

EDITOR
Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm., M.Imun.
Dr. Nasrudin, S.Pd., M.Si.



TEORI DAN KONSEP ILMU FARMASI



Siti Rofida | Selvi Megawati | Fathiyah Safithri | Lilik Koernia Wahidah
Rusmin | Arroyani Asa Dilaga | Shinta Wulandari | Banu Kuncoro
M. Aron Pase | Alfa Frista Arta | Nur Abdul Goni | Indria Hafizah | Dwi Lestari
Ade Abiyyatun Mahdiyyah | Annisa Aulia Savitri | Ali Affan Silalahi



TEORI DAN KONSEP ILMU FARMASI

Buku Teori dan Konsep Ilmu Farmasi yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 16 Bab:

- Bab 1 Jenis dan Klasifikasi Obat
- Bab 2 Administrasi Obat
- Bab 3 Farmakokinetik: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
- Bab 4 Farmakodinamik
- Bab 5 Dosis dan Pengaturan Dosis Obat
- Bab 6 Obat untuk Penyakit Umum: Analgesik dan Antipiretik
- Bab 7 Antibiotik dan Anti Mikroba
- Bab 8 Obat-Obatan untuk Penyakit Kardiovaskular
- Bab 9 Obat-Obatan Untuk Penyakit Endokrin
- Bab 10 Obat-Obatan untuk Penyakit Pernapasan
- Bab 11 Obat-Obatan untuk Penyakit Perkemihan
- Bab 12 Obat-Obatan untuk Gangguan Mental dan Neurologis
- Bab 13 Obat Generik vs Obat Bermerek
- Bab 14 Konsep Resep dan Salinan Resep
- Bab 15 Farmakoterapi Rasional dan *Evidence-Based Medicine*
- Bab 16 Toksikologi Obat

TEORI DAN KONSEP ILMU FARMASI

Penulis:

apt. Siti Rofida, M.Farm.
apt. Selvi Megawati, M.Farm.
Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes.
apt. Lilik Koernia Wahidah, S.Farm., MPH.
apt. Rusmin, S.Si., M.Si.
apt. Arroyani Asa Dilaga, S.Farm., M.Clin Pharm.
apt. Shinta Wulandari, M.Farm.
Dr. apt. Banu Kuncoro, S.Si., M.Farm.
dr. M. Aron Pase, M.Ked(PD)., Sp.PD., KEMD.
apt. Alfa Frista Arta, M.Farm.Klin.
apt. Drs. Nur Abdul Goni, M.Si.
dr. Indria Hafizah, M.Biomed., Sp.KJ.
Dr. apt. Dwi Lestari, S.Farm., M.Si.
apt. Ade Abiyyatun Mahdiyyah, S.Farm., M.Farm.
apt. Annisa Aulia Savitri, M.Clin.Pharm
apt. Ali Affan Silalahi, S.Farm., M.Si.

Editor:

Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm., M.Imun.
Dr. Nasrudin, S.Pd., M.Si.



eureka
media aksara

PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

TEORI DAN KONSEP ILMU FARMASI

Penulis : apt. Siti Rofida, M.Farm. | apt. Selvi Megawati, M.Farm. | Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes. | apt. Lilik Koernia Wahidah, S.Farm., MPH. | apt. Rusmin, S.Si., M.Si. | apt. Arroyani Asa Dilaga, S.Farm., M.Clin Pharm. | apt. Shinta Wulandari, M.Farm. | Dr. apt. Banu Kuncoro, S.Si., M.Farm. | dr. M. Aron Pase, M.Ked(PD)., Sp.PD., KEMD. | apt. Alfa Frista Arta, M.Farm.Klin. | apt. Drs. Nur Abdul Goni, M.Si. | dr. Indria Hafizah, M.Biomed., Sp.KJ. | Dr. apt. Dwi Lestari, S.Farm., M.Si. | apt. Ade Abiyyatun Mahdiyyah, S.Farm., M.Farm. | apt. Annisa Aulia Savitri, M.Clin.Pharm | apt. Ali Affan Silalahi, S.Farm., M.Si.

Editor : Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm., M.Imun.
Dr. Nasrudin, S.Pd., M.Si.

Desain Sampul : Firman Isma'il

Tata Letak : Adesya Ramadhini

ISBN : 978-634-248-969-7

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA,**
NOVEMBER 2025
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2025

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya, buku dengan judul “Teori dan Konsep Ilmu Farmasi” ini dapat diselesaikan. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, karya ini sulit untuk terselesaikan. Oleh karena itu, kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu hingga buku ini bisa hadir di hadapan pembaca.

Buku Teori dan Konsep Ilmu Farmasi yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 16 bab, yaitu:

- Bab 1 Jenis dan Klasifikasi Obat
- Bab 2 Administrasi Obat
- Bab 3 Farmakokinetik: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
- Bab 4 Farmakodinamik
- Bab 5 Dosis dan Pengaturan Dosis Obat
- Bab 6 Obat untuk Penyakit Umum: Analgesik dan Antipiretik
- Bab 7 Antibiotik dan Anti Mikroba
- Bab 8 Obat-obatan untuk Penyakit Kardiovaskular
- Bab 9 Obat-obatan untuk Penyakit Endokrin
- Bab 10 Obat-obatan untuk Penyakit Pernapasan
- Bab 11 Obat-obatan untuk Penyakit Perkemihan
- Bab 12 Obat-obatan untuk Gangguan Mental dan Neurologis
- Bab 13 Obat Generik vs Obat Bermerek
- Bab 14 Konsep Resep dan Salinan Resep
- Bab 15 Farmakoterapi Rasional dan *Evidence-Based Medicine*
- Bab 16 Toksikologi Obat

Akhir kata, kami berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga buku ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

DAFTAR ISI

| | |
|---|------------|
| KATA PENGANTAR..... | iii |
| DAFTAR ISI | iv |
| BAB 1 JENIS DAN KLASIFIKASI OBAT | |
| Oleh: apt. Siti Rofida, M. Farm. | 1 |
| A. Pendahuluan | 1 |
| B. Komponen Obat | 2 |
| C. Sistem Penghantaran Obat | 2 |
| D. Jenis Obat..... | 3 |
| E. Klasifikasi Obat..... | 15 |
| F. Penyimpanan Obat | 17 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 19 |
| BAB 2 ADMINISTRASI OBAT | |
| Oleh: apt. Selvi Megawati., M. Farm. | 20 |
| A. Pendahuluan..... | 20 |
| B. Prinsip-Prinsip Dasar Administrasi Obat | 21 |
| C. Rute Administrasi Obat..... | 22 |
| D. Faktor yang Mempengaruhi Administrasi Obat | 27 |
| E. Keselamatan Pasien dalam Administrasi Obat | 29 |
| F. Peran Apoteker dalam Administrasi Obat | 30 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 33 |
| BAB 3 FARMAKOKINETIK: ABSORBSI, DISTRIBUSI, METABOLISME, DAN EKSRESI | |
| Oleh: Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes..... | 35 |
| A. Pendahuluan | 35 |
| B. Rute Administrasi Utama | 35 |
| C. Bentuk Sediaan Obat..... | 36 |
| D. Fase Absorpsi | 37 |
| E. Fase Distribusi | 48 |
| F. Fase Metabolisme | 50 |
| G. Fase Ekskresi | 53 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 57 |
| BAB 4 FARMAKODINAMIK | |
| Oleh: apt. Lilik Koernia Wahidah., S.Farm., MPH. | 60 |
| A. Pendahuluan..... | 60 |
| B. Mekanisme Kerja Obat | 63 |

| | | |
|--------------|--|------------|
| | C. Reseptor dan Ikatan Obat | 66 |
| | D. Konsep Agonis, Antagonis dan Teori Modulator | 67 |
| | E. Efikasi, Potensi dan Indeks Terapi | 70 |
| | F. Interaksi Obat | 73 |
| | G. Aplikasi Klinis Farmakodinamik | 78 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 80 |
| BAB 5 | DOSIS DAN PENGATURAN DOSIS OBAT | |
| | Oleh: apt. Rusmin, S.Si., M.Si..... | 81 |
| | A. Pendahuluan | 81 |
| | B. Pengertian Dosis | 83 |
| | C. Macam-Macam Dosis Obat..... | 84 |
| | D. Faktor yang Mempengaruhi Dosis Obat | 85 |
| | E. Macam-Macam Dosis Obat dan Cara Menghitung Dosis Obat Menurut Standar Farmakope Indonesia dan Literatur Lainnya | 88 |
| | F. Daftar Dosis Lazim dan Dosis Maksimum | 93 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 98 |
| BAB 6 | OBAT UNTUK PENYAKIT UMUM: ANALGESIK DAN ANTIPIRETIK | |
| | Oleh: apt. Arroyani Asa Dilaga S.Farm., M.Clin Pharm..... | 99 |
| | A. Pendahuluan | 99 |
| | B. Fisiologi Nyeri..... | 99 |
| | C. Klasifikasi Nyeri | 104 |
| | D. <i>Assessment</i> Nyeri | 106 |
| | E. Terapi Farmakologi Analgesik | 110 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 122 |
| BAB 7 | ANTIBIOTIK DAN ANTI MIKROBA | |
| | Oleh: apt. Shinta Wulandari M.Farm. | 123 |
| | A. Pendahuluan | 123 |
| | B. Konsep Dasar Anti Mikroba | 124 |
| | C. Antibiotika | 125 |
| | D. Mekanisme Kerja Antibiotika | 129 |
| | E. Klasifikasi Antibiotika | 130 |
| | F. Resistensi Antibiotika | 132 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 135 |

| | | |
|---------------|--|------------|
| BAB 8 | OBAT-OBATAN UNTUK PENYAKIT KARDIOVASKULAR | |
| | Oleh: Dr. Apt. Banu Kuncoro, S.Si., M.Farm. | 138 |
| | A. Pendahuluan | 138 |
| | B. Antihipertensi | 139 |
| | C. Agen Penurun Lipid (Statin dan Non-Statin)..... | 140 |
| | D. Antiplatelet dan Antikoagulan..... | 141 |
| | E. Obat Gagal Jantung..... | 143 |
| | F. Agen Antiangina | 145 |
| | G. Obat Antiaritmia | 147 |
| | H. Diuretik dalam Kardiovaskular | 149 |
| | I. Terapi Trombolitik | 152 |
| | DAFTAR PUSTAKA..... | 155 |
| BAB 9 | OBAT-OBATAN UNTUK PENYAKIT ENDOKRIN | |
| | Oleh: dr. M. Aron Pase, M.Ked(PD)., Sp.PD., KEMD. | 157 |
| | A. Penyakit Tiroid | 157 |
| | B. Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) | 159 |
| | C. Dislipidemia | 162 |
| | DAFTAR PUSTAKA..... | 169 |
| BAB 10 | OBAT-OBATAN UNTUK PENYAKIT PERNAPASAN | |
| | Oleh: apt. Alfa Frista Arta, M.Farm.Klin. | 171 |
| | A. Pendahuluan..... | 171 |
| | B. Penyakit yang Berhubungan dengan Sistem Pernapasan | 172 |
| | C. Daftar Obat-obatan Penyakit Pernapasan..... | 183 |
| | DAFTAR PUSTAKA..... | 187 |
| BAB 11 | OBAT-OBATAN UNTUK PENYAKIT PERKEMIHAN | |
| | Oleh: apt. Drs. Nur Abdul Goni, M.Si. | 189 |
| | A. Pendahuluan | 189 |
| | B. Sejarah Penyakit Perkemihan dan Pengobatannya | 190 |
| | C. Anatomi, Fisiologi, Penyakit, Penanganan dan Pemeriksaan Fungsi Sistem Perkemihan | 192 |

| | | |
|---------------|--|------------|
| | D. Obat-Obat untuk Sistem Perkemihan | 215 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 225 |
| BAB 12 | OBAT-OBATAN UNTUK GANGGUAN MENTAL DAN NEUROLOGIS | |
| | Oleh: dr. Indria Hafizah, M. Biomed., Sp. KJ. | 227 |
| | A. Pendahuluan | 227 |
| | B. Prinsip Dasar Psikofarmaka..... | 228 |
| | C. Pedoman Klinis Penggunaan Obat Psikotropika | 228 |
| | D. Obat untuk Gangguan Mental dan Neurologis | 230 |
| | E. Suplemen dan Nutrisi | 243 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 246 |
| BAB 13 | OBAT GENERIK VS OBAT BERMEREK | |
| | Oleh: Dr. apt. Dwi Lestari, S.Farm., M.Si. | 248 |
| | A. Pendahuluan | 248 |
| | B. Obat Generik, Obat Paten, dan Obat Bermerek Berdasarkan Peraturan di Indonesia..... | 249 |
| | C. Keamanan dan Efektivitas Obat Generik | 252 |
| | D. Jaminan Kualitas di Balik Harga Obat Generik yang Terjangkau | 254 |
| | E. Kebijakan Obat Generik dalam Sistem Kesehatan Nasional | 254 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 258 |
| BAB 14 | KONSEP RESEP DAN SALINAN RESEP | |
| | Oleh: apt. Ade Abiyyatun Mahdiyyah, S.Farm., M.Farm. | 260 |
| | A. Pendahuluan | 260 |
| | B. Kategori Resep | 261 |
| | C. Bagian-Bagian pada Resep | 262 |
| | D. Penandaan Penulisan Resep | 263 |
| | E. Salinan Resep | 267 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 271 |
| BAB 15 | FARMAKOTERAPI RASIONAL DAN EVIDENCE-BASED MEDICINE | |
| | Oleh: apt. Annisa Aulia Savitri, M.Clin.Pharm..... | 272 |
| | A. Pendahuluan | 272 |
| | B. Konsep Farmakoterapi Rasional..... | 274 |

| | |
|---|------------|
| C. Konsep <i>Evidence-Based Medicine</i> (EBM) dalam Praktik Farmasi..... | 276 |
| D. Penerapan Metode PICO dalam <i>Evidence-Based Medicine</i> (EBM) | 279 |
| E. Analisis dan <i>Critical Appraisal</i> Bukti Ilmiah..... | 281 |
| F. Implementasi EBM dalam Keputusan Farmakoterapi Rasional..... | 284 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 288 |
| BAB 16 TOKSIKOLOGI OBAT | |
| Oleh: apt. Ali Affan Silalahi, S.Farm., M.Si..... | 292 |
| A. Pendahuluan | 292 |
| B. Cabang Toksikologi | 293 |
| C. Prinsip Dasar Toksikologi..... | 296 |
| D. Jenis Efek Toksik Obat | 298 |
| E. Mekanisme Toksisitas Obat | 299 |
| F. Organ Target Tosisitas Obat | 301 |
| G. Penilaian Toksisitas (<i>Toxicity Testing</i>)..... | 303 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 305 |
| TENTANG PENULIS..... | 307 |

BAB 1 | JENIS DAN KLASIFIKASI OBAT

apt. Siti Rofida, M. Farm.

A. Pendahuluan

Pembuatan obat dan pemanfaatannya dalam pengobatan belum diketahui secara pasti sejak masa/waktu kapan. Fosil tanaman yang berkasiat sebagai obat telah ditemukan bersama dengan Neanderthal. Hal ini menunjukkan bahwa manusia purba telah memanfaatkan tanaman sebagai obat sejak 50.000 SM. British Museum menyimpan resep pertama yang telah diautentikasi. Resep tersebut sudah ada sejak 3700 SM. Saat ini pengembangan obat terus dilakukan mulai dari bahan baku hingga sediaan obat (Syukri and Harimurti, 2020).

Sediaan farmasi yang digunakan sebagai pengobatan di pelayanan Kesehatan, salah satunya adalah obat. Tenaga kefarmasian bertanggungjawab terhadap tahapan proses produksi obat serta pengendalian mutunya; proses pengadaan, penyimpanan, dan pendistribusian obat; serta penelitian dan pengembangan obat. Obat merupakan bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan Kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia. Hal ini tertuang dalam Undang-Undang Kesehatan no.17 Tahun 2023 (Anonim, 2023).

B. Komponen Obat

Sediaan obat terdiri atas komponen bahan aktif dan bahan tambahan yang diformulasikan dengan sistem penghantaran konvensional maupun pelepasan terkendali. Obat yang diformulasikan dengan sistem penghantaran konvensional memberikan bioavailabilitas yang kurang baik. Hal ini berdampak pada efek terapi yang tidak tercapai karena kadar obat di darah tidak stabil. Dengan sistem penghantaran obat yang tepat, bahan aktif dapat diantarkan dengan laju terkontrol dan pada lokasi target setepat mungkin untuk mencapai efikasi dan keamanan maksimum.

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), obat berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya diklasifikasikan menjadi 4, yaitu:

1. **Kelas I;** Obat Kelas I memiliki permeabilitas dan kelarutan yang tinggi, dan diabsorpsi dengan baik; laju absorpsinya lebih besar daripada ekskresinya (misalnya, metoprolol, parasetamol, dll.).
2. **Kelas II;** Obat Kelas II memiliki permeabilitas tinggi tetapi kelarutannya rendah dan bioavailabilitasnya dibatasi oleh laju solvasinya (misalnya, glibenclamid)
3. **Kelas III;** Obat Kelas III mempunyai permeabilitas rendah tetapi kelarutan tinggi dimana obat terlarut dengan cepat; namun, penyerapannya dibatasi oleh laju permease (misalnya, simetidin)
4. **Kelas IV;** Obat kelas IV memiliki permeabilitas rendah dan kelarutannya rendah dan kurang terserap melalui usus; sehingga memiliki efek samping yang buruk bioavailabilitas dengan variabilitas tinggi (misalnya, Bifonazole) (Adepu and Ramakrishna, 2021).

C. Sistem Penghantaran Obat

Sistem penghantaran obat merupakan metode atau teknologi yang digunakan untuk memastikan komponen bahan aktif dapat terlepas dari matrik formula sediaan dan dapat menembus membran sel sehingga dapat mencapai target

terapinya. Sistem penghantaran yang tepat dapat meningkatkan efektifitas obat, mengurangi efek samping, mengontrol pelepasan obat, meningkatkan kepatuhan pasien dan dapat menjaga stabilitas obat. Sistem penghantaran obat dapat dikelompokkan menjadi 2, yaitu sistem konvensional dan sistem pelepasan terkontrol. Pada sistem konvensional, bahan aktif obat dilepaskan secara pasif dan terdistribusi secara sistemik. Sistem penghantaran terkontrol merupakan sistem yang mengatur pelepasan komponen bahan aktif dengan kecepatan tertentu dan pada lokasi yang menjadi target terapi yang telah ditetapkan. Sistem penghantaran ini bisa diterapkan pada sediaan lokal maupun sistemik (V.Allen and Howard C. Ansel, 2014; Adepu and Ramakrishna, 2021).

D. Jenis Obat

Obat dapat dibedakan menjadi beberapa jenis berdasarkan beberapa kategori seperti berdasarkan penamaannya, cara penandaan dan penyerahannya, bentuknya dan cara pemberiannya.

1. Jenis Obat Berdasarkan Penamaannya

Obat digolongkan menjadi 2 berdasarkan penamaannya, yaitu obat generik dan obat paten.

- a. Obat Generik terdiri atas 2 jenis, yakni obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Obat generik berlogo merupakan obat dengan tata cara penamaannya berdasarkan nama yang sesuai dengan Farmakope Indonesia. Obat generik berlogo merupakan obat dengan penamaan berdasarkan nama dagang dari produsen obat tersebut.
- b. Obat Paten merupakan obat dengan hak paten, sehingga obat paten hanya di produksi oleh pemilik paten. Obat paten memiliki nama paten merek dari produsen obat tersebut (Anonim, 2017).

2. Jenis Obat Berdasarkan Cara Penandaan dan Penyerahannya

- a. Obat dengan resep merupakan obat yang diresepkan oleh dokter dimana cara penyerahannya kepada pasien di fasilitas pelayanan kefarmasian seperti apotek, puskesmas, klinik dan rumah sakit diserahkan oleh apoteker. Golongan obat dengan resep digolongkan menjadi 3, yaitu Obat Keras, Obat Psikotropika dan Obat Narkotika.
 - 1) Obat Keras merupakan kelompok obat dengan kemasan yang diberi tanda lingkaran merah dengan garis tepi berwarna hitam dan huruf K di tengah yang menyentuh garis tepi. Logo obat keras disajikan pada gambar 1.1. Daftar obat yang termasuk dalam obat keras tertuang dalam Ordonansi Obat Keras (*Sterkwerkende Geneesmiddelen Ordonnantie, Staatsblad* 1949:419). Daftar obat ini selalu diperbaharui dalam Peraturan Menteri Kesehatan sesuai dengan perkembangan ilmu, hukum, serta kebijakan nasional (Anonim, 2017; Anonim (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia), 2022).



Gambar 1.1 Logo Obat Keras
(Anonim, 2017)

- 2) Obat Psikotropika termasuk obat keras dengan khasiat yang dapat mempengaruhi SSP (susunan syaraf pusat), sehingga dapat berdampak pada perubahan mental dan perilaku yang menggunakan obat tersebut. Menurut Undang-Undang No 5 Tahun 1997, psikotropika dikelompokkan menjadi 4 golongan. Senyawa/obat yang termasuk dalam psikotropika golongan I hanya digunakan untuk penelitian, tidak

digunakan sebagai terapi, dan dapat berpotensi amat kuat menimbulkan sindroma ketergantungan. Psikotropika golongan II, III dan IV memiliki khasiat sebagai obat sehingga dapat digunakan untuk terapi dalam pengobatan dan untuk penelitian. Sindroma ketergantungan psikotropika golongan II, III dan IV mempunyai potensi berturut-turut kuat, sedang dan ringan (Anonim, 1997). Logo obat psikotropika disajikan pada gambar 1.1.

- 3) Obat Narkotika merupakan obat yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran dan menimbulkan ketergantungan. Pada kemasan obat narkotika diberi tanda palang berwarna merah di dalam lingkaran bergaris tepi merah. Logo obat narkotika disajikan pada gambar 1.2. Menurut Undang-undang no 35 Tahun 2009, narkotika digolongkan menjadi 3. Narkotika golongan I tidak boleh digunakan untuk kepentingan pelayanan kesehatan. Dalam jumlah terbatas dapat digunakan untuk penelitian dan reagensia diagnostik dan laboratorium. Narkotika golongan II dan III dapat digunakan sebagai terapi berdasarkan indikasi medis dengan jumlah yang terbatas (Anonim, 2009).



Gambar 1.2 Logo Obat Narkotika
(Anonim, 2017)

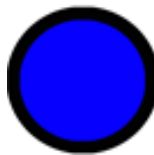
- b. Obat tanpa resep merupakan obat yang dapat diperoleh di pelayanan kesehatan tanpa menggunakan resep dari dokter (Anonim, 2009). Obat tanpa resep dapat dikelompokkan menjadi 2 jenis yaitu Obat Bebas dan Obat Bebas Terbatas.

- 1) Obat Bebas memiliki logo pada kemasan berupa tanda lingkaran hijau dengan garis tepi berwarna hitam.



Gambar 1.3 Logo Obat Bebas
(Anonim, 2017)

- 2) Obat Bebas Terbatas memiliki logo pada kemasan berupa tanda lingkaran biru dengan garis tepi berwarna hitam. Pada obat bebas terbatas terdapat 6 tanda peringatan khusus saat menggunakan.
 - a) Peringatan 1: P.No.1 Awas! Obat Keras; Bacalah aturan pemakaiannya.
 - b) Peringatan 2: P.No.2 Awas! Obat Keras; Hanya untuk kumur, jangan ditelan.
 - c) Peringatan 3: P.No.3 Awas! Obat Keras; Hanya untuk bagian luar dari badan.
 - d) Peringatan 4: P.No.4 Awas! Obat Keras; Hanya untuk dibakar.
 - e) Peringatan 5: P.No.5 Awas! Obat Keras; Tidak boleh ditelan.
 - f) Peringatan 6: P.No.6 Awas! Obat Keras; Obat Wasir, jangan ditelan.



Gambar 1.4 Logo Obat Bebas Terbatas
(Anonim, 2017)

3. Jenis Obat Berdasarkan Bentuknya

Dapat dikelompokkan menjadi 4, yaitu bentuk sediaan padat, setengah padat, cair dan aerosol.

a. Sediaan bentuk padat

- 1) *Powders* merupakan formulasi multidosis yang terdiri dari partikel padat dan kering yang lepas dengan tingkat kehalusan bervariasi. Komponen bahan aktif obat bisa berjumlah satu atau lebih dengan atau tanpa eksipien, bahan pewarna dan perasa dapat ditambahkan. Serbuk ini dikemas dalam wadah curah bermulut lebar, kedap udara, terbuat dari kaca atau plastik, dan ditujukan untuk penggunaan internal maupun eksternal. Terdapat dua jenis serbuk curah yang ditujukan untuk penggunaan internal.
- 2) Granul merupakan agregat padat dan kering yang tersedia dalam dosis tunggal dalam kemasan saset yang dapat ditempelkan di lidah dan diminum dengan air atau dilarutkan dalam air sebelum diminum.
- 3) Pil merupakan sediaan padat, dibuat dengan mengompres bahan aktif dan bahan pengikat serta bahan tambahan lain sehingga membentuk massa bulat.
- 4) Kapsul merupakan bentuk sediaan padat di mana komponen obat terbungkus dalam cangkang yang dapat larut pada saluran pencernaan. Kapsul dapat membantu menutupi rasa yang tidak enak dari bahan aktif. Kapsul diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu kapsul cangkang keras, yang digunakan untuk membungkus komponen kering berbentuk bubuk; dan kapsul cangkang lunak, terutama digunakan untuk obat hidrofobik dan zat aktif berminyak yang tersuspensi atau terlarut dalam minyak.
- 5) Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang diproduksi dengan metode kompresi maupun dengan metode granulasi basah/kering. Berbagai macam bentuk tablet yaitu bulat, oval, atau persegi. Bahan

tambahan yang terdapat dalam formula pembuatan tablet terdiri atas bahan pengikat, glidan, dan lubrikan. Bahan penghancur ditambahkan pada formula tablet untuk mempermudah sediaan hancur di saluran pencernaan. Pelapisan tablet dengan pigmen, pemanis, dan perisa ditujukan untuk membantu menutupi rasa bahan lain serta membuat tablet lebih halus dan mudah ditelan. Pelapisan tablet juga dapat melindungi sediaan sehingga dapat menjaga stabilitasnya selama proses penyimpanan. Tablet berdasarkan pada bahan penyalut yang digunakan, metode pembuatannya, serta distribusinya di dalam tubuh, dapat di bedakan menjadi 10 jenis, yaitu:

- a) Tablet bukal merupakan tablet dengan cara penggunaannya menempel pada bagian dalam pipi.
- b) Tablet kunyah merupakan tablet dengan cara penggunaannya dikunyah.
- c) Tablet sublingual merupakan tablet dengan cara penggunaannya di bawah lidah.
- d) Tablet hisap merupakan tablet dengan cara penggunaan dihisap dalam mulut.
- e) Tablet vaginal (ovula) merupakan tablet dengan cara penggunaannya dimasukkan melalui lubang vagina.
- f) Tablet *effervescent* merupakan tablet yang pada saat di masukkan kedalam air akan menghasilkan gas CO₂.
- g) Tablet ODT (*orally disintegrating tablet*) merupakan tablet dengan formulasi bahan aktif yang terlarut saat bersentuhan dengan air liur.
- h) Tablet lepas lambat merupakan tablet yang diformulasi dimana zat aktif akan dilepaskan dari matrik obat secara terkontrol sehingga tersedia selama jangka waktu tertentu setelah obat diberikan.

- i) Tablet salut gula/film merupakan tablet yang formulasikan dengan proses penyalutan gula.
- j) Tablet salut enterik merupakan tablet yang diformulasikan dengan bahan penyalut enterik. Tujuannya untuk mencegah pelepasan obat sampai tablet tersebut melewati lambung (V.Allen and Howard C. Ansel, 2014; Anonim, 2017; Adepu and Ramakrishna, 2021).

b. Sediaan bentuk semipadat

- 1) Salep merupakan formulasi semipadat berbahan dasar minyak yang biasanya anhidrat dan tidak bercampur dengan sekresi kulit. Salep dapat terbuat dari kurang dari 20% komponen air dan zat volatil, serta lebih dari 50% komponen hidrokarbon (lilin, atau poliol) sebagai pembawa, sehingga waktu retensi salep lebih tinggi dan memiliki daya sebar yang lebih rendah.
- 2) Krim merupakan bentuk sediaan semipadat yang memiliki konsistensi lunak, mudah dioleskan, yang mengandung lebih dari 20% air dan zat volatil serta kurang dari 50% hidrokarbon (lilin atau poliol) sebagai basis obat. Basis krim berupa emulsi yang diklasifikasikan menjadi dua jenis; krim dengan tipe minyak dalam air (O/W) dan krim dengan tipe air dalam minyak (W/O). Krim minyak dalam air (O/W) terdiri dari butiran-butiran minyak kecil yang terdispersi dalam fase air kontinu yang distabilkan oleh surfaktan. Krim minyak dalam air lebih dapat ditoleransi secara kosmetik karena tidak terlalu berminyak dan cukup dibilas menggunakan air. Krim air dalam minyak (W/O) terdiri dari tetesan-tetesan kecil air yang terdispersi dalam fase minyak. Bahan aktif obat yang hidrofobik, dapat dimasukkan ke dalam krim W/O dan juga lebih melembabkan daripada krim O/W karena dapat mencegah hilangnya kelembaban dari lapisan terluar kulit, stratum korneum.

