan melalui transpeptidase. Beta-laktam bekerja dengan mengikat enzim transpeptidase (PBP) yang mengakibatkan penghambatan transpeptidasi sehingga menghentikan sintesis peptidoglikan

Sumber : Katzung, 2023

1. Penisilin

Struktur penicillin terdiri dari cincin Tiazolidin yang melekat pada cincin beta-laktam yang dimodifikasi oleh rantai samping "R". Rantai samping telah banyak dimodifikasi untuk menghasilkan turunan penicillin dengan sifat farmakologis dan spektrum aktivitas antibakteri yang berbeda (Hauser, 2018). Turunan penisilin diantaranya yaitu Penisilin G, Penisilin V, Oxacillin, Dicloxacillin, Nafcillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin (Katzung, 2018).



Gambar 11.2 : Struktur Penicillin

Sumber : Hauser, 2018

Resistensi penicillin dapat terjadi oleh karena bakteri patogen dapat memproduksi enzim beta-laktamase yang dapat memecah cincin inti beta-laktam, sehingga antibiotik tidak dapat lagi mengikat PBP (Harrison and Denisse, 2008).

2. Sefalosporin

Sefalosporin merupakan golongan antibiotik beta-laktam yang digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Antibiotik ini diperoleh dari jamur *Acremonium* yang juga dikenal sebagai *cephalosporium*. Antibiotik ini secara luas dapat digunakan berbagai infeksi berat seperti infeksi saluran pernapasan (ISPA), infeksi kulit, dan infeksi saluran kemih (ISK) (Shahbaz, 2017).

Seperti halnya penisilin, sefalosporin dapat mengikat dan menghambat enzim PBP sehingga mencegah sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri. Golongan Sefalosporin dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu generasi I, II, III, IV, V.

Tabel 11.1 : Generasi Sefalosporin

Generasi	Nama Obat	Aktivitas Antibakteri
I	Cefadroxil, cefazolin, cefalexin, cefalotin, cefapirin, cefradin	Bakteri gram positif (<i>pneumococci, streptococci, staphylococci</i>), <i>Proteus mirabilis, Escherichia coli</i> , dan <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
II	Cefaclor, cefamandol, cefonisid, cefuroxim, cefprozil, loracarbef, ceforanid, cefoxitin, cefmetazole, cefotetan	Bakteri gram positif, <i>Proteus, Escherichia coli, Klebsiella</i> spesies, <i>Enterobacter, Serratia</i> , beberapa bakteri anaerob dan <i>Haemophilus influenzae</i> .
III	Cefoperazon, cefotaxim, ceftazidim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefixim, cefpodoxim proxetil, cefditoren pivoxil, ceftibuten, moxalactam	Bakteri gram negatif (<i>Serratia, Pseudomonas, Enterobacter, H.Influenza, Neisseria</i>).
IV	Cefepime	Bakteri gram negatif (<i>Serratia, Pseudomonas, Enterobacter, H.Influenza, Neisseria</i>), bakteri gram positif (<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae</i>).
V	Ceftarolin	Bakteri gram positif (<i>Streptococcus, S.aureus [MSSA dan MRSA]</i>), bakteri gram negatif (<i>E.coli, Klebsiella, H.Influenzae</i>).

Sumber : Baron and Christoph, 2018

3. Karbapenem

Kelompok antibiotik ini memiliki spektrum aktivitas yang lebih luas daripada sebagian besar antibiotik golongan beta-laktam lainnya. Antibiotik ini aktif terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Antibiotik karbapenem dianggap sebagai lini pertama pengobatan untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang paling resisten seperti: *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae, (Klebsiella pneumonia, Escherichia coli, Enterobacter spp., Serratia spp., Proteus spp.)*, *Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae*,

Haemophilus influenzae, *Shigella* spp. dan *Mycobacterium tuberculosis* (Aurilio et al., 2022).

Imipenem adalah karbapenem pertama yang disetujui untuk penggunaan klinis, terapi obat ini harus digunakan dalam kombinasi dengan cilastatin karena imipenem dihidrolisis di ginjal manusia oleh enzim dehidropeptidase menjadi metabolit nefrotoksik. Tetapi cilastatin, penghambat dehidropeptidase, mencegah pembentukan metabolit nefrotoksin tersebut (Wanger, 2017).

4. Monobaktam

Monobaktam adalah obat dengan satu cincin β -laktam monosiklik. Aztreonam adalah antibiotik monobaktam sintetis yang diberikan secara parenteral, yang secara khusus aktif terhadap basil gram negatif aerobik yang resisten terhadap banyak beta-laktamase (Katzung, 2018).

Antibiotik Penghambat Sintesis Protein

Untuk mempertahankan kehidupannya, bakteri perlu melakukan sintesis berbagai protein. Sintesis protein terjadi di dalam sel ribosom dengan bantuan mRNA dan tRNA pada saat proses translasi. Ribosom sendiri terdiri dari 2 bagian yaitu subunit besar atau subunit 50S dan subunit kecil 30S. Antibiotik penghambat sintesis protein akan bekerja dengan cara berikatan dengan subunit 50S atau subunit 30S. Pengikatan ini dapat menyebabkan terbentuknya protein yang abnormal dan/atau nonfungsional (Katzung, 2018).

Antibiotik yang bekerja pada pengikatan ribosom subunit 50S diantaranya Oxazolidon, Streptogramin, Kloramfenikol, Makrolida, Linkosamida. Sedangkan yang berikatan pada subunit 30S yaitu Aminoglikosida dan tetrasiklin.

1. Aminoglikosida

Kelompok aminoglikosida diantaranya yaitu streptomycin, kanamycin, amikacin, gentamicin, tobramycin, sisomicin, netilmicin. Obat-obatan ini seringkali digunakan secara kombinasi bersama golongan beta-laktam pada infeksi yang serius (Katzung, 2018).

Aminoglikosida merupakan salah satu antibiotik berspektrum luas, dengan mekanisme utama yaitu pengikatan pada subunit ribosom 30S melalui ikatan hidrogen dan interaksi ionik (Kong et al., 2020). Aminoglikosida diketahui sebagai molekul muatan positif yang dapat berdifusi masuk ke dalam sitoplasma melalui membran luar bakteri gram negatif dengan menggunakan energi. Masuknya aminoglikosida ke dalam ruang sitoplasma dapat dihambat oleh Ca^{2+} dan Mg^{2+} , hiperosmolaritas, penurunan pH, dan aerobiasis. Hal ini juga menjadi alasan mengapa aktivitas aminoglikosida menurun pada lingkungan asam atau anaerob. Saat masuk ke dalam sel, selanjutnya aminoglikosida bekerja dengan cara mengikat pada situs A (aminoasil) pada rRNA 16S yang merupakan komponen subunit 30S ribosom (Block and Dana, 2023), sehingga terjadi kesalahan pembacaan kode pada mRNA oleh tRNA dan menyebabkan terbentuknya protein nonfungsional atau abnormal (Goodman and Gilman's, 2017).

2. Tetrasiklin

Tetrasiklin memiliki struktur kimia 4 cincin yang memungkinkan untuk dapat berikatan dengan subunit 30S ribosom dan mencegah terjadinya sintesis protein.

Tetrasiklin bersifat bakteriostatik dan merupakan antibiotik berspektrum luas, terutama sangat aktif terhadap bakteri riketsia, klamidia dan mikoplasma. Tetrasiklin dapat memasuki mikroorganisme, sebagian melalui difusi pasif dan sebagiannya lagi melalui transpor aktif yang membutuhkan energi. Saat berada di dalam sel, tetrasiklin akan mengikat secara reversibel di subunit 30S ribosom bakteri dan mencegah terjadinya ikatan pada aminoasil tRNA ke situs akseptor pada kompleks mRNA ribosom. Hal ini menyebabkan terhambatnya penambahan asam amino ke peptida yang sedang tumbuh (Goodman and Gilman's, 2017).

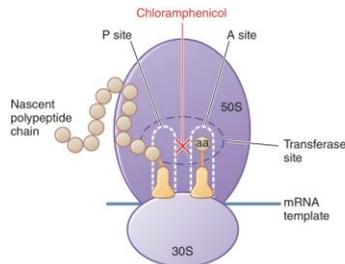
3. Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan antibiotik berspektrum luas yang telah lama digunakan sejak tahun 1949. Obat ini diisolasi pertama kali dari organisme *Streptomyces venezuelae*. Kloramfenikol memiliki

cincin paranitrobenzena yang terikat pada gugus propanediol dengan rantai samping diklorasetamida (Bennett et al., 2015).

Obat ini dapat menembus sel bakteri melalui difusi terfasilitasi (Goodman dan Gilman, 2017). Kloramfenikol menghambat sintesis protein dengan mengikat secara reversibel ke rongga peptidil transferase dari subunit 50S ribosom bakteri. Hal ini mencegah terjadinya pengikatan pada aminoasil-tRNA ribosom dan menghentikan sintesis rantai polipeptida (Bennett et al., 2015).

Kloramfenikol bersifat bakteriostatik terhadap sebagian spesies, meskipun dapat bersifat bakterisida terhadap *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, dan *S. pneumoniae*. Kloramfenikol aktif terhadap enterococci, termasuk *E. faecium* yang resisten terhadap banyak obat. Kloramfenikol aktif terhadap *Mycoplasma*, *Chlamydia*, dan *Rickettsia*. Antibiotik ini dapat bersifat bakterisid jika konsentrasi ditingkatkan (Goodman and Gilman's, 2017).



Gambar 11.3 : Mekanisme aksi Kloramfenikol

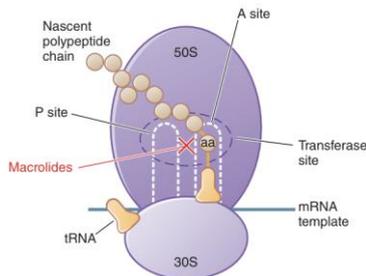
Sumber : Goodman and Gilman's, 2017

4. Makrolida

Struktur kimia makrolida yaitu cincin lakton makrosiklik (biasanya mengandung 14 atau 16 atom), tempat gula-gula deoksi melekat. Makrolida merupakan golongan obat yang digunakan untuk mengobati berbagai infeksi bakteri. Obat-obatan yang termasuk dalam golongan ini yaitu eritromisin, yang terdiri dari dua gugus gula yang melekat ke sebuah cincin lakton 14 atom, Eritromisin diperoleh dari *Streptomyces erythreus* pada tahun 1952. Selain itu ada juga Klaritromisin dan Azitromisin yang merupakan turunan

semi sintetik eritromisin (Katzung, 2023). Obat-obatan ini secara umum digunakan untuk mengobati infeksi seperti pneumonia, sinusitis, faringitis, dan tonsilitis. Selain itu, makrolida juga umum digunakan untuk mengobati infeksi menular seksual seperti infeksi gonokokus dan klamidia (Patel et al., 2023).