- 3) Gel merupakan sistem semipadat dengan fase cair dalam matriks polimer dari gom alami maupun sintetis. Gel digunakan dalam pengobatan maupun kosmetika.
- 4) Supositoria merupakan bentuk sediaan semipadat berbentuk bulat atau kerucut. Cara penggunaannya dimasukkan ke dalam lubang tubuh seperti rectum atau vagina untuk melarutkan atau melelehkan basisnya sehingga obat dapat terlepas dari matrik basis dan memberikan efek terapeutik lokal maupun sistemik. Basis supositoria dapat menggunakan lemak alami (Oleum cacao) atau polietilen glikol (Carbowax) dan gliserol.
- 5) Pasta termasuk sediaan salep dengan persentase bahan bentuk padat yang tidak larut dalam jumlah yang tinggi. Bahan bentuk padat dalam jumlah yang besar membuat sediaan pasta menjadi kaku. Sediaan pasta memiliki permeabilitas yang lebih rendah. Ketika dioleskan ke kulit, pasta membentuk lapisan pelindung yang baik. Bahan bentuk padat yang dikandungnya dapat menyerap dan menetralkan bahan kimia berbahaya tertentu sebelum mencapai kulit. Sebagaimana dengan salep, sediaan pasta juga membentuk lapisan film utuh yang relatif kedap air (V.Allen and Howard C. Ansel, 2014; Anonim, 2017; Adepu and Ramakrishna, 2021).

c. Sediaan bentuk cair

- 1) Larutan merupakan sediaan bentuk cair dimana komponen bahan aktif dapat terlarut secara sempurna dalam pelarut. Sediaan ini digunakan untuk penggunaan oral, ocular, inhalasi, otic, nasal maupun parenteral.
- 2) Suspensi merupakan sediaan cair dengan komponen partikel padat tidak larut, namun dapat terdispersi secara homogen dalam fase cair. Proses pengocokan sebelum menggunakan obat bentuk suspensi dapat

membentuk suspensi yang seragam dan tetap stabil sehingga memungkinkan untuk didapatkan dosis yang akurat. Pada sediaan suspensi ditambahkan label "kocok dahulu" sebelum digunakan. Sediaan ini digunakan untuk penggunaan oral, ocular maupun parenteral.

- 3) Emulsi merupakan sediaan obat dengan dua fase, di mana tetesan kecil dari salah satu cairan dapat tersebar secara merata di cairan yang lain. Istilah "emulsi air dalam minyak" mengacu pada situasi di mana fase air terdispersi bersama dengan fase minyak berfungsi sebagai pembawa. Sebaliknya, situasi sebaliknya berlaku. Sediaan ini digunakan untuk penggunaan oral, ocular maupun parenteral (V.Allen and Howard C. Ansel, 2014; Anonim, 2017; Adepu and Ramakrishna, 2021).

d. Aerosol

Merupakan sediaan dengan tekanan sehingga dapat menghantarkan obat berbentuk cairan maupun padatan. Bahan aktif obat dihantarkan dalam bentuk hasil spray. Penggunaan dapat secara inhalasi untuk tujuan terapi pada saluran pernapasan maupun pada permukaan kulit untuk tujuan terapi lokal. Bahan aktif obat sebagai konsentrat kemudian dikemas dalam wadah aerosol dengan dilengkapi katup. Beberapa macam bentuk sediaan aerosol berdasarkan cara penggunaannya, yaitu:

- 1) Aerosol inhalasi merupakan sediaan cairan yang terdispersi maupun tersuspensi pada pembawa gas di dalam wadah yang bertekanan. Fungsinya untuk mendorong konsentrat keluar dari wadah dan digunakan melalui mulut.
- 2) Aerosol nasal merupakan sediaan yang menghasilkan partikel halus dengan cara penggunaannya melalui rongga hidung.

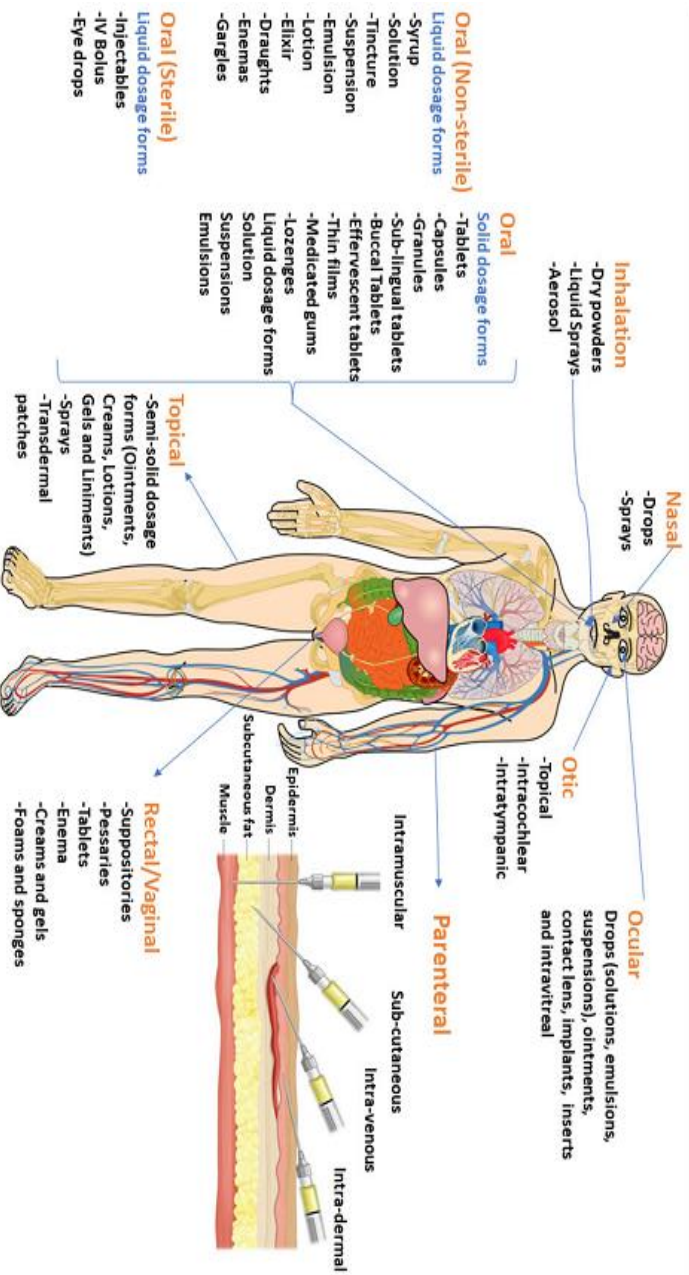
- 3) Aerosol lingual merupakan sediaan obat dengan komponen bahan aktif berupa partikel halus dapat mengendap di permukaan lidah.
- 4) Aerosol topical merupakan sediaan aerosol komponen bahan aktif berupa partikel halus dengan cara penggunaannya diaplikasikan pada permukaan kulit (V.Allen and Howard C. Ansel, 2014; Anonim, 2017; Adepu and Ramakrishna, 2021).

4. Jenis Obat Berdasarkan Cara Pemberiannya

Obat dikelompokkan berdasarkan cara pemberiannya menjadi 8 jenis, yaitu

- a. Oral merupakan cara pemberian obat melalui mulut dengan maupun tanpa ditelan melalui saluran pencernaan.
- b. Inhalasi merupakan cara pemberian obat melalui mulut dengan cara di hirup dengan target terapi di saluran pernapasan dan organ paru-paru.
- c. Nasal merupakan cara pemberian obat melalui rongga hidung dan membran mukosa (selaput lendir) di dalam hidung.
- d. Otic merupakan cara pemberian obat melalui liang telinga (saluran telinga luar) dengan target terapi lokal, Dimana bahan aktif obat bekerja langsung di tempat aplikasi tanpa harus diserap ke sirkulasi sistemik.
- e. Okular merupakan cara pemberian obat melalui mata dengan meneteskan ke selaput lendir mata (konjungtiva), mengoleskan di sekitar kelopak mata, atau memasukkan ke dalam kantung mata dengan target terapi lokal, serta merupakan sediaan steril.
- f. Topikal merupakan cara pemberian obat melalui kulit (*topical cutaneous*), atau selaput lendir (membran mukosa) tertentu, dengan target terapi lokal.

- g. Parenteral merupakan pemberian obat dengan cara disuntikkan melalui jaringan tubuhan maupun pembuluh darah, dengan target terapi lokal maupun sistemik, merupakan sediaan steril.
- h. Rektal dan Vaginal merupakan cara pemberian obat melalui lubang alami tubuh, dengan target terapi lokal, maupun sistemik



Gambar 1.5 Jenis Obat Berdasarkan Cara Pemberiannya
(Adepu and Ramakrishna, 2021)

E. Klasifikasi Obat

Klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) oleh World Health Organization/WHO menggolongkan obat berdasarkan organ atau sistem tempat zat tersebut bekerja dan sifat terapeutik, farmakologis, serta kimianya. Obat-obatan diklasifikasikan ke dalam lima tingkatan yang berbeda.

1. Tingkatan pertama merupakan kelompok anatomi/farmakologis utama. Pada klasifikasi ATC, terdapat 14 kelompok, yaitu:
 - a. Saluran pencernaan dan metabolisme
 - b. Darah dan organ pembentuk darah
 - c. Sistem kardiovaskular
 - d. Dermatologis
 - e. Sistem genitourinarius dan hormon seksual
 - f. Obat hormonal sistemik, kecuali hormon seksual dan insulin
 - g. Antiinfektif untuk penggunaan sistemik
 - h. Antineoplastik dan agen imunomodulasi
 - i. Sistem muskuloskeletal
 - j. Sistem saraf
 - k. Produk antiparasit, insektisida, dan repellen
 - l. Sistem pernapasan
 - m. Organ sensori
 - n. Kelompok anatomi/farmakologi lainnya
2. Tingkatan kedua merupakan subkelompok farmakologi atau terapi. Setiap kelompok utama ATC dibagi menjadi tingkatan kedua yang dapat berupa kelompok farmakologis atau terapeutik.
3. Tingkatan ketiga dan keempat merupakan subkelompok kimia, farmakologis, atau terapeutik.
4. Tingkatan kelima merupakan zat kimianya.

Bahan aktif obat yang dimasukkan dalam klasifikasi ATC memiliki kriteria sebagai berikut:

1. Entitas kimia atau biologis baru biasanya tidak dimasukkan ke dalam sistem ATC sebelum permohonan izin edarnya telah siap diajukan paling sedikit oleh satu negara.

2. Entitas kimia yang terdefinisi baik serta memiliki izin edar yang disetujui di satu maupun lebih negara, sebaiknya memiliki penamaan yang terdapat pada salah satu system penamaan bahan aktif obat seperti INN (*International nonproprietary names*), USAN (*United States Adopted Name*) maupun BAN (*British Approved Name*).
3. Produk obat herbal yang telah dinilai dan disetujui oleh otoritas regulasi berdasarkan data khasiat, keamanan, dan kualitas.

Produk obat dapat diklasifikasikan menurut penggunaan terapeutik utama bahan aktif utamanya. Beberapa kelompok ATC utama telah ditetapkan pada tingkat ke-2, ke-3, dan ke-4, yang memungkinkan penambahan obat dengan berbagai fungsi terapeutik tanpa menentukan indikasi utamanya.

Bahan aktif obat yang digunakan dan disetujui untuk dua atau lebih indikasi, dalam klasifikasi ATC sementara biasanya hanya diberikan satu kode. Selain itu, kode ATC seringkali ditetapkan berdasarkan mekanisme kerja, bukan terapi. Berdasarkan pada prinsip dasar hanya satu kode ATC untuk setiap rute pemberian, bahan aktif obat diklasifikasikan berdasarkan penggunaan terapeutik utama atau kelas farmakologis, dan obat-obatan dengan indikasi yang sama dapat dimasukkan ke dalam kelompok ATC yang berbeda.

Bahan aktif obat yang tersedia dalam dua atau lebih kekuatan atau rute pemberian dengan penggunaan terapeutik yang berbeda, bahan aktif obat tersebut akan diberi lebih dari satu kode ATC. Produk obat yang mengandung dua atau lebih bahan aktif, termasuk dalam kemasan kombinasi, dianggap sebagai kombinasi dan diberi kode ATC yang berbeda dari produk biasa yang mengandung satu bahan aktif. Produk yang mengandung berbagai bahan aktif diklasifikasikan berdasarkan fungsi medis utama atau kelas farmakologisnya. (Anonim (WHO), 2024).

F. Penyimpanan Obat

Komponen bahan aktif pada obat memiliki sifat fisikokimia yang berbeda-beda, sehingga perlu ada mekanisme penyimpanan yang berbeda pula. Penyimpanan yang sesuai dapat menjaga stabilitas obat selama penyimpanan. Menurut Farmakope Indonesia edisi VI menyebutkan bahwa jika dalam kemasan obat tidak disebutkan cara penyimpanannya, maka obat tersebut disimpan dalam ruangan yang terkontrol suhunya, terlindungi dari kelembaban, dan jika diperlukan juga terlindungi dari cahaya.

Kondisi penyimpanan khusus obat wajib dicantumkan dalam kemasan. Beberapa istilah kondisi penyimpanan obat sebagai berikut:

1. Lemari pembeku, menunjukkan ruangan yang dapat mempertahankan suhu secara termostatik antara -25° hingga -10°C .
2. Dingin, merupakan suatu kondisi dengan suhu maksimum pada 8°C . Obat yang penyimpanannya pada ruangan dingin dapat disimpan pada lemari pendingin dengan suhu antara 2° dan 8°C .
3. Sejuk, merupakan kondisi dengan suhu 8° hingga 15°C . Obat yang harus disimpan pada suhu sejuk dapat disimpan di dalam lemari pendingin, jika dalam kemasan tidak menyebutkan suhunya.
4. Suhu ruang dingin terkontrol, merupakan kondisi ruangan yang dapat mempertahankan suhunya secara termostatik pada 2° hingga 8°C .
5. Suhu ruang, merupakan kondisi pada suhu di ruang kerja yakni tidak melebihi 30°C .
6. Suhu ruang terkontrol, merupakan kondisi ruangan yang dapat mempertahankan suhu secara termostatik pada 20° hingga 25°C .
7. Hangat, merupakan kondisi dengan suhu pada 30° hingga 40°C .
8. Panas berlebih, merupakan kondisi suhu lebih dari 40°C .

9. Perlindungan dari pembekuan, merupakan kondisi penyimpanan dimana obat harus terhindar dari proses pembekuan selama penyimpanan.
10. Tempat kering, menunjukkan tempat penyimpanan dimana kelembapan relative rata-rata maksimum 40% dengan ruangan yang terkendali (Anonim, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Adepu, S. and Ramakrishna, S. (2021) 'Controlled Drug Delivery Systems : Current Status and', *Molecules*, 26, p. 5905.
- Anonim (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia) (2022) *Permenkes No 28 Tahun 2022 tentang Perubahan Penggolongan, Pembatasan, Dan Kategori Obat*.
- Anonim (WHO) (2024) *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*.
- Anonim, (Kemenkes RI) (2009) *Undang-Undang No 35 Tahun 2009 Tentang Narkotika*.
- Anonim, (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia) (2017) *Buku Saku Gema Cermat*.
- Anonim, (Kementrian Kesehatan) (2024) *FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI*.
- Anonim, (Pemerintah RI) (1997) *UU RI No 5 Tahun 1997 Tentang Psikotropika*.
- Anonim, (Pemerintah RI) (2023) *Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 Tentang Kesehatan*.
- Syukri, Y. and Harimurti, S.. (2020) *Mengungkap Sejarah Pengobatan Islam Abad Pertengahan*. I. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- V.Allen, L. and Howard C. Ansel (2014) *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 10th edn.

BAB 2

ADMINISTRASI OBAT

apt. Selvi Megawati., M. Farm.

A. Pendahuluan

Tahap terakhir dari proses pemberian obat kepada pasien adalah administrasi obat, yang menentukan keberhasilan terapi karena meskipun obat dan dosis dipilih dengan benar, efek terapeutik tidak akan tercapai jika obat tidak diberikan atau digunakan dengan benar. Serangkaian proses dan praktik yang diperlukan untuk manajemen jalur pengobatan termasuk keselamatan administrasi obat, seperti pengadaan, penyimpanan, peracikan, peresepan, dan pengawasan dampak buruk (Kementerian Kesehatan, 2016a). Kesalahan dalam penggunaan obat dapat menyebabkan efek samping, penurunan efektivitas terapi, interaksi obat, dan dampak buruk pada kesehatan pasien (Keers *dkk.*, 2013).

Di rumah sakit, administrasi obat merupakan proses krusial yang melibatkan berbagai tenaga kesehatan. Proses ini sangat berhubungan dengan keselamatan pasien, karena setiap tahapannya memiliki risiko terjadinya kesalahan medikasi (Keers *dkk.*, 2013). Apoteker bertanggung jawab untuk memastikan bahwa pasien dan tenaga kesehatan memahami cara penggunaan obat yang benar melalui Komunikasi, Informasi, dan Edukasi (KIE). Dalam proses administrasi obat, ketelitian dan kepatuhan pada prinsip keselamatan diperlukan agar penggunaan obat memberi manfaat maksimal kepada

pasien (Rantucci, 2009; Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b, 2019a)

Bab ini memuat penjelasan tentang dasar-dasar administrasi obat, cara pemberian, faktor pendukung keberhasilan terapi, pentingnya keselamatan pasien, serta sebagai panduan belajar untuk mahasiswa farmasi dan tenaga kesehatan.

B. Prinsip-Prinsip Dasar Administrasi Obat

Administrasi obat dijelaskan sebagai tindakan pemberian obat kepada pasien melalui rute tertentu dengan memperhatikan dosis, frekuensi, dan yang penggunaan yang sesuai untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan (Potter *dkk.*, 2020). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit menyatakan bahwa pemberian obat telah melewati telaah obat yang menggunakan prinsip tepat.

Proses pemberian obat memperhatikan beberapa hal, yaitu:

1. Tepat Pasien

Benar pasien untuk memastikan identitas pasien. Hal yang dapat dilakukan untuk menghindari terjadinya tidak benar pasien dengan cara, antara lain:

- a. Konfirmasi nama pasien dengan bertanya siapa nama pasien bukan menyebutkan namanya;
- b. Identifikasi pasien dengan gelang pasien;
- c. Identifikasi pasien dengan nama yang tertera di papan nama tempat tidur dan di pintu

2. Tepat Obat

Benar obat untuk memastikan kesesuaian resep dan indikasi. Menjamin obat yang diberikan benar, label atau etiket obat dapat terbaca jelas yang meliputi nama obat, sediaan, konsentrasi atau dosis, cara pemberian, serta masa kadaluarsa.

3. Tepat Dosis

Benar dosis untuk memastikan kesesuaian perhitungan dosis, usia, berat badan, dan fungsi organ. Dosis yang tidak tepat dapat berakibat kegagalan terapi ataupun menimbulkan efek berbahaya. Kesalahan dosis juga bisa diakibatkan karena penulisan atau pembacaan resep yang tidak tepat.

4. Tepat Waktu

Benar waktu untuk memastikan kesesuaian waktu yang telah ditetapkan, rentang minum obat, sebelum atau sesudah makan. Jika pemberian obat berulang dapat berpotensi menimbulkan pemberian obat yang tidak waktu, kekurangan atau kelebihan dosis karena frekuensi pemberian obat yang tidak tepat berpotensi berbahaya.

5. Benar Rute

Benar rute pemberian untuk memastikan rute yang dipilih sesuai instruksi atau label/kemasan, kemampuan pasien seperti oral, parenteral, topikal, dll. Kesalahan dalam rute pemberian obat berakibat obat tidak efektif ataupun sebaliknya, fatal.

6. Tepat Dokumentasi

Benar dokumentasi untuk mendokumentasikan pemberian obat sesuai dengan standar prosedur yang berlaku di rumah sakit dan tercatat di rekam medis. (Priyanto, 2009; Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b)

C. Rute Administrasi Obat

Ada beberapa rute pemberian obat meliputi rute enteral, parenteral, dan topical, inhalasi dan rute lainnya. Pemilihan rute dipengaruhi oleh kondisi pasien, karakteristik obat, kenyamanan, kepatuhan pasien, dan tujuan terapi.

1. Rute Enteral

Rute enteral meliputi pemberian obat melalui oral, sublingual dan bukal, serta rektal.

a. Rute oral

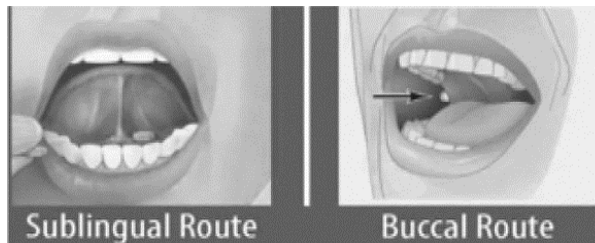
Rute oral merupakan rute pemberian obat teraman dan termudah. Rute ini dimungkinkan untuk obat-obatan termodifikasi seperti lepas lambat. Obat diminum melalui mulut dan diserap di saluran pencernaan. Kekurangan rute ini bioavailabilitas bervariasi karena metabolisme lintas pertama, dan tidak stabil pada saluran cerna.

b. Rute sublingual atau bukal

Rute ini untuk obat-obatan yang diformulasikan kerja panjang dan diabsorpsi secara cepat. Rute bukal dengan meletakkan obat diantara gusi dan membran mukosa pipi. Sedangkan, sublingual dengan meletakkan obat di bawah lidah. Obat yang diberikan melalui rute ini akan diserap dengan cara difusi pasif melalui pembuluh darah vena di rongga mulut yang melewati vena portal hati dan mengalir ke vena cava superior.

Contoh obat nitroglicerine diberikan dengan rute sublingual karena efek lintas pertama yang lebih dari 90% jika diberikan secara oral.

Obat-obatan larut lemak cepat diserap, tidak ada efek lintas pertama, tetapi rute ini tidak untuk semua obat karena kebanyakan obat di telan dengan rute oral serta tidak untuk obat dengan dosis tinggi.



Gambar 2.1 Perbedaan Rute Sublingual dan Bukal.

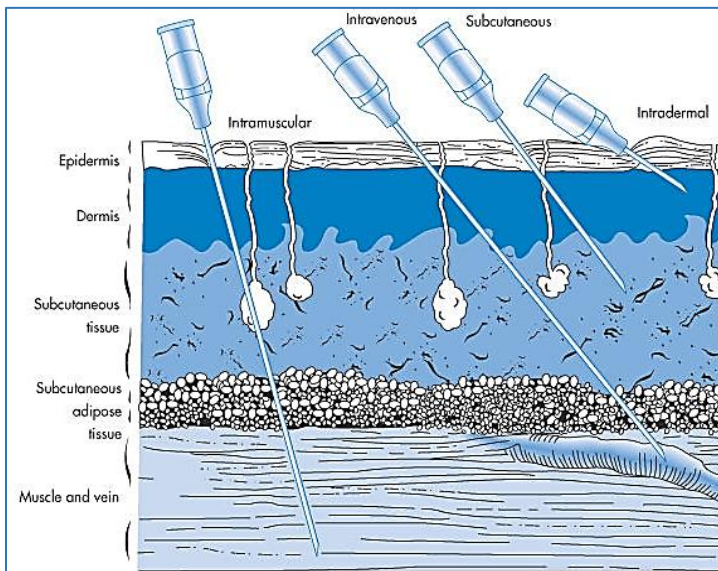
Sumber: (Pimple dkk., 2022)

c. Rute rektal

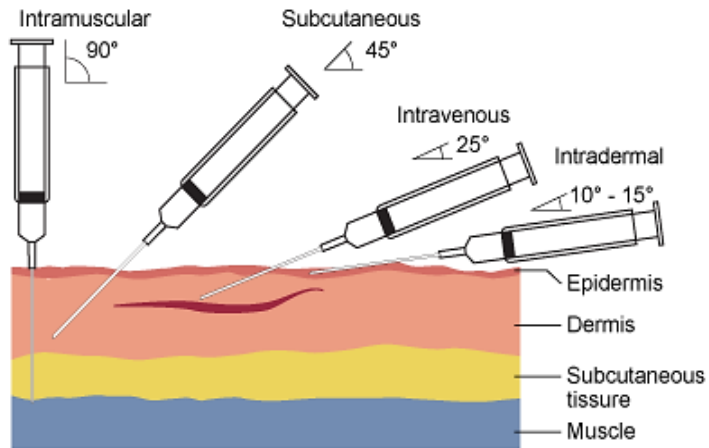
Rute rektal berguna untuk pasien yang tidak bisa atau kesulitan untuk menelan obat, ataupun pasien yang memiliki gangguan pergerakan usus seperti disfagia. Obat-obatan yang diberikan dalam bentuk supositoria dan paling nyaman dari larutan enema. Rute ini ditujukan untuk memberikan efek lokal dan sistemik. Supositoria berbentuk peluru yang dirancang untuk dimasukkan melalui anus/rektum, obat akan hancur serta larut dalam suhu tubuh lalu menyebar secara bertahap ke lapisan rektum selanjutnya diserap oleh aliran darah. (Shargel dan Yu, 2016; Eka Rosita dan Kartika Sari, 2021; Pimple dkk., 2022; Kim J, 2025)

2. Rute Parenteral

Rute parenteral meliputi pemberian obat melalui intravena, intramuskular, subkutan.



Sumber: (Pimple dkk., 2022)



Gambar 2.2 Derajat Penyuntikan Rute Parenteral

Sumber: (Pimple dkk., 2022)

a. Rute intravena

Injeksi intravena merupakan rute pemberian obat parenteral yang paling umum serta dapat menghindari metabolisme lintas pertama.

Obat diabsorpsi secara sempurna (100%), memberikan efek yang cepat, dan dosis yang tepat didalam darah. Rute ini dipilih juga untuk obat-obatan yang penyerapannya buruk pada saluran cerna, pasien yang tidak menggunakan obat oral, mual, dan muntah. Namun, pemilihan rute ini bisa menyebabkan rasa tidak nyaman karena nyeri yang ditimbulkan, bahkan kemungkinan terjadinya infeksi.

b. Rute intramuskular

Penyerapan pada rute ini tergantung pembawa obat. Penyerapan cepat jika berasal dari larutan air dan lebih lambat jika larutan bukan air (minyak), serta dipengaruhi perfusi otot.

Penyuntikan intramuskular dapat dilakukan di berbagai bagian tubuh seperti lengan atas, bokong, paha. Rute ini diberikan jika penyerapan dengan rute oral terjadi secara tidak teratur, obat dengan metabolisme efek

lintas pertama tinggi ataupun pasien tidak patuh dengan terapinya.

Obat dengan rute intramuskular memungkinkan dosis untuk larut secara perlahan ke dalam sirkulasi darah serta berkelanjutan untuk periode tertentu. Contoh seperti haloperidol decanoate dan vaksin.

Kekurangan rute ini memberikan rasa tidak nyaman, nyeri, dan dosis yang terserap ke sirkulasi bergantung pada massa otot.

c. Rute subkutan

Injeksi subkutan untuk menempatkan obat di antara kulit dan otot, serta penyerapannya lebih lambat daripada injeksi intramuskular. Lokasi penyuntikan lengan atas, perut (sekitar 2 cm dari pusar), bagian depan paha, punggung, dan bokong.

Rute ini dipilih jika molekul obat terlalu besar untuk serap secara baik di saluran pencernaan atau obat-obatan yang memerlukan bioavailabilitas lebih baik, serta jika diinginkan laju penyerapan lebih cepat daripada rute oral. Obat yang umum digunakan dengan rute subkutan yaitu insulin dan pasien diajarkan keterampilan untuk menyuntik sendiri. (Shargel dan Yu, 2016; Pimple *dkk.*, 2022; Kim J, 2025)

3. Rute Lainnya

a. Rute transdermal

Penghantaran obat pada rute ini melalui kulit. Absorpsi pada rute ini lambat dan kecepatan penyerapan juga bervariasi. Rute ini untuk obat-obatan larut dalam lemak dengan dosis rendah dan berat molekul rendah. Formulasi obat-obatan untuk rute ini seperti krim, gel, salep, dan patch.

b. Rute inhalasi

Obat masuk melalui permukaan luas epitel saluran pernapasan. Obat dengan rute ini diserap ke dalam sirkulasi paru-paru lalu masuk ke sirkulasi sistemik melalui vena paru-paru, melewati metabolisme lintas

pertama. Sehingga, rute ini dapat digunakan untuk memberikan efek lokal dan sistemik, serta digunakan untuk terapi asma atau PPOK.

c. Rute intranasal

Rute intranasal yaitu pemberian obat melalui hidung dalam bentuk semprot ataupun tetes. Penyerapan obat melalui difusi pasif melintasi epitel pernapasan yang terdapat banyak pembuluh darah dan langsung masuk ke sirkulasi sistemik. Rute ini dapat digunakan untuk pemberian dekongestan untuk pilek atau alergi.

d. Rute vagina

Rute ini tidak umum digunakan tetapi memiliki keunggulan yaitu dapat menghindari efek metabolisme lintas pertama serta memberikan efek terapi lokal dan sistemik. Bentuk sediaan untuk vagina dapat berupa tablet, krim, gel, dan salep.