Makrolida bekerja dengan cara menghambat Langkah translokasi sehingga rantai peptide yang baru terbentuk yang sedang berada di situs A (Aminoasil) gagal untuk berpindah ke situs P (Peptidil), sebagai gantinya makrolida dapat mengikat dan menyebabkan perubahan konformasi dan menghentikan sintesis protein. Makrolida secara tidak langsung mengganggu transpeptidase dan translokasi (Goodman and Gilman's, 2017).



Gambar 11.4 : Mekanisme aksi Makrolida

Sumber : Goodman and Gilman's, 2017

5. Linkosamid

Obat-obatan yang termasuk dalam kelompok ini yaitu Klindamisin dan Linkomisin. Klindamisin telah menggantikan linkomisin dalam praktik klinis dan terutama digunakan untuk mengobati infeksi bakteri gram positif dan beberapa infeksi parasit.

Klindamisin berikatan pada subunit 50S ribosom dan mencegah pengikatan asam amino oleh tRNA (Goodman and Gilman's, 2017) (Anggita et al., 2022).

6. Oksazolidinon

Linezolid merupakan antibiotik sintetis yang termasuk dalam antimikroba baru yaitu golongan Oksazolidinon. Obat ini ditemukan pada tahun 1996 tetapi baru disetujui untuk penggunaan klinis pada tahun 2000.

Obat ini aktif terhadap bakteri gram positif termasuk *staphylococcus*, *streptococcus*, *enterococcus*. Obat ini terutama bersifat bakteriostatik, tetapi bakterisidal terhadap streptokokus. Obat ini juga aktif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Katzung, 2023).

Linezolid bekerja dengan mengikat 23S rRNA dari subunit ribosom 50S, dekat pusat peptidyltransferase (PTC) dari calon ribosom, sebelum pembentukan kompleks inisiasi 70S. Setelah mengikat subunit, antibiotik ini akan menghambat kemampuan subunit ribosom 50S untuk mengikat subunit 30S, yang akan mencegah pembentukan kompleks inisiasi 70S (terdiri dari subunit 50S dan 30S, dan fMet-tRNA dan mRNA), menghalangi tahap awal sintesis protein. Mekanisme kerja obat ini unik karena tidak seperti antibiotik lain yang menghambat bagian pemanjangan sintesis protein (Chong Gan et al., 2023).

Antibiotik Penghambat Sintesis DNA

Asam nukleat merupakan senyawa polimer yang berfungsi menyimpan dan mentransmisikan segala informasi genetik di dalam sel. Terdapat dua jenis asam nukleat di dalam sel yaitu DNA dan RNA. DNA bertanggung jawab untuk menyimpan informasi genetik yang kemudian diwariskan ke generasi berikutnya. DNA di copy menjadi RNA pada proses transkripsi, selanjutnya RNA akan diubah menjadi protein pada proses translasi (Anggita et al., 2022).

Dalam perlawanan antara bakteri dengan respon imun manusia, keunggulan jumlah menjadi hal yang sangat penting. Bakteri dapat bertahan melawan sistem imun manusia dengan terus memperbanyak diri melalui pembelahan, dalam arti tertentu, mereka terus memperkuat diri melalui replikasi (Hauser, 2018).

Beberapa antibiotik bekerja dengan cara menghambat replikasi DNA sehingga perkembang biakan bakteri dapat dihambat. Antibiotik dengan target kerja pada penghambatan sintesis DNA atau replikasi DNA diantaranya Golongan Sulfa, Kuinolon, Metronidazol.

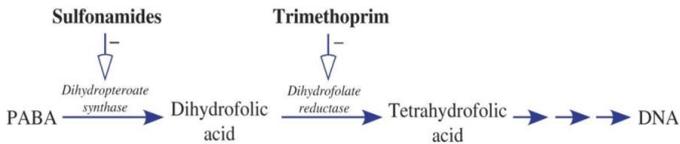
1. Sulfonamid

Obat golongan ini telah muncul sejak awal abad ke-20, bahkan obat ini sudah ada sebelum penisilin. Sulfonamid adalah analog struktural dari PABA yang merupakan prekursor untuk asam

hidrofolat. PABA maupun analog PABA berperan dalam menghambat secara kompetitif enzim dihidropteroat sintase, yang diperlukan untuk mensintesis tetrahidrofolat (THF), bentuk aktif dari asam folat yang merupakan kofaktor penting untuk jalur metabolisme dalam menghasilkan Deoksিনukleotida (DNA) (Hauser, 2018).

Trimetoprim adalah salah satu antibiotik yang sering dikombinasikan dengan golongan sulfonamid. Obat ini tidak termasuk dalam golongan sulfa namun bekerja pada jalur umum yang sama dengan golongan sulfonamid. Trimetoprim merupakan analog struktural dihidrofolat sehingga dapat menghambat enzim dihidrofolat asam reduktase (DHFR) yang diperlukan untuk sintesis asam folat. Penghambatan sintesis asam folat dapat menyebabkan gangguan pada sintesis DNA, dengan demikian terjadi penghambatan pertumbuhan bakteri (Baron and Christoph, 2018).

Trimetoprim dan sulfametoksazol adalah kombinasi dua antimikroba yang memiliki aktivitas kuat ketika digunakan secara bersama. Selama 30 tahun terakhir, trimetoprim-sulfametoksazol telah digunakan untuk mengobati berbagai infeksi (Hauser, 2018).



Gambar 11.5 : Penghambatan sintesis tetrahidrofolat oleh trimetoprim-sulfametoksazol

Sumber : Baron and Christoph, 2018

2. Kuinolon

Obat golongan ini bekerja dengan menghambat dua enzim topoisomerase, yaitu Topoisomerase II (DNA gyrase) dan Topoisomerase IV. Kedua enzim ini berperan dalam mengatur superkoil selama sintesis DNA. Penghambatan pada DNA gyrase mencegah terjadinya relaksasi superkoil positif DNA yang

diperlukan untuk transkripsi dan relaksasi. Penghambatan pada topoisomerase IV dapat mengganggu perpisahan replikasi baru kromosom setelah proses replikasi (Baron and Christoph, 2018).

Obat-obatan yang termasuk dalam golongan kuinolon diantaranya yaitu ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin dan Ofloxacin.

3. Metronidazol

Metronidazole masuk ke dalam sel bakteri melalui difusi pasif. Metronidazole menghambat sintesis protein melalui interaksi dengan DNA, yang menyebabkan hilangnya struktur heliks DNA dan putusya untai DNA. Dengan demikian, dapat menyebabkan kematian sel pada organisme yang rentan (weir and Jacquelin, 2023).

Metronidazole merupakan agen antimikroba yang sangat aktif terhadap bakteri anaerob seperti spesies *Clostridium* dan *Bacteroides*. Selain itu juga aktif terhadap protozoa seperti *Giardia*, *Entamoeba*, *Trichomonas*, dan *Gardnerella vaginalis*. Obat ini dapat dikombinasikan dengan golongan penghambat pompa proton, bismuth dan amoxicilin (atau tetrasiklin) untuk terapi pengobatan pada infeksi *H.pylori* (Baron and Christoph, 2018).

Daftar Pustaka

- Anggita Dwi., Siti, Nuraisyah., Edward, Wiriansya. (2022). Mekanisme Kerja Antibiotik. *UMI Medical Journal*, 7(1), 46-58.
- Aurilio, Caterina., Pasquale, Sansone., Manlio, Barbarisi., Vincenzo, Pota., Luca, Giaccari., Francesco Coppolino., Alfonso, Barbarisi., Maria, Passavanti., Maria, Pace. (2022). Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance. *Antibiotics*, 11(421), 2-8.
- Baron, Suzanne., Christoph, Lee. (2018). *Pharmacology Flashcards* (4th ed.). Mc Graw Hill Education.
- Bennett, Jhon., Raphael, Dolin., Martin, Blaser. (2015). *Principles and Practice of Infectious Diseases* (8th ed.). Saunders.
- Block, Megan., Dana, Blanchard. (2025). *Aminoglycosides*. StatPearls Publishing LLC.
- Brunton, L., Randa, H., Bjorn, CK. (2018). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw Hill Education.
- Gan, Wei., Hien, Ng, Yun, Ngeow. (2023). Mechanisms of Linezolid Resistance in Mycobacteria. *Pharmaceuticals*, 16(784), 1-11.
- Harrison, Christopher., Denise, Bratcher. (2008). Cephalosporins: A review. *Pediatrics in Review*, 29(8), 264-273.
- Hauser, Alan R. (2018). *Antibiotic Basics For Clinicians* (2nd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Katzung, Bertram G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology* (14th ed.). McGraw Hill Education.
- Mujaddid, Jamilul., Faizul, Bayani., Ida, Wahyuni., Depi, Yuliana., Dwi, Ningrum., Denih, Permana. (2022). *Antibiotik Penisilin (Beta-Laktam)*. Yayasan Hamjah Diha.
- Patel, Parth., Muhammad, Hashmi. (2025). *Macrolides*. StatPearls Publishing LLC.
- Pratiwi, Sylvia. (2008). *Mikrobiologi Farmasi*. Jakarta: Erlangga.

- Shabaz, Kiran. (2017). Cephalosporin: pharmacology and chemistry. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*, 4(6), 234-238.
- Soesanto, Sheila. (2024). Antibiotik penghambat sintesis dinding sel mikroba. *Departemen biologi oral subdivisi farmakologi fakultas kedokteran gigi*. Universitas Trisakti.
- Wanger, Audrey., Violeta, Chavez., Richard, Huang., Amer, Wahed., Jeffrey, Actor., Amitava, Dasgupta. (2017). *Microbiology and Molecular Diagnosis in Pathology: A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice*. Elsevier

PROFIL PENULIS



**apt. Magi Melia Tangu Rame, S.Farm.,
M.Farm.**

Penulis lahir pada tanggal 13 Mei 1993 di Kota Kupang. Penulis berhasil menyelesaikan Pendidikan Sarjana pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi di Surakarta pada tahun 2014. Penulis kemudian melanjutkan studi profesi apoteker sekaligus Magister Farmasi pada Universitas Setia Budi Surakarta dan berhasil menyelesaikannya pada tahun 2016. Saat ini penulis bekerja sebagai apoteker penanggung jawab di Klinik Mirabelle dan sebagai dosen pada Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Citra Bangsa di Kota Kupang dan pernah terlibat dalam kepengurusan Ikatan Apoteker Indonesia Nusa Tenggara Timur. Penulis memiliki kepakaran di bidang Farmakologi Bahan Alam, dan untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti di bidang kepakarannya tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilakukan didanai oleh internal perguruan tinggi dan juga Kemenristek DIKTI. Selain sebagai peneliti, penulis juga aktif melakukan Pengabdian Kepada Masyarakat dan menulis buku dengan harapan dapat memberikan kontribusi positif bagi bangsa dan negara yang sangat tercinta ini.

Email Penulis: magimelia93@gmail.com



BAB 12

FARMAKOLOGI

PEDIATRI DAN

GERIATRIK

apt. Muhammad Ary Aprian Noor, S.Far., M.M.
Puskesmas Pekapuran Raya



Pendahuluan

Pediatri adalah kelompok anak berusia nol bulan sampai delapan belas tahun. Umumnya kondisi fungsi beberapa organ tubuh bayi dan anak belum sempurna dibandingkan orang dewasa. Geriatrik adalah kelompok lanjut usia (lansia) berusia lebih dari enam puluh tahun. Umumnya kondisi penurunan fungsi organ dan beberapa penyakit penyerta yang memerlukan pelayanan kesehatan terpadu yang sesuai dengan standar, aman, bermutu, dan terjangkau. Data Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2024, sebanyak 10,82% penduduk Indonesia adalah anak-anak dan 12,00 % penduduk Indonesia adalah lansia.

Usia pasien dalam farmakologi yang memerlukan perhatian khusus yaitu kelompok pediatri dan geriatrik. Hal ini bertujuan mengoptimalkan dosis pada anak dan lansia, untuk memberikan rekomendasi dosis pada anak sehingga harus memahami hubungan dosis dengan respons, dan konsentrasi dengan efek, untuk menghindari risiko kelebihan dosis (keracunan) maupun dosis yang kurang.

Kriteria pasien yang perlu pemantauan terapi obat (PTO) yaitu kelompok pediatri dan geriatrik sebagai upaya mewujudkan terapi obat yang efektif dengan cara memaksimalkan efek obat yang diharapkan serta mengurangi efek samping obat yang tidak diharapkan, sehingga tenaga kefarmasian meliputi apoteker, apoteker spesialis dan tenaga vokasi farmasi (TVF) perlu memahami farmakologi pediatri dan geriatrik.

Farmakologi Pediatri

Farmakologi pediatri adalah ilmu yang mempelajari tentang obat pada kelompok bayi, anak sampai usia delapan belas tahun, terkait farmakokinetika dan farmakodinamika.

1. Farmakokinetika Pediatri

Farmakokinetika pediatri adalah proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat pada bayi dan anak-anak. Kelompok anak dianggap rentan mengalami kesalahan dalam pelayanan, sehingga pelayanan kefarmasian dengan dosis yang akurat, rute pemberian, dan formulasi obat yang optimal sangat penting untuk pengobatan yang aman dan efektif.

Farmakokinetika berhubungan dengan ukuran pertumbuhan, termasuk usia, berat badan atau luas permukaan tubuh (BSA), penyakit kritis pada anak (ginjal, hati, jantung) dan perbedaan genetik anak (Barker et al., 2018).

a. Absorpsi Obat pada Pediatri

Obat yang dikonsumsi oleh anak melalui oral (mulut) maka harus mengalami proses absorpsi (penyerapan) terlebih dahulu di usus halus untuk masuk ke aliran darah (sirkulasi sistemik). Laju penyerapan obat akan mempengaruhi onset (mula kerja obat atau kecepatan timbulnya aksi obat). Tingkat penyerapan obat mempengaruhi jumlah dosis efektif.

Variasi dalam penyerapan obat dari saluran cerna, tempat suntikan intramuskular, dan kulit penting pada pasien anak, terutama pada bayi prematur dan bayi baru lahir lainnya (DiPiro et al., 2008)

Penyerapan obat dipengaruhi oleh perbedaan derajat keasaman (pH) lambung dan waktu pengosongan lambung. Bayi berusia kurang dari 2 tahun mengalami sekresi asam lambung rendah (netral) sehingga obat yang memerlukan asam lambung untuk penyerapan dapat memiliki bioavailabilitas atau ketersediaan hayati yang berbeda dengan orang dewasa. Obat yang bersifat asam lemah seperti fenitoin (Albani M, 1983), fenobarbital (Jalling, 1975) berdampak pada bioavailabilitas yang berkurang, obat tidak efektif atau memerlukan dosis yang jauh lebih tinggi dari biasanya agar konsentrasi serum terapeutik dapat tercapai. Obat yang bersifat basa lemah seperti penisilin (Huang, 1953), ampicilin (Silverio J, 1973) berdampak pada bioavailabilitas yang bertambah.

Bayi mengalami waktu pengosongan lambung lambat atau tertunda, sehingga konsentrasi obat puncak menjadi lambat, sehingga penyerapan obat lebih lambat (Heimann, 1980). Contoh obat digoksin dan fenobarbital (Kearns et al., 2003).

Bayi prematur dan anak mengalami aktivitas enzim CYP3A4 di usus yang belum matang. Midazolam dimetabolisme secara ekstensif oleh CYP3A4 di hati dan usus. Pada anak-anak dengan aktivitas CYP3A4 intestinal yang rendah (akibat perkembangan

belum matang), metabolisme obat selama penyerapan di usus berkurang, sehingga lebih banyak dosis oral yang masuk ke sirkulasi sistemik, sehingga bioavailabilitas obat midazolam bertambah (de Wildt et al., 2002).

Bayi mengalami aktivitas enzim GST (*glutathione S-transferase*) di usus yang belum matang, sehingga bioavailabilitas obat busulfan berkurang (Gibbs et al., 1999) berisiko kegagalan terapi pada regimen kemoterapi dan perlu monitoring kadar plasma secara teliti.

Bayi mengalami mekanisme penyerapan obat di usus halus yang bergantung pada transporter kapasitas terbatas, sehingga bioavailabilitas obat gabapentin mengalami penurunan (Haig et al., 2001).

Bayi terkadang memuntahkan obat akibat tingginya frekuensi refluks gastroesofageal sehingga rute pemberian obat melalui *oral* (mulut) bayi perlu dipertimbangkan untuk kondisi tertentu. Rute pemberian obat melalui rektal (anus) dapat menjadi pilihan jika rute oral tidak memungkinkan.

Bayi mempunyai ketebalan kulit masih kurang dibandingkan dewasa sehingga rute pemberian obat topikal yang seharusnya berefek lokal dapat menyebabkan penyerapan sistemik yang tidak diinginkan, sehingga sabun dan bubuk heksaklorofen (Tyralla et al., 1977), salep mengandung asam salisilat, dan obat gosok mengandung alkohol (McFadden S, 1969) pemakaian lebih hati-hati pada bayi, jika perlu digunakan hanya sedikit saja atau dioleskan tipis.

Obat topikal gel yang mengandung dosis standar teofilin bermanfaat untuk mengendalikan apnea pada bayi prematur dengan usia kehamilan kurang dari 30 minggu (Evans et al., 1985)

Bayi mempunyai hidrasi kulit yang baik sehingga bioavailabilitas obat steroid menjadi bertambah (Furue and Terao, 2003).

Anak mempunyai massa otot yang sedikit dibandingkan dewasa sehingga rute pemberian obat suntik *intra muscular* (i.m) menjadi tidak disukai karena rasa nyeri, hanya digunakan

dalam keadaan penting. Fenobarbital diserap cepat (Boreus, 1978). Diazepam penyerapannya tertunda (Morselli, 1978).

b. Distribusi Obat pada Pediatri

Bayi berusia kurang dari 1 tahun memiliki persentase total air tubuh dan cairan ekstraseluler yang lebih tinggi daripada anak-anak yang lebih tua dan orang dewasa, sehingga volume distribusi (Vd) obat yang bersifat hidrofilik menjadi lebih besar (McLeod, 1992). Contoh obat antibiotik golongan aminoglikosida seperti streptomisin, gentamisin (Haughey et al., 1980), digoksin (Besunder, 1988).

Bayi baru lahir (terutama bayi prematur) mempunyai lemak tubuh yang sedikit sehingga volume distribusi obat yang bersifat lipofilik menjadi kecil. Contoh obat diazepam (Morselli, 1976).

Bayi usia kurang dari 1 bulan memiliki afinitas pengikatan protein albumin yang rendah sehingga obat yang sangat terikat protein seperti fenitoin (Painter et al., 1978), fenobarbital (Pitlick and Painter, 1978) memiliki fraksi bebas yang lebih tinggi sehingga meningkatkan efek obat. Penurunan afinitas pengikatan protein sehingga meningkatkan volume distribusi obat.

Secara umum, volume distribusi obat lebih besar pada bayi baru lahir dan secara bertahap mendekati nilai dewasa pada usia 1 tahun. Konsentrasi protein plasma yang rendah dan komposisi air tubuh yang lebih tinggi dapat mengubah distribusi obat.

c. Metabolisme Obat pada Pediatri

Metabolisme di hati untuk mengubah sifat obat menjadi lebih mudah larut dalam air sehingga mudah diekskresikan melalui ginjal.

Bayi baru lahir memiliki aktivitas enzim hati fase I sitokrom P450 yang belum sempurna, proses metabolisme belum matang (akan sempurna di usia 1 bulan), sehingga kliren hati menurun untuk obat Kafein (Lambert et al., 1986); (Carrier and Pons,

1988) Teofilin (Edwards and Zarowitz, 1992) kapasitas metabolisme obat berkurang sehingga dosis harus dikurangi untuk mencegah risiko toksisitas obat.

Bayi memiliki aktivitas enzim hati fase II UDP-glucuronosyltransferase (UGT) belum sempurna sehingga kliren hati menurun untuk obat morfin (Choonara et al., 1989); (Cha and Duffy, 1992) kapasitas metabolisme obat berkurang sehingga dosis harus dikurangi untuk mencegah risiko toksisitas obat.

d. Ekskresi Obat pada Pediatri

Organ ginjal berperan dalam ekskresi obat. Bayi baru lahir memiliki ginjal belum sempurna secara fungsional berkenaan dengan fungsi filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus,

Obat golongan aminoglikosida (Kuhn et al., 1986) dieliminasi dengan filtrasi glomerulus, terjadi penurunan kliren ginjal sehingga dosis obat harus dikurangi. Bayi usia 6 bulan mengalami pematangan fungsi filtrasi glomerulus.

Obat digoksin (Halkin and Radomsky, 1978) dieliminasi dengan sekresi tubulus, terjadi penurunan kliren ginjal sehingga dosis obat harus dikurangi atau menambah jarak waktu pemberian obat. Bayi usia 1 tahun mengalami pematangan fungsi sekresi tubulus.

2. Farmakodinamika Pediatri

Perubahan farmakodinamik kurang dipelajari pada populasi anak-anak, dan respons terhadap konsentrasi obat tertentu mungkin sangat berbeda dari respons pada populasi orang dewasa. Dosis obat pada bayi, dan anak-anak perlu modifikasi. Kadar obat mungkin ada fluktuasi yang jauh lebih besar dalam konsentrasi serum karena waktu paruh obat yang lebih pendek pada anak-anak dibandingkan pada orang dewasa (Anderson et al., 2002).

Faktor-faktor yang terkait dengan kemanjuran dan toksisitas obat juga harus dipertimbangkan dalam merencanakan farmakoterapi anak. Efek samping obat-obatan tertentu paling umum terjadi pada periode bayi baru lahir, sedangkan efek toksik

lainnya mungkin terus menjadi penting selama bertahun-tahun di masa kanak-kanak. Toksisitas kloramfenikol meningkat pada bayi baru lahir karena metabolisme yang belum matang dan bioavailabilitas yang meningkat (DiPiro et al., 2008).