Pemilihan rute pemberian obat mempertimbangkan kenyamanan, kepatuhan pasien dan tujuan terapi yang diinginkan. (Shargel dan Yu, 2016; Eka Rosita dan Kartika Sari, 2021; Pimple dkk., 2022; Kim J, 2025)

D. Faktor yang Mempengaruhi Administrasi Obat

1. Faktor Pasien

a. Usia (neonatus, anak, geriatri)

Perubahan pada komposisi tubuh, fungsi ginjal serta hati mempengaruhi dosis, interval, dan rute.

b. Fungsi ginjal dan hati

Gangguan *clearance* meningkatkan risiko toksisitas, perlu penyesuaian dosis atau pemilihan obat alternatif seperti menggunakan kalkulasi eGFR/Child-Pugh

c. Komorbid dan status klinis

Pasien dengan kondisi tertentu juga mempengaruhi rute pemberian obat misal pasien nyeri mual muntah diberikan obat anti-emetik non-oral

d. Kehamilan dan laktasi

Kondisi ibu hamil dan menyusui juga memerlukan perhatian khusus seperti pertimbangan kategori keamanan, perubahan volume distribusi dan *clearance*

e. Faktor psikososial dan literasi kesehatan

Informasi penggunaan obat yang didapatkan oleh pasien dan keluarganya seperti pemahaman label, kepercayaan, dukungan keluarga/*caregiver*, dan hambatan Bahasa. (Priyanto, 2009; Rantucci, 2009; Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b)

2. Faktor Obat

a. Sifat farmakokinetika dan farmakodinamika

Bioavailabilitas, indeks terapi, serta waktu puncak memengaruhi regimen dosis

b. Bentuk sediaan dan penghantaran

Penggunaan obat-obatan inhalasi ataupun injeksi seperti pen insulin dengan teknik yang tidak tepat mempengaruhi efektivitas terapi

c. Stabilitas dan penyimpanan

Obat-obatan memiliki penyimpanan yang berbeda seperti insulin sebelum dan sesudah digunakan, suspensi antibiotik, obat sensitif cahaya yang memerlukan perhatian khusus

d. *High-alert medications* dan LASA

1) *High-alert medications* atau obat kewaspadaan tinggi adalah obat-obatan yang secara signifikan beresiko bagi pasien apabila digunakan dengan salah ataupun pengelolaannya kurang tepat. Antikoagulan, opioid, elektrolit pekat hingga LASA termasuk dalam kategori ini.

2) LASA (*look alike sound alike*) merupakan obat-obatan yang memiliki dan atau kemasan mirip sehingga pada penyimpanan terpisah ataupun ada jarak antar obat LASA, diberikan penandaan khusus seperti stiker penulisan huruf kapital berbeda (*Tall Man Lettering*) (Priyanto, 2009; Kementerian Kesehatan, 2016b, 2016a;

Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b, 2019a; Kim J, 2025)

3. Faktor Regimen dan Interaksi

a. Kompleksitas regimen

Semakin banyak obat seperti polifarmasi maka semakin tinggi resiko kesalahan dan ketidakpatuhan

b. Interaksi obat-obat dan obat-makanan

Pasien yang menerima banyak obat perlu dipastikan tidak ada interaksi obat-obat seperti warfarin – vitamin K, levotiroksin dengan makanan, antibiotic tertentu dengan susu. (Priyanto, 2009; Shargel dan Yu, 2016; Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b)

4. Faktor Proses dan Lingkungan Pelayanan

a. Prinsip tepat

Memastikan bahwa prinsip ini dilaksanakan

b. Beban kerja

Beban kerja berlebihan, adanya gangguan hingga shift malam juga bisa meningkatkan risiko *human error* dalam pemberian obat

c. Transisi perawatan

Rekonsiliasi dilakukan pada pasien baru ataupun pasien berpindah ruangan perlu dilakukan untuk mencegah adanya duplikasi ataupun omisi

d. Sistem Pelayanan

Administrasi obat juga dipengaruhi oleh ketersediaan obat, alur distribusi karena mengakibatkan kekosongan obat yang mempengaruhi pemberian obat kepada pasien serta kebijakan rumah sakit. (Priyanto, 2009; Kementerian Kesehatan, 2016a; Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b)

E. Keselamatan Pasien dalam Administrasi Obat

Prioritas utama dalam tercapainya terapi adalah keselamatan pasien. Kesalahan pemberian obat menjadi salah satu penyebab utama kejadian tidak diinginkan di rumah sakit.

Beberapa hal yang dapat dilakukan untuk mencegah hal ini, yaitu:

1. Implementasi *medication safety checklist*
2. Penggunaan teknologi barcode dalam verifikasi pasien dan obat
3. Penerapan *double check* oleh tenaga Kesehatan sebelum pemberian obat risiko tinggi
4. Edukasi pasien tentang tanda-tanda efek samping yang harus diwaspadai *Medication error* sering terjadi pada tahap administrasi. Sehingga, sistem pelaporan insiden, penggunaan barcode, serta pelatihan staf sangat penting. (Keers dkk., 2013; Kementerian Kesehatan, 2016a, 2016b)

F. Peran Apoteker dalam Administrasi Obat

Apoteker dalam kesehariannya bukan sekadar meracik dan memberikan obat, tetapi juga memastikan pasien paham betul cara menggunakannya. Tugas ini termasuk dalam konseling pasien, yang bisa berupa pemberian informasi tentang obat, penjelasan mengenai terapi dan penyakit, hingga berbagai kegiatan lain yang mendukung pasien secara lebih menyeluruh (Rantucci, 2009; Kementerian Kesehatan, 2016a).

Metode yang paling sering digunakan dalam memberikan edukasi dan informasi kepada pasien adalah melalui ceramah atau penyampaian informasi tertulis. Namun demikian, apoteker perlu memperhatikan cara pasien menerima informasi serta kemampuan mereka dalam memahami materi yang disampaikan, yang dapat berbeda-beda (Rantucci, 2009).

Pelaksanaan konseling perlu memperhatikan kriteria pasien seperti faktor pasien (usia, penyakit, fungsi ginjal/hati, menyusui, dll), pengobatan jangka panjang, obat khusus, pasien yang menggunakan obat indeks terapi sempit, instruksi khusus, dan pasien polifarmasi. Ada perbedaan antara konseling pada pasien rawat jalan dan rawat inap (Rantucci, 2009; Kementerian Kesehatan, 2016a; Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b).

1. Konseling Rawat Rajal

- a. Memastikan identitas pasien, minimal dua identitas seperti nama lengkap dan tanggal lahir
- b. Mengetahui pengetahuan pasien tentang obat dengan bertanya *three prime questions*, yaitu:
 - 1) Apa yang disampaikan dokter tentang obat Anda?
 - 2) Apa yang dijelaskan oleh dokter tentang cara pemakaian obat Anda?
 - 3) Apa yang dijelaskan oleh dokter tentang hasil yang diharapkan setelah menerima terapi obat tersebut?
- c. Memberikan kesempatan pasien untuk mendiskusikan masalah penggunaan obat untuk mendapatkan informasi lebih banyak lalu memberikan penjelasan terkait masalah tersebut
- d. Memberikan informasi tentang obat yang didapatkan pasien pada pasiennya sendiri ataupun keluarganya. Informasi yang disampaikan meliputi indikasi, dosis, waktu dan cara minum atau penggunaan obat pada obat sediaan khusus, hasil terapi yang diharapkan, cara penyimpanan obat, efek samping yang perlu diwaspadai, serta hal-hal lainnya yang perlu diperhatikan selama terapi.
- e. Melakukan verifikasi terkait pemahaman pasien atau keluarga pasien dengan meminta mengulangi penjelasan terkait penggunaan obat yang disampaikan apoteker.
- f. Apoteker mendokumentasikan konseling dan meminta tanda tangan pasien atau keluarga pasien sebagai bukti telah memahami informasi yang diberikan (Kementerian Kesehatan, 2016a; Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b, 2019a)

2. Konseling Rawat Inap

Konseling pada pasien rawat inap dilakukan apabila pasien membutuhkan konseling selama rawat inap. Hal yang dilakukan, antara lain:

- a. Menemui pasien atau keluarga pasien di ruang rawat
- b. Memeriksa identitas pasien dengan cara menanyakan minimal dua identitas yaitu nama dan tanggal lahir atau rekam medik
- c. Menanyakan keluhan selama terapi dan mendengarkan masalah terapi dari pasien atau keluarga pasien
- d. Mengidentifikasi lalu membantu menyelesaikan masalah tersebut
- e. Mengisi formulir edukasi pasien sebagai bukti konseling pasien rawat inap (Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b, 2019a)

3. Konseling Pasien Pulang

Pasien yang telah diizinkan untuk pulang ke rumah, apabila mendapatkan lanjutan terapi di rumah, maka berhak mendapatkan konseling. Konseling dilakukan di ruang rawat atau ruang konseling, tahapan seperti halnya konseling pasien rawat jalan namun tidak menanyakan *three prime questions* serta di akhir konseling meminta pasien atau keluarga pasien pada formular informasi obat pulang. (Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2019b)

Administrasi obat adalah tahap krusial dalam terapi yang menentukan keberhasilan pengobatan dan keselamatan pasien. Pemahaman mengenai prinsip dasar, rute pemberian, faktor yang mempengaruhi, serta penerapan aspek keselamatan pasien sangat diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2019a) *Petunjuk Teknis Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan (2019b) *Petunjuk Teknis Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Eka Rosita, M. dan Kartika Sari, E. (2021) "*Pentingnya Masyarakat Mengetahui Tentang Penggunaan Obat Sediaan Khusus*," 2, hlm. 029– 04.
- Keers, R.N. dkk. (2013) "Causes of medication administration errors in hospitals: A systematic review of quantitative and qualitative evidence," *Drug Safety*, 36(11), hlm. 1045–1067. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0090-2>.
- Kementerian Kesehatan (2016a) *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit*. Indonesia.
- Kementerian Kesehatan (2016b) *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 74 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas*. Indonesia.
- Kim J, D.J.O. (2025) *Medication Routes of Administration, StatPearls* . Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/> (Diakses: 6 September 2025).
- Pimple, A.P. dkk. (2022) "A Review: Routes Of Drug Administration With Their Recent Advances," 10, hlm. 421–432. Tersedia pada: www.ijcrt.org.
- Potter, P.A.. dkk. (2020) *Fundamentals of Nursing*. 10th ed. St. Louis: Elsevier.
- Priyanto (2009) *Farmakoterapi & Terminologi Medis*. Depok: Leskonfi.

Rantucci, M.J. (2009) *Komunikasi Apoteker-Pasien: Panduan Konseling Pasien*. 2 ed. Disunting oleh J. Manurung. Diterjemahkan oleh A.N.

Sani. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Shargel, L. dan Yu, A.B. (2016) *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, Seventh Edition*. New York: McGraw-Hill Education.

BAB 3

FARMAKOKINETIK: ABSORPSI, DISTRIBUSI, METABOLISME, DAN EKSRESI

Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes.

A. Pendahuluan

Obat yang digunakan dalam praktik klinik dapat masuk ke dalam tubuh melalui berbagai rute dan dalam beragam bentuk sediaan. Pemilihan rute dan bentuk sediaan bukan hanya soal teknis pemberian, tetapi berpengaruh langsung terhadap bagaimana obat bekerja. Faktor-faktor seperti kecepatan timbulnya efek (onset), kelengkapan obat yang terserap, bioavailabilitas, lama kerja, hingga kenyamanan pasien sangat ditentukan oleh cara obat tersebut diberikan.

Karena itulah, sebelum memahami perjalanan obat di dalam tubuh melalui proses Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME), penting untuk mengenali terlebih dahulu gambaran umum mengenai rute administrasi dan bentuk sediaan obat. Dengan bekal ini, konsep farmakokinetik dasar akan lebih mudah dipahami dalam konteks klinis.

B. Rute Administrasi Utama

Obat dapat diberikan melalui beberapa rute administrasi, masing-masing dengan karakteristik yang berbeda. Rute oral merupakan yang paling sering digunakan karena mudah, aman, dan praktis, meskipun absorpsinya dapat dipengaruhi oleh makanan, pH lambung, serta adanya metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*) di hati (Alqahtani et al., 2021).

Pemberian intravena (IV) memberikan bioavailabilitas 100% dan onset yang sangat cepat, sehingga sering dipilih pada kondisi gawat darurat. Namun, risiko efek samping akut juga lebih tinggi, sehingga perlu pengawasan ketat. Rute intramuskular (IM) dan subkutan (SC) memungkinkan absorpsi yang lebih lambat, tergantung aliran darah di jaringan, dan kadang digunakan untuk sediaan depot yang memberikan efek jangka panjang (Askar et al., 2020).

Obat yang diberikan melalui inhalasi dapat terserap sangat cepat melalui paru-paru, cocok untuk kondisi yang membutuhkan onset singkat seperti asma atau anestesi (Eedara et al., 2022). Sementara itu, rute topikal dan transdermal umumnya ditujukan untuk efek lokal, walaupun *patch transdermal* dapat memberikan efek sistemik dengan pelepasan stabil dalam waktu lama (Vaseem et al., 2024). Rute rektal menjadi alternatif pada pasien yang tidak dapat menelan atau muntah, dengan keuntungan sebagian obat menghindari metabolisme lintas pertama (Hua, 2019).

C. Bentuk Sediaan Obat

Selain rute pemberian, bentuk sediaan obat juga sangat berpengaruh terhadap perjalanan obat di dalam tubuh. Sediaan padat seperti tablet dan kapsul adalah bentuk yang paling banyak digunakan secara oral. Obat dalam bentuk ini harus terlebih dahulu terdisintegrasi dan larut sebelum dapat diabsorpsi, sehingga kecepatan timbulnya efek bisa bervariasi. Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, dikembangkan berbagai bentuk modifikasi, misalnya tablet salut enterik yang melindungi obat dari asam lambung sehingga baru larut di usus, atau sediaan lepas lambat (*sustained/controlled release*) yang dirancang untuk melepaskan obat secara bertahap sehingga efeknya lebih lama dan frekuensi pemberian bisa dikurangi (Salawi, 2022).

Sediaan cair, seperti larutan atau suspensi, biasanya memberikan absorpsi yang lebih cepat dibanding tablet, sehingga sering dipilih untuk pasien anak atau lansia. Sediaan

injeksi, baik dalam bentuk bolus maupun infus, langsung masuk ke dalam sirkulasi tanpa melalui proses absorpsi, sehingga efeknya dapat diprediksi dengan lebih baik.

Selain itu, ada pula bentuk sediaan yang dirancang khusus sesuai dengan rute pemberiannya, seperti inhaler untuk terapi asma atau *patch transdermal* untuk penghantaran obat yang stabil dalam jangka panjang. Dengan demikian, pemilihan bentuk sediaan tidak hanya soal teknis farmasi, tetapi juga strategi klinis untuk memastikan obat mencapai konsentrasi efektif dengan cara yang paling aman, nyaman, dan sesuai kebutuhan pasien (Vaseem et al., 2024).

Setiap obat yang masuk ke dalam tubuh melalui rute dan bentuk sediaan tertentu akan menjalani perjalanan yang kompleks. Perjalanan ini menentukan seberapa cepat obat mencapai sirkulasi, seberapa luas ia tersebar ke jaringan, bagaimana tubuh memodifikasinya melalui proses metabolisme, dan akhirnya bagaimana obat dibuang melalui ekskresi. Empat tahap utama tersebut dikenal dengan istilah ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi). Pemahaman mengenai ADME sangat penting karena pada akhirnya, konsentrasi obat dalam plasma dan jaringan targetlah yang menentukan keberhasilan maupun kegagalan terapi. Dengan kata lain, perbedaan rute pemberian dan bentuk sediaan hanyalah pintu masuk; perjalanan sesungguhnya dimulai ketika obat menghadapi mekanisme farmakokinetik dasar di dalam tubuh.

D. Fase Absorpsi

Absorpsi adalah proses berpindahnya obat dari tempat pemberian menuju sirkulasi sistemik. Proses ini penting terutama untuk obat yang diberikan melalui rute non- intravena, karena obat harus melewati berbagai hambatan sebelum masuk ke dalam darah. Kecepatan dan kelengkapan absorpsi akan menentukan seberapa cepat obat bekerja (*onset*), seberapa besar konsentrasi obat yang dicapai di plasma (C_{max}), serta seberapa banyak obat yang benar-benar tersedia untuk memberikan efek terapeutik (*bioavailabilitas*) (Alqahtani et al., 2021).

Onset menunjukkan seberapa cepat obat mulai bekerja setelah diberikan. Parameter ini penting dalam kondisi akut atau gawat darurat, misalnya penggunaan nitroglicerine sublingual pada serangan angina karena harus bekerja dalam hitungan menit, sedangkan nitroglicerine kapsul lepas lambat dipakai sebagai pencegahan angina stabil.

Konsentrasi maksimal (Cmax) menggambarkan intensitas atau kekuatan efek obat. Jika Cmax terlalu rendah, obat mungkin tidak mencapai kadar terapeutik; jika terlalu tinggi, risiko efek samping atau toksisitas meningkat. Karena itu, pemahaman Cmax membantu dokter menilai apakah dosis obat sudah cukup atau perlu disesuaikan. Contoh obat Teofilin yang mempunyai rentang terapi sempit. Jika Cmax terlalu rendah, maka asma tidak terkontrol. Jika Cmax tinggi maka muncul efek samping seperti aritmia atau kejang (Alqahtani et al., 2021).

Bioavailabilitas (F) menunjukkan seberapa besar fraksi obat yang benar-benar masuk ke sirkulasi sistemik dalam bentuk aktif. Nilai ini sangat menentukan efektivitas terapi, terutama untuk obat oral. Obat dengan bioavailabilitas rendah mungkin memerlukan dosis lebih besar atau rute pemberian alternatif (misalnya morfin oral vs IV) (Stielow et al., 2023a).

Tahapan Sebelum Absorpsi

Sebelum obat bisa diserap ke dalam tubuh, terutama bila diberikan dalam bentuk tablet atau kapsul, ada beberapa tahap awal yang harus dilalui di saluran cerna:

1. Disintegrasi

Tablet yang utuh tidak bisa langsung diserap. Tablet harus dihancurkan menjadi partikel-partikel kecil agar luas permukaan yang kontak dengan cairan lambung atau usus meningkat. Contoh : tablet parasetamol biasa → cepat hancur di lambung, sehingga efek penurunan demam terasa dalam ± 30 menit. Parasetamol sirup bekerja lebih cepat dibanding tablet, karena sudah dalam bentuk larutan.

Tahap ini bisa dipengaruhi oleh teknologi pembuatan sediaan, misalnya tablet salut enterik (baru hancur di usus) atau tablet lepas lambat (*sustained release*) yang memang

dirancang supaya hancur pelan-pelan. Contoh : Tablet enterik (misalnya aspirin enterik coated) → tidak hancur di lambung, tapi baru pecah di usus → mengurangi resiko iritasi lambung. Tablet sustained release (misalnya nifedipin SR) → hancurnya bertahap → kadar obat lebih stabil, efek lebih lama, cukup diminum 1-2 kali sehari (Adepu & Ramakrishna, 2021).

2. Disolusi

Setelah hancur, partikel obat harus larut dalam cairan tubuh (cairan lambung/usus). Baru dalam bentuk larutan inilah molekul obat siap menembus membran usus untuk kemudian masuk ke sirkulasi. Contoh :

- a. Ketokonazol → butuh suasana asam agar larut. Kalau pasien minum obat antasida/omeprazol, pH lambung naik → ketokonazol sulit larut → absorpsi turun → obat jadi tidak efektif.
- b. Griseofulvin → obat antijamur yang sangat lipofilik. Kalau diminum tanpa makanan → sulit larut → absorpsi rendah. Kalau diminum bersama makanan berlemak → disolusi lebih baik → efek terapi tercapai.
- c. Digoksin, kalau ada interaksi dengan makanan kaya serat → partikel tidak larut optimal → bioavailabilitas turun.

Proses disolusi sangat penting, karena obat yang tidak bisa larut dengan baik akan sulit diserap meskipun tablet sudah hancur (Eedara et al., 2022).

Obat generik dan obat paten harus diuji *bioekivalensi* untuk memastikan kecepatan hancur dan larutnya setara, sehingga efek terapinya sama.

Obat paten adalah obat asli yang pertama kali dikembangkan & dipasarkan, sedangkan obat generik adalah obat dengan zat aktif sama, dibuat setelah patennya habis

Walaupun zat aktifnya sama, cara pembuatan tablet (bahan tambahan, teknik kompresi, lapisan salut, dll.) berbeda sehingga kecepatan disintegrasi dan disolusi berbeda. Akibatnya absorpsi dan kadar obat di plasma bisa berbeda

sehingga efek klinis berbeda. Contoh seorang pasien epilepsi yang sudah stabil dengan Fenitoin paten, mengalami kejang lagi setelah obatnya diganti generic.

Karena itu, obat generik wajib diuji bioekivalensi, yaitu dibandingkan dengan obat paten, harus terbukti mempunyai bioavailabilitas (AUC, Cmax, Tmax) yang tidak berbeda secara bermakna (umumnya 80–125%) (Hammami et al., 2017).

Faktor Penentu Absorbsi

1. Faktor Obat

a. Sifat fisikokimia obat

- 1) Ukuran molekul: molekul kecil lebih mudah menembus membran dibanding molekul besar. Contoh Ethanol mempunyai massa molekul relative (Mr) sangat kecil yaitu 46 g/mol, sehingga cepat diserap di lambung dan usus sehingga kadarnya di darah naik cepat setelah minum alkohol. Sebaliknya heparin memiliki Mr sangat besar yaitu 5000-30.000 g/mol berbentuk polisakarida bermuatan, sehingga tidak bisa membrane usus, harus diberikan parenteral.
- 2) Kelarutan: obat harus larut dalam cairan tubuh untuk bisa diserap. Obat yang larut lemak menembus membran sel lebih mudah, tetapi tetap harus cukup larut air agar dapat terdistribusi. Contoh Propofol (obat anestesi iv) sangat lipofilik, sehingga cepat masuk otak, menyebabkan induksi anestesi dalam hitungan detik. Obat ini cepat redistribusi ke jaringan lemak. Untuk ekskresinya harus dimetabolisme dulu menjadi bentuk hidrofilik (polar), sehingga bisa larut dalam plasma/urin dan mudah diekskresikan lewat ginjal.
- 3) Derajat ionisasi: hanya obat dalam bentuk tidak terionisasi (netral) yang mudah berdifusi melewati membran lipid. Derajat ionisasi dipengaruhi oleh pH lingkungan (lambung asam, usus lebih basa) dan pKa obat. Contoh: aspirin (asam lemah) lebih mudah

diserap di lambung karena lebih banyak dalam bentuk non-ion (Sharapova et al., 2022).

b. Bentuk sediaan obat

- 1) Tablet biasa : harus hancur (disintegrasi) lalu larut (disolusi) sebelum bisa diabsorpsi. Semakin cepat larut → semakin cepat onset.
- 2) Sediaan cair (larutan/suspensi): tidak perlu tahap hancur, langsung larut, sehingga absorpsi lebih cepat. Inilah sebabnya obat sirup sering lebih cepat bekerja dibanding tablet.
- 3) Tablet salut enterik: dirancang tahan terhadap asam lambung → baru larut di usus, untuk melindungi obat (misal omeprazol) atau mencegah iritasi lambung (misal aspirin enterik).
- 4) *Sustained/controlled release*: melepaskan obat secara bertahap sehingga kadar plasma lebih stabil dan interval dosis lebih panjang. Cocok untuk terapi jangka panjang (misal nifedipin retard).
- 5) Injeksi: langsung tersedia di cairan tubuh → tidak melalui proses disolusi sama sekali (Adepu & Ramakrishna, 2021).

2. Faktor Individu (Pasien)

a. Aliran darah ke saluran cerna (*splanchnic blood flow*)

Obat oral diserap melewati mukosa usus → masuk ke kapiler vena → vena mesenterika. Vena mesenterika + vena dari lambung, pankreas, limpa → bersatu membentuk vena porta hepatica → hati. Kalau aliran ini tinggi → obat lebih cepat diangkut dari mukosa usus ke hati/sistemik → absorpsi lebih efisien. Kalau aliran lambat, ada kemungkinan obat kembali lagi ke lumen (terutama bila dipompa keluar oleh *efflux transporter* seperti P-gp). Aliran darah tinggi mempercepat pengangkutan obat ke sirkulasi dan mencegah redistribusi balik ke lumen (Cheng & Wong, 2020).

Setelah makan, *splanchnic blood flow* ↑ (postprandial) → untuk obat yang *very-perfusion-limited*, absorpsi bisa meningkat.

Pada syok, hipotensi, atau penggunaan vasokonstriktor → perfusi usus turun → aliran GI turun → absorpsi oral dapat berkurang (mis. pasien muntah/hipotensi: obat oral kurang dapat diandalkan).

Aliran portal tinggi = obat cepat sampai hati → kalau obat punya *high first-pass metabolism* (misalnya propranolol, lidokain, morfin), maka ekstraksi hepatic juga meningkat → bioavailabilitas sistemik justru turun. bila perfusi hati rendah (misalnya gagal jantung, sirosis) → ekstraksi obat *high-extraction* menurun → kadar plasma bisa lebih tinggi.

b. Kehadiran makanan (*food effect*)

Makanan mengubah pH lambung, motilitas, mempunyai efek fisik (mengikat obat), dan mengubah aliran darah GI. Dampaknya bisa positif, negatif, atau netral. Contoh :

- 1) Menurunkan absorpsi / mengikat: Tetracycline, fluoroquinolone (ciprofloxacin) berikatan dengan Ca/Mg/Al di susu/antasid → membentuk kompleks yang tidak terserap → hindari bersamaan.
- 2) Mengurangi absorpsi (pH-dependent): Ketoconazole, itraconazole (kapsul) – butuh asam lambung untuk larut; antasida/PPI (menyebabkan lambung lebih basa) → ↓ absorpsi.
- 3) Meningkatkan absorpsi (lipofilik drugs): beberapa obat lipofilik (mis. griseofulvin, saquinavir) diserap lebih baik bila dikonsumsi dengan makanan berlemak → bioavailabilitas ↑.
- 4) Interaksi nutrisi-transporter: Levodopa bersaing dengan asam amino rantai besar di makanan protein → makanan protein tinggi mengurangi penyerapan/transport dan efektivitas levodopa. levothyroxine harus diminum saat puasa (food

mengurangi absorpsi); griseofulvin diberikan dengan makanan berlemak (Cheng & Wong, 2020).

c. Motilitas saluran cerna & waktu transit

Lamanya obat berada di lokasi absorpsi (mis. lambung vs usus) menentukan seberapa banyak yang diabsorpsi; juga mempengaruhi T_{max}. Contoh :

- 1) Perlambatan gastric emptying (opioid): menunda absorpsi obat yang diserap di usus → T_{max} bertambah.
- 2) Percepatan transit (laksatif/diarrhea): obat dengan waktu disolusi panjang/sustained release bisa tidak terserap optimal → kehilangan efektivitas.
- 3) Prokinetik (metoclopramide): mempercepat pengosongan lambung → dapat mempercepat onset beberapa obat (mis. domperidone/levodopa efeknya dapat berubah) (Cheng & Wong, 2020).

d. Lokasi absorpsi (lambung vs usus vs colon) & luas permukaan (Azman et al., 2022)

Usus halus memiliki luas permukaan jauh lebih besar (vili & mikrovili) → secara total menyerap lebih banyak obat meskipun permolekul kemampuan difusi berbeda. Contoh :

- 1) Aspirin (asam lemah): lebih non-ion di lambung (mudah menembus membran) → per molekul mudah diserap di lambung, tetapi karena luas permukaan usus >> lambung, jumlah total yang diserap sering lebih besar di usus.
- 2) Obat besar atau polar (insulin, heparin): tidak diserap di usus → butuh rute parenteral.

e. pH lokal & ionisasi (pK_a × pH) – pengaruh pada fraksi non-ion

Molekul hanya bentuk non-ion yang mudah berdifusi lipofilik melewati membran. pH lumen mengubah fraksi non-ion (Stielow et al., 2023b). Contoh :

- 1) Asam lemah (aspirin) → lebih non-ion di pH lambung → per molekul diserap lebih cepat di lambung.
- 2) Basa lemah (amphetamines) → lebih non-ion di usus (pH lebih basa) → absorpsi berbeda. antasida/PPIs yang meningkatkan pH lambung dapat mengubah absorpsi obat yang membutuhkan lingkungan asam (mis. ketoconazole).

f. Enzim & transporter enterik (first-pass di mukosa usus)

Usus bukan sekadar permukaan pasif—ada enzim (CYP3A4, UGT) dan transporter (P-gp) yang dapat memetabolisme atau mengeluarkan obat kembali ke lumen → mengurangi jumlah obat yang mencapai sirkulasi. Contoh :

- 1) Intestinal CYP3A4 / P-gp: midazolam, simvastatin, felodipine → sebagian besar dimetabolisme di enterosit → F oral rendah. Grapefruit juice menghambat intestinal CYP3A4 → meningkatkan F (risiko toksisitas: contoh simvastatin ↑ → rhabdomyolysis) (Brussee et al., 2018).
- 2) Inhibitor/induktor P-gp atau CYP (clarithromycin, ketoconazole, rifampisin) mengubah absorpsi/oral F obat lain.

g. First-pass metabolism (hati + usus) – mengurangi bioavailabilitas (Stielow et al., 2023b)

Obat diabsorpsi → masuk vena porta → melewati hati → sebagian diubah sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Ada juga yang dimetabolisme di mukosa usus. Perubahan aliran darah hati (mis. pada gagal jantung) atau interaksi enzim dapat mengubah ekstraksi hati dan F (untuk obat first-pass besar (*high-extraction*), perubahan hepatic blood flow penting). Contoh drugs dengan first-pass besar:

- 1) Nitroglycerin: hampir seluruhnya dimetabolisme → bioavailabilitas oral sangat rendah → maka biasanya diberikan sublingual atau transdermal.

- 2) Morphine (oral): bioavailabilitas rendah (~20-40%) karena hepatic first-pass → efek dan dosis berbeda dibanding IV.
- 3) Propranolol: mengalami first-pass sehingga F oral rendah.

h. Transporter spesifik (*uptake & efflux*)

Obat yang memakai transporter bisa dipengaruhi oleh kompetisi makanan/obat lain (Cheng & Wong, 2020).
Contoh :

- 1) PepT1: mengangkut peptida dan beberapa antibiotik β -laktam (mis. enalapril? – lebih contoh: cefadroxil/cephalexin) → dapat meningkatkan absorpsi terkendali transporter.
- 2) LAT (large neutral amino acid transporter): mengangkut levodopa → bersaing dengan protein makanan.

i. Kondisi penyakit, usia, kehamilan, operasi GI

Contoh :

- 1) Pasca-gastric bypass / resection: hilangnya permukaan usus → penurunan absorpsi obat (terutama sediaan SR).
- 2) Penyakit inflamasi usus (Crohn's) pada ileum: mengganggu absorpsi beberapa obat & empedu → memengaruhi obat lipofilik.
- 3) Neonatus: pH lambung lebih tinggi → beberapa obat diserap berbeda; enzim metabolik belum matang.
- 4) Lansia: motilitas berubah, blood flow GI turun → absorpsi dapat terpengaruh.
- 5) Kehamilan: perubahan motilitas, volume distribusi & aliran darah → efek variabel pada absorpsi.

j. Praktis – contoh aturan pemberian obat yang sering ditemui

- 1) Levothyroxine: diberi saat puasa (1 jam sebelum makan) – makanan menurunkan absorpsi.

- 2) Tetracycline / ciprofloxacin: hindari bersamaan dengan susu/antacid (chelating agents).
- 3) Nitroglycerin sublingual: untuk bypass first-pass.
- 4) Grapefruit juice: hindari bila pasien konsumsi statin tertentu (simvastatin), felodipine, midazolam karena ↑ bioavailabilitas → toksisitas.
- 5) Controlled-release products: jangan dihancurkan/dipecah (merubah profile pelepasan → risiko toksisitas).

Faktor Pembatas Absorpsi / Rate-Limiting Step

Terdapat faktor pembatas absorpsi di tiap tahapan sejak obat diminum sampai masuk sirkulasi sistemik, yaitu :

1. Disintegrasi

Disintegrasi obat yang lambat biasanya memang disengaja demi tujuan klinis tertentu, misalnya tablet salut enteric, sediaan lepas lambat (sustained-release / controlled-release) (Adepu & Ramakrishna, 2021).

2. Disolusi

Hambatan di tahap ini adalah kelarutan obat di cairan tubuh (*solubility-limited absorption*). Jadi meski membran permeabel, kalau obat tidak larut, maka tidak ada molekul bebas yang bisa lewat. Biasanya terjadi pada obat sangat lipofilik atau sangat hidrofilik tapi miskin kelarutan. Contoh griseofulvin, maka jika Griseofulvin diberikan bersama makanan berlemak, kelarutan dan bioavailabilitas akan meningkat (Cheng & Wong, 2020).

3. Menembus Membran Usus (Enterosit)

Hambatan di tahap ini adalah kemampuan obat melewati membran usus (*permeability-limited*). Meskipun obat sudah larut dengan baik, tapi jika sifat fisikokimianya (ionisasi, ukuran molekul, polaritas) menghambat, maka absorpsi tetap lambat. Contoh insulin (berupa peptide, molekul besar, hidrofilik sehingga tidak bisa lewat difusi pasif, dan cepat rusak oleh enzim proteolitik), maka insulin hanya disediakan dalam bentuk injeksi.

4. Perjalanan Lewat Kapiler Usus Masuk Vena Porta Menuju ke Hati oleh Aliran Darah Splanchnic (*Perfusion-Limited*).

Biasanya terjadi pada obat sangat lipofilik, kecil, dapat berdifusi cepat melintasi membran mukosa, namun kecepatan perjalanan absorpsinya ditentukan oleh aliran darah kapiler (splanchnic) yang membawa obat dari mukosa ke vena porta. Kalau aliran darah splanchnic rendah, maka obat menumpuk di epitel, tidak cepat masuk ke sirkulasi → gradien konsentrasi berkurang → sehingga difusi berjalan lambat. Kalau aliran darah splanchnic tinggi → obat cepat masuk ke vena porta → gradien konsentrasi tetap besar → difusi berlanjut lancar. Contoh obat *perfusion-limited* adalah Propranolol, Verapamil, Griseofulvin (sangat lipofilik), ethanol (sangat permeable). Jadi untuk obat jenis ini, pemberian bersama makanan bisa mempercepat onset. Tapi, tidak semua obat *perfusion-limited* harus diminum setelah makan, karena faktor lain seperti stabilitas obat di lambung, interaksi dengan makanan juga harus dipertimbangkan.

Faktor pembatas lain yang terkait fisiologi organ adalah :

1. *First-pass metabolism* (untuk obat yang mengalami metabolisme di hati/usus). Walaupun absorpsinya baik, namun kadar obat aktif (F) yang masuk ke sirkulasi sedikit).

Tabel 3.1 Waktu Pemberian Obat terkait Makan

| Kategori | Contoh Obat | Saat terbaik minum obat | Alasan Utama |
|-------------------------------|--|-------------------------|---|
| Obat <i>perfusion-limited</i> | Propranolol, Verapamil, Etanol, Griseofulvin | Setelah makan | Perfusi splanchnic meningkat → absorpsi & onset lebih cepat. Griseofulvin juga butuh makanan berlemak agar larut. |
| Obat mengiritasi lambung | NSAID (aspirin, ibuprofen, indometasin), Kortikosteroid oral | Setelah makan | Makanan melapisi mukosa lambung → mengurangi iritasi & risiko tukak. |

| Kategori | Contoh Obat | Saat terbaik minum obat | Alasan Utama |
|--|--|--|---|
| Absorpsi meningkat dengan makanan | Griseofulvin, Saquinavir, Atazanavir | Saat/ Setelah makan | Kelarutan obat lipofilik meningkat bila ada lemak → bioavailabilitas ↑. |
| Obat yang absorpsinya berkurang bila ada makanan | Levothyroxine, Bisfosfonat (alendronat), Tetrasiklin, Fluoroquinolon (ciprofloxacin) | Saat perut kosong (sebelum makan) | Makanan/mineral (Ca, Mg, Fe) mengikat obat atau mengubah pH sehingga absorpsi ↓. |
| Obat yang butuh pH asam untuk larut | Ketoconazole (oral), Itraconazole kapsul | Saat perut kosong/ dengan minuman asam | Lingkungan asam lambung penting untuk kelarutan → antasida/PPIs bisa menurunkan absorpsi. |
| Obat dengan risiko hipoglikemia | Sulfonilurea (glibenklamid, glimepirid) | Sebelum makan | Efek menurunkan gula darah harus sinkron dengan masuknya glukosa dari makanan. |
| Obat lambat hancur/ absorpsi stabil | Preparat sustained/ controlled release | Tidak tergantung makan | Dirancang lepas terkendali, makan tidak banyak memengaruhi. |

(Cheng & Wong, 2020)

2. **Transporter Efflux (Misalnya P-glycoprotein)** yang bisa memompa obat balik dari enterosit kembali ke lumen usus. Hal ini menyebabkan bioavailabilitas menurun, onset kerja menjadi lebih lambat (karena butuh waktu lebih lama untuk mencapai kadar efektif di plasma). Contoh obat substrat P-gp di usus adalah digoksin, dabigatran.

E. Fase Distribusi

Setelah obat diserap ke dalam sirkulasi sistemik, obat akan menyebar (distribusi) ke berbagai jaringan tubuh. Distribusi menentukan berapa banyak obat yang benar-benar mencapai organ target, sekaligus mengetahui risiko efek samping pada organ lain.

Distribusi obat dipengaruhi oleh beberapa faktor:

1. Ikatan Obat dengan Protein Plasma

Obat yang terikat albumin (asam lemah, misalnya warfarin) atau α 1-acid glycoprotein (basa lemah, misalnya propranolol) tidak dapat berdifusi bebas ke jaringan. Hanya fraksi bebas yang aktif secara farmakologis dan dapat melewati membrane (CELESTIN & MUSTEATA, 2021). Ketika terjadi perubahan kadar albumin, misalnya hipoalbuminemia pada gagal hati, gagal ginjal atau malnutrisi bisa terjadi peningkatan kadar obat bebas sehingga berisiko toksisitas. Contoh:

- a. Warfarin pada pasien sirosis berisiko perdarahan lebih besar walau dosis standar.
- b. Pada gagal ginjal, cairan ekstrasel meningkat sehingga obat hidrofilik (misalnya aminoglikosida) terdistribusi lebih luas sehingga dosis perlu diatur ulang.

2. Sifat Lipofilik dan ukuran molekul obat

Obat lipofilik cenderung cepat masuk jaringan lemak dan otak sehingga memperpanjang durasi kerja atau menyebabkan residu (Bruno et al., 2021). Contoh : benzodiazepin, propofol pada pasien obesitas, efek sedasinya bisa lebih lama karena redistribusi ke jaringan lemak .

3. *Barrier* Fisiologis

- a. *Blood-brain barrier* (BBB): hanya obat lipofilik kecil atau yang punya transporter khusus bisa lewat karena BBB membatasi obat masuk ke otak. Contoh: Loperamid (sangat lipofilik) seharusnya bisa menembus otak, tapi dipompa keluar oleh P-gp di BBB, akhirnya hanya bekerja di usus sebagai antidiarrhea, tanpa efek opioid di SSP.
- b. Plasenta: beberapa obat dapat menembus dan mempengaruhi janin.

4. Volume Distribusi (VD)

Adalah konsep teoretis yang menggambarkan seberapa luas obat tersebar di tubuh.

Vd besar menunjukkan obat lipofilik, banyak masuk jaringan (jaringan target dan non target), sehingga kadar di

plasma cepat turun. Kadar obat yang masuk jaringan target kurang, sehingga belum muncul efek, menunggu redistribusi (obat di jaringan non-target kembali perlahan ke plasma). Jadi, untuk mengisi jaringan target sampai konsentrasi efektif, butuh beberapa kali pemberian dosis (*maintenance dose*) dan ini lama. Maka dengan memberikan dosis awal yang lebih besar (*loading dose*), kadar obat di plasma tinggi, cukup untuk memenuhi konsentrasi minimal di jaringan target, sehingga efek klinis muncul lebih cepat. Contoh Digoksin: tanpa *loading dose* membutuhkan ± 1 minggu untuk mencapai konsentrasi jantung yang efektif. Dengan *loading dose*, efek bisa muncul dalam hitungan jam, hal ini penting pada tatalaksana gagal jantung akut.

Vd kecil biasanya hidrofilik, molekul besar, atau kuat berikatan dengan protein plasma. Konsentrasinya di plasma relatif tinggi setelah satu dosis, efek klinis bisa cepat muncul, sehingga tidak perlu *loading dose*. Contoh heparin, aminoglikosida. Heparin efektif langsung dengan dosis terapi biasa, tapi untuk kondisi akut (misalnya emboli paru) dokter memberikan bolus awal, namun bukan karena distribusi lambat, tapi karena butuh efek cepat (Bruno et al., 2021).

F. Fase Metabolisme

Metabolisme obat adalah proses biotransformasi yang mengubah obat menjadi bentuk lebih polar sehingga mudah diekskresikan. Proses ini terutama berlangsung di hati, meskipun usus, ginjal, paru, dan plasma juga berperan. Metabolisme dapat menonaktifkan obat, mengurangi aktivitasnya, atau justru mengaktifkan prodrug. Pemahaman metabolisme penting karena menentukan bioavailabilitas, durasi kerja, interaksi obat, serta perbedaan respons antar individu.

Hati merupakan organ utama metabolisme obat, terutama melalui enzim sitokrom P450 di retikulum endoplasma hepatosit. Selain hati, metabolisme juga dapat terjadi di mukosa

usus (misalnya first-pass metabolism pada obat oral), ginjal, paru, serta enzim di plasma seperti esterase. Walaupun peran organ lain biasanya kecil, pada obat tertentu metabolisme ekstrahepatik bisa sangat penting, misalnya lidokain di hati, suksinilkolin di plasma, atau isoniazid melalui asetilasi di berbagai jaringan.

1. Metabolisme Pra-sistemik (*First-pass Metabolism*)

Pada obat yang diberikan secara oral, molekul obat akan diserap dari usus lalu masuk ke vena porta dan melewati hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Pada tahap ini sebagian obat dapat langsung dimetabolisme oleh enzim di dinding usus maupun di hati. Proses ini disebut first-pass metabolism atau metabolisme lintas pertama. Akibatnya, jumlah obat aktif yang lolos ke peredaran darah sistemik berkurang, sehingga bioavailabilitas oral menurun (Brussee et al., 2018)

Contoh Propanolol dan morfin mengalami metabolisme lintas pertama yang tinggi bila diberikan oral, kadar obat yang mencapai sirkulasi sangat kecil, sehingga dosis oral harus lebih besar daripada dosis IV untuk mencapai efek yang sama. Nitrogliserin hampir seluruhnya dimetabolisme bila diberikan oral, sehingga tidak efektif. Oleh karena itu digunakan dalam bentuk sublingual yang langsung masuk ke vena cava dan terhindar dari first-pass metabolism atau tablet lepas lambat sehingga kadar obat bisa stabil meski bioavailabilitas kecil (Brussee et al., 2018).

2. Metabolisme Sistemik (*Post-absorptive metabolism*)

Setelah obat masuk ke sirkulasi sistemik melalui rute apa pun (oral, intravena, intramuskular, inhalasi, transdermal), ia akan dibawa ke hati melalui aliran darah. Di sinilah berlangsung metabolisme utama yang menentukan lamanya obat bertahan dalam tubuh, besarnya waktu paruh, serta durasi kerja klinis. Pada tahap ini, metabolisme obat dibagi menjadi:

a. Fase I (reaksi fungsional)

Pada fase ini, struktur obat dimodifikasi dengan menambahkan atau mengekspos gugus fungsional (-OH, -NH₂, -SH, -COOH) agar obat lebih polar. Reaksi yang terjadi meliputi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Enzim utama berupa sitokrom P450 (CYP450) di hati. Tujuan fase ini adalah membuat molekul obat lebih polar dengan membuat gugus fungsional dan siap untuk konjugasi di fase II. Fase I menghasilkan metabolit aktif, inaktif, bahkan reaktif. Contoh pada fase I

- 1) Propanolol → metabolit hidroksilasi (inaktif).
- 2) diazepam → desmetildiazepam (masih aktif dan bisa memperpanjang efek sedatif).
- 3) Parasetamol → dioksidasi oleh CYP2E1 → terbentuk NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine), metabolit sangat reaktif. Normalnya NAPQI segera dikonjugasi dengan glutathione (GSH) → metabolit yang tidak berbahaya.
- 4) Prednison (pro-drug) → prednisolon (drug) terjadi di hati saat metabolisme sistemik.
- 5) Codein (efek analgetik lemah) → Morfin (lebih poten analgesiknya) (Zhao et al., 2021).

b. Fase II (reaksi konjugasi)

Di fase ini, obat atau metabolit hasil fase I akan digabungkan dengan molekul endogen yang sangat polar, sehingga menjadi lebih larut air dan mudah diekskresikan. Reaksi yang terjadi meliputi glukuronidasi, sulfatasi, asetilasi, metilasi, konjugasi dengan glisin atau glutathione. Umumnya menghasilkan metabolit inaktif, senyawa jadi lebih polar, lebih larut air, lebih mudah diekskresikan lewat ginjal atau empedu (Zhao et al., 2021). Contoh

- 1) Asetaminofen → glukuronida/sulfat (inaktif).
- 2) Morfin → morfin-6-glukuronida (masih aktif, bahkan lebih poten dari morfin induk).

Tabel 3.2 Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme Obat

| Faktor | Pengaruh | Contoh |
|----------------------|--|--|
| Umur | neonatus: enzim belum matang → metabolisme lambat; lansia: fungsi hati menurun → metabolisme lambat | kloramfenikol → <i>gray baby syndr</i> ; lansia → dosis diazepam perlu dikurangi |
| Jenis Kelamin | perbedaan enzim dipengaruhi hormon | benzodiazepin dimetabolisme lebih cepat pada pria |
| Status Hati | kerusakan hati → metabolisme turun | sirosis: propranolol, lidokain bertahan lebih lama |
| Aliran Darah Hepatik | high extraction ratio drugs sangat tergantung perfusi | propranolol, morfin, lidokain: kadar ↑ jika gagal jantung/sirosis |
| Induksi Enzim | ↑ aktivitas cyp → obat cepat dimetabolisme → kadar ↓ | rifampisin, karbamazepin, fenitoin (induksi cyp450) |
| Inhibisi Enzim | ↓ aktivitas cyp → obat lebih lama bertahan → risiko toksisitas | simetidin, eritromisin, ketokonazol (inhibisi cyp450) |
| Nutrisi & Gizi | malnutrisi → cadangan glutation berkurang; defisiensi protein → enzim ↓ | parasetamol overdosis → lebih toksik pada malnutrisi; defisiensi protein → metabolisme obat lambat |

G. Fase Ekskresi

Ekskresi adalah tahap akhir dalam proses farmakokinetik, yaitu pengeluaran obat atau metabolitnya dari tubuh. Proses ini terutama terjadi melalui ginjal (urin), tetapi juga dapat melalui empedu (feses), paru-paru (udara ekspirasi), keringat, air liur, atau ASI.

Tujuan utama ekskresi adalah:

1. Menghentikan kerja obat setelah memberikan efek terapeutik.
2. Mencegah akumulasi berlebihan yang dapat menimbulkan toksisitas.
3. Menjaga konsentrasi obat dalam plasma tetap dalam batas aman (rentang terapeutik), agar tidak terlalu rendah (tidak efektif) maupun terlalu tinggi (berisiko toksik).

Efektivitas dan keamanan terapi sangat bergantung pada keseimbangan antara laju pemberian obat dan laju eliminasi (gabungan metabolisme dan ekskresi)(Cameron, 2022).

Jalur Ekskresi Obat

Proses ekskresi dapat berlangsung melalui beberapa jalur:

1. Ginjal (Urin)

Ginjal adalah jalur ekskresi utama sebagian besar obat. Obat dapat dikeluarkan dalam bentuk utuh atau sebagai metabolit melalui tiga mekanisme: filtrasi glomerulus, sekresi tubular aktif, dan reabsorpsi tubular. Jalur ini sangat penting untuk obat-obatan yang larut air, seperti aminoglikosida dan digoksin (Cameron, 2022).

2. Hati-Empedu (Feses)

Beberapa obat atau metabolit yang lebih lipofilik diekskresikan melalui hati ke dalam empedu, lalu keluar bersama feses. Pada sebagian obat, terjadi *enterohepatic recirculation* (sirkulasi ulang dari usus kembali ke hati), sehingga memperpanjang durasi kerja. Contohnya adalah rifampisin dan kontrasepsi oral (etinilestradiol) (Ruiz & DiCristina, 2025).

3. Paru-Paru (Udara Ekspirasi)

Zat yang mudah menguap atau berbentuk gas diekskresikan lewat paru. Jalur ini penting pada penggunaan anestesi inhalasi (misalnya halotan, nitrous oxide) maupun sebagian etanol.

4. Sekresi Minor (Keringat, Air Liur, ASI)

Walaupun jumlahnya kecil dan biasanya tidak signifikan untuk eliminasi total, jalur ini memiliki implikasi klinis. Misalnya, ekskresi obat ke dalam ASI bisa memengaruhi bayi yang menyusu (contoh: diazepam, antibiotik tertentu). Air liur kadang digunakan untuk memantau kadar obat dalam tubuh, seperti pada terapi teofilin

Mekanisme Ekskresi Lewat Ginjal

Ekskresi obat melalui ginjal berlangsung dalam tiga tahap utama di nefron :

1. Filtrasi Glomerulus

Obat dalam plasma yang berada dalam bentuk **bebas** (tidak terikat protein plasma) akan difiltrasi secara pasif melalui glomerulus ke dalam urine primer. Ikatan obat pada protein plasma sangat menentukan: semakin banyak terikat, semakin sedikit yang difiltrasi. Contoh: digoksin (banyak difiltrasi karena fraksi bebasnya cukup besar).

2. Sekresi Tubular Aktif

Terjadi terutama di tubulus proksimal. Obat dapat dipindahkan secara aktif dari darah ke lumen tubulus melalui transporter khusus, meski terikat protein plasma. Mekanisme ini penting untuk obat-obatan yang **ionik** atau sulit difiltrasi. Contoh: penisilin, asam urat (melalui OAT = organic anion transporter). Mekanisme ini bisa dipengaruhi interaksi obat → misalnya probenesid dapat menghambat sekresi penisilin sehingga memperpanjang kadarnya dalam plasma.

3. Reabsorpsi Tubular

Setelah filtrasi, sebagian obat dapat diserap kembali dari lumen tubulus ke darah, terutama di tubulus distal. Reabsorpsi dipengaruhi lipofilisitas dan pH urine. Obat lipofilik lebih mudah berdifusi kembali ke darah. pH urine dapat mengionisasi obat sehingga reabsorpsi berkurang (*ion trapping*). Contoh pada keracunan aspirin (asam lemah),

dapat ditangani dengan alkalinisasi urine (natrium bikarbonat) (Cameron, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled drug delivery systems: Current status and future directions. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 19). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
- Advances in Oral Drug Delivery. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>
- Alqahtani, M. S., Kazi, M., Alsenaidy, M. A., & Ahmad, M. Z. (2021).
- Askar, R., Fredriksson, E., Manell, E., Hedeland, M., Bondesson, U., Bate, S., Olsén, L., & Hedenqvist, P. (2020). Bioavailability of subcutaneous and intramuscular administrated buprenorphine in New Zealand White rabbits. *BMC Veterinary Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02618-7>
- Azman, M., Sabri, A. H., Anjani, Q. K., Mustaffa, M. F., & Hamid, K. A. (2022). Intestinal Absorption Study: Challenges and Absorption Enhancement Strategies in Improving Oral Drug Delivery. In *Pharmaceuticals* (Vol. 15, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph15080975>
- Bruno, C. D., Harmatz, J. S., Duan, S. X., Zhang, Q., Chow, C. R., & Greenblatt, D. J. (2021). Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(8), 3197–3205. <https://doi.org/10.1111/bcp.14735>
- Brussee, J. M., Yu, H., Krekels, E. H. J., Palić, S., Brill, M. J. E., Barrett, J. S., Rostami-Hodjegan, A., de Wildt, S. N., & Knibbe, C. A. J. (2018). Characterization of Intestinal and Hepatic CYP3A-Mediated Metabolism of Midazolam in Children Using a Physiological Population Pharmacokinetic Modelling Approach. *Pharmaceutical Research*, 35(9). <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2458-6>

- Cameron, B. (2022). Drug Elimination Functions-of-renal. *Journal of Interventional Nephrology* 62-65, 5, 62-65. [https://doi.org/10.457532/oain.2022.5\(5\).62-65](https://doi.org/10.457532/oain.2022.5(5).62-65)
- Celestin, M. N., & Musteata, F. M. (2021). Impact of Changes in Free Concentrations and Drug-Protein Binding on Drug Dosing Regimens in Special Populations and Disease States. In *Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 110, Issue 10, pp. 3331-3344). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.05.018>
- Cheng, L., & Wong, H. (2020). Food effects on oral drug absorption: Application of physiologically-based pharmacokinetic modeling as a predictive tool. In *Pharmaceutics* (Vol. 12, Issue 7, pp. 1-18). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070672>
- Eedara, B. B., Bastola, R., & Das, S. C. (2022). Dissolution and Absorption of Inhaled Drug Particles in the Lungs. In *Pharmaceutics* (Vol. 14, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122667>
- Experimental Examination of Solubility and Lipophilicity as Pharmaceutically Relevant Points of Novel Bioactive Hybrid Compounds. *Molecules*, 27(19). <https://doi.org/10.3390/molecules27196504>
- Hammami, M. M., De Padua, S. J. S., Hussein, R., Al Gaai, E., Khodr, N. A., Al-Swayeh, R., Alvi, S. N., & Binhashim, N. (2017). Generic-reference and generic-generic bioequivalence of forty-two, randomly-selected, on-market generic products of fourteen immediate-release oral drugs. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 18(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0182-1>
- Hua, S. (2019). Physiological and pharmaceutical considerations for rectal drug formulations. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01196>

- Ruiz, A., & DiCristina, S. (2025). Absorption to Excretion: The Aging Body's Take on Drugs – A Review of Pharmacokinetic Changes and their Impact on Medication Management. In *Current Pharmacology Reports* (Vol. 11, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s40495-025-00425-y>
- Salawi, A. (2022). Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. In *Polymers* (Vol. 14, Issue 16). MDPI. <https://doi.org/10.3390/polym14163318>
- Sharapova, A., Ol'khovich, M., Blokhina, S., & Perlovich, G. L. (2022).
- Stielow, M., Witczyńska, A., Kubryń, N., Fijałkowski, Ł., Nowaczyk, J., & Nowaczyk, A. (2023a). The Bioavailability of Drugs – The Current State of Knowledge. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 24). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules28248038>
- Stielow, M., Witczyńska, A., Kubryń, N., Fijałkowski, Ł., Nowaczyk, J., & Nowaczyk, A. (2023b). The Bioavailability of Drugs – The Current State of Knowledge. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 24). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules28248038>
- Vaseem, R. S., D'Cruz, A., Shetty, S., Hafsa, Vardhan, A., Shenoy, S. R., Marques, S. M., Kumar, L., & Verma, R. (2024). Transdermal Drug Delivery Systems: A Focused Review of the Physical Methods of Permeation Enhancement. In *Advanced Pharmaceutical Bulletin* (Vol. 14, Issue 1, pp. 67–85). Tabriz University of Medical Sciences. <https://doi.org/10.34172/apb.2024.018>
- Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 23). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>

BAB

4

FARMAKODINAMIK

apt. Lilik Koernia Wahidah., S.Farm., MPH.

A. Pendahuluan

Farmakodinamik berasal dari kata Yunani "pharmakon", yang berarti "obat," dan "dynamis", yang berarti "kekuatan," atau "daya." Farmakodinamik adalah studi tentang bagaimana obat mempengaruhi tubuh (Rang & Dale, 2020). Ilmu farmakodinamik adalah bidang ilmu farmakologi yang mempelajari bagaimana obat berdampak pada tubuh. Farmakodinamika adalah studi tentang bagaimana obat berdampak biokimia dan fisiologis, serta mekanisme kerjanya. Secara singkat, farmakodinamika memberikan jawaban atas pertanyaan, "Apa yang dilakukan obat terhadap tubuh?" (Katzung et al., 2021).

Pemahaman ini sangat penting karena farmakodinamik menjelaskan bagaimana konsentrasi obat di lokasi aksi berhubungan dengan intensitas respons atau efek yang dihasilkan (*what the drug does to the body*), farmakokinetik menjelaskan bagaimana tubuh memperlakukan obat (*what the body does to the drug*).

Perbedaan mendasar dari farmakodinamik dan farmakokinetik yang keduanya merupakan unsur utama dalam ilmu farmakologi yang bertujuan untuk memahami bagaimana obat bekerja dalam tubuh dan menghasilkan respon dijelaskan sebagai berikut (Birket et al., 2018) :

Tabel 4.1 Perbedaan Farmakodinamik dan Farmakokinetik

| Aspek | Farmakodinamik | Farmakokinetik |
|-----------------------|---|---|
| Fokus Utama | Apa yang obat lakukan terhadap tubuh (Efek) | Apa yang tubuh lakukan terhadap obat (Nasib) |
| Proses Kunci | Interaksi Obat-Reseptor, Sinyal Transduksi, Respons Seluler | Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi |
| Parameter Kuantitatif | EC50, Emax, Indeks Terapeutik | t _{1/2} (waktu paruh), Cl (clearance), Vd (volume distribusi), AUC |
| Pertanyaan Kunci | Bagaimana obat menghasilkan efek terapeutik? | Berapa banyak dosis yang harus diberikan dan seberapa sering? |

Ruang lingkup farmakodinamik meliputi seluruh rangkaian kegiatan dari saat obat mencapai tempat aksinya hingga saat reaksi klinis terjadi. Ruang lingkup utamanya adalah sebagai berikut :

1. Identifikasi Target Molekuler: Mengidentifikasi protein tertentu (reseptor, enzim, atau transporter) tempat obat berinteraksi.
2. Mekanisme Interaksi: Menguraikan bagaimana obat berinteraksi dengan targetnya (afinitas, ikatan kimia), dan mekanisme tertentu seperti agonisme atau antagonisme.
3. Transduksi Sinyal: Memahami jalur biokimia seluler yang diaktifkan atau dihambat setelah ikatan obat-reseptor (misalnya, sistem second messenger)
4. Efek Fisiologis dan Klinis: Mempelajari perubahan yang terjadi pada organ atau sistem tubuh karena tindakan molekuler.
5. Hubungan Dosis-Respons: Studi kuantitatif tentang hubungan antara konsentrasi obat di lokasi target dan intensitas respons yang dihasilkan. Studi ini mencakup

gagasan potensi (EC 50) dan efikasi (E max) (Rang & Dale, 2020).