Farmakologi Geriatrik

Farmakologi geriatrik adalah ilmu yang mempelajari tentang obat pada kelompok usia lebih dari enam puluh tahun atau lanjut usia, terkait farmakokinetika dan farmakodinamika. Penuaan menyebabkan penurunan fungsi organ pada kelompok usia geriatrik. Kondisi penyakit yang menyertai lansia juga mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat.

Perubahan fisiologi yang berkaitan dengan usia dapat memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik sejumlah obat. Masalah terkait obat pada lansia merupakan masalah umum dan menyebabkan morbiditas yang cukup tinggi. (DiPiro et al., 2008).

Pasien lansia memerlukan *caregiver* (pengasuh atau pendamping) dari pihak keluarga seperti anak kandung, pasangan, cucu maupun orang lain yang bersedia untuk membantu mengatur jadwal kontrol ke rumah sakit, mengantarkan ke dokter untuk pemeriksaan rutin terutama penyakit kronis, pembelian obat di apotek serta memantau kepatuhan minum obat, serta mencari solusi untuk biaya pengobatan, kesulitan fisik dalam membuka wadah obat, kesulitan menelan tablet besar maupun mengunyah obat, membaca label petunjuk minum obat pada kertas etiket, dan adanya perasaan lebih peka secara perasaan maupun gangguan kognitif dapat menyebabkan masalah kepatuhan berobat pada lansia. Tenaga kefarmasian dengan memahami farmakologi geriatrik dapat berkontribusi untuk mencegah masalah yang berhubungan dengan obat seperti kepatuhan minum obat pada lansia dengan penyakit kronis.

1. Farmakokinetika Geriatrik

Farmakokinetika geriatrik adalah proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat pada pasien lansia.

a. Absorpsi Obat pada Geriatrik

Lansia mengalami penurunan sekresi lambung, keasaman, pengosongan lambung, gerak peristaltik, luas permukaan penyerapan, dan aliran darah splanknik (Tregaskis, 1990); (Iber and Murphy, 1994) sehingga terjadi perubahan tingkat atau laju penyerapan obat yang diberikan secara oral. Contoh digoksin laju penyerapan obat menjadi melambat pada lansia (Durnas, 1990).

Pemakaian obat melalui oral mayoritas diabsorpsi secara difusi pasif. Kondisi fisiologis lanjut usia tidak berpengaruh pada bioavailabilitas obat. Absorpsi obat dengan transpor aktif seperti obat yang mengandung kalsium, bioavailabilitasnya berkurang (Iber FL, Murphy PA, 1994) disebabkan penuaan sel dan penurunan fungsi transporter aktif di usus.

Obat dengan rasio ekstraksi yang tinggi mungkin memiliki peningkatan bioavailabilitas pada pasien lanjut usia dibandingkan dengan pasien muda, karena efek first-pass yang menurun akibat berkurangnya aliran darah hati. Penurunan metabolisme lintas pertama sehingga ketersediaan hayati obat opioid dan metoklopramid meningkat, saran dosis awal yang rendah daripada dewasa muda (G. R. Wilkinson, 1997). Penurunan metabolisme lintas pertama terjadi juga pada obat morfin (Iber FL, Murphy PA, 1994), labetalol, propranolol, lidocaine, dan verapamil (Durnas, 1990).

Lansia memiliki kulit yang lebih kering dengan kadar lipid yang lebih rendah, yang diperkirakan kurang permeabel terhadap senyawa hidrofilik. Meskipun belum dipelajari secara meyakinkan maupun baik, penyerapan obat perkutan tampaknya menurun (Roskos, 1992).

b. Distribusi Obat pada Geriatrik

Lansia mengalami total air tubuh dan massa tubuh menurun, sementara lemak tubuh meningkat sebanding dengan berat badan total (Novak, 1972) sehingga mengubah Vd (Morgan DJ, 1994). Obat yang sangat larut dalam lemak seperti, benzodiazepin kerja panjang, lidokain dapat memiliki Vd yang meningkat dan efek yang berkepanjangan jika klirens obat tetap

konstan. Sebaliknya, obat yang larut dalam air seperti gentamisin mungkin memiliki V_d yang menurun, dan setidaknya kadar serum meningkat sementara, yang menyebabkan kemungkinan toksisitas jika dosis awal tidak dihitung dengan teliti (Tregaskis BF, 1990).

Lansia mengalami kadar albumin serum (protein plasma) yang menurun menyebabkan peningkatan persentase obat bebas yang tersedia untuk efek farmakologis obat bersifat asam seperti salisilat, fenitoin, warfarin (Tregaskis BF, 1990), naproxen dan tolbutamid (Grandison MK, 2000).

Lansia mengalami peningkatan afinitas obat terhadap Alfa 1 Acid Glycoprotein/ AAG (protein plasma), terutama lansia dengan kondisi penyakit radang, trauma, luka bakar dan kanker sehingga menurunkan fraksi bebas obat bersifat basa seperti lidokain, propranolol, dan meperidin (Tregaskis BF, 1990), quinidine, dan imipramine (Grandison MK, 2000).

c. Metabolisme Obat pada Geriatrik

Organ utama yang berfungsi untuk metabolisme obat adalah hati, termasuk reaksi fase I oksidasi dan fase II konjugasi (Herrlinger C, 2001). Lansia mengalami penurunan volume hati (Sotaniemi et al., 1997) sehingga metabolisme obat fase I yaitu, oksidasi pada orang lanjut usia, terutama pria, memiliki eliminasi yang lebih lama, penurunan klirens obat dan peningkatan waktu paruh disposisi terminal ($t_{1/2}$) untuk obat seperti diazepam, piroksikam, teofilin, dan kuinidin.

Faktor lingkungan seperti kebiasaan merokok, genetika (Tregaskis BF, 1990), pola makan dan interaksi obat-obat dapat memengaruhi metabolisme hati secara signifikan pada orang tua (Siersbaek-Nielsen, 1971).

Lansia mengalami penurunan aliran darah hati tersebut dapat membatasi efek first-pass obat dengan rasio ekstraksi tinggi dan secara nyata mengurangi klirens sistemiknya (Woodhouse KW, 1990) sehingga menurunkan metabolisme obat seperti imipramine, lidocaine, morfin, dan propranolol (Siersbaek-Nielsen, 1971).

d. Ekskresi Obat pada Geriatrik

Ekskresi ginjal merupakan rute utama eliminasi untuk banyak obat. Lansia mengalami penurunan fungsi Filtrasi glomerulus, sekresi tubulus, dan aliran darah ginjal. Klirens kreatinin menurun sekitar 1% per tahun setelah usia 40 (Lindeman, 1992)

Obat-obatan yang ekskresinya terutama melalui ginjal, penurunan klirens ginjal dan tubuh total terkait usia, obat amantadine, aminoglikosida, atenolol, kaptopril, simetidin, digoksin, litium, dan vankomisin (Cockcroft DW, 1976).

2. Farmakodinamika Geriatrik

Perubahan efek obat pada pasien geriatrik disebabkan oleh perubahan jumlah reseptor, perubahan afinitas reseptor, perubahan postreseptor, dan gangguan mekanisme homeostatis terkait usia. Contoh: respon midazolam menjadi lebih tinggi pada lansia dibandingkan dewasa (Berg et al., 2017), perubahan respon analgetik pada obat opioid, antikoagulan seperti warfarin dan heparin, serta trombolitik menjadi meningkat. Perubahan respon obat , β -agonis/antagonis menjadi menurun (Hammerlein A, Derendorf H, 1998); (Klotz, 1998); (Guay D, Artz MB, Hanlon JT, 2003).

Peningkatan risiko munculnya efek samping obat jenis ansiolitik, hipnotik, atau antipsikotik kerja lama menyebabkan peningkatan risiko jatuh pada lansia (Tregaskis BF, 1990); (Campbell, 1991). Obat hipertensi jenis penghambat saluran kalsium dan penghambat ACE menyebabkan risiko hipotensi postural (Hammerlein A, Derendorf H, 1998) sehingga dosis beberapa obat untuk pasien geriatrik lebih rendah.

Daftar Pustaka

- Albani M, W.I. (1983) 'Oral phenytoin in infancy: dose requirement, absorption, and elimination', *Pediatr Pharmacol (New York)*, 3(3-4), pp. 229-236.
- Anderson, P.O., Knoben, J.E. and Troutman, W.G. (2002) *Clinical Drug Data handbook, Health (San Francisco)*.
- Barker, C.I.S. et al. (2018) 'Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research', *Archives of disease in childhood*, 103(7), pp. 695-702. Available at: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314506>.
- Berg, A.K., Myrvik, M.J. and Van Ess, P.J. (2017) 'Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of USL261, midazolam nasal spray: Randomized study in healthy geriatric and non-geriatric adults', *Epilepsy and Behavior*, 71, pp. 51-59. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.023>.
- Besunder (1988) 'Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (part I).', *Clin Pharmacokinet*, 14, pp. 189-216.
- Boreus (1978) 'Plasma concentrations of phenobarbital in mother and child after combined prenatal and postnatal administration for prophylaxis of hyperbilirubinemia.', *J Pediatr*, 93, p. 695.
- Campbell, A. (1991) 'Drug treatment as a cause of falls in old age. A review of the offending agents', *Drugs Aging*, 1, pp. 289-302.
- Carrier O, Pons G, R.E. (1988) 'Maturation of caffeine metabolic pathways in infancy.', *Clin Pharmacol Ther.*, 44(2), pp. 145-151.
- Cha PCW, Duffy BJ, W.J. (1992) 'Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates.', *Clin Pharmacol Ther*, 51, pp. 334- 342.
- Choonara IA, McKay P, Hain R, R.A. (1989) 'Morphine metabolism in children.', *Br J Clin Pharmacol.*, 28(5), pp. 599-604.
- Cockcroft DW, G.M. (1976) 'Prediction of creatinine clearance from

- serum creatinine.', *Nephron*, 16, pp. 31–41.
- de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC (2002) 'Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants.', *Br J Clin Pharmacol.*, 53(4), pp. 390–392.
- DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., Posey, L.M. (2008) *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. Sixth Edit. UK: MCGRAW-HILL Medical Publishing Division.
- Durnas (1990) 'Hepatic drug metabolism and aging.', *Clin Pharmacokinet*, 19, pp. 359–89.
- Edwards DJ, Zarowitz BJ, S.R. (1992) 'Theophylline. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied Pharmacokinetics*, 3d ed. Vancouver, WA', *Applied Therapeutics*, pp. 1–47.
- Evans NJ, Rutter N, Hadgraft J, et al. (1985) 'Percutaneous administration of theophylline in preterm infant.', *J Pediatr*, 107, pp. 307–311.
- Furue M, Terao H, R.W. (2003) 'Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis.', *Br J Dermatol.*, 148(1), pp. 128–133.
- G. R. Wilkinson (1997) 'The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 27, n, pp. 129–159.
- Gibbs JP, Liacouras CA, B.R. and JT., S. (1999) 'Up-regulation of glutathione S-transferase activity in enterocytes of young children.', *Drug Metab Dispos.*, 27(12), pp. 1466–1469.
- Grandison MK, B.F. (2000) 'Age-related changes in protein binding of drugs: Implications for therapy.', *Clin Pharmacokinet*, 38:271–90.
- Guay D, Artz MB, Hanlon JT, S.K. (2003) *The pharmacology of aging*. In: Tallis R, Fillit H, eds. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine*, 6th ed. London, Churchill-Livingstone.
- Haig GM, Bockbrader HN, W.D. (2001) 'Single-dose gabapentin pharmacokinetics and safety in healthy infants and children.', *J Clin*

- Pharmacol.*, 41(5), pp. 507–514.
- Halkin H, Radomsky M, M.P. (1978) 'Steady state serum concentrations and renal clearance of digoxin in neonates, infants and children.', *Eur J Clin Pharmacol.*, 13(2), pp. 113–117.
- Hammerlein A, Derendorf H, L.D. (1998) 'Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: Clinical implications.', *Clin Pharmacokinet*, 35, pp. 49–64.
- Haughey DB, Hilligoss DM, Grassi A, et al. (1980) 'Two-compartment gentamicin pharmacokinetics in premature neonates: A comparison to adults with decreased glomerular filtration rates.', *J Pediatr*, 96, pp. 325–330.
- Heimann (1980) 'Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age.', *Eur J Clin Pharmacol.*, 18(1), pp. 43–50.
- Herrlinger C, K.U. (2001) 'Drug metabolism and drug interactions in the elderly.', *Best Prac Res Clin Gastroenterol*, 15, pp. 897–918.
- Huang NN, H.R. (1953) 'Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral preparations of penicillin to infants and children of various age groups.', *J Pediatr*, 42, pp. 657–668.
- Iber FL, Murphy PA, C.E. (1994) 'Age-related changes in the gastrointestinal system: Effects on drug therapy.', *Drugs Aging*, 5, pp. 34–48.
- Jalling (1975) 'Plasma concentrations of phenobarbital in the treatment of seizures in newborns.', *Acta Paediatr Scand*, 64, pp. 514–524.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. (2003) 'Drug therapy: Developmental pharmacology—Drug disposition, action, and therapy in infants and children.', *N Engl J Med*, 349, pp. 1157–1167.
- Klotz (1998) 'Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man.', *Int J Clin Pharmacol Ther*, 36, pp. 581–585.

- Kuhn R, Nahata MC, Powell DA, et al. (1986) 'Netilmicin pharmacokinetics in newborn infants.', *Eur J Clin Pharmacol*, 29, pp. 635–637.
- Lambert GH, Schoeller DA, Kotake AN, et al. (1986) 'The effect of age, gender, and sexual maturation on the caffeine breath test.', *Dev Pharmacol Ther*, 9, pp. 375–388.
- Lindeman (1992) 'Changes in renal function with aging. Implications for treatment.', *Drugs Aging*, 2:423–31.
- McFadden S, H.J. (1969) 'Coma produced by topical application of isopropanol.', *Pediatrics*, 43, pp. 622–623.
- McLeod HL, E.W. (1992) 'Pediatric pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring.', *Pediatr Rev*, 13:413–21.
- Morgan DJ, B.K. (1994) 'Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy.', *Clin Pharmacokinet*, 26, pp. 292–307.
- Morselli (1976) 'Clinical pharmacokinetics in neonates. 1976;1(2):81-98.', *Clin Pharmacokinet*, 1(2), pp. 81–98.
- Morselli (1978) 'Serum levels and pharmacokinetics of anticonvulsants in the management of seizure disorders. In: Merkin B, ed. *Clinical Pharmacology*.' *Chicago, Year Book*, p. 89.
- Novak (1972) 'Novak LP. Aging, total body potassium, fat-free mass, and cell mass in males and females between ages 18 and 85 years.', *J Gerontol*, 27:438–43.
- Painter MJ, Pippenger C, MacDonald H, et al. (1978) 'Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures.', *J Pediatr*, 92, pp. 315–319.
- Pitlick W, Painter M, P.C. (1978) 'Phenobarbital pharmacokinetics in neonates.', *Clin Pharmacol Ther*, 23, pp. 346–350.
- Roskos KV, M.H. (1992) 'Percutaneous absorption and age. Implications for therapy.', *Drugs Aging*, 2, pp. 432–49.
- Siersbaek-Nielsen (1971) 'Rapid evaluation of creatinine clearance.'

Lancet, 1:1133-4.

Silverio J, P.J. (1973) 'Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral administration.', *Pediatrics*, 51, pp. 578-580.

Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, P.M. (1997) 'Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans.', *Clin Pharmacol Ther*, 61, pp. 331-339.

Tregaskis BF, S.I. (1990) 'Pharmacokinetics in old age.', *Br Med Bull*, 46, pp. 9-21.

Tyrala FF, Hillman LS, Hillman RE, et al. (1977) 'Clinical pharmacology of hexachlorophene in newborn infants.', *J Pediatr*, 91, pp. 481-486.

Woodhouse KW, J.O. (1990) 'Hepatic drug metabolism and ageing.', *Br Med Bull*, 46, pp. 22-35.

PROFIL PENULIS



**apt. Muhammad Ary Aprian Noor,
S.Far., M.M.**

Minat penulis terhadap ilmu farmasi dimulai pada tahun 1999 silam. Hal tersebut membuat penulis memilih untuk masuk ke Sekolah Menengah Farmasi di SMF ISFI Banjarmasin dan berhasil lulus pada tahun 2001. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan ke Perguruan Tinggi dan berhasil menyelesaikan studi S1 di program studi Farmasi Universitas Ahmad Dahlan pada tahun 2005, selanjutnya pendidikan Profesi Apoteker Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, S2 Manajemen Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari Banjarmasin. Saat ini penulis menjalani pendidikan program Doktor Ilmu Manajemen di Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin dan penulis adalah Apoteker Madya dengan tugas tambahan sebagai Kepala Puskesmas di Puskesmas Pekapuran Raya Kota Banjarmasin.

Penulis aktif menulis buku dengan harapan dapat memberikan kontribusi positif bagi bangsa dan negara. Beberapa penelitian telah dilakukan, salah satunya penelitian terkait inovasi pelayanan publik bidang kesehatan. Inovasi yang dikembangkan adalah pelayanan obat dengan Kotak Peningkat Minum Obat TB (KOPI TB). Atas dedikasinya pada tahun 2019 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia memberikan penghargaan sebagai 30 makalah terbaik. Tahun 2020 Kementerian Pendayagunaan Aparatur Negara dan Reformasi Birokrasi Republik Indonesia memberikan penghargaan sebagai Top 99 Inovasi Pelayanan Publik.

Email Penulis: aryapriannoor@gmail.com



BAB 13

FARMAKOGENOMIK

apt. Sri Wahyuningsih, M. Farm.
STIKes Ibnu Sina Ajibarang



Pendahuluan

Dalam dunia medis, perbedaan respons individu terhadap pengobatan telah lama menjadi tantangan utama dalam praktik klinis. Beberapa pasien mendapatkan manfaat optimal dari suatu terapi, sementara yang lain mengalami efek samping yang serius atau tidak mendapatkan efek terapi yang diharapkan. Variabilitas ini tidak hanya disebabkan oleh faktor lingkungan dan gaya hidup tetapi juga oleh faktor genetik yang mendasari cara tubuh memproses dan merespons obat (Relling & Evans, 2015).

Selama bertahun-tahun, pendekatan terapi medis didasarkan pada prinsip "*one size fits all*", di mana obat dan dosis yang sama diberikan kepada sekelompok pasien dengan kondisi serupa tanpa mempertimbangkan faktor genetik individu. Namun, seiring dengan kemajuan dalam ilmu genetika dan bioteknologi, muncul pemahaman baru bahwa setiap individu memiliki profil genetik unik yang dapat memengaruhi respons mereka terhadap obat-obatan. Hal ini mendorong berkembangnya bidang ilmu farmakogenomik, yang bertujuan untuk mempersonalisasi terapi berdasarkan informasi genetik individu guna meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi risiko efek samping yang tidak diinginkan (Collins & Varmus, 2015).

Farmakogenomik berperan penting dalam transisi menuju kedokteran presisi (*precision medicine*), yang berfokus pada penyesuaian terapi bagi setiap individu berdasarkan karakteristik biologis mereka. Dengan memahami bagaimana gen seseorang memengaruhi metabolisme dan kerja obat, dokter dapat memberikan terapi yang lebih aman dan efektif, sehingga mengurangi kebutuhan pendekatan "*trial and error*" dalam pemilihan obat (Phillips et al., 2021).

Sebagai contoh dalam pengobatan kanker, pasien dengan mutase EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) lebih responsif terhadap terapi target menggunakan obat seperti Gefitinib atau Erlotinib dibandingkan dengan pasien tanpa mutase tersebut (Lynch et al., 2004). Demikian pula, pasien dengan polimorfisme pada CYP2C19 memiliki respons yang berbeda terhadap Clopidogrel, yang menyebabkan perbedaan efektivitas dalam pengobatan penyakit kardiovaskular (Mega et al., 2009).

Dalam bab ini, akan dibahas konsep dasar farmakogenomik, perkembangannya dalam dunia medis, serta bagaimana ilmu ini dapat diterapkan dalam praktik klinis. Selain itu, tantangan dan prospek farmakogenomik dalam sistem pelayanan kesehatan modern juga akan dibahas guna memberikan gambaran yang lebih luas tentang pentingnya bidang ini dalam meningkatkan kualitas pengobatan pada masa depan.

Definisi Farmakogenomik

Farmakogenomik adalah cabang ilmu yang mempelajari hubungan antara variasi genetik individu dengan respons terhadap obat-obatan. Ilmu ini bertujuan untuk memahami bagaimana perbedaan dalam DNA seseorang dapat memengaruhi efektivitas, metabolisme, dan potensi efek samping suatu obat (Relling & Evans, 2015).

Menurut U.S. Food and Drug Administration (FDA), farmakogenomik digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang kemungkinan besar akan merespons positif terhadap suatu terapi, pasien yang berisiko mengalami efek samping, serta pasien yang membutuhkan dosis khusus untuk mencapai efek terapeutik yang optimal (FDA, 2020).

Farmakogenomik berbeda dengan farmakogenetika, meskipun keduanya sering digunakan secara bergantian. Farmakogenetika berfokus pada studi tentang efek satu atau beberapa gen terhadap metabolisme obat, sementara farmakogenomik mencakup analisis lebih luas yang melibatkan seluruh genom dalam menentukan respons terhadap obat (Weinshilboum & Wang, 2004).

Sejarah dan Perkembangan Farmakogenomik

1. Awal Mula Konsep Farmakogenetika

Konsep awal farmakogenetika muncul pada tahun 1950-an ketika para ilmuwan mulai menyadari bahwa perbedaan respons obat dapat dikaitkan dengan faktor genetik. Istilah farmakogenetika pertama kali diperkenalkan oleh Friedrich Vogel pada tahun 1959, yang menyatakan bahwa perbedaan genetik dapat memengaruhi metabolisme dan efek obat pada individu (Vogel, 1959).