Memahami farmakodinamik sangat penting bagi profesional farmasi dan kesehatan (Birkett et al., 2018):

1. Merasionalisasi terapi obat: memberikan landasan ilmiah untuk memilih obat yang paling efektif dan spesifik (birkett et al., 2018).
2. Prediksi dan manajemen efek samping: memahami cara obat bekerja memungkinkan untuk mengantisipasi efek yang tidak diinginkan (Katzung et al., 2021).
3. Dosis optimasi: untuk mencapai efek yang diinginkan, dosis awal, penyesuaian dosis, dan frekuensi pemberian didasarkan pada ec 50 dan indeks terapeutik.
4. Memahami variabilitas respons: menjelaskan alasan mengapa orang merespons obat secara berbeda (misalnya, genetika, toleransi) dan menyesuaikan terapi (personalisasi obat)
5. Desain obat baru: memberikan data awal bagi ahli kimia medis untuk membuat molekul baru yang lebih sesuai dan selektif.

Kompetensi penting yang dihasilkan dari penguasaan farmakodinamik adalah :

1. Konsultasi Pasien

Mampu mengidentifikasi cara kerja dan efek obat, meningkatkan kepatuhan pasien (Birkett et al., 2018).

2. Interaksi Obat

Memahami bahwa interaksi dapat terjadi secara sinergis atau antagonis pada tingkat reseptor yang sama, dan memberikan rekomendasi penyesuaian (Rang & Dale, 2020).

3. Monitoring Terapi

Parameter farmakodinamik, seperti INR dan HbA1c, dapat digunakan sebagai petunjuk keberhasilan atau kegagalan terapi, lebih dari hanya pengukuran kadar obat dalam darah.

4. Farmasi Klinis

Berperan penting dalam menilai masalah yang terkait dengan obat (DRP), seperti kegagalan pengobatan yang diantaranya disebabkan oleh faktor farmakodinamik, seperti kurangnya efikasi atau antagonisme (Johnson, 2008).

B. Mekanisme Kerja Obat

Obat bekerja melalui berbagai mekanisme utama, tergantung pada lokasi tujuannya. Bagaimana obat bekerja memiliki dampak biokimia atau fisiologis dikenal sebagai mekanisme kerjanya. Klasifikasi utamanya didasarkan pada bagaimana obat berinteraksi dengan target molekuler tertentu. Mekanisme ini bisa bersifat spesifik (menggunakan reseptor tertentu) atau nonspesifik (menggunakan efek fisik atau kimiawi tanpa reseptor tertentu). Mekanisme Kerja Spesifik Interaksi Dengan Target Protein Terstruktur (*Major Drug Targets*).

Lebih dari 90% obat modern bekerja dengan berinteraksi dengan makromolekul protein secara spesifik dan reversibel. Target protein terdiri dari empat mekanisme utama yaitu obat bekerja sebagai reseptor, enzim, kanal ion, dan transporter carrier dalam mekanisme ini. (Rang & Dale, 2020).

Asal mula dari adanya orang-orang tertarik untuk mengadakan penelitian adalah tidak terlepas dengan keadaan yang menyebabkan timbulnya ilmu pengetahuan serta timbulnya ilmu penelitian itu sendiri (Priyono, 2008).

1. Mekanisme Aksi Spesifik

Tabel 4.2 Jenis Mekanisme Kerja Obat Spesifik

| Jenis Target | Mekanisme Aksi | Contoh Obat dan Fungsinya |
|--------------|---|--|
| Reseptor | Obat sebagai ligan mengikat reseptor dan memicu atau menghentikan respons seluler | Agonis: Aktivasi reseptor. Contohnya Salbutamol pada reseptor Beta 2 -adrenergik). Antagonis :Blokade reseptor. Contohnya |

| Jenis Target | Mekanisme Aksi | Contoh Obat dan Fungsinya |
|---|--|---|
| | melalui transduksi sinyal. | Losartan memblokir reseptor AT 1 Angiotensin. |
| Enzim | Obat berfungsi untuk aktivitas katalitik enzim | Inhibitor : Menurunkan fungsi enzim. Statin menurunkan reduktase HMG-CoA. Aktivator: Meningkatkan fungsi enzim (jarang) |
| Kanal Ion | Obat memengaruhi aliran ion melalui membran sel | Blokade kanal: Memblokade kanal ion. Contohnya, Lidokain memblokir kanal natrium. Modulator Allosterik: Mengubah frekuensi pembukaan kanal. Contohnya Benzodiazepin suatu antiepilepsi yang bekerja dengan membuka kanal GaABA-A). |
| Transporter (<i>Carrier Proteins</i>) | Obat mempengaruhi cara molekul kecil bergerak melalui membran sel. | <i>Reuptake Inhibitor :</i> Memblokir pengangkutan kembali neurotransmitter (misalnya, Fluoksetin menghambat transporter Serotonin). <i>Inhibitor Transporter Lain:</i> Memblokir fungsi transporter ion di ginjal (misalnya, Furosemid). |

2. Mekanisme Aksi Non Spesifik

Beberapa obat menghasilkan efek terapeutik melalui mekanisme yang lebih sederhana, tidak memerlukan pengikatan spesifik pada protein target, atau melibatkan interaksi langsung dengan DNA.

Tabel 4.3 Jenis Mekanisme Aksi Obat Non Spesifik

| Jenis Mekanisme | Penjelasan Mekanisme Aksi | Contoh Obat & Fungsinya |
|--------------------------------|---|---|
| Aksi Kimiawi Langsung | Obat bertindak sebagai molekul kimia yang berinteraksi langsung dengan zat endogen lain, mengubah atau menetralkannya. | Netralisasi Asam: Antasida (misalnya, $Mg(OH)_2$) bereaksi langsung dengan HCl lambung. Khelasi: Deferoksamin mengikat ion Fe^{3+} berlebih. |
| Aksi Fisikokimia | Obat bekerja berdasarkan sifat fisik atau kimiawinya (misalnya, osmolalitas, surfaktan, massa). | Osmosis: Manitol meningkatkan osmolalitas di tubulus ginjal, menarik air keluar (diuretik osmotik). Pencahar Bulk: Psyllium (Fiber) menambah massa feses. |
| Modifikasi Asam Nukleat | Obat (biasanya kemoterapi atau antivirus) berinteraksi dengan DNA atau RNA, mengganggu replikasi, transkripsi, atau sintesis protein. | Agen Pengalkilasi: Siklofosamid membentuk ikatan silang dengan DNA, menghambat replikasi sel kanker. Analog Nukleosida: Asiklovir diinkorporasi ke DNA virus, menghentikan sintesis. |

C. Reseptor dan Ikatan Obat

Reseptor adalah makromolekul, sebagian besar berupa protein, yang terletak di permukaan sel atau di dalam sel, yang berfungsi sebagai target spesifik untuk zat endogen (seperti hormon dan neurotransmitter) dan eksogen (obat). Secara fungsional, reseptor berfungsi untuk mengenali dan mengikat ligan (molekul sinyal) dengan spesifisitas dan afinitas tinggi. Setelah berikatan, reseptor akan mengalami perubahan konformasi yang memicu serangkaian peristiwa biokimia di dalam sel, yang dikenal sebagai transduksi sinyal, menghasilkan respons biologis. Reseptor dibagi menjadi empat superfamily utama :

1. **Reseptor terkait kanal ion (*ligand-gated ion channels/ionotropic receptors*):** mengatur aliran ion melintasi membran sel. Aksinya sangat cepat (dalam milidetik). Contoh: reseptor gaba dan reseptor nikotinik.
2. **Reseptor terkait protein g (*g-protein coupled receptors/metabotropic receptors*):** reseptor transmembran dengan tujuh domain (7-tm). Setelah berikatan dengan ligan, mereka mengaktifkan protein g trimerik, yang kemudian memengaruhi second messengers. Aksinya lebih lambat (dalam detik). Contoh: reseptor adrenergik beta, reseptor muskarinik.
3. **Reseptor terkait enzim (*enzyme-linked receptors*):** Berupa protein transmembran dengan domain ekstraseluler pengikat ligan dan domain intraseluler dengan aktivitas enzim (seringkali tirosin kinase). Aksinya lambat (dalam menit hingga jam). Contoh: reseptor insulin, reseptor faktor pertumbuhan epidermal (egfr).
4. **Reseptor intraseluler (*intracellular receptors*):** Terletak di sitoplasma. Ligannya harus bersifat lipofilik (larut lemak) untuk dapat menembus sel. Setelah berikatan, kompleks ligan-reseptor akan berinteraksi langsung dengan dna untuk meregulasi transkripsi gen. Aksinya sangat lambat (dalam jam hingga hari). Contoh: Reseptor Kortikosteroid, Reseptor Hormon Tiroid.

Ikatan obat-reseptor adalah proses molecular reversible dan spesifik di mana molekul obat (d) berinteraksi dan berasosiasi dengan molekul reseptor ® untuk membentuk kompleks obat-reseptor (dr), yang memicu efek biologis .

Obat (o) + reseptor (r) \Rightarrow kompleks (or) \Rightarrow efek biologis (e)

Pada tingkat molekuler, sejumlah reseptor berkontribusi terhadap interaksi antara obat dan reseptor serta mengendalikan kekuatan, durasi, dan jenis interaksi obat-reseptor. Secara kolektif, faktor ini menentukan kekuatan obat dalam membentuk kompleks dengan reseptornya, yang juga dikenal sebagai *afinitas*. Faktor tersebut adalah :

1. Ukuran dan bentuk molekul obat
2. Jenis, jumlah, dan susunan
3. Pengikatan obat (stereokimia)

D. Konsep Agonis, Antagonis dan Teori Modulator

Agonis adalah molekul yang berikatan dengan reseptor dan mengaktifkannya, menghasilkan respons biologis. Namun, aktivasi ini tidak selalu bersifat maksimal. Konsep agonis dapat dibagi menjadi dua jenis utama berdasarkan efikasi intrinsiknya:

1. Agonis Penuh (*Full Agonist*)

Memiliki efikasi intrinsik maksimum (nilai 1). Agonis penuh mampu menghasilkan respons biologis maksimum, bahkan ketika hanya sebagian kecil dari reseptor yang ditempati. Obat-obatan ini memiliki afinitas (kemampuan berikatan) yang tinggi dan efikasi (kemampuan menghasilkan efek) yang tinggi pula. Contoh klasik adalah morfin yang bertindak sebagai agonis penuh pada reseptor μ -opioid untuk menghasilkan analgesia maksimal.

2. Agonis Parsial

Memiliki efikasi intrinsik lebih besar dari nol tetapi kurang dari 1. Agonis parsial menghasilkan respons yang lebih rendah dibandingkan agonis penuh, terlepas dari konsentrasinya dan jumlah reseptor yang ditempati. Unikunya, agonis parsial dapat bertindak sebagai antagonis kompetitif jika diberikan bersamaan dengan agonis penuh,

karena ia akan memperebutkan tempat ikatan dan mengurangi respons maksimal yang bisa dicapai oleh agonis penuh. Contohnya adalah Buprenorfin (opioid parsial) (Katzung et al., 2021).

3. Agonis Invers

Konsep ini muncul. Konsep ini muncul dari pemahaman bahwa beberapa reseptor dapat menunjukkan tingkat aktivitas basal yang rendah meskipun tanpa adanya agonis (aktivitas konstitutif). Agonis Invers berikatan pada reseptor dan menstabilkannya pada konformasi inaktif. Obat ini secara efektif menurunkan atau menghilangkan aktivitas basal reseptor di bawah tingkat normal. Perbedaan: Agonis invers berbeda dengan antagonis. Antagonis hanya menghalangi aksi agonis, tetapi tidak mengubah aktivitas basal reseptor (efikasi = 0). Agonis invers secara aktif menurunkan aktivitas reseptor (efikasi < 0).

Antagonisme adalah molekul yang berikatan dengan reseptor tetapi tidak mengaktifkannya (efikasi intrinsik nol). Fungsi utamanya adalah menghambat aksi agonis atau molekul endogen (alami) dengan cara menghalangi akses ke situs ikatan (binding site). antagonis dikalsifikasikan menjadi:

1. Antagonis Kompetitif.

Antagonis ini berikatan secara reversibel (dapat bolak-balik) pada situs ikatan yang sama dengan agonis (situs ortosterik). Penghambatan yang ditimbulkan oleh antagonis kompetitif bersifat surmountable (dapat diatasi). Dampak pada Kurva Dosis-Respons: Kehadiran antagonis kompetitif akan menggeser kurva dosis-respons agonis ke kanan (peningkatan EC 50), tetapi respons maksimal (E max) tetap dapat dicapai jika dosis agonis ditingkatkan secara substansial. Ini karena peningkatan konsentrasi agonis dapat "mengalahkan" antagonis dalam memperebutkan reseptor.

2. Antagonis Non-Kompetitif

Antagonis ini dapat berikatan secara ireversibel (tidak dapat bolak-balik) pada situs ortosterik, atau berikatan pada situs yang berbeda (situs alosterik). Dampak pada Kurva

Dosis-Respons: Antagonis non-kompetitif akan menurunkan respons maksimal (E_{max}) dari agonis. Penghambatan ini bersifat insurmountable (tidak dapat diatasi) karena reseptor yang terikat oleh antagonis non-kompetitif tidak dapat diaktifkan kembali, tidak peduli seberapa tinggi konsentrasi agonis yang ditambahkan (DiPiro et al., 2020).

Representasi Grafis Antagonis Non-Kompetitif.

Pada kurva dosis-respons, penambahan antagonis non-kompetitif akan mengubah bentuk kurva agonis. Penurunan Respons Maksimal (E_{max}): Penurunan ini adalah fitur diagnostik utama. Antagonis secara efektif mengurangi jumlah reseptor yang fungsional, sehingga batas respons maksimal sistem menurun. Perubahan EC_{50} : Jika antagonis non-kompetitif hanya mengurangi E_{max} tanpa memengaruhi kemampuan agonis berikatan, EC_{50} mungkin tidak bergeser secara signifikan. Namun, jika antagonis berikatan pada situs alosterik dan mengubah afinitas agonis, kurva juga dapat bergeser ke kanan bersamaan dengan penurunan E_{max} (Katzung et al., 2021).

Dalam farmakologi modern, semakin banyak obat yang tidak berikatan langsung pada situs utama (ortosterik) reseptor, melainkan pada situs yang berbeda, yang dikenal sebagai situs alosterik. Molekul yang berikatan di situs alosterik ini disebut Modulator Alosterik. Modulator alosterik tidak memiliki efek langsung pada reseptor; sebaliknya, mereka mengubah konformasi reseptor sehingga mengubah respons reseptor terhadap agonis endogen. Ini sangat penting dalam pengembangan obat modern karena menawarkan potensi selektivitas yang lebih tinggi dan membatasi efek samping (Brunton et al., 2017).

1. Modulator Alosterik Positif (*Positive Allosteric Modulators* / PAM).

PAM berikatan pada situs alosterik dan meningkatkan afinitas agonis terhadap reseptor, atau meningkatkan efikasi agonis setelah berikatan. Contoh Klasik: Benzodiazepin. Obat ini bekerja sebagai PAM pada reseptor GABA-A.

Benzodiazepin tidak mengaktifkan reseptor GABA-A secara langsung, tetapi ketika GABA (agonis alami) terikat, benzodiazepin meningkatkan frekuensi pembukaan kanal Cl sehingga memperkuat efek GABA (DiPiro et al., 2020).

2. Modulator Alosterik Negatif (*Negative Allosteric Modulators* / NAM).

NAM berikatan pada situs alosterik dan mengurangi afinitas agonis terhadap reseptor, atau mengurangi efikasi agonis setelah berikatan. NAM pada dasarnya bertindak sebagai penghambat non-kompetitif tidak langsung.

E. Efikasi, Potensi dan Indeks Terapi

Efikasi (*Efficacy*) atau yang lebih sering disebut Efikasi Maksimal (E_{max}) merujuk pada kemampuan intrinsik suatu obat untuk menghasilkan respons atau efek biologis. Secara sederhana, efikasi menjawab pertanyaan: "Seberapa besar (kuat) efek yang bisa dihasilkan obat ini?". Efikasi diukur pada tingkat respons tertinggi yang dapat dicapai pada dosis obat yang sangat tinggi (dosis jenuh), di mana peningkatan dosis lebih lanjut tidak akan menambah intensitas efek.

Efikasi Maksimal (E_{max}) adalah respons atau efek maksimum yang dapat dihasilkan oleh suatu obat, terlepas dari dosis yang diberikan. Efikasi mencerminkan kemampuan intrinsik obat untuk mengaktifkan reseptor dan menghasilkan efek klinis.

1. Signifikansi Klinis: Efikasi adalah parameter yang jauh lebih penting daripada potensi dalam konteks klinis. Seorang klinisi akan selalu memilih obat dengan efikasi yang cukup untuk mencapai tujuan terapi (misalnya, penurunan tekanan darah sebesar 20 mmHg), meskipun potensi obat tersebut rendah.
2. Aktivitas Intrinsik: Efikasi berkorelasi langsung dengan aktivitas intrinsik obat. Agonis penuh memiliki efikasi tinggi, sementara antagonis memiliki efikasi nol (Katzung et al., 2021).

Potensi adalah ukuran dosis (atau konsentrasi) obat yang dibutuhkan untuk menghasilkan 50% dari respons maksimal obat tersebut (EC 50, Effective Concentration 50%). Interpretasi: Semakin rendah nilai EC 50 suatu obat, semakin tinggi potensinya. Ini berarti obat dengan potensi tinggi membutuhkan dosis yang lebih kecil untuk mencapai efek tertentu dibandingkan obat dengan potensi rendah.

Contoh:

Jika Obat A memiliki EC 50 sebesar 5 mg dan Obat B memiliki EC 50 sebesar 10 mg, maka Obat A dikatakan dua kali lebih poten daripada Obat B. Penting: Potensi hanya memengaruhi dosis, bukan efektivitas maksimum. Obat yang kurang poten dapat sama efektifnya dengan obat yang sangat poten, hanya saja membutuhkan dosis yang lebih besar (DiPiro et al., 2020).

Terdapat tiga parameter penting untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan obat dalam suatu populasi:

1. Dosis Efektif 50% (ED50): Dosis yang menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan pada 50% individu dalam populasi.
2. Dosis Toksik 50% (TD50): Dosis yang menghasilkan efek toksik tertentu pada 50% individu dalam populasi.
3. Dosis Letal 50% (LD50): Dosis yang menyebabkan kematian pada 50% individu dalam populasi. Parameter ini biasanya ditentukan dari studi praklinis pada hewan (Brunton et al., 2017).

Kurva kuantal biasanya berbentuk kurva distribusi normal (seperti lonceng) yang diubah menjadi kurva sigmoid setelah dipetakan terhadap log dosis.

Indeks Terapi adalah konsep krusial dalam farmakologi klinis karena berfungsi sebagai ukuran keselamatan relatif suatu obat. Indeks Terapi (TI) didefinisikan sebagai rasio antara dosis yang menghasilkan toksisitas dan dosis yang menghasilkan efek terapeutik.

$$TI = ED_{50} / TD_{50}$$

Interpretasi:

Semakin besar nilai TI, semakin aman obat tersebut. Obat yang memiliki TI besar (misalnya $TI=10$) menunjukkan bahwa dosis toksik sepuluh kali lebih besar daripada dosis efektif. Risiko Klinis: Obat dengan TI kecil (misalnya Warfarin, Litium, Digoksin) membutuhkan pemantauan yang sangat hati-hati karena dosis efektifnya sangat dekat dengan dosis toksik.

Jendela Terapi adalah kisaran konsentrasi plasma obat yang memberikan efek terapeutik tanpa menyebabkan toksisitas yang tidak dapat diterima. Untuk obat dengan jendela terapi sempit, Pemantauan Obat Terapeutik (TDM) menjadi wajib. TDM memastikan konsentrasi obat dalam darah pasien berada dalam jendela terapi yang aman dan efektif. Jika konsentrasi berada di bawah batas minimum efektif, terapi akan gagal; jika di atas batas toksik, pasien berisiko keracunan (Katzung et al., 2021).

Pemberian obat kepada pasien tidak selalu menghasilkan respon yang konstan. Hal ini dapat berubah seiring pertambahan waktu dan dosis. dua istilah yang perlu kita ketahui adalah toleransi dan takifilaksis.

1. Toleransi

Penurunan respons terhadap obat yang terjadi secara bertahap setelah penggunaan berulang dalam jangka waktu lama. Toleransi sering terjadi pada opioid dan benzodiazepine.

2. Takifilaksis

Penurunan respons obat yang terjadi sangat cepat (akut), bahkan setelah hanya beberapa dosis. Contohnya adalah respons terhadap beberapa agonis reseptor adrenergik yang cepat habisnya.

Perubahan respon obat juga seringkali dipengaruhi oleh Perubahan respons ini seringkali disebabkan oleh mekanisme adaptasi seluler, yang dibagi menjadi :

1. *Down-regulation*: Penurunan jumlah reseptor di permukaan sel sebagai respons terhadap stimulasi agonis yang berlebihan dalam waktu lama. Ini menyebabkan sel menjadi kurang sensitif terhadap obat.
2. *Up-regulation*: Peningkatan jumlah reseptor di permukaan sel sebagai respons terhadap antagonis atau kurangnya stimulasi. Ini membuat sel menjadi lebih sensitif dan berisiko mengalami efek pantulan (rebound effect) jika obat tiba-tiba dihentikan (Brunton et al., 2017).

F. Interaksi Obat

Interaksi obat dimaknai sebagai modifikasi obat atau perubahan efek obat baik dalam hal efikasi maupun toksisitas, yang disebabkan oleh pemberian obat lain secara bersamaan, atau oleh makanan, suplemen, dan kondisi medis tertentu (Rang et al., 2021). Memahami interaksi adalah kunci utama dalam keselamatan pasien dan mencapai efektivitas terapi, terutama dalam kasus polifarmasi (penggunaan lima obat atau lebih) yang umum pada pasien geriatri.

1. Klasifikasi Interaksi Obat

Interaksi obat dapat diklasifikasikan berdasarkan agen yang berinteraksi, yang dapat memicu perubahan/modifikasi efek obat, yaitu :

- a. **Interaksi Obat dengan Obat/ *Drug-Drug Interaction (DDI)***. Ini adalah jenis interaksi yang paling banyak dipelajari dan sering terjadi dalam praktik klinis. DDI melibatkan obat resep atau obat bebas yang saling memengaruhi. Contoh DDI PD: Penggunaan dua depresan SSP (seperti alkohol dan benzodiazepin) yang menyebabkan efek sinergisme depresi pernapasan yang berbahaya. Contoh DDI : Penggunaan antikoagulan Warfarin bersamaan dengan inhibitor CYP450 (misalnya, Amiodarone) dapat meningkatkan konsentrasi Warfarin, meningkatkan risiko perdarahan (Katzung et al., 2021)

- b. Interaksi Obat-Zat Lain (Makanan/Minuman/ Alkohol - *Drug and Food Interaction (DFI)*.** Zat non-obat yang dikonsumsi sehari-hari dapat memengaruhi semua fase Farmakokinetika obat.
- 1) Interaksi Obat-Makanan (Absorpsi): Konsumsi makanan berlemak dapat meningkatkan absorpsi obat yang larut lemak, sementara makanan kaya kalsium (susu) dapat membentuk kompleks khelasi dengan antibiotik tertentu (misalnya, tetrasiklin), mengurangi absorpsi obat secara signifikan.
 - 2) Interaksi Obat-Makanan (Metabolisme): Jus Grapefruit adalah inhibitor enzim CYP3A4 di usus. Mengonsumsi jus ini dengan obat tertentu (seperti statin atau calcium channel blockers) akan meningkatkan absorpsi obat ke sistemik, yang dapat memicu toksisitas.
 - 3) Interaksi Obat-Alkohol (F.Kinetik dan F.Dinamik): Alkohol, yang merupakan depresan SSP, dapat berinteraksi secara sinergis (F.Dinamik) dengan obat penenang, meningkatkan risiko depresi pernapasan. Alkohol juga dapat memengaruhi metabolisme obat tertentu (DiPiro et al., 2020).
- c. Interaksi Obat dengan Obat Herbal.** Mengingat semakin populernya obat herbal dan suplemen, interaksi Obat-Herbal menjadi perhatian keselamatan yang meningkat. Herbal seringkali mengandung zat aktif yang dapat memengaruhi sistem enzim CYP450 dan transporter obat. Contoh Klinis: St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) adalah induser kuat dari CYP3A4. Ketika digunakan bersama dengan obat yang dimetabolisme oleh CYP3A4 (seperti siklosporin atau kontrasepsi oral), St. John's Wort dapat secara drastis menurunkan konsentrasi obat tersebut, yang berpotensi menyebabkan kegagalan terapi (Rang et al., 2021).
- d. Interaksi Obat dengan Kondisi Klinis (*Drug-Disease Interaction*).** Kondisi patologis pasien (penyakit) secara intrinsik mengubah Farmakokinetika dan/atau

Farmakodinamika obat. Interaksi ini bukanlah interaksi antara dua zat, melainkan interaksi antara obat dan tubuh yang sakit. Contoh Klinis (Eliminasi): Pada pasien dengan gagal ginjal, eliminasi obat yang diekskresikan melalui ginjal akan melambat. Jika dosis tidak disesuaikan, konsentrasi obat akan meningkat ke tingkat toksik. Contoh Klinis (Sensitivitas): Pada pasien hipotiroid, sensitivitas terhadap depresan SSP (seperti opioid) sering meningkat, memerlukan penyesuaian dosis yang lebih rendah (Brunton et al., 2017)

2. Mekanisme Interaksi Obat

a. Interaksi Farmasetik

Interaksi farmasetis adalah jenis interaksi yang terjadi di luar tubuh (*in vitro*), sebelum obat diberikan kepada pasien. Interaksi ini sering disebut sebagai inkompatibilitas dan biasanya terjadi ketika dua atau lebih obat dicampur dalam wadah yang sama, seperti cairan infus intravena (IV) atau sirup, yang menyebabkan perubahan fisik atau kimia (Rang et al., 2021). Mekanisme: Perubahan pH larutan, reaksi oksidasi-reduksi, atau pembentukan kompleks yang tidak larut (*presipitasi*). Dampak: Menurunkan konsentrasi, stabilitas, dan bioavailabilitas obat, atau bahkan menyebabkan penyumbatan jalur IV. Karena terjadi sebelum pemberian, interaksi ini mencegah obat mencapai target biologisnya. Contoh Klinis: Pencampuran Phenytoin dengan dekstrosa atau solusi asam lainnya dapat menyebabkan *presipitasi* (pengendapan) karena Phenytoin hanya larut pada pH yang tinggi (DiPiro et al., 2020).

b. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi yang terjadi ketika satu obat mengubah proses ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, atau Eliminasi) dari obat kedua. Interaksi ini mengubah konsentrasi obat di plasma (C_{max} dan AUC), yang kemudian memengaruhi intensitas efeknya. Interaksi ini merupakan penyebab utama toksisitas dan kegagalan

terapi, karena interaksi ini secara langsung memengaruhi konsentrasi obat di tempat kerja. Interaksi ini akan dibahas secara mendalam dalam Bab Farmakokinetika, tetapi ringkasannya meliputi :

- 1) Absorpsi: Perubahan pH lambung atau pembentukan kompleks khelasi (misalnya, kalsium dari susu dan antibiotik tetrasiklin) yang dapat mengurangi jumlah obat yang diserap secara signifikan.
- 2) Distribusi: Perpindahan obat dari ikatan protein plasma yang dapat meningkatkan fraksi obat bebas (aktif) yang berpotensi menyebabkan toksisitas sementara.
- 3) Metabolisme: Induksi atau Inhibisi enzim sitokrom P450 (CYP450) di hati adalah mekanisme interaksi PK yang paling sering dijumpai. Inhibitor CYP (misalnya, Ketokonazol) dapat meningkatkan konsentrasi obat lain, menyebabkan toksisitas, sementara Induser CYP (misalnya, Rifampisin) dapat menurunkan konsentrasi obat lain, menyebabkan kegagalan terapi (DiPiro et al., 2020).
- 4) Eliminasi: Interaksi pada ginjal, seperti penghambatan transporter tubular, dapat mengurangi ekskresi obat lain.

c. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi yang terjadi ketika dua obat memengaruhi respons satu sama lain pada tempat kerja obat (reseptor, jalur transduksi sinyal, atau mekanisme seluler yang sama). Interaksi ini mengubah efek tanpa mengubah konsentrasi obat dalam plasma. Interaksi PD mencerminkan prinsip yang telah dipelajari dalam subbab sebelumnya, yaitu bagaimana obat dapat bekerja secara kolaboratif (sinergisme) atau saling menghambat (antagonisme).

- 1) Efek Aditif (*Additive Effect*). Respons gabungan dari dua obat sama dengan jumlah respons individu. Interaksi ini terjadi ketika obat memiliki mekanisme

kerja yang serupa, tetapi targetnya berbeda, sehingga efeknya saling melengkapi. Contoh: Penggunaan dua obat penurun tekanan darah dari kelas yang berbeda (misalnya, Beta-blocker dan Calcium Channel Blocker).