Beberapa penelitian awal yang memperkuat konsep ini meliputi :

a. Efek Suksinilkolin Pada Anestesi

Pada tahun 1957, ditemukan bahwa beberapa pasien mengalami kelumpuhan otot yang berkepanjangan setelah diberikan Suksinilkolin akibat defisiensi enzim Butyrylcholinesterase (Kalow & Gunn, 1957).

b. Metabolisme Isoniazid Dalam Pengobatan Tuberculosis

Studi menunjukkan bahwa beberapa pasien mengalami toksisitas akibat perbedaan aktivitas enzim N-acetyltransferase 2 (NAT2), yang menyebabkan variasi dalam metabolisme Isoniazid (Evans et al., 1960).

Penemuan ini membuka wawasan bahwa perbedaan genetik individu dapat berdampak besar terhadap metabolisme dan respons obat, sehingga mendorong penelitian lebih lanjut dalam bidang farmakogenetika.

2. Perkembangan Farmakogenomik Modern

Kemajuan dalam bidang bioteknologi dan genetika di akhir abad ke-20 dan awal abad ke-21 mempercepat perkembangan farmakogenomik. Beberapa tonggak penting dalam sejarahnya meliputi :

a. Pemahaman tentang Enzim CYP450

Pada tahun 1980-an, penelitian mulai mengungkap bahwa enzim Cytochrome P450 (CYP450) memainkan peran kunci dalam metabolisme berbagai obat. Variasi genetik pada enzim seperti CYP2D6, CYP2C19, dan CYP3A4 ditemukan dapat menyebabkan perbedaan dalam efektivitas dan toksisitas obat (Ingelman-Sundberg, 2005).

Sebagai contoh, individu dengan polimorfisme pada CYP2D6 dapat dikategorikan menjadi :

- 1) Metabolizer Ultra-Cepat (Obat dipecah lebih cepat dari normal)
- 2) Metabolizer normal
- 3) Metabolizer lambat (obat tidak terpecah dengan efisien, meningkatkan risiko efek samping)

Variasi ini menjelaskan mengapa beberapa pasien tidak merespons obat dengan cara yang sama dan mengapa dosis yang disarankan harus disesuaikan dengan profil genetik individu.

b. Proyek Genom Manusia (*Human Genome Project*)/HGP

Pada tahun 2003, selesainya Proyek Genom Manusia memungkinkan identifikasi variasi genetik yang berkontribusi terhadap perbedaan respons obat. HGP mengungkapkan lebih dari 3 miliar pasangan basa DNA dan memberikan peta genetik yang dapat digunakan dalam penelitian farmakogenomik (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004).

Hasil dari proyek ini membantu para ilmuwan mengidentifikasi berbagai polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) yang berkaitan dengan farmakokinetik dan farmakodinamik obat tertentu (Collins & McKusick, 2001).

c. Precision Medicine Initiative (2015)

Pada tahun 2015, pemerintah Amerika Serikat meluncurkan *Precision Medicine Initiative* (PMI) yang bertujuan untuk menerapkan farmakogenomik dalam praktik klinis guna meningkatkan efektivitas pengobatan dengan pendekatan yang lebih personal (Collins & Varmus, 2015).

d. Penerapan Farmakogenomik dalam Klinik

Saat ini, farmakogenomik mulai digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit, termasuk :

- a) Onkologi : Pasien kanker yang mutase pada EGFR lebih responsif terhadap terapi target seperti Gefitinib atau Erlotinib (Lynch et al., 2004).
- b) Kardiologi : Polimorfisme pada CYP2C19 memengaruhi efektivitas Clopidogrel, obat antiplatelet yang digunakan untuk mencegah serangan jantung dan stroke (Mega et al., 2009).
- c) Psikiatri : Variasi genetik pada SLC6A4 dapat memengaruhi respons pasien terhadap SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) dalam pengobatan depresi (Serretti et al., 2007).

Dengan makin berkembangnya teknologi sekuensing DNA dan bioinformatika, farmakogenomik diharapkan akan menjadi bagian integral dalam praktik medis untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi risiko efek samping.

Dasar-Dasar Genetik dalam Farmakologi

1. Struktur dan Fungsi DNA

Informasi genetik dikodekan dalam Asam Deoksinukleat (DNA), yang merupakan materi genetik utama dalam sel manusia. DNA tersusun dari empat jenis Nukleotida : Adenine (A), Thymine (T), Cytosine (C), dan Guanine (G). Nukleotida ini berpasangan secara spesifik melalui ikatan hidrogen, dengan A berpasangan dengan T, dan C berpasangan dengan G, membentuk struktur Double Helix (Watson & Crick, 1953).

Setiap urutan DNA dalam genom manusia mengandung gen, yang merupakan cetak biru bagi sintesis protein. Protein ini dapat berupa enzim yang berperan dalam metabolisme obat, seperti enzim Cytochrome P450 (CYP), yang bertanggung jawab atas metabolisme berbagai obat dalam tubuh (Nelson et al., 1996).

2. Polimorfisme Genetik

Variasi genetik anatarindividu dapat memengaruhi cara tubuh memproses dan merespons obat. Salah satu bentuk variasi genetik yang paling umum adalah Polimorfisme Nukleotida Tunggal (*Single Strain Polymorphism*, SNP), yaitu perubahan satu basa DNA pada posisi tertentu dalam genom. SNP dapat berdampak pada :

- a. Farmakokinetik : Memengaruhi metabolisme, distribusi, dan ekskresi obat.
- b. Farmakodinamik : Memengaruhi interaksi obat dengan target biologisnya.

Sebagai contoh, SNP pada gen CYP2C19 dapat mengubah efektivitas obat Clopidogrel, yang digunakan dalam pencegahan stroke dan serangan jantung. Individu dengan varian *Loss of Function* dari CYP2C19 memiliki metabolisme yang lebih lambat, sehingga tidak dapat mengaktifkan Clopidogrel secara optimal, yang berakibat pada peningkatan risiko thrombosis (Mega et al., 2009).

Contoh lain adalah SNP pada gen TPMT (Thiopurine Methyltransferase), yang berpengaruh terhadap metabolisme obat immunosupresan seperti Azathioprine dan 6-Mercaptopurine. Pasien dengan aktivitas TPMT yang rendah berisiko mengalami toksisitas akibat akumulasi metabolit aktif dalam tubuh (Relling et al., 1999).

3. Teknologi Analisis Genetik

Kemajuan teknologi telah memungkinkan identifikasi variasi genetik yang relevan dalam farmakogenomik. Beberapa metode utama yang digunakan meliputi :

a. *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

PCR adalah teknik yang digunakan untuk memperbanyak segmen DNA secara eksponensial, sehingga memungkinkan deteksi mutase genetik dengan presisi tinggi. PCR sering digunakan dalam uji farmakogenetik untuk mengidentifikasi varian SNP yang memengaruhi metabolisme obat (Mullis & Faloona, 1987).

b. *Microarray* DNA

Teknologi *Microarray* DNA memungkinkan analisis simultan terhadap ribuan varian genetik dalam satu uji. Dengan teknik ini, para ilmuwan dapat mengidentifikasi variasi SNP yang berkaitan dengan respons obat secara efisien (Syvanen, 2005).

c. *Next-Generation Sequencing* (NGS)

NGS adalah teknik sekuensing DNA canggih yang memungkinkan identifikasi seluruh genom dalam waktu singkat. Teknologi ini memainkan peran penting dalam medis presisi, memungkinkan dokter untuk menyesuaikan terapi obat berdasarkan profil genetik pasien (Mardis, 2008).

Mekanisme Farmakogenomik

Farmakogenomik berperan dalam rangka menentukan bagaimana perbedaan genetik individu dapat memengaruhi respons terhadap obat. Pemahaman terhadap mekanisme ini memungkinkan perkembangan terapi yang lebih personal, dimana dosis dan pilihan obat dapat disesuaikan dengan profil genetik pasien. Mekanisme farmakogenomik dapat dibagi menjadi 2 kategori utama :

1. Farmakokinetika dalam Farmakogenomik

Bagaimana tubuh merespons obat, termasuk absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Farmakokinetika mengacu pada perjalanan obat dalam tubuh, yang melibatkan empat proses utama, yaitu :

- a. Absorpsi – Bagaimana obat masuk ke dalam aliran darah.
- b. Distribusi – Bagaimana obat tersebar ke berbagai jaringan dan organ.
- c. Metabolisme – Bagaimana obat diubah oleh enzim dalam tubuh.
- d. Ekskresi – Bagaimana obat dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal atau hati.

Variasi genetik dalam enzim metabolisme obat dapat menyebabkan individu memiliki metabolisme yang cepat, normal, lambat, atau sangat lambat, yang pada akhirnya memengaruhi efektivitas dan keamanan obat.

a. Polimorfisme CYP2D6 dan Respons terhadap Opioid

CYP2D6 adalah enzim dalam keluarga Cytochrome P450 (CYP) yang memainkan peran utama dalam metabolisme berbagai obat, termasuk opioid seperti Kodein, Tramadol, dan Oksikodon. Gen CYP2D6 memiliki banyak varian, yang mengklasifikasikan individu ke dalam empat kelompok metabolisme :

- 1) *Poor Metabolizer* (PM) – Aktivitas CYP2D6 sangat rendah atau tidak ada, menyebabkan Kodein tidak dapat dikonversi menjadi Morfin secara efektif, sehingga mengurangi efek analgesiknya.
- 2) *Intermediate Metabolizers* (IM) – Aktivitas CYP2D6 sedikit berkurang, menghasilkan respons yang lebih rendah terhadap Kodein dibandingkan metabolisme normal.
- 3) *Extensive Metabolizers* (EM) - Aktivitas CYP2D6 normal, sehingga Kodein dikonversi menjadi Morfin dalam jumlah cukup untuk memberikan efek analgesik yang diharapkan.
- 4) *Ultra-Rapid Metabolizers* (UM) – Aktivitas CYP2D6 sangat tinggi, menyebabkan Kodein dikonversi menjadi Morfin dalam jumlah berlebihan, yang dapat menyebabkan toksisitas Opioid bahkan pada dosis standar (Crews et al., 2012).

Studi menunjukkan bahwa individu dengan genotype UM memiliki risiko lebih tinggi mengalami efek samping Opioid, seperti depresi pernafasan atau bahkan kematian, terutama pada bayi yang menyusui dari ibu yang merupakan *Ultra-Rapid Metabolizer* dan mengonsumsi Kodein (Koren et al., 2006).

- b. Polimorfisme CYP2C19 dan Respons terhadap Obat Antiplatelet
Selain CYP2D6, enzim lain dalam keluarga Cytochrome P450, yaitu CYP2C19, memiliki peran penting dalam metabolisme obat, terutama dalam aktivasi prodrug seperti Clopidogrel, yang digunakan sebagai terapi antiplatelet untuk mencegah serangan jantung dan stroke.
- c. Polimorfisme CYP3A4 dan Respons terhadap Statin
CYP3A4 adalah enzim yang memainkan peran utama dalam metabolisme berbagai obat, termasuk Statin yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dan mencegah penyakit kardiovaskular.
- d. Polimorfisme SLCO1B1 dan Toksisitas Statin
Selain CYP3A4, gen SLCO1B1, juga memainkan peran penting dalam farmakokinetika Statin. SLCO1B1 mengkode protein transporter OATP1B1, yang membantu mengangkut Statin dari darah ke dalam hati untuk dimetabolisme.