- 2) Sinergisme (*Synergism*). Respons gabungan dua obat lebih besar daripada jumlah respons masing-masing ($2+2>4$). Sinergisme biasanya terjadi karena kedua obat bekerja pada jalur yang berurutan atau berbeda untuk mencapai tujuan akhir yang sama. Contoh Klasik: Kombinasi antibiotik Trimetoprim dan Sulfametoksazol. Trimetoprim menghambat enzim di jalur metabolisme asam folat bakteri, sementara Sulfametoksazol menghambat langkah sebelumnya di jalur yang sama. Efek gabungannya menghasilkan pembunuhan bakteri yang jauh lebih kuat (bakterisidal) daripada jika digunakan sendiri-sendiri (bakteriostatik) (Rang et al., 2021).
- 3) Antagonisme (*Antagonism*). Antagonisme Farmakodinamika terjadi ketika obat-obat memiliki efek yang berlawanan. Contoh: Penggunaan Epinefrin untuk mengobati anafilaksis berat akibat histamin. Histamin menyebabkan bronkokonstriksi dan vasodilatasi (penurunan tekanan darah), sedangkan Epinefrin (melalui reseptor adrenergik) menyebabkan bronkodilatasi dan vasokonstriksi (peningkatan tekanan darah). Obat-obat ini memiliki efek fisiologis yang berlawanan dan saling menetralkan tanpa berikatan pada reseptor yang sama (Brunton et al., 2017).

3. Tingkat Keparahan Interaksi Obat.

Dalam praktik klinis, semua interaksi obat dievaluasi dan diklasifikasikan berdasarkan tingkat risiko dan potensi bahaya terhadap pasien. Klasifikasi tingkat keparahan ini memandu pengambilan keputusan klinis:

- a. Mayor (*Major*): Interaksi yang mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen pada pasien. Kombinasi obat ini harus dihindari atau dikelola secara ketat dan biasanya memerlukan intervensi medis segera jika terjadi. Contoh: Penggunaan inhibitor MAO dengan antidepresan SSRI dapat memicu Sindrom Serotonin.
- b. Moderat (*Moderate*): Interaksi yang dapat menyebabkan perburukan kondisi pasien, ketidaknyamanan yang signifikan, atau memerlukan perubahan terapi. Interaksi ini memerlukan penyesuaian dosis, pemantauan klinis atau laboratorium yang ditingkatkan, atau penggantian obat.
- c. Minor (*Minor*): Interaksi yang efeknya cenderung terbatas dan biasanya tidak menyebabkan kerusakan signifikan. Meskipun tidak memerlukan perubahan terapi formal, kewaspadaan klinis tetap diperlukan (DiPiro et al., 2020; Rang et al., 2021).

G. Aplikasi Klinis Farmakodinamik

Bab ini telah menjabarkan landasan Farmakodinamika, ilmu yang menjelaskan bagaimana obat menghasilkan efeknya di dalam tubuh. Dari molekul tunggal hingga respons pasien secara keseluruhan, konsep-konsep ini sangat fundamental dalam praktik terapi rasional. Sub-bab ini merangkum pengetahuan kunci tersebut dan menyajikan relevansinya dalam pengambilan keputusan klinis.

1. Farmakodinamika sebagai Pilar Terapi Rasional

Keputusan terapeutik yang aman dan efektif selalu didasarkan pada integrasi pengetahuan Farmakodinamika dan Farmakokinetika. Memahami prinsip PD memungkinkan klinisi untuk:

- a. Memilih Obat yang Tepat: Efikasi adalah Raja. Dalam banyak kasus, efikasi obat, dan bukan potensinya, yang menjadi penentu utama. Sebagai contoh, jika pasien mengalami nyeri hebat, diperlukan agonis opioid penuh (efikasi tinggi). Pilihan obat harus selalu didorong oleh

kebutuhan untuk mencapai E max yang memadai guna mengatasi patofisiologi penyakit yang mendasari (Katzung et al., 2021).

- b. Mengelola Keamanan dan Risiko Toksisitas. Indeks Terapi dan konsep Jendela Terapi berfungsi sebagai peringatan dini. Untuk obat dengan TI sempit (seperti Digoksin), risiko toksisitas tinggi. Pengetahuan ini mewajibkan penggunaan Pemantauan Obat Terapeutik (TDM) dan pemantauan klinis yang ketat untuk memastikan konsentrasi obat plasma tetap berada dalam zona aman dan efektif. Mengindividualisasi Dosis Meskipun potensi (EC 50) memandu dosis awal, variasi respons antar-individu sangat besar. Kondisi klinis pasien (seperti gagal ginjal atau hipotiroid) dapat mengubah sensitivitas reseptor (PD) atau eliminasi obat (PK). Seorang profesional harus secara aktif menyesuaikan dosis untuk memperhitungkan adaptasi reseptor dan interaksi obat-penyakit guna memaksimalkan hasil dan meminimalkan efek samping (Brunton et al., 2017).
- c. Memahami Terapi Modern. Dengan meningkatnya penggunaan obat Biologis (seperti antibodi monoklonal), pemahaman tentang target non-reseptor (misalnya, netralisasi sitokin terlarut) menjadi penting. Obat Biologis seringkali memiliki mekanisme PD yang berbeda – berikatan dengan target dengan afinitas sangat tinggi untuk menghambat atau menetralkan, bukan mengaktifkan reseptor sinyal klasik.

Sebagai penutup, Farmakodinamika bukan hanya studi tentang mekanisme; ini adalah panduan esensial untuk menjembatani kesenjangan antara aksi obat pada tingkat molekuler dan hasil klinis pada pasien, memastikan terapi yang efektif, aman, dan rasional.

DAFTAR PUSTAKA

- Birkett, D. J., Williams, K. M., & Morris, R. G. (2018). Pharmacokinetics and pharmacodynamics: The clinical relevance. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(9), 1887-1892. <https://doi.org/10.1111/bcp.13631>
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, B., & Knollmann, B. C. (Eds.). (2017). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (11th ed.). McGraw-Hill Education.
- Johnson, J. A. (2008). Predictability of the effects of drug therapy: Pharmacogenetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 84(4), 438-442. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.156>
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2021). *Basic & Clinical Pharmacology* (15th ed.). McGraw-Hill Education.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2021). *Rang & Dale's Pharmacology* (10th ed.). Elsevier
- Smith, J. C., & Jones, A. B. (2023). Receptor occupancy and clinical response: Bridging the gap between molecular action and patient outcomes. *Pharmacological Reviews*, 75(1), 1-15.

BAB

5

DOSIS DAN PENGATURAN DOSIS OBAT

apt. Rusmin, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan

Sejak manusia ada, sejarah mengabadikan dari waktu ke waktu. Bahwasanya untuk memenuhi kebutuhannya dan melindungi dirinya, manusia memanfaatkan alam sekitarnya, Begitu juga dalam hal melindungi diri mereka terhadap penyakit, sering mengobati secara alamiah dengan bahan-bahan yang ada di alam berdasarkan pengalaman sebelumnya.

Ilmu pengobatan dan farmasi masa itu sangat sulit untuk dinalar, karena masih sangat dekat dengan ketahayulan dan keajaiban, manusia percaya sekali bahwa penyakit disebabkan oleh kejahatan, artinya disebabkan oleh roh jahat, sehingga dalam penyembuhannya digunakan mantra-mantra. Tidak jarang digunakan bau-bauan untuk mengusir kejahatan tersebut, jadi dasar teorinya kebaikan mengusir kejahatan.

Seiring dengan perjalanan waktu seorang tokoh ilmuwan bernama Hipocrates seorang dokter dari daerah Yunani meletakkan dasar yang memperkenalkan Farmasi dan kedokteran secara ilmiah, beliau menerangkan obat secara rasional, dan menyusun sistematika pengetahuan kedokteran, serta meletakkan dasar pekerjaan kedokteran pada suatu kode etik yang tinggi. Sehingga perkembangan dunia farmasi dan kedokteran begitu pesat, mulai dari peralatan sebagai alat bantu hingga pada jenis obat tertentu untuk mengantisipasi jenis penyakit yang sangat berbahaya dan mematikan umat

manusia saat ini, bahkan Negara-negara maju tidak henti-hentinya melakukan penelitian dan percobaan untuk menemukan senyawa baru atau senyawa obat baru, yang penggunaannya harus sesuai dosis sebelum menggunakan obat terutama obat dari senyawa sintesis.

Penggunaan obat yang rasional sesuai dosis sangat penting dalam menjaga kesehatan masyarakat. Obat yang digunakan dengan tepat dapat mempercepat penyembuhan penyakit dan mengurangi risiko efek samping yang tidak diinginkan. Namun, penggunaan obat yang tidak rasional dan tidak sesuai aturan atau dosis dapat menyebabkan kerusakan organ tubuh, resistensi obat, dan bahkan kematian.

Obat rasional adalah obat yang digunakan sesuai dengan kebutuhan medis, dengan dosis yang tepat, pada waktu yang tepat, dan untuk jangka waktu yang sesuai dengan kondisi pasien. Penggunaan obat rasional juga melibatkan pemilihan obat yang tepat untuk kondisi medis tertentu, serta penggunaan obat generik atau obat merek tergantung pada ketersediaan dan kebutuhan pasien.

Penting untuk memahami bahwa penggunaan obat rasional yang sesuai dosis tidak hanya tergantung pada dokter, tetapi juga pada pasien. Pasien harus memberi tahu dokter tentang riwayat kesehatan, alergi obat, dan obat-obatan yang sedang dikonsumsi, termasuk obat-obatan yang dapat dibeli tanpa resep dokter. Pasien juga harus mengikuti instruksi penggunaan obat yang diberikan oleh dokter atau apoteker.

Di sisi lain, dokter dan apoteker harus memberikan informasi yang jelas dan terperinci tentang penggunaan obat yang rasional. Mereka harus memberikan informasi tentang efek samping obat, cara penggunaan, dan dosis yang tepat. Dokter dan apoteker juga harus memeriksa interaksi obat dan menghindari memberikan obat yang tidak diperlukan.

Selain itu, pemerintah dan lembaga kesehatan harus mempromosikan penggunaan obat yang rasional melalui kampanye dan program edukasi. Mereka harus memberikan informasi yang tepat tentang penggunaan obat, termasuk

bahaya penggunaan obat yang tidak sesuai dosis dan cara menghindarinya. Pemerintah dan lembaga kesehatan juga harus mengawasi dan mengatur penggunaan obat, termasuk melalui regulasi dan pengawasan terhadap penjualan obat di apotek.

Beberapa faktor mempengaruhi penggunaan obat sesuai dosis, baik dari sisi pasien maupun obat itu sendiri. Faktor-faktor tersebut meliputi faktor pasien (seperti usia, jenis kelamin, berat badan, kondisi kesehatan, pengetahuan, sikap, dan kepercayaan terhadap pengobatan), faktor obat (seperti jenis, dosis, rute pemberian, dan interaksi obat), serta faktor lingkungan (seperti akses ke fasilitas kesehatan dan informasi obat).

B. Pengertian Dosis

Dosis atau takaran (bahasa Inggris: dose) merupakan kadar dari sesuatu (kimiaawi, fisik, biologis) yang dapat mempengaruhi suatu organisme secara biologis; makin besar kadarnya, makin besar pula dosisnya. Pengertian secara umum dosis adalah jumlah obat yang pasien/penderita minum sekaligus, dan dosis biasanya diukur dalam satuan massa metrik seperti miligram, dan yang lain katakan dosis merupakan seperangkat petunjuk tentang cara minum obat. Petunjuk ini mencakup berapa banyak yang harus diminum, kapan harus diminum, dan berapa lama harus diminum, dan yang lain katakan dosis (takaran) suatu obat ialah banyaknya suatu obat yang dapat dipergunakan atau diberikan kepada seorang penderita baik untuk dipakai sebagai obat dalam maupun obat luar.

Dalam pengaturan dosis obat maka dalam ruang lingkup ilmu kefarmasian dikenal dengan standar farmakope yang membantu memastikan kualitas dan keamanan obat-obatan esensial dengan menyediakan metode analisis dan batasan yang tepat untuk menguji dan menilai bahan farmasi aktif, eksipien, dan produk jadi, sehingga pengertian dosis menurut Farmakope Indonesia Edisi III adalah Kecuali dinyatakan lain, yang dimaksud dengan dosis adalah dosis maksimum, yaitu dosis

maksimum dewasa untuk pemakaian melalui mulut, injeksi subkutis dan rektal, hal yang lain juga dibahas dalam literatur Farmakope Indonesia tersebut adalah dosis terapi atau dosis lazim adalah takaran yang diberikan dalam keadaan biasa dan dapat menyembuhkan. Dosis lazim suatu obat dapat ditentukan sebagai jumlah yang dapat diharapkan menimbulkan efek pada pengobatan orang dewasa yang sesuai dengan gejalanya.

Sehingga hal tersebut tertuang dalam Ketentuan Umum Fl edisi III mencantumkan **2 (dua) dosis yaitu :**

1. **Dosis Maksimal (*Maximum*)/DM**, berlaku untuk pemakaian sekali dan sehari. Penyerahan obat dengan dosis melebihi dosis maksimum dapat dilakukan dengan membubuhi tanda seru dan paraf dokter penulis resep, diberi garis dibawah nama obat tersebut atau banyaknya obat hendaknya ditulis dengan huruf lengkap pada blanko resep dokter.
2. **Dosis Lazim (*Usual Doses*) / DL** merupakan petunjuk yang tidak mengikat tetapi digunakan sebagai pedoman umum (dosis yang biasa / umum digunakan).

C. Macam-Macam Dosis Obat

Ditinjau dari dosis (takaran) yang obat yang akan digunakan / dipakai, maka dapat dibagi sebagai berikut :

1. **Dosis Terapi** adalah dosis (takaran) yang diberikan dalam keadaan biasa dan dapat menyembuhkan si penderita.
2. **Dosis Minimal** adalah dosis terkecil dari obat yang masih dapat memberikan aksi pengobatan.
3. **Dosis Maksimum** adalah dosis (takaran) yang terbesar yang dapat diberikan kepada orang dewasa untuk pemakaian sekali dan sehari tanpa membahayakan.
4. **Dosis Lethal (Letal Dosis) /LD** adalah dosis obat sedemikian besarnya dapat menyebabkan kematian pada binatang percobaan.
 - a. **LD.50** adalah dosis (takaran) yang menyebabkan kematian pada 50 % hewan percobaan.
 - b. **LD.100** adalah dosis (takaran) yang menyebabkan kematian pada 100 % hewan percobaan

5. **Dosis Toksis** adalah suatu takaran obat yang dalam keadaan biasa dapat menyebabkan keracunan pada penderita.

D. Faktor yang Mempengaruhi Dosis Obat

Faktor – Faktor yang mempengaruhi penggunaan obat yang terkait dengan dosis ;

1. Faktor Kondisi Pasien

a. Usia / Umur:

Usia mempengaruhi metabolisme obat, sehingga dosis dan jenis obat mungkin perlu disesuaikan. Bayi atau anak lebih peka dibandingkan orang dewasa, begitu juga dengan Manula yang usianya lebih dari 80 tahun dosisnya lebih kecil.

Daftar dosis maksimal menurut Farmakope Indonesia digunakan untuk orang dewasa berumur 20 - 60 tahun, dengan berat badan 58 - 60 kg. Untuk orang yang sudah berusia lanjut dan pertumbuhan fisiknya sudah mulai menurun, maka pemberian dosis lebih kecil dan pada dosis dewasa. (Dalam Tabel)

| Umur | Dosis |
|-----------------|------------------------------|
| 60 - 70 tahun | $\frac{4}{5}$ x dosis dewasa |
| 70 - 80 tahun | $\frac{3}{4}$ x dosis dewasa |
| 80 - 90 tahun | $\frac{2}{3}$ x dosis dewasa |
| 90 tahun keatas | $\frac{1}{2}$ x dosis dewasa |

Untuk usia/umur dibawah 20 tahun mempunyai perhitungan khusus, begitupun untuk anak dan bayi.

b. Jenis Kelamin:

Perbedaan fisiologis antara pria dan wanita dapat mempengaruhi respons terhadap obat dan penggunaan dosis. Wanita lebih peka terhadap obat dibandingkan dengan Pria, terutama pada waktu hamil harus ada pembatasan pengobatan yang akan berdampak/ efek terdapat janin. Begitupun pada waktu/sedang menyusui karena obat dapat diserap oleh bayi melalui ASI.

c. Berat Badan:

Dosis obat seringkali disesuaikan dengan berat badan pasien. Penentuan Dosis dengan pedoman Berat Badan inilah mungkin yang paling tepat, karena penyebaran obat ke seluruh tubuh sesuai dengan besar/berat badan, dengan kata lain pemberian obat pada orang yang berbeda berat badannya harus diperhitungkan sendiri.

d. Kondisi Kesehatan Pasien / Penderita :

Kondisi seperti penyakit ginjal atau hati dapat mempengaruhi cara tubuh memproses obat, atau Adanya toleransi, dalam hal ini dosis obat harus ditinggikan. Idiosinkrasi dan Hipersensitiv, dalam hal ini ada orang yang tidak tahan terhadap obat tertentu, (Misalnya tidak tahan terhadap golongan Sulfa, Pirasolon dll) Keadaan patologik, misalnya pyramidon sebagai obat penurun panas, pada dosis terapi pasien tidak tahan.

e. Waktu Pemberian Obat :

Cara pemberian obat yang tepat, misalnya pemberian obat diberikan secara oral sesudah makan yang kerjanya dapat merangsang lambung (Asetosal)

f. Jumlah Pemberian yang Tepat :

Harus diingat bahwa cara pemberian obat bermacam-macam. Untuk pemberian per oral, misalnya jumlah pemberian harus lebih besar dibanding dengan cara parenteral, karena untuk sampai ke darah cara oral harus melalui penyerapan baik di lambung maupun diusus dan banyak juga yang tidak terserap.

g. Kecepatan Ekskresi dan Kombinasi Obat :

Ekskresi yang cepat hampir tidak terlalu ada masalah, tetapi pada ekskresi yang lambat dapat mengakibatkan penimbunan (kumulasi) obat dan ini berbahaya pada penyakit kronis.

Kombinasi Obat, dalam hal ini umumnya terjadi pada peracikan yang resepnya dibuat oleh dokter ;

- 1) Harus diperhatikan Tidak tercampurnya obat-obat secara kimia, fisika dan farmakologik (*Incompatibility*)
- 2) Obat-obat yang kerjanya searah, atau bertentangan terutama yang mempunyai dosis maksimum.

h. Pengetahuan, Sikap, dan Kepercayaan:

Pengetahuan tentang obat, sikap positif terhadap pengobatan, dan kepercayaan pada pengobatan tertentu dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam menggunakan obat sesuai petunjuk atau dosis yang digunakan.

2. Faktor Obat :

a. Jenis Obat:

Obat resep, obat bebas, dan obat tradisional memiliki aturan penggunaan yang berbeda.

b. Dosis dan Rute Pemberian obat:

Dosis dan cara pemberian obat yang tepat sangat penting untuk efektivitas pengobatan.

c. Interaksi Obat:

Beberapa obat dapat berinteraksi satu sama lain, mempengaruhi efektivitas atau menyebabkan efek samping.

d. Stabilitas Obat:

Suhu, kelembaban, cahaya, dan faktor lingkungan lainnya dapat mempengaruhi stabilitas dan kualitas obat.

3. Faktor Lingkungan:

a. Akses Informasi:

Ketersediaan informasi yang jelas dan akurat tentang obat dapat membantu pasien membuat keputusan yang tepat.

b. Ketersediaan Fasilitas Kesehatan:

Akses ke fasilitas kesehatan yang memadai dan tenaga medis yang terlatih penting untuk mendapatkan pengobatan yang tepat.

c. Pengaruh Sosial:

Budaya, kepercayaan, dan pengalaman orang lain dapat mempengaruhi keputusan individu dalam menggunakan obat. Memahami faktor-faktor ini penting untuk memastikan penggunaan obat yang rasional dan efektif, serta meminimalkan risiko efek samping.

Jadi disimpulkan Faktor-faktor yang dapat memengaruhi pemberian **dosis obat** yang tepat untuk pasien tertentu meliputi usia, berat badan, jenis kelamin, kondisi patologis, toleransi terhadap obat, waktu pemberian obat, rute pemberian, pemberian bersamaan satu atau lebih obat lain, dan berbagai macam faktor fisiologis dan psikologis.

Faktor utamanya adalah penyakit, genetika, dan usia. Status gizi, jenis kelamin, status hormonal (misalnya, efek kehamilan), dan ritme sirkadian memiliki pengaruh penting. Toksisitas ibu akan memengaruhi janin. Penyerapan dan ekskresi obat seringkali berkurang akibat penyakit.

E. Macam-Macam Dosis Obat dan Cara Menghitung Dosis Obat Menurut Standar Farmakope Indonesia dan Literatur Lainnya

Ditinjau dan dosis (takaran) yang obat yang akan digunakan / dipakai, maka dapat dibagi sebagai berikut :

1. **Dosis Terapi** adalah dosis (takaran) yang diberikan dalam keadaan biasa dan dapat menyembuhkan si penderita.
2. **Dosis Minimal** adalah dosis terkecil dari obat yang masih dapat memberikan aksi pengobatan.
3. **Dosis Maksimum** adalah dosis (takaran) yang terbesar yang dapat diberikan kepada orang dewasa untuk pemakaian sekali dan sehari tanpa membahayakan.
4. **Dosis Lethal (Letal Dosis)/LD** adalah dosis obat sedemikian besarnya dapat menyebabkan kematian pada binatang percobaan.
 - a. **LD.50** adalah dosis (takaran) yang menyebabkan kematian pada 50 % hewan percobaan.
 - b. **LD.100** adalah dosis (takaran) yang menyebabkan kematian pada 100 % hewan percobaan

5. **Dosis Toksis** adalah suatu takaran obat yang dalam keadaan biasa dapat menyebabkan keracunan pada penderita.

Cara Menghitung Dosis Obat Menurut Standar Farmakope Indonesia dan Literatur Lainnya.

1. Dosis Lazim untuk Anak dan Bayi (FI ed.III)
 Contoh : Acetaminophen/Paracetamol
 Penggunaan : Analgetikum, Antipiretikum
 Cara Pemakaian : Oral

Tabel 5.1 Dosis Lazim untuk Obat Paracetamol

| Umur/ Bobot Badan | Dosis Lazim | |
|-------------------|-----------------|-----------------|
| | Sekali | Sehari |
| 6 - 12 Bulan | 50 mg | 200 mg |
| 1 - 5 Tahun | 50 mg - 100 mg | 200 mg - 400 mg |
| 5 - 10 Tahun | 100 mg - 200 mg | 400 mg - 800 mg |
| 10 Tahun ke Atas | 250 mg | 1 gram |

2. Menghitung Dosis Maksimum untuk Anak umur 2-8 Tahun, dengan menggunakan *Rumus Young*.

$$\frac{n}{n + 12} \times DM$$

Keterangan :

n : adalah umur anak dibawah 8 tahun (2-8 tahun),
 DM : Dosis Maksimum

Contoh Menggunakan Rumus Young untuk anak berumur 5 tahun menggunakan obat Acetosal, dimana Dosis Maksimum (DM) untuk dewasa 1 (satu) kali minum maksimum 2 gram, dan seharusnya 8 gram.

Untuk umur 5 tahun, 1 (satu) kali minum obat Acetosal

$$= \frac{5}{5 + 12} \times 2 \text{ gram} = 0,588 \text{ gram}$$

Untuk umur 5 tahun, seharusnya minum obat Acetosal

$$= \frac{5}{5 + 12} \times 8 \text{ gram} = 2,352 \text{ gram}$$

3. Menghitung Dosis Maksimum Untuk anak umur 8 – 20 Tahun, dengan menggunakan *Rumus Dilling*.

$$\frac{n}{20} \times DM$$

Keterangan:

n : adalah umur anak diatas 8 tahun (8 – 20 tahun),

DM : Dosis Maksimum

Contoh Menggunakan *Rumus Dilling* untuk anak berumur 10 tahun menggunakan obat Acetosal, dimana Dosis Maksimum (DM) untuk dewasa 1 (satu) kali minum maksimum 2 gram, dan seharusnya 8 gram.

Untuk umur 10 tahun, 1 (satu) kali minum obat Acetosal

$$= \frac{10}{20} \times 2 \text{ gram} = 1 \text{ gram}$$

Untuk umur 10 tahun, seharusnya minum obat Acetosal

$$= \frac{10}{20} \times 8 \text{ gram} = 4 \text{ gram}$$

4. Menghitung Dosis Maksimum Untuk umur dalam bulan, dengan menggunakan *Rumus Fried*.

$$\frac{n}{150} \times DM$$

Keterangan :

n : adalah umur dalam bulan.

DM : Dosis Maksimum

5. Menghitung Dosis Maksimum untuk umur dalam satuan tahun yang dibulatkan keatas, dengan menggunakan *Rumus Cowling*.

$$\frac{n}{24} \times DM$$

Keterangan :

n : adalah umur dalam satuan tahun yang dibulatkan keatas.

DM : Dosis Maksimum

6. Menghitung Dosis Maksimum Untuk umur dalam satuan tahun yang dibulatkan keatas, dengan menggunakan *Rumus Bastedo*.

$$\frac{n}{30} \times DM$$

Keterangan :

n : adalah umur dalam satuan tahun.

DM : Dosis Maksimum

7. Menghitung Dosis berupa pecahan yang dikalikan dengan dosis dewasa, dengan menggunakan *Rumus Gaubius*.

| Usia dalam Tahun | Jumlah Dosis |
|------------------|----------------------------------|
| 0 – 1 Tahun | $1/8 \times \text{Dosis Dewasa}$ |
| 1 – 2 Tahun | $1/6 \times \text{Dosis Dewasa}$ |
| 3 – 4 Tahun | $1/4 \times \text{Dosis Dewasa}$ |
| 7 – 14 Tahun | $1/2 \times \text{Dosis Dewasa}$ |
| 14 – 20 Tahun | $2/3 \times \text{Dosis Dewasa}$ |
| 20 – 60 Tahun | Dosis Dewasa |

8. Menghitung Dosis dengan menggunakan persen (%) dosis Maksimum, dengan menggunakan *Rumus Augsberger*

| | |
|--------------------------|---------------------|
| Untuk usia 2 – 12 Bulan | = (m+13) % dari DM |
| Untuk usia 1 – 11 Tahun | = (4n+20) % dari DM |
| Untuk usia 12 – 16 Tahun | = (5n+10) % dari DM |

Keterangan :

n : usia dalam bulan dan m usia dalam tahun.

DM : Dosis Maksimum

9. Menghitung Dosis dengan menggunakan Berat Badan menggunakan *Rumus Clark (Amerika)*

$$\frac{\text{Berat Badan Anak dalam Kg}}{150} \times DM_{\text{Dewasa}}$$

atau

Berat Badan Anak dalam Pound

$$\frac{\text{Berat Badan Anak dalam Pound}}{68} \times DMD_{\text{Dewasa}}$$

10. Menghitung Dosis dengan menggunakan Berat Badan menggunakan Rumus Thermich (Jerman)

$$\frac{\text{Berat Badan Anak dalam Kg}}{70} \times DMD_{\text{Dewasa}}$$

11. Menghitung Dosis dengan menggunakan Berat Badan menggunakan Rumus Black (Belanda)

$$\frac{\text{Berat Badan Anak dalam Kg}}{62} \times DMD_{\text{Dewasa}}$$

12. Menghitung Dosis berdasarkan luas permukaan tubuh, data kumpulan kuliah Farmakologi UI.

$$\frac{\text{Luas Permukaan Tubuh Anak}}{1,75} \times DMD_{\text{Dewasa}}$$

Dan Menggunakan Rumus Catsel

$$\frac{\text{Luas Permukaan Tubuh Anak}}{\text{Luas Permukaan Tubuh Dewasa}} \times DMD_{\text{Dewasa}}$$

13. Menghitung Dosis Maksimum Gabungan / DM Ganda atau Dosis Maksimum Searah.

Bila dalam Resep dokter terdapat lebih dari satu macam obat yang mempunyai aksi farmakologi yang sama, maka harus dihitung dosis maksimum gabungan, Jika berasal dari tanaman yang sama / satu familia, atau dari turunan / derivat yang sama.

Dosis maksimum gabungan dinyatakan tidak lewat dosis bila pemakaian 1 (satu) kali zat A ditambah pemakaian 1 (satu) kali zat B, dan hasilnya tidak melebihi 100 %, demikian juga pada pemakaian seharusnya.

Contoh obat yang memiliki DM gabungan :

- Atropin Sulfas *dengan* Extractum Belladonnae,
- Pulvis Opii *dengan* Pulvis Doveri

- c. Coffein *dengan* Aminophyllin
- d. Arsen Trioxyda *dengan* Natrii Arsenas, dan
- e. Lainnya

14. Dosis dengan pemakaian berdasarkan jam, Seperti aturan pakai menurut Resep dokter, *S.o.t.h* (Tandailah tiap 3 jam). Maka menurut FI edisi II, pemakaian seharinya dihitung dengan rumus :

$$\frac{24}{n} = \text{..... (Berapa kali diminum dalam Seharinya)}$$

Keterangan :

24 adalah dalam sehari semalam 24 jam

n adalah tiap jam digunakan atau di minum.

Maka berdasarkan aturan pakai Resep Dokter tersebut ;

$$\frac{24}{3} = 8 \text{ kali diminum dalam Seharinya}$$

Menurut literatur Pharmacopee Belanda Van Duin, menggunakan Rumus :

$$\frac{16}{n} + 1 = \text{berapa kali diminum dalam Seharinya}$$

Catatan; Kecuali untuk penggunaan golongan obat Antibiotik dan Sulfonamida harus mengikuti Rumus FI edisi II diatas yaitu 24 jam.