Variasi genetik dalam SLCO1B1 dapat menyebabkan peningkatan kadar Statin dalam, meningkatkan risiko efek samping seperti miopati (Link et al., 2008). Implikasi Klinis :

- 1) Pasien dengan polimorfisme SLCO1B1 yang mengurangi fungsi transporternya berisiko lebih tinggi mengalami miopati saat mengonsumsi Statin, terutama Simvastatin.
- 2) Dokter dapat memilih Statin alternatif seperti Pravastatin atau Rosuvastatin, yang tidak terlalu bergantung pada SLCO1B1 untuk transportasinya.

2. Farmakodinamik dalam Farmakogenomik

Farmakodinamik adalah cabang farmakologi yang mempelajari efek obat terhadap tubuh dan mekanisme kerjanya pada target biologis, seperti reseptor, enzim, atau protein pengangkut (Rang et al., 2015). Dalam farmakogenomik, variasi genetik pada target-

target ini dapat memengaruhi kepekaan individu terhadap obat, baik dengan meningkatkan atau menurunkan efeknya. Oleh karena itu, pemahaman mengenai farmakodinamik yang dipengaruhi oleh faktor genetik sangat penting dalam personalisasi terapi obat.

Salah satu contoh utama pengaruh variasi genetik dalam farmakodinamik adalah pada pasien yang menggunakan Warfarin, di mana perbedaan genetik dalam VKORC1 dan CYP2C9 dapat menentukan respons individu terhadap obat ini (Wadelius & Pirmohamed, 2007).

a. Variasi VKORC1 dan Respons terhadap Warfarin

Warfarin adalah antikoagulan oral yang digunakan secara luas untuk mencegah pembentukan gumpalan darah pada pasien dengan fibrilasi atrium, trombosis vena dalam, dan kondisi lainnya yang meningkatkan risiko tromboemboli (Johnson et al., 2017). Warfarin bekerja dengan menghambat enzim Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1 (VKORC1), yang memainkan peran penting dalam daur ulang Vitamin K, suatu kofaktor esensial dalam aktivasi faktor pembekuan darah (Rieder et al., 2005).

Variasi genetik dalam VKORC1 dapat menyebabkan perbedaan respons terhadap Warfarin antara individu, sehingga memengaruhi dosis obat yang dibutuhkan untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Polimorfisme yang paling umum dalam VKORC1 adalah VKORC1-1639 G>A, yang berperan dalam mengatur ekspresi enzim VKORC1 dalam hati (Sconce et al., 2005).

b. Dampak Polimorfisme VKORC1 terhadap Dosis Warfarin

1) Individu dengan alel A/A (*Poor Metabolizer VKORC1*):

- a) Memiliki ekspresi VKORC1 yang lebih rendah, sehingga lebih sensitif terhadap Warfarin.
- b) Memerlukan dosis Warfarin yang lebih rendah untuk mencapai efek antikoagulan yang optimal.
- c) Berisiko lebih tinggi mengalami perdarahan jika diberikan dosis standar (Rieder et al., 2005).

2) Individu dengan alel G/G (*Extensive Metabolizer VKORC1*):

- a) Memiliki ekspresi VKORC1 yang lebih tinggi, sehingga lebih resisten terhadap efek Warfarin.

- b) Memerlukan dosis Warfarin yang lebih tinggi untuk mencapai efek terapeutik yang sama (Gage et al., 2008).
- 3) Individu dengan alel G/A (*Intermediate Metabolizer VKORC1*):
 - a) Memiliki sensitivitas sedang terhadap Warfarin.
 - b) Memerlukan dosis Warfarin dalam kisaran menengah antara individu dengan genotipe A/A dan G/G.

Ketidaktepatan dalam pemberian dosis Warfarin dapat memiliki konsekuensi serius, dosis yang terlalu tinggi dapat menyebabkan perdarahan yang mengancam jiwa, sementara dosis yang terlalu rendah dapat meningkatkan risiko pembentukan gumpalan darah (Wadelius & Pirmohamed, 2007).

c. Peran CYP2C9 dalam Metabolisme Warfarin

Selain VKORC1, enzim CYP2C9 juga berperan penting dalam metabolisme Warfarin. Warfarin adalah campuran Enantioner S-warfarin dan R-warfarin, dimana S-warfarin adalah bentuk yang lebih aktif secara farmakologis dan dimetabolisme oleh CYP2C9 di hati (Johnson et al., 2017).

Beberapa polimorfisme genetik dalam CYP2C9 seperti CYP2C92 dan CYP2C93, menyebabkan penurunan aktivitas enzim dan memperlambat metabolisme Warfarin. Pasien dengan varian ini memerlukan dosis Warfarin yang lebih rendah dan berisiko lebih tinggi mengalami efek samping terutama perdarahan (Gage et al., 2008).

d. Penerapan Pengujian Genetik dalam Terapi Warfarin

Karena kombinasi polimorfisme VKORC1 dan CYP2C9 sangat menentukan dosis Warfarin yang optimal, pengujian genetik sebelum terapi Warfarin makin direkomendasikan untuk menyesuaikan dosis secara lebih akurat dan mengurangi risiko efek samping (Johnson et al., 2017). Studi menunjukkan bahwa penggunaan farmakogenetik dalam penentuan dosis Warfarin dapat meningkatkan keamanan dan efektivitas terapi dengan mengurangi frekuensi kejadian perdarahan atau trombosis akibat kesalahan dosis (Sconce et al., 2005).

Aplikasi Klinis Farmakogenomik

Aplikasi klinis farmakogenomik merupakan penerapan informasi genetik dalam praktik medis guna mempersonalisasi terapi obat, sehingga dapat meningkatkan efektivitas dan mengurangi risiko efek samping (Relling&Evans, 2015).

Dengan memahami variasi genetik yang memengaruhi respon obat, tenaga medis dapat menyesuaikan dosis dan pemilihan obat berdasarkan profil genetik pasien. Farmakogenomik telah digunakan dalam berbagai penyakit termasuk kanker, kardiovaskular, infeksi, dan gangguan neuropsikiatri (Roden et al., 2011).

1. Onkologi (Kanker)

- a. HER2 dalam Terapi Kanker Payudara dengan Trastuzumab.
Trastuzumab merupakan antibodi monoklonal yang menargetkan protein HER2 pada sel kanker payudara. Pasien dengan overekspresi HER2 menunjukkan respons yang lebih baik terhadap terapi Transtuzumab dibandingkan mereka yang tidak(Slamon et al., 2001).
- b. EGFR dalam Terapi Kanker Paru dengan Gefitinib
Gefitinib menghambat reseptor EGFR pada pasien kanker paru. Mutasi pada EGFR meningkatkan respons terhadap Gefitinib, sehingga penting untuk mengidentifikasi mutasi ini sebelum terapi (Paez et al., 2004).

2. Kardiovaskular

Polimorfisme CYP2C19 dalam Respons terhadap Clopidogrel, Variasi genetik pada CYP2C19 memengaruhi konversi Clopidogrel menjadi bentuk aktifnya. Pasien dengan alel *2 atau *3 menunjukkan efektivitas yang lebih rendah dalam mencegah kejadian kardiovaskular (Mega et al., 2009).

3. Penyakit Infeksi

HLA-B*5701 dan Risiko Hipersensitivitas terhadap Abacavir, Pasien dengan alel HLA-B*5701 berisiko tinggi mengalami reaksi hipersensitivitas terhadap Abacavir. Oleh karena itu, skrining genetik dianjurkan sebelum memulai terapi (Mallal et al., 2008).

4. Neuropsikiatri

Variasi Gen CYP2D6 dalam Metabolisme Antidepresan, Polimorfisme CYP2D6 memengaruhi metabolisme obat

antidepresan. Individu dengan metabolisme lambat berisiko mengalami efek samping yang lebih tinggi (Kirchheiner et al., 2004).

Regulasi dan Tantangan Farmakogenomik

Farmakogenomik merupakan salah satu cabang ilmu yang berfokus pada pemahaman interaksi antara variasi genetik dan respons terhadap obat. Meskipun potensinya besar dalam personalisasi terapi, penerapan farmakogenomik di klinik menghadapi berbagai tantangan, baik dari segi regulasi maupun etika. Selain itu, terdapat kendala teknis dan sosial dalam integrasi ilmu ini ke dalam praktik medis sehari-hari. Oleh karena itu, diperlukan pemahaman yang mendalam mengenai regulasi serta upaya untuk mengatasi tantangan yang ada dalam pengembangan farmakogenomik.

1. Regulasi dan Etika

Penggunaan farmakogenomik dalam praktik medis menghadirkan tantangan terkait regulasi dan etika. Perlindungan data genetik menjadi isu utama, terutama dalam menjaga kerahasiaan informasi pasien yang sensitif (Knoppers, 2014). Di banyak negara, kebijakan perlindungan data pribadi seperti GDPR di Eropa memastikan bahwa informasi genetik digunakan secara bertanggung jawab dan dengan persetujuan pasien.

Selain itu, tantangan etika muncul dalam memastikan akses yang adil ke pengujian farmakogenomik. Penggunaan teknologi ini berpotensi menciptakan kesenjangan sosial jika hanya dapat diakses oleh kelompok tertentu yang memiliki sumber daya. Oleh karena itu, kebijakan yang mendukung akses setara terhadap layanan farmakogenomik sangat diperlukan (Knoppers, 2014).

Dalam konteks klinis, dilema etika juga dapat muncul ketika hasil pengujian genetik menunjukkan risiko penyakit yang belum tentu berkembang. Hal ini dapat menimbulkan kecemasan pada pasien atau digunakan sebagai dasar diskriminasi asuransi kesehatan. Oleh karena itu, penting untuk memberikan konseling genetik dan edukasi yang memadai sebelum dan sesudah pengujian (Goldstein et al., 2013).

2. Tantangan dan Prospek Masa Depan

Implementasi farmakogenomik menghadapi berbagai tantangan, termasuk biaya pengujian genetik yang masih tinggi dan kurangnya edukasi tenaga medis tentang penerapannya (Goldstein et al., 2013). Selain itu, masih ada kesenjangan antara data penelitian dan aplikasi klinis, terutama dalam populasi yang kurang terwakili dalam uji klinis.

Masalah biaya pengujian genetik sering kali menjadi penghalang utama dalam penerapan luas farmakogenomik. Meskipun teknologi seperti pengurutan genom dan *microarray* telah berkembang, biaya yang terkait dengan pengujian ini masih signifikan, terutama di negara berkembang. Selain itu, keterbatasan sumber daya dan kurangnya dukungan kebijakan membuat akses terhadap pengujian farmakogenomik belum merata (Goldstein et al., 2013).

Kurangnya edukasi dan pemahaman di kalangan tenaga medis juga menjadi tantangan penting. Banyak praktisi kesehatan masih kurang memahami bagaimana menginterpretasi hasil uji farmakogenomik dan menerapkannya dalam keputusan klinis. Hal ini menunjukkan perlunya pendidikan dan pelatihan yang komprehensif agar para tenaga medis dapat memanfaatkan teknologi ini secara optimal (Johnson et al., 2017).

Di sisi lain, prospek masa depan farmakogenomik cukup cerah dengan adanya perkembangan teknologi baru yang dapat menurunkan biaya dan meningkatkan akurasi pengujian. Inovasi dalam teknik pengurutan cepat dan pemrosesan data besar (*big data*) memungkinkan pemanfaatan data genetik yang lebih luas dan aplikatif dalam klinik. Dengan kemajuan ini, farmakogenomik berpotensi menjadi bagian integral dari pengobatan presisi, yang mengoptimalkan terapi berdasarkan profil genetik individu (Goldstein et al., 2013).

Peningkatan kesadaran masyarakat mengenai pentingnya uji genetik juga dapat mendorong implementasi farmakogenomik. Edukasi kepada pasien tentang manfaat dan risiko pengujian ini akan membantu meningkatkan penerimaan serta mendorong kebijakan kesehatan yang lebih mendukung.

Daftar Pustaka

- Collins, F. S., & Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 793–795. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523>
- Crews, K. R., Gaedigk, A., Dunnenberger, H. M., Leeder, J. S., Klein, T. E., & Caudle, K. E. (2012). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(2), 321–326. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.287>
- Evans, D. A. P., White, T. A., & Board, P. G. (1960). Human acetylation polymorphism: Pharmacogenetic studies. *Nature*, 188(4751), 1246–1249. <https://doi.org/10.1038/1881246a0>
- FDA. (2020). Pharmacogenomics: Overview and definitions. *U.S. Food and Drug Administration*. <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/pharmacogenomics>
- Gage, B. F., et al. (2008). Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2403–2413.
- Goldstein, D. B., et al. (2013). Pharmacogenetics goes genomic. *Nature Reviews Genetics*, 14(2), 99–109.
- Ingelman-Sundberg, M. (2005). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes: Relevance for drug toxicity and efficacy. *Human Genomics*, 2(5), 300–315. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-300>
- Johnson, J. A., Caudle, K. E., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Stein, C. M., Scott, S. A., ... & Klein, T. E. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>

- Johnson, J. A., et al. (2017). Warfarin pharmacogenetics: An illustration of the importance of studies in minority populations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 491–498.
- Kirchheiner, J., et al. (2004). Impact of the CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics, efficacy, and side effects of antidepressants. *Pharmacopsychiatry*, 37(5), 191–199.
- Knoppers, B. M. (2014). Framework for responsible sharing of genomic and health-related data. *HUGO Journal*, 8(1), 1–9.
- Koren, G., Cairns, J., Chitayat, D., Gaedigk, A., & Leeder, J. S. (2006). Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *The Lancet*, 368(9536), 704. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69255-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69255-6)
- Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., ... & SEARCH Collaborative Group. (2008). SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—A genomewide study. *New England Journal of Medicine*, 359(8), 789–799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>
- Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., et al. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*, 350(21), 2129–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
- Mallal, S., et al. (2008). HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England Journal of Medicine*, 358(6), 568–579.
- Mardis, E. R. (2008). Next-generation DNA sequencing methods. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9, 387–402. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164359>
- Mega, J. L., et al. (2009). Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *New England Journal of Medicine*, 360(4), 354–362.
- Mega, J. L., Simon, T., Collet, J. P., et al. (2009). Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among

- patients treated with clopidogrel. *JAMA*, 302(8), 849–857.
<https://doi.org/10.1001/jama.2009.1232>
- Mullis, K., & Faloona, F. (1987). Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in Enzymology*, 155, 335–350. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(87\)55023-6](https://doi.org/10.1016/0076-6879(87)55023-6)
- Nelson, D. R., Koymans, L., Kamataki, T., Stegeman, J. J., Feyereisen, R., Waxman, D. J., ... & Gotoh, O. (1996). P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*, 6(1), 1–42.
<https://doi.org/10.1097/00008571-199602000-00002>
- Paez, J. G., et al. (2004). EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304(5676), 1497–1500.
- Phillips, K. A., Veenstra, D. L., Oren, E., Lee, J. K., & Sadee, W. (2001). Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. *JAMA*, 286(18), 2270–2279.
<https://doi.org/10.1001/jama.286.18.2270>
- Relling, M. V., & Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526(7573), 343–350.
<https://doi.org/10.1038/nature15817>
- Relling, M. V., Hancock, M. L., Boyett, J. M., Pui, C. H., & Evans, W. E. (1999). Prognostic importance of TPMT genetic polymorphism in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 93(12), 4369–4372. <https://doi.org/10.1182/blood.V93.12.4369>
- Rieder, M. J., Reiner, A. P., Gage, B. F., Nickerson, D. A., Eby, C. S., McLeod, H. L., & Rettie, A. E. (2005). Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *New England Journal of Medicine*, 352(22), 2285–2293.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa044503>
- Roden, D. M., et al. (2011). Pharmacogenomics: Challenges and opportunities. *Annals of Internal Medicine*, 154(1), 60–67.

- Sconce, E. A., et al. (2005). Influence of VKORC1 genotype on warfarin dose. *New England Journal of Medicine*, 352(22), 2294–2301.
- Sconce, E. A., Khan, T. I., Wynne, H. A., Avery, P., Monkhouse, L., King, B. P., ... & Kamali, F. (2005). The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: Proposal for a new dosing regimen. *Blood*, 106(7), 2329–2333. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1108>
- Shuldiner, A. R., O'Connell, J. R., Bliden, K. P., Gandhi, A., Ryan, K., Horenstein, R. B., ... & Gurbel, P. A. (2009). Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*, 302(8), 849–857. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1232>
- Sim, S. C., Kacevska, M., & Ingelman-Sundberg, M. (2011). Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: A recent update on clinical implications and endogenous effects. *The Pharmacogenomics Journal*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1>
- Slamon, D. J., et al. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783–792.
- Syvanen, A. C. (2005). Toward genome-wide SNP genotyping. *Nature Genetics*, 37(6), S5–S10. <https://doi.org/10.1038/ng1>
- Vogel, F. (1959). Moderne probleme der humangenetik. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*, 12, 52–125. https://doi.org/10.1007/978-3-642-85932-9_2
- Wadelius, M., & Pirmohamed, M. (2007). Pharmacogenetics of warfarin: Current status and future challenges. *The Pharmacogenomics Journal*, 7(2), 99–111. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500415>
- Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737–738. <https://doi.org/10.1038/17173>

Wilke, R. A., Ramsey, L. B., Johnson, S. G., Maxwell, W. T., McLeod, H. L., Voora, D., ... & Krauss, R. M. (2012). The clinical pharmacogenomics implementation consortium (CPIC) guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(1), 112–117.
<https://doi.org/10.1038/clpt.2012.57>

PROFIL PENULIS



apt. Sri Wahyuningsih, M. Farm.

Penulis berhasil menyelesaikan studi S1 pada Program Studi Farmasi di Universitas Islam Indonesia pada tahun 2008 dan tahun 2010 menyelesaikan Program Profesi Apoteker di kampus yang sama. Pada akhir tahun 2010 sampai pada awal tahun 2012, penulis bekerja sebagai Apoteker di Rumah Sakit Islam Banjarnegara. Selanjutnya, pada tahun 2012 sampai dengan sekarang penulis bekerja sebagai Apoteker di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo. Pada tahun 2016-2017, penulis pernah menjadi dosen Farmakologi di Universitas Sains Al Qur'an (UNSIQ) Wonosobo pada Fakultas Ilmu Kesehatan Prodi Kebidanan. Pada tahun 2018, penulis menjadi konselor Tim Perawatan Dukungan dan Pengobatan (PDP) HIV RS PKU Muhammadiyah Wonosobo. Pada tahun 2019 sampai dengan sekarang, penulis menjadi Staf Tenaga Pendidik Farmakologi pada SMK Purnama Wonosobo. Kemudian tahun 2021, penulis menyelesaikan studi S2 pada Program Studi Ilmu Farmasi peminatan Manajemen Farmasi pada Universitas Setia Budi Surakarta. Pada pertengahan tahun 2021 sampai dengan sekarang, penulis aktif menjadi Dosen di STIKes Ibnu Sina Ajibarang. Pada tahun 2023, penulis dilantik menjadi Ketua Divisi Pengabdian Masyarakat pada Pengurus Cabang Ikatan Apoteker Indonesia Cabang Wonosobo masa pengabdian 2023-2026. Pada tahun 2023 sampai dengan sekarang, penulis juga berpraktik pada Apotek Permata Hijau Farma. Penulis memiliki kepakaran di bidang Manajemen Kefarmasian dan Farmakoterapi. Penulis memiliki minat dalam melakukan penelitian yang berkaitan dengan Manajemen Farmasi, khususnya pada manajemen farmasi rumah sakit.

Email Penulis : ieieloecoe1985@gmail.com

DASAR FARMAKOLOGI DAN KLINIS

Farmakologi adalah salah satu disiplin ilmu yang memegang peranan penting dalam dunia kesehatan. Dalam praktiknya, farmakologi tidak hanya mempelajari obat-obatan secara teoretis, tetapi juga bagaimana obat tersebut bekerja di dalam tubuh manusia serta dampaknya terhadap berbagai kondisi klinis. Buku "Dasar Farmakologi dan Klinis" hadir sebagai panduan komprehensif yang menggabungkan prinsip-prinsip dasar farmakologi dengan aplikasinya dalam pengobatan modern. Buku ini dirancang untuk membantu pembaca memahami konsep-konsep fundamental farmakologi, seperti farmakokinetik (apa yang dilakukan tubuh terhadap obat) dan farmakodinamik (apa yang dilakukan obat terhadap tubuh). Selain itu, buku ini juga membahas mekanisme kerja obat, interaksi obat, efek samping, serta toksisitas yang mungkin timbul akibat penggunaan obat. Penjelasan disampaikan dengan bahasa yang mudah dipahami, sehingga cocok untuk mahasiswa kedokteran, farmasi, keperawatan, maupun tenaga kesehatan profesional. Buku ini juga mencakup topik-topik penting lainnya, seperti:

1. Pengantar Farmakologi: Definisi, Sejarah, dan Ruang Lingkup
2. Farmakokinetik
3. Farmakodinamik
4. Farmakoterapi Berbasis Bukti (*Evidence Based Medicine*)
5. Dosis dan Formulasi Obat
6. Farmakologi Sistem Saraf Otonom
7. Farmakologi Sistem Kardiovaskular
8. Farmakologi Sistem Pernapasan
9. Farmakologi Sistem Pencernaan
10. Farmakologi Analgesik dan Antiinflamasi
11. Farmakologi Antibiotik
12. Farmakologi Pediatrik dan Geriatri
13. Farmakogenomik