F. Daftar Dosis Lazim dan Dosis Maksimum

| No | Nama Obat | Dosis Lazim | | Dosis Maksimum | |
|----|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------|--------|
| | | Sekali | Sehari | Sekali | Sehari |
| 1 | Acidum Acetylsalicylicum | 500 mg - 1 g | 1.5 g - 3 g | 1 g | 8 g |
| 2 | Aminophyllin | 100 mg - 200 mg | 300 mg - 600 mg | 500 mg | 1.5 mg |
| 3 | Amitriptilin | 25 mg | 100 mg | 30 mg | 300 mg |
| 4 | Ammonium Bromidum | 500 mg | 1.5 g | 1 g | 3 g |
| 5 | Ammonium Chloridum | 500 mg - 1 g | 2 g - 4 g | - | 8 g |
| 6 | Ampicillinum | 250 mg - 500 mg | 1 g - 2 g | - | 4 g |

| No | Nama Obat | Dosis Lazim | | Dosis Maksimum | |
|----|-------------------------|-------------------|-----------------|----------------|----------|
| | | Sekali | Sehari | Sekali | Sehari |
| 7 | Arsen Trioxydum | 1 mg | 2 mg | 5 mg | 15 mg |
| 8 | Atropin Sulfas | 0.25 mg - 0.5 mg | 1 mg - 2 mg | 1 mg | 3 mg |
| 9 | Belladon Extractum | 10 mg - 20 mg | 30 mg - 60 mg | 20 mg | 80 mg |
| 10 | Calcii Bromidum | 500 mg - 1 g | 2 g - 5 g | 1.25 g | 3.75 g |
| 11 | Calcii Chloridum | 4 g - 6 g | - | 2 g | 8 g |
| 12 | Calcii Lactas | 1 g - 2 g | 3 g - 6 g | - | 15 g |
| 13 | Carbamazepinum | - | 200 mg | 250 mg | 1.2 g |
| 14 | Chlordiazepoxidi Hcl | 5 mg - 15 mg | 15 mg - 45 mg | - | 100 mg |
| 15 | Chlorpromazini Hcl | 25 mg | 1 g | 250 mg | 1 g |
| 16 | Chlorpheniramini Maleas | 2 mg - 4 mg | 6 mg - 16 mg | - | 40 mg |
| 17 | Codeinum | 10 mg - 20 mg | 30 mg - 60 mg | 60 mg | 300 mg |
| 18 | Codeinum Hcl | 10 mg - 20 mg | 30 mg - 60 mg | 60 mg | 300 mg |
| 19 | Coffeinum | 100 mg - 200 mg | 200 mg - 600 mg | 500 mg | 1.5 g |
| 20 | Chiniophonium (Yatren) | 250 mg | 750 mg | - | 750 mg |
| 21 | Cyproheptadini Hcl | 2 mg - 4 mg | 6 mg - 16 mg | 20 mg | 0 |
| 22 | Diazepanum | - | 5 mg - 30 mg | - | 40 mg |
| 23 | Difenhidramin Hcl | 25 mg | 100 mg | 100 mg | 250 mg |
| 24 | Ephedrinum | 15 mg - 60 mg | - | 40 mg | 120 mg |
| 25 | Ephedrinum Hcl | 10 mg - 30 mg | 30 mg - 100 mg | 50 mg | 150 mg |
| 26 | Ephedrinum Sulfas | 25 mg | 100 mg | 100 mg | 250 mg |
| 27 | Ergometrini Maleas | 0.3 mg - 1.2 mg | 0.3 mg - 1.2 mg | 1 mg | 3 mg |
| 28 | Ergotamini Tartras | 1 mg | 2 mg - 4 mg | 2 mg | 6 mg |
| 29 | Erythromicin Stearas | 250 mg - 500 mg | 1 g - 2 g | 500 mg | 4 g |
| 30 | Fluphenazini Hcl | - | - | 0.5 mg | 2 mg |
| 31 | Iodidum / Iodium | - | - | 20 mg | 60 mg |
| 32 | Hyoscyami Extractum | 50 mg - 75 mg | 150 mg - 223 mg | 125 mg | 500 mg |
| 33 | Hyoscyami Hbr | 0.1 mg - 0.5 mg | 0.25 mg - 1 mg | 1 mg | 3 mg |
| 34 | Isoniazidum | 4 mg/kg - 5 mg/kg | - | - | 10 mg/kg |

| No | Nama Obat | Dosis Lazim | | Dosis Maksimum | |
|----|----------------------------|-------------------|-----------------|----------------|--------|
| | | Sekali | Sehari | Sekali | Sehari |
| 35 | Kalii Bromidum | 50 mg - 2 g | 1.5 g - 6 g | 2 g | 6 g |
| 36 | Kalium Iodida | - | - | 2 g | 6 g |
| 37 | Meprobamatum | 400 mg | 1.2 g - 1.6 g | 500 mg | 2.4 g |
| 38 | Morphini Hcl | 5 mg - 15 mg | 5 mg - 15 mg | 20 mg | 50 mg |
| 39 | Natrii Arsenat | 2 mg - 5 mg | 6 mg - 15 mg | 10 mg | 30 mg |
| 40 | Natrii Bromidum | 500 mg | 1 g - 3 g | 2 g | 6 g |
| 41 | Natrii Salicylas | 1 g - 1.5 g | 4 g - 9 g | 2 g | 18 g |
| 42 | Nicotinamidum | 15 mg - 30 mg | 30 mg - 150 mg | 500 mg | 1 g |
| 43 | Noscapinum | 15 mg - 30 mg | 30 mg - 120 mg | 60 mg | 250 mg |
| 44 | Oleum Chenopodium | - | - | 750 mg | 1.5 g |
| 45 | Opium | 50 mg - 100 mg | - | 150 mg | 500 mg |
| 46 | Opii Extractum | 20 mg - 50 mg | 60 mg - 150 mg | 100 mg | 250 mg |
| 47 | Opii Pulvis | 50 mg - 150 mg | - | 200 mg | 500 mg |
| 48 | Opii Pulvis Compost | 100 mg - 200 mg | - | 1.5 g | 5 g |
| 49 | Opii Tinctura | 250 mg - 750 mg | 500 mg - 2.25 g | 1.5 g | 5 g |
| 50 | Opii Tinc Aromaticum | - | - | 2 g | 5 g |
| 51 | Papaverin Hcl | 40 mg - 300 mg | 120 mg - 300 mg | 200 mg | 600 mg |
| 52 | Phenacetinum | 500 mg | 300 mg - 900 mg | 500 mg | 1.5 g |
| 53 | Phenazonum | 250 mg - 500 mg | 750 mg - 1 g | 1g | 4 g |
| 54 | Phenobarbitalum | 15 mg - 30 mg | 45 mg - 90 mg | 300 mg | 600 mg |
| 55 | Phenobarbitalum Nartium | 50 mg 100 mg | 150 mg - 300 mg | 300 mg | 600 mg |
| 56 | Phenytoinum Natrium | 100 mg | 300 mg | 400 mg | 800 mg |
| 57 | Phetidini Hcl | 25 mg - 50 mg | 100 mg - 300 mg | 200 mg | 600 mg |
| 58 | Prednisoloni Acetas | - | 5 mg - 25 mg | - | 100 mg |
| 59 | Quinini Hcl | - | 300 mg - 600 mg | 500 mg | 2 g |
| 60 | Quinini Sulfas | 1.2 g | 1.2 g | 500 mg | 2 g |
| 61 | Quinini Bisulfas | - | 300 mg - 600 mg | 500 mg | 2 g |
| 62 | Salicylamidum | 1.2 g | 6 g | 1 g | 8 g |
| 63 | Scopolamin Hbr | 0.1 mg - 05 mg | 0.25 mg - 1 mg | 1 mg | 3 mg |
| 64 | Stricini Extractum | 200 mg | 40 mg | 50 mg | 100 mg |
| 65 | Sulfadiazinum | 1 g | 6 g | 2 g | 8 g |
| 66 | Theophyllinum | 200 mg | 500 mg | 500 mg | 1 g |

Mengapa kita perlu mempertimbangkan dosis obat, bila dosis maksimumnya tidak melebihi dosis. Hal tersebut perlu dipertimbangkan karena beberapa macam obat

DM nya tidak lewat dosis tetapi dianggap tidak lazim, seperti misalnya obat CTM (*Chlorpheniramine maleate*) dosis Maksimumnya 40 mg perhari, sedangkan dosis lazimnya 6 – 16 mg/hari. Bila pasien minum obat CTM tablet 3 kali sehari 2 tablet, maka dosis maksimumnya belum melampaui, tetapi dianggap tidak lazim karena efek terapinya sudah dapat dicapai cukup dengan pemberian 3 kali sehari 1 tablet.

Contoh kasus terkait pemberian dosis pemakaian obat dalam pelayanan bidang kesehatan khususnya tenaga farmasis, jika seorang ibu membeli obat antiemetik dalam bentuk tetes dan umur anak 10 bulan. Maka tenaga kesehatan harus melihat dengan jelas kandungan obat tersebut, dimana obat tersebut mengandung Metokloperamida Hcl 0,1 mg/tetes, kemudian lihat dalam daftar bobot/berat anak umur 10 bulan (7,6 Kg), lalu lihat brosur obat tersebut atau lihat literatur lainnya untuk dosis obat tersebut adalah 0,5 mg/BB, Jadi untuk bobot/berat 7,6 kg $\times 0,5 \text{ mg} = 3,8 \text{ mg}$, kemudian kita konversi sediaan obat kedalam tetes $3,8 / 0,1 \times \text{tetes} = 38 \text{ tetes}$, berarti dalam sehari anak ibu tersebut digunakan maksimum 38 tetes, dan jika ingin digunakan sebanyak 2 kali sehari maka pemakaiannya 1 kali minum sekitar 19 tetes. Dan bila pemakaian sebanyak 3 kali maka pemakaiannya sebanyak 12 – 13 tetes setiap kali minum.

Obat merupakan bahan yang sangat berpotensi bila digunakan dengan tepat karena obat dapat mencegah, menyembuhkan penyakit atau mengatasi masalah kesehatan anda. Namun sebaliknya, jika tidak digunakan dengan tepat, obat bukan saja tidak berguna, bahkan bisa merugikan karena obat merupakan bahan kimia yang selain memiliki efek terapi, juga dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Menggunakan obat dengan tepat bukanlah suatu hal yang sulit untuk dilakukan konsumen. Cukup dengan mematuhi semua informasi yang tertera pada kemasan obat atau aturan pakai yang dituliskan pada etiket. Jika masih merasa kurang jelas,

konsumen berhak untuk meminta informasi obat kepada pihak tenaga kesehatan terkait atau kepada Pusat Informasi Obat yang memberikan layanan informasi obat kepada masyarakat luas seperti PIO Nas Badan POM (Pusat Informasi Obat Nasional Badan POM).

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, Howard C (1989) Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi IV, UI – Press
- BPPSDM-Depkes (2006), Ilmu Resep Teori, Edisi III, Pusat Pendidikan Tenaga Kesehatan. Depkes RI.
- Ditjen POM (1978). Formularium Nasional. Edisi II, Jakarta. Depkes RI
- Ditjen POM (1979). Farmakope Indonesia. Edisi III, Jakarta. Depkes RI
- Ditjen POM (1995). Farmakope Indonesia. Edisi IV, Jakarta. Depkes RI
- Moh.Anief (1993), Farmasetika, Gadjah Mada University Press
- Moh.Anief, (1991), Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktik, Gadjah Mada University Press
- Setitava Rizema Putra (2012), Buku Pintar Apoteker, Edisi Pertama, Diva Press
- Syamsuni, H (2006). Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi, Cetakan I, Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Tanpa Nama (1929). Pharmacopee Belanda, Edisi V, Brussel, 20 Agustus 1929.

BAB 6

OBAT UNTUK PENYAKIT UMUM : ANALGESIK DAN ANTIPIRETIK

apt. Arroyani Asa Dilaga S.Farm., M.Clin Pharm.

A. Pendahuluan

Definisi nyeri oleh international association for the study of pain (iasp) sebagai 'pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan yang potensial.' nyeri juga merupakan pengalaman manusia yang universal, sebuah sinyal bahwa ada yang masalah di dalam tubuh. Meskipun nyeri berfungsi sebagai mekanisme perlindungan yang esensial, sehingga nyeri dapat mengganggu kehidupan sehari-hari dan kesejahteraan.

Nyeri dapat mengganggu fungsi pernapasan, meningkatkan kebutuhan metabolik, menghambat penyembuhan luka, menekan sistem kekebalan tubuh, dan mengurangi mobilitas. Pengelolaan nyeri akut yang tidak memadai setelah trauma dapat menunda kembalinya ke aktivitas kerja, menurunkan kualitas hidup, dan meningkatkan risiko gangguan stres pasca-trauma (ptsd). nyeri akut yang tidak dikelola dengan baik juga meningkatkan risiko perkembangan nyeri kronis.

B. Fisiologi Nyeri

Nyeri melibatkan baik sensasi maupun respons. Tubuh pertama-tama mendeteksi rangsangan yang merugikan, mengidentifikasi lokasinya di daerah tertentu, dan menyampaikan informasi tersebut ke korteks serebral. Tubuh

merespons secara refleks untuk menjauhkan diri dari rangsangan nyeri melalui kontraksi otot dan fleksi sendi. Respons ini kemudian diperluas dan dimodifikasi oleh proses kognitif tingkat tinggi yang melibatkan penghindaran tidak sadar terhadap rangsangan nyeri, pemikiran aktif mengenai sumber nyeri, dan kebutuhan untuk mendekati atau menjauh. Nyeri dimulai dengan aktivasi reseptor nyeri—yang paling umum ditemukan di jaringan kulit dan otot—yang merespons panas, tekanan mekanis, atau stimulasi kimia. Proses terjadinya nyeri ada 4 fase yang terjadi yaitu transduksi, transmisi, persepsi dan modulasi (gambar 6.1)

Transduksi adalah suatu proses dimana akhisan saraf aferen menerjemahkan stimulus (misalnya tusukan jarum) ke dalam impuls nosiseptif. Ada tiga tipe serabut saraf yang terlibat dalam proses ini, yaitu serabut A-beta, A-delta, dan C. Serabut yang berespon secara maksimal terhadap stimulasi non nosius dikelompokkan sebagai serabut penghantar nyeri, atau nosiseptor. Serabut ini adalah A-delta dan C. Silent nociceptor, juga terlibat dalam proses transduksi, merupakan serabut saraf aferen yang tidak berespon terhadap stimulasi eksternal tanpa adanya mediator inflamasi.

Transmisi adalah suatu proses dimana impuls disalurkan menuju kornu dorsalis medula spinalis, kemudian sepanjang traktus sensorik menuju otak. Neuron aferen primer merupakan pengirim dan penerima aktif dari sinyal elektrik dan kimiawi. Aksonnya berakhir di kornu dorsalis medula spinalis dan selanjutnya berhubungan dengan banyak neuron spinal.

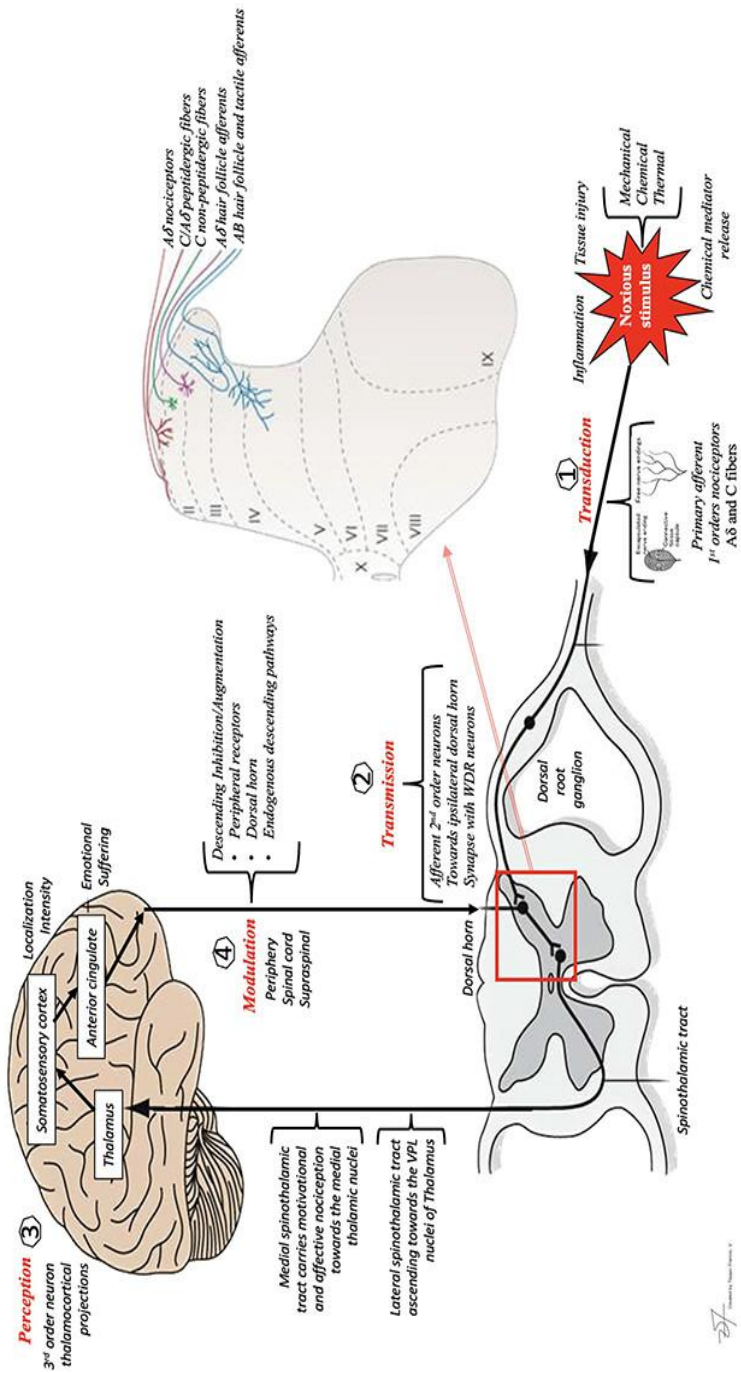
Modulasi adalah proses amplifikasi sinyal neural terkait nyeri (pain related neural signals). Proses ini terutama terjadi di kornu dorsalis medula spinalis, dan mungkin juga terjadi di level lainnya. Serangkaian reseptor opioid seperti mu, kappa, dan delta dapat ditemukan di kornu dorsalis. Sistem nosiseptif juga mempunyai jalur descending berasal dari korteks frontalis, hipotalamus, dan area otak lainnya ke otak tengah (midbrain) dan medula oblongata, selanjutnya menuju medula spinalis.

Hasil dari proses inhibisi desendens ini adalah penguatan, atau bahkan penghambatan (blok) sinyal nosiseptif di kornu dorsalis.

Persepsi nyeri adalah kesadaran akan pengalaman nyeri. Persepsi merupakan hasil dari interaksi proses transduksi, transmisi, modulasi, aspek psikologis, dan karakteristik individu lainnya. Reseptor nyeri adalah organ tubuh yang berfungsi untuk menerima rangsang nyeri. Organ tubuh yang berperan sebagai reseptor nyeri adalah ujung syaraf bebas dalam kulit yang berespon hanya terhadap stimulus kuat yang secara potensial merusak. Reseptor nyeri disebut juga Nociseptor. Secara anatomis, reseptor nyeri (nociseptor) ada yang bermielin dan ada juga yang tidak bermielin dari syaraf aferen.

Pengalaman nyeri menyebabkan perubahan pada sumsum tulang belakang, batang otak, dan arsitektur korteks untuk memperkuat atau mengurangi sensasi. Di sumsum tulang belakang, nyeri yang berkelanjutan dapat menyebabkan peningkatan regulasi reseptor dan respons yang diperkuat terhadap rangsangan berulang. Fenomena ini dianggap penting dalam transisi dari nyeri akut ke nyeri kronis. Nyeri kronis adalah persepsi nyeri yang berkelanjutan tanpa pemicu anatomi yang jelas atau berkelanjutan. Meskipun nyeri kronis sering dimulai dengan peristiwa akut, seperti cedera, nyeri ini dapat menjadi penyakit baru dan berkelanjutan pada pasien dengan predisposisi genetik, emosional, atau sosioekonomi. Transisi ini paling umum terjadi pada pasien dengan cedera langsung pada saraf atau cedera kompleks yang lambat sembuh, tetapi juga dapat terjadi setelah cedera ringan pada pasien yang sehat. Dalam perawatan trauma, transisi dari nyeri akut ke kronis merupakan komplikasi umum, yang dapat menyebabkan gangguan fungsional jangka panjang yang signifikan, potensi perkembangan gangguan penggunaan zat, dan penurunan kesehatan jangka panjang. Evaluasi dengan cermat pasien yang terus bergantung pada obat opioid atau memiliki batasan fungsional yang jelas meskipun ada bukti pemulihan anatomi untuk cedera yang tidak terdiagnosis atau penyebab nyeri lain yang tersembunyi, seperti infeksi luka dalam. Jika tidak

ditemukan, pasien sebaiknya dirujuk ke spesialis nyeri untuk pengobatan berkelanjutan sindrom nyeri kronis, termasuk pengurangan dosis obat opioid secara terawasi.



Gambar 6.1 Jalur Nyeri Kompleks

C. Klasifikasi Nyeri

1. Klasifikasi Nyeri Berdasar durasi (Waktu Terjadinya)

a. Nyeri akut

Nyeri akut di definisikan sebagai nyeri yang dirasakan seseorang selama beberapa detik sampai dengan 6 (enam) bulan. Nyeri akut biasanya datang tiba-tiba, umumnya berkaitan dengan cedera spesifik, jika ada kerusakan maka berlangsung tidak lama dan tidak ada penyakit sistemik, nyeri akut biasanya menurun sejalan dengan proses penyembuhan. Beberapa pustaka lain menyebutkan nyeri akut adalah bila < 12 minggu. Nyeri antara 6-12 minggu adalah nyeri sub akut. Nyeri diatas 12 minggu adalah nyeri kronis.

b. Nyeri kronis

Nyeri kronis sering didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung selama 6 (enam) bulan atau lebih. Nyeri kronis bersifat konstan atau intermiten yang menetap sepanjang satu periode waktu. Nyeri kronis dapat tidak mempunyai awitan yang ditetapkan dan sering sulit untuk diobati karena biasanya nyeri ini tidak memberikan respon terhadap pengobatan yang diarahkan pada penyebabnya

2. Klasifikasi Nyeri Berdasar Etiologi (Penyebab Timbulnya Nyeri)

a. Nyeri nosiseptik

Merupakan nyeri yang terjadi karena adanya rangsangan/stimulus mekanik ke nosiseptor. Nosiseptor adalah saraf aferen primer yang berfungsi untuk menerima dan menyalurkan rangsang nyeri. Ujung-ujung saraf bebas nosiseptor berfungsi sebagai saraf yang peka terhadap rangsangan mekanis, kimia, suhu, listrik yang menimbulkan nyeri. Nosiseptor terletak di jaringan subkutis, otot rangka, dan sendi.

b. Nyeri neuropatik

Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang terjadi karena adanya lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf. Nyeri neuropatik biasanya berlangsung lama dan

sulit untuk di terapi. Salah satu bentuk yang umum dijumpai di praktek klinik adalah nyeri pasca herpes dan nyeri neuropatik diabetika.

c. Nyeri inflamatorik

Nyeri inflamatorik merupakan nyeri yang timbul akibat adanya proses inflamasi. Nyeri inflamatorik kadang dimasukkan dalam klasifikasi nyeri nosiseptif. Salah satu bentuk yang umum dijumpai di praktek klinik adalah osteoarthritis

3. Klasifikasi Nyeri Berdasar Lokasi (Tempat Terasa Nyeri)

a. Nyeri somatik

Nyeri somatik merupakan nyeri yang timbul akibat rangsangan terhadap nosiseptor baik superfisial maupun dalam. Nyeri somatic superfisial merupakan nyeri yang timbul akibat rangsangan atau stimulasi nosiseptor di dalam kulit atau jaringan subcutan dan mukosa yang mendasarinya. Hal ini ditandai dengan adanya sensasi/ rasa berdenyut, panas atau tertusuk, dan mungkin berkaitan dengan rasa nyeri yang disebabkan oleh stimulus yang secara normal tidak mengakibatkan nyeri (misalnya allodinia), dan hiperalgesia. Jenis nyeri ini biasanya konstan dan jelas lokasinya. Nyeri superfisial biasanya terjadi sebagai respon terhadap luka terpotong, luka gores dan luka bakar superfisial. Nyeri somatik dalam diakibatkan oleh jejas pada struktur dinding tubuh (misalnya otot rangka/skelet). Berlawanan dengan nyeri tumpul linu yang berkaitan dengan organ dalam, nyeri somatis dapat diketahui di mana lokasi persisnya pada tubuh, namun beberapa menyebar ke daerah sekitarnya. Nyeri pasca bedah memiliki komponen nyeri somatis karena trauma pada otot rangka.

b. Nyeri visceral

Nyeri visceral merupakan nyeri yang timbul karena adanya jejak pada organ dengan saraf simpatis. Nyeri ini dapat disebabkan oleh distensi abnormal atau kontraksi pada dinding otot polos, tarikan cepat kapsul yang

menyelimuti suatu organ (misalnya hati), iskemi otot skelet, iritasi serosa atau mukosa, pembengkakan jaringan yang berlekatan dengan organ-organ ke ruang peritoneal, dan nekrosis jaringan. Biasanya terasa sebagai nyeri yang dalam, tumpul, linu, tertarik, diperas atau ditekan. Termasuk dalam kelompok ini adalah nyeri alih (referred pain).

D. Assessment Nyeri

Penilaian nyeri adalah proses yang kompleks. Nyeri sulit untuk diukur secara menyeluruh dengan alat penilaian tunggal. Skala unidimensional mungkin tidak secara akurat mencerminkan sifat multidimensional dari pengalaman nyeri pasien. Alat yang digunakan untuk menilai nyeri harus diinterpretasikan secara kontekstual selama interaksi antara pasien dan penyedia layanan kesehatan. Hindari mengganti alat yang dipilih untuk penilaian nyeri awal kecuali jika diperlukan.

1. Numeric Rating Scale (NRS)

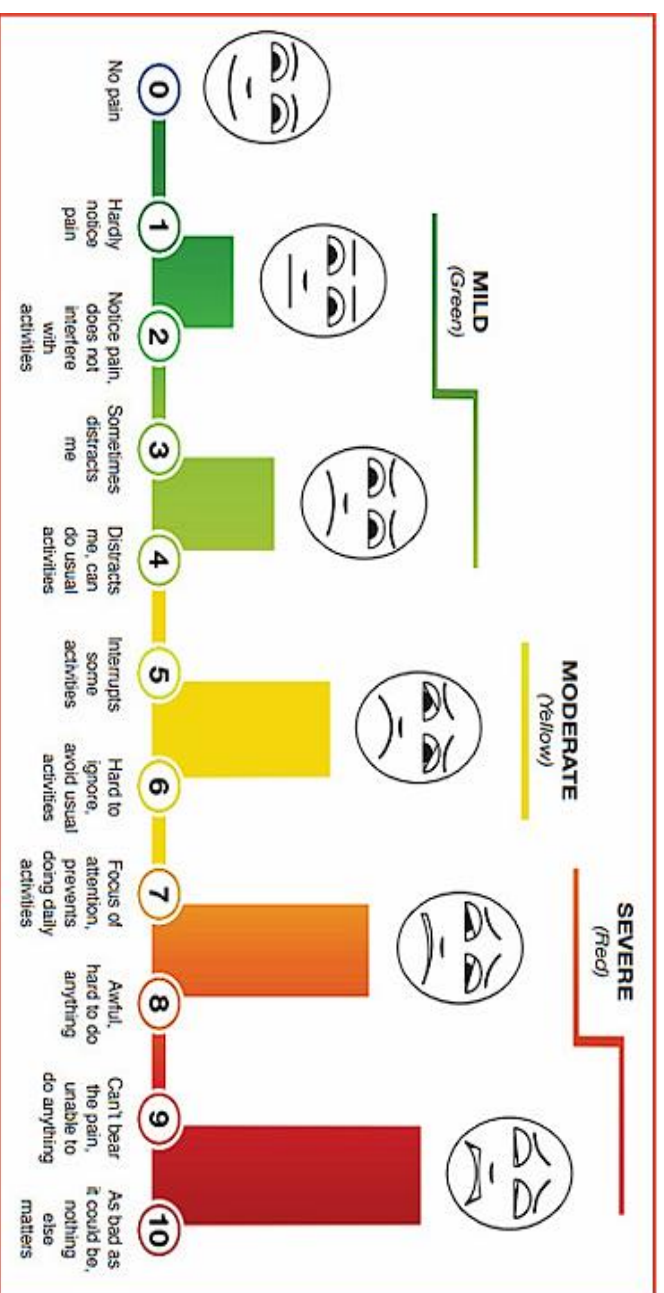
Numeric rating scale (NRS) adalah skala 11 poin yang dilaporkan oleh pasien, yang menilai tingkat nyeri saat ini pada skala 0 hingga 10, dengan 0 berarti tidak ada nyeri dan 10 berarti nyeri terburuk yang dapat dibayangkan. NRS sering digunakan untuk menilai nyeri akut karena familiar dan mudah dipahami.

2. Visual Analog Scale (VAS)

Visual Analog Scale (VAS) adalah alat penilaian nyeri akut yang dilaporkan sendiri oleh pasien. Pasien menandai tingkat nyeri mereka pada garis 10 cm, dengan tulisan “tidak ada nyeri” di sisi kiri dan “nyeri terburuk yang mungkin” di sisi kanan. Untuk penilaian, angka dari 0 hingga 10 dapat ditulis di bawah garis untuk membimbing respons pasien, atau penggaris centimeter dapat digunakan untuk mengukur tanda dari sisi kiri garis untuk mengungkapkan skor nyeri.

3. *Defense and Veterans Pain Rating Scale (DVPRS)*

Defense and Veterans Pain Rating Scale (DVPRS) assessment nyeri akut berupa grafik. Skala nyeri yang digunakan sama dengan NRS tetapi terdapat deskripsi tingkatan nyeri dan setiap tingkat nyeri berupa kode warna, dan ekspresi wajah kartun (Gambar 6.2). Alat ini berkisar dari 0 (“tidak ada nyeri”) hingga 10 (“seburuk mungkin”). Selain itu, DVPRS memiliki pertanyaan tambahan yang mengukur sejauh mana nyeri mengganggu aktivitas biasa, tidur, suasana hati, dan stres.



From: Uniformed Services University, Defense & Veterans Pain Rating Scale, Retrieved from www.dvcpm.org/clinical-resources/defense-veterans-pain-rating-scale-dvprs/, October 13, 2019. Used with permission.

Gambar 6.2 *Defense and Veterans Pain Rating Scale (DVPRS)*

4. *Pediatric Pain Assessment Tools*

Anak-anak memiliki aspek usia dan perkembangan yang unik dalam mengenali, menafsirkan, dan merespons rasa sakit. Bayi dan anak-anak kecil tidak mampu mengkomunikasikan pengalaman rasa sakit mereka, sehingga mengenali dan menilai rasa sakit menjadi sulit. Rasa sakit pada anak-anak praverbal dapat ditandai dengan tangisan berlebihan, iritabilitas, gangguan makan, posisi dan gerakan lengan dan kaki, gangguan tidur, serta perubahan ekspresi wajah. Alat penilaian rasa sakit umumnya berfokus pada reaksi fisiologis dan perilaku, sehingga mungkin mencerminkan stres yang tidak terkait langsung dengan rasa sakit. Lingkungan perawatan kesehatan yang kompleks itu sendiri dapat menimbulkan kecemasan. Sebuah studi multicenter terbaru pada 456 anak berusia enam hingga tujuh belas tahun menemukan bahwa Skala Analog Visual (VAS), Skala Analog Warna (CAS), dan Skala Nyeri Wajah-Revisi (FPS-R) dapat diandalkan untuk penilaian nyeri akut pada anak di ruang gawat darurat.

Anak-anak dengan penyakit kronis mungkin memiliki rasa takut dan kecemasan yang lebih tinggi terhadap pengalaman nyeri yang dirasakan. Oleh karena itu, sangat penting untuk menggunakan alat penilaian nyeri yang sesuai dengan usia dan perkembangan.

a. *Flacc-Revised (Faces, Legs, Activity, Cry, Consolability)* **Penilaian Nyeri Perilaku**

Alat penilaian nyeri FLACC-Revised valid untuk menilai nyeri pada bayi, balita, dan pasien dengan gangguan kognitif atau yang tidak dapat melaporkan nyeri sendiri karena operasi, trauma, kanker, atau proses penyakit lainnya. Skala nyeri FLACC-Revised mengukur lima domain nyeri, termasuk ekspresi wajah, aktivitas kaki, perilaku umum, tangisan, dan kemudahan ditenangkan. Setiap domain diberi skor antara 0 dan 2, dengan total skor antara 0 dan 10, di mana 0 menunjukkan

tingkat nyeri terendah dan 10 menunjukkan tingkat nyeri tertinggi.

b. Skala Nyeri Wajah

Direvisi pada tahun 2001 menjadi FPS-R, Skala Nyeri Wajah Biere berisi enam wajah oval yang berkisar dari wajah netral (tidak ada nyeri, skor 0) hingga wajah yang sangat tidak nyaman dan mengernyit tanpa air mata (nyeri paling parah, skor 10). Alat ini valid untuk pasien berusia di atas 3 tahun dan dimodifikasi dari Skala Wajah Wong-Baker. Pasien diperlihatkan wajah-wajah tersebut dan diminta untuk mengidentifikasi wajah yang paling menggambarkan intensitas nyeri mereka saat ini.



Gambar 6.3 Skala Nyeri Wajah

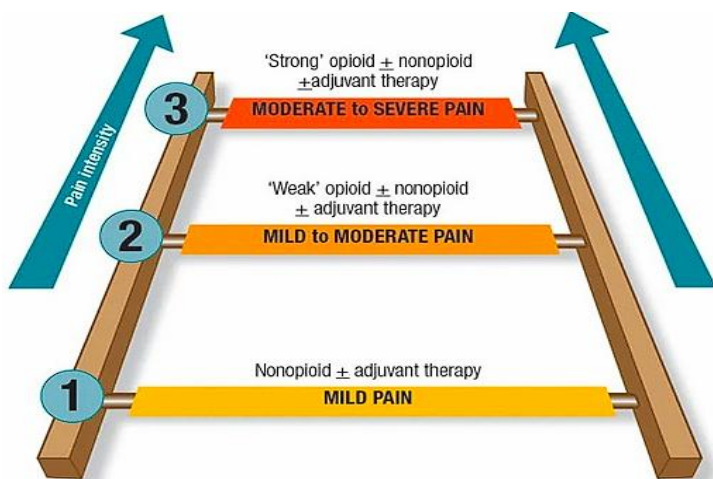
c. Skala Analog Warna

Skala Analog Warna (CAS) mengharuskan anak-anak menandai nyeri saat ini pada gradien 10 cm dari “tidak ada nyeri” (putih/pink) hingga “nyeri paling parah” (merah/coklat). Jarak antara “tidak ada nyeri” di bagian bawah gradien dan tanda yang dibuat anak diukur dalam sentimeter dan mewakili skala unidimensional 0–10. CAS telah divalidasi untuk anak-anak berusia minimal 5 tahun.

E. Terapi Farmakologi Analgesik

Analgesik sebagai peran penting untuk proses mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri. Memahami analgesia, jenis-jenisnya, mekanisme, aplikasi, dan kemajuannya, merupakan kunci untuk pengelolaan nyeri yang efektif dalam praktik medis.

Analgesik merujuk pada penghilangan rasa sakit tanpa kehilangan kesadaran. Berbeda dengan anestesi, yang mungkin melibatkan hilangnya sensasi atau kesadaran secara total, analgesia secara khusus bertujuan untuk meredakan rasa sakit sambil memungkinkan pasien tetap sadar dan waspada.



Gambar 6.4 WHO Three Step Analgesic Ladder

1. Nitrous Oxide

Nitrous oxide memiliki sejarah panjang penggunaan sebagai analgesik dan sering digunakan untuk meredakan nyeri sedang di ruang gawat darurat dan lingkungan pra-rumah sakit. Nitrous oxide yang dihirup disediakan dalam tabung sebagai gas bertekanan yang biasanya terdiri dari campuran 50/50 nitrous oxide dan oksigen. Nitrous oxide memiliki efek analgesik dan anxiolitik, serta merupakan anestesi ringan, dengan konsentrasi sekitar 70% diperlukan untuk menimbulkan kehilangan kesadaran. Efeknya muncul dan hilang dengan cepat, sekitar tiga hingga lima menit, sehingga tidak menyembunyikan tanda dan gejala penyakit atau cedera yang dapat membantu diagnosis definitif. Efek samping nitrous oxide dapat meliputi euforia, disorientasi, sedasi, mual, muntah, pusing, dan kesemutan umum, namun insiden kejadian adverse events (AE) yang signifikan rendah. Namun, nitrous oxide dikontraindikasikan pada pasien

berisiko pneumothorax, obstruksi usus, cedera kepala dengan gangguan kesadaran, cedera faciomaxillary, dan penyakit dekompresi, karena dapat menyebar ke rongga berisi gas (misalnya usus, dada, dan telinga tengah) dan meningkatkan volume dan tekanan.

2. Parasetamol

Parasetamol umumnya digunakan untuk mengobati nyeri akut ringan hingga sedang. Parasetamol dapat diberikan melalui intravena (IV), per rektum (PR), atau melalui rute oral. Parasetamol sering digunakan bersama dengan opioid, dan dapat mengurangi kebutuhan opioid hingga 20%. Dosis maksimum yang direkomendasikan untuk dewasa adalah 4.000 mg/hari, dan jauh lebih rendah untuk pasien anak-anak (dosis toksik 150 mg dalam dosis tunggal dan maksimum 80 mg/kg per hari), dengan risiko hepatotoksitas pada dosis yang lebih tinggi. Penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati pada individu berikut: pecandu alkohol; mereka yang berisiko mengalami disfungsi hati atau memiliki gangguan fungsi hati; pasien dengan sirosis; dan mereka dengan gangguan ginjal. Efek samping potensial meliputi hipersensitivitas termasuk ruam kulit, eritema, kemerahan, gatal, dan takikardia. Parasetamol dikontraindikasikan pada gangguan hati berat atau penyakit hati aktif berat. Parasetamol telah terbukti memberikan analgesia sebaik banyak obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) atau aspirin. Studi yang membandingkan parasetamol oral dengan NSAID untuk trauma muskuloskeletal (MSK) akut ringan pada ekstremitas, nyeri traumatis atau inflamasi pada ekstremitas (parasetamol dikombinasikan dengan kodein), nyeri MSK akut, dan nyeri akibat keseleo pergelangan kaki menemukan bahwa pengobatan nyeri dengan parasetamol setidaknya sama efektifnya dengan NSAID. Parasetamol IV juga menunjukkan efek analgesik yang serupa dengan morfin IV pada pasien dengan trauma ekstremitas isolasi dalam studi pilot yang dilakukan di ruang gawat darurat di Inggris. Dalam studi

lain, kombinasi parasetamol IV dan oxycodone oral ditemukan setara efektifnya dengan morfin IV dalam meredakan nyeri akibat fraktur tulang akut, meskipun kombinasi tersebut terkait dengan lebih banyak efek samping (yaitu mual dan gatal) dibandingkan morfin.

3. NSAIDs

NSAIDs seperti ibuprofen, diclofenac, ketorolac, dan naproxen sering digunakan dalam setting pra-rumah sakit dan ruang gawat darurat untuk nyeri ringan hingga sedang, terutama yang disertai komponen inflamasi. NSAIDs paling sering diberikan melalui rute oral atau intravena. NSAIDs menghambat enzim cyclooxygenase 1 (COX-1) dan cyclooxygenase 2 (COX-2) untuk menghasilkan efek analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. NSAIDs mengurangi kebutuhan opioid dan oleh karena itu efek samping terkait opioid. Namun, juga dapat berkontribusi pada penyembuhan patah tulang yang lambat dan infeksi, yang menjadi batasan penggunaannya. Rekomendasi menyarankan NSAID tidak boleh digunakan dalam tiga hari pertama cedera jaringan lunak seperti keseleo atau patah tulang untuk menghindari penundaan penyembuhan.

Efek samping serius NSAID termasuk gastritis, pendarahan, dan gagal ginjal dan harus dihindari pada lansia atau mereka yang memiliki masalah ginjal. NSAIDs dikontraindikasikan pada pasien dengan ulkus peptik aktif atau perdarahan lambung, hipertensi tidak terkontrol, penyakit ginjal berat atau gangguan fungsi ginjal, penyakit radang usus besar seperti penyakit Crohn atau kolitis ulserativa, serta mereka yang pernah mengalami serangan iskemik transien atau stroke (kecuali aspirin). Meskipun ada kekhawatiran mengenai efek samping ginjal akibat NSAIDs, tinjauan sistematis dan meta-analisis merekomendasikan NSAIDs sebagai pilihan analgesik yang disukai untuk pasien yang datang ke UGD dengan kolik ginjal. Membandingkan keamanan dan efektivitas NSAID dengan opioid dan parasetamol dalam pengelolaan nyeri akut akibat kolik ginjal,

NSAID setara dengan opioid atau parasetamol dalam meredakan nyeri akut pada 30 menit, dengan muntah lebih sedikit dibandingkan opioid dan kebutuhan analgesik penyelamat lebih sedikit dibandingkan opioid dan parasetamol. Dalam studi prospektif, double-blind, NSAID ketorolac, diclofenac, dan etoricoxib menunjukkan pengurangan nyeri akut yang signifikan akibat fraktur pergelangan kaki selama 24 jam. Ketorolac digunakan secara luas di UGD untuk pengelolaan nyeri akut dan dalam sebuah studi telah menunjukkan efektivitas untuk nyeri muskuloskeletal akut, meskipun manipulasi osteopati memberikan pengurangan nyeri yang secara signifikan lebih baik. Ketorolac efektif dalam kolik ginjal, namun terbukti paling efektif ketika dikombinasikan dengan morfin daripada ketika salah satu obat digunakan sendiri, hasil yang terulang dalam studi kedua, dan ketorolac kemungkinan kurang efektif dibandingkan ketamin. Pada nyeri punggung bawah akut, ketorolac menunjukkan efek analgesik yang sebanding dengan naproksen, namun terkait dengan onset analgesik yang lebih cepat dalam 60 menit setelah pemberian (24,2% pasien yang diobati dengan ketorolac vs 6,5% pasien yang diobati dengan naproksen). Meskipun ketorolac tidak diindikasikan untuk digunakan pada anak-anak, ketorolac intravena digunakan secara luas dalam pengelolaan nyeri pasca operasi pada anak-anak, dengan kemampuan untuk mengurangi penggunaan opioid, lama rawat inap di rumah sakit, dan biaya rumah sakit. Ketorolac sublingual telah dibandingkan dengan tramadol sublingual pada anak-anak dengan nyeri tulang pasca trauma parah akibat fraktur dan dislokasi.

Obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) topikal (yang paling umum adalah diklofenak, diberikan melalui plester, perban, dan gel) telah berhasil digunakan untuk meredakan nyeri akut akibat cedera jaringan lunak 50-55 dan keseleo pergelangan kaki. Pemberian NSAID secara topikal juga memiliki keunggulan dalam membatasi risiko efek samping

sistemik yang terkait dengan rute pemberian lain, meskipun hal ini juga membatasi kegunaannya untuk nyeri yang lebih superficial. NSAID topikal juga tidak cocok untuk digunakan pada kulit yang terluka.

4. Inhibitor COX-2

Inhibitor COX-2 adalah jenis NSAID yang paling sering digunakan untuk pengobatan nyeri pada arthritis dan spondylitis. Inhibitor COX-2 bekerja untuk mengurangi nyeri dan peradangan dengan cara menghambat COX-2 secara selektif dibandingkan dengan COX-1 konstitutif atau hanya menghambat COX-2. Saat ini, hanya empat inhibitor COX-2 yang tersedia: etoricoxib, celecoxib, parecoxib, dan meloxicam – semua inhibitor ini menghambat COX-2 dalam yang lebih besar daripada COX-1, tetapi tidak ada yang secara eksklusif selektif untuk COX-2 saja. Inhibitor dengan selektivitas eksklusif terhadap COX-2, seperti rofecoxib, telah dikaitkan dengan efek samping kardiovaskular (CV) fatal dan ditarik dari peredaran. Etoricoxib adalah inhibitor COX-2 yang tersedia dalam bentuk oral dengan dosis berkisar antara 30 hingga 120 mg, yang telah menunjukkan efektivitas dalam tendinopati akut dan nyeri pascaoperasi misalnya nyeri muskuloskeletal (MSK); etoricoxib telah terbukti setara efektifnya dengan diclofenac.

Celecoxib adalah inhibitor COX selektif yang tersedia secara oral, disetujui di Eropa untuk rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan ankylosing spondylitis, di mana telah terbukti efektif. Di Amerika Serikat (AS), obat ini juga disetujui untuk penggunaan pada dismenore primer dan polip kolorektal adenomatosa. Celecoxib telah terbukti efektif dalam nyeri pascaoperasi. Selain itu, celecoxib telah digunakan secara efektif secara preemtif sebelum operasi untuk mengurangi skor nyeri pascaoperasi. Celecoxib disarankan untuk digunakan sebagai obat lini kedua untuk nyeri akut di belakang parasetamol dan NSAID seperti ibuprofen.

Parecoxib adalah inhibitor COX-2 yang dapat disuntikkan, yang disetujui untuk analgesia pasca operasi pada dewasa, di mana telah terbukti efektif. Obat ini juga terbukti efektif dalam kolik ginjal, di mana terbukti setara dengan ketoprofen, dan dalam studi nyeri perut melawan morfin intravena di UGD, di mana terdapat pengurangan nyeri yang signifikan setara dengan morfin.

Meloxicam, tersedia dalam bentuk oral dan orodispersible menghambat COX-1 dan COX-2 dengan preferensi terhadap COX-2 dan digunakan hampir eksklusif untuk kondisi nyeri kronis seperti artritis reumatoid dengan beberapa bukti penggunaannya dalam nyeri pasca operasi. Obat ini memiliki waktu paruh 20 jam dan mencapai konsentrasi plasma puncak setelah sekitar 10 jam, sehingga kurang berguna untuk skenario nyeri darurat.

5. *Dipyrone (Metamizole)*

Dipyrone (metamizole) adalah analgesik dengan efek antiinflamasi minimal, serupa dengan parasetamol. Obat ini dapat diberikan secara oral, melalui infus intravena, atau suntikan subkutan (SC). Obat ini digunakan di beberapa negara untuk pengobatan nyeri akut, termasuk nyeri pasca operasi, kolik, kanker, dan migrain, namun dilarang di negara lain karena kaitannya dengan gangguan darah yang mengancam nyawa seperti agranulosis, yang diduga memiliki hubungan kemungkinan dengan etnis pasien. Dipyrone direkomendasikan untuk diberikan sebagai dosis tunggal melalui infus 1.000 hingga 5.000 mg, dengan dosis maksimum 5.000 mg. Efeknya dapat dirasakan dalam 20 hingga 30 menit, dan risiko hipotensi dapat diminimalkan dengan infus singkat selama 15 menit. Dipyrone telah terbukti efektif dalam nyeri kolik ginjal dan nyeri pankreatitis akut.

6. Opioid

Opioid adalah kelas obat yang besar yang bekerja pada reseptor opioid, terutama di sistem saraf pusat, untuk menghasilkan efek analgesik. Obat-obatan ini umumnya digunakan untuk mengobati nyeri akut sedang hingga berat,

dengan opioid lemah seperti kodein atau tramadol biasanya digunakan untuk nyeri sedang, dan opioid kuat seperti morfin dan fentanil biasanya digunakan untuk nyeri berat. Opioid telah terbukti efektif dalam memberikan penghilang nyeri di lingkungan darurat.

Opioid dapat diberikan melalui rute intravena (IV), intramuskular (IM), intranasal (IN), oromukosal (OM)/sublingual (SL), subkutan (SC), atau oral, dengan pilihan opioid dan rute pemberian tergantung pada tingkat keparahan nyeri serta kondisi dan komorbiditas pasien. Efek samping opioid terkait dengan sejumlah efek samping seperti mual dan muntah, sedasi dan depresi pernapasan, serta gatal dan reaksi anafilaktoid. Secara umum, opioid dikontraindikasikan atau harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan ketidakstabilan pernapasan berat, ketidakstabilan kejiwaan akut, atau risiko bunuh diri yang tidak terkontrol, mereka yang menerima obat yang dapat menyebabkan interaksi obat yang membahayakan nyawa, dan mereka yang mencari opioid untuk tujuan kecanduan. Untuk mengurangi kebutuhan opioid sambil meningkatkan analgesia, opioid dapat digunakan bersama obat lain, seperti parasetamol, NSAID, atau agonis alfa-2 (misalnya klonidin).

a. Kodein

Kodein diindikasikan untuk pengelolaan nyeri akut sedang pada anak berusia di atas 12 tahun dan dewasa yang nyerinya tidak teratasi oleh analgesik seperti parasetamol atau ibuprofen. Kodein tersedia dalam formulasi oral berupa tablet dan suspensi.

b. Tramadol

Tramadol adalah analgesik opioid ringan yang umumnya digunakan untuk meredakan nyeri sedang hingga berat. Obat ini telah terbukti efektif dalam pengobatan nyeri pasca operasi, nyeri yang terkait dengan persalinan, infark miokard akut, serta nyeri trauma baik di lingkungan pra-rumah sakit maupun di ruang gawat darurat.¹¹² Tramadol tersedia dalam formulasi intravena

(IV), subkutan (SC), intramuskular (IM), dan oral. Dalam hal efek samping, tramadol memiliki tingkat depresi pernapasan yang rendah, berbeda dengan beberapa opioid lainnya. Mual, muntah, dan pusing dapat terjadi dengan tramadol; namun, efek ini dapat dikurangi dengan infus IV yang lebih lambat.

c. Morfina

Morfina adalah opioid kuat yang sering digunakan untuk nyeri parah di ruang gawat darurat dan setting prarumah sakit, dan dapat diberikan melalui rute IV, SC, IM, dan oral. Banyak pedoman internasional merekomendasikan morfina IV sebagai analgesik standar untuk pengelolaan nyeri akut parah di setting gawat darurat. Morfin dikaitkan dengan mual, muntah, dan pusing, tetapi efek ini dapat dikurangi dan dikelola dengan memberikan obat melalui infus IV yang lebih lambat. Menggunakan dua dosis morfin dengan selang waktu 30 menit adalah pendekatan lain yang dapat meningkatkan analgesia tanpa meningkatkan tingkat efek samping.

d. *Oxycodone*

Oxycodone adalah opioid kuat yang digunakan untuk mengobati nyeri parah di ruang gawat darurat. Oxycodone tersedia dalam formulasi oral dan intravena. Oxycodone mungkin menjadi pilihan opioid yang disukai untuk pasien lanjut usia karena waktu paruh yang singkat dan fakta bahwa ia tidak membentuk metabolit toksik. Dosis tunggal oxycodone oral telah terbukti memiliki efektivitas setara dengan NSAID naproxen pada cedera jaringan lunak di UGD, meskipun lebih banyak pasien di kelompok oxycodone daripada naproxen memerlukan analgesia tambahan dalam 24 jam pertama setelah pulang (16,0% versus 6,6%). Selain itu, profil keamanan oxycodone jauh lebih buruk dibandingkan naproxen (efek samping paling umum adalah mual dan muntah).¹³⁰

e. Fentanyl

Fentanyl adalah opioid kuat yang secara rutin digunakan di AS untuk mengobati nyeri parah di UGD dan lingkungan pra-rumah sakit, dan umumnya diberikan dalam formulasi intranasal (IN), oral (OM), atau intravena (IV). Di Uni Eropa, fentanyl hanya diizinkan untuk pengobatan nyeri kanker yang tidak terkontrol. Fentanyl yang diberikan secara intranasal dapat terkait dengan epistaksis, tertelan secara tidak sengaja, dan hidung tersumbat, yang dapat menyebabkan pengiriman obat yang tidak optimal dan pengurangan analgesia. Fentanyl yang diberikan melalui rute IV telah menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan morfin IV.

f. Kortikosteroid

Kortikosteroid menghasilkan efek antiinflamasi dan immunosupresif. Diperkirakan bahwa Kortikosteroid menghambat presentasi antigen, produksi sitokin, dan proliferasi limfosit dengan mengikat reseptor glukokortikoid yang terdapat di seluruh tubuh.

Proses antiinflamasi yang dimediasi oleh CS bersifat multimodal dan dimulai dengan sintesis lipocortin-1, yang kemudian menghambat fosfolipase A2, sehingga memblokir produksi eikosanoid, dan lebih lanjut menghambat berbagai peristiwa inflamasi leukosit. Hasil akhir proses ini adalah penghambatan sintesis prostaglandin dan siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), sehingga memperkuat efek antiinflamasi.

Tabel 6.1 Kortikosteroid

| Drug name | Mode of delivery | Initial typical dosing | Potency (relative to IV dosing) | Steroid equivalency |
|--------------------|------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Methylprednisolone | IV | 60 mg daily (20 mg TID) | High | 4 mg |
| Hydrocortisone | IV | 100 mg TID | High | 20 mg |

| Drug name | Mode of delivery | Initial typical dosing | Potency (relative to IV dosing) | Steroid equivalency |
|--|------------------|--|---------------------------------|---------------------|
| Prednisone | PO | 40 mg daily | Medium-high | 5 mg |
| Prednisolone | PO | 40 mg daily | Medium-high | 5 mg |
| Budesonide | PO | 9 mg daily | Low | NA |
| Budesonide MMX (ulcerative colitis) Budesonide ER | | | | |
| Budesonide foam | PR | 2 mg/25 mL 1 application daily | Low | NA |
| Hydrocortisone foam | PR | 80 mg/application 1 application daily | Low | NA |
| Hydrocortisone enema | PR | 100 mg/60 mL 1 application daily | Low-medium | NA |

Tabel 6.2 Efek Samping Kortikosteroid

| Organ | Efek Samping | Rekomendasi |
|------------------|---|---|
| Tulang | Osteoporosis dengan pemberian dosis equivalent atau lebih besar dari 7.5 mg prednisolone lebih dari 3 bulan | Pemberian suplemen Calcium 1000 mg/day Vitamin D3 600–800 IU/day) |
| Muscle | Myopathy Atrophy | Aktivitas fisik |
| Endocrinological | Adrenal insufficiency Dyslipidemia | Pemeriksaan profil lipid minimal 1 bulan sekali |
| Ocular | Glaucoma Proptosis Herpes virus infection | Check intraocular pressure setelah 3 bulan penggunaan kortikosteroid |

| Organ | Efek Samping | Rekomendasi |
|---------------|--|---|
| Digestive | Peptic ulcer Gastrointestinal bleeding Fatty liver | Hindari penggunaan NSAIDs atau antiplatelet atau dapat diberikan profilaksis proton pump inhibitors |
| Hematological | Venous thromboembolism | Hindari penggunaan jangka Panjang |

DAFTAR PUSTAKA

- Dowell D, Clinical C. Updating the 2016 CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain : background. 2021;
- European Society For Emergency Medicine. Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. 2020.
- Farhadian M. Pain Management : 2022 Update Objectives : 2023;
- Liu W. Journal of Perioperative Medicine Analgesia : A Comprehensive Guide to Pain Management. 2024;7(1000219):1-2
- Peinado-acevedo JS, Rivera-bustamante T, Rivera J, Santamaría-alza Y. Review article Balancing inflammation and adverse effects of World Health Organization (WHO) Analgesic Ladder. p. 90.
- Samuel S, Nguyen T, Choi HA. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. 2017;10(2):53-9.
- Trauma ACS, Programs Q. Acs Trauma Quality Programs Guidelines For Acute Pain Management In. 2020.

BAB

7

ANTIBIOTIK DAN ANTI MIKROBA

apt. Shinta Wulandari M.Farm.

A. Pendahuluan

Penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri saat ini menjadi salah satu masalah global yang cukup mengkhawatirkan. Infeksi bakteri yang penanganannya tidak tepat dapat berujung pada waktu penyembuhan infeksi yang lebih lama, meningkatkan risiko kematian dan meningkatkan biaya perawatan (gajic et al, 2025).

Perkembangan agen anti mikroba merupakan salah satu pencapaian besar dalam sejarah pengobatan modern. Sejak ditemukannya antibiotika pertama, upaya pengendalian infeksi bakteri telah memberikan kontribusi yang sangat signifikan dalam menurunkan angka kesakitan dan kematian. Meskipun demikian, munculnya resistensi anti mikroba (AMR) menjadi tantangan serius yang menuntut pemahaman mendalam serta strategi penanganan yang tepat agar efektivitas terapi tetap terjaga. Seiring dengan peningkatan infeksi bakteri, masalah baru muncul yaitu resistensi antimikroba.

Pada 2021, perkiraan kematian pasien secara global akibat resistensi anti mikroba sebanyak 4,71 juta (naghavi, 2024). Berdasarkan data dari *european antimicrobial resistance surveillance network* pada tahun 2020, lebih dari 800.000 kejadian infeksi terjadi di eropa yang disebabkan dari bakteri *multi-drug resistance* (mdr) sehingga berujung pada lebih dari 35.000 kematian. Resistensi antibiotik kini menjadi persoalan yang

semakin mengkhawatirkan, karena membatasi pilihan pengobatan yang tersedia dan berkontribusi pada meningkatnya angka kesakitan maupun kematian.

B. Konsep Dasar Anti Mikroba

1. Definisi Anti Mikroba

Anti mikroba merupakan zat atau obat yang berfungsi untuk membunuh, menghambat, maupun mencegah pertumbuhan berbagai jenis mikroorganisme. Senyawa ini dapat berasal dari mikroorganisme, tumbuhan, maupun hewan, serta dapat pula dibuat dalam bentuk semi-sintetik maupun sintetik. Secara umum, anti mikroba dikelompokkan menjadi anti bakteri, anti jamur, anti parasit, dan anti virus (Teoh et al, 2024)

2. Perbedaan Anti Mikroba Alami, Semi Sintetis dan Sintetis

Anti mikroba alami adalah senyawa yang dihasilkan oleh organisme hidup seperti tumbuhan, jamur, bakteri, atau hewan tanpa modifikasi kimia setelah isolasi. Contoh umum mencakup minyak atsiri (seperti allicin dari bawang putih, eugenol dari cengkeh), madu, atau senyawa tanaman lainnya (Qadri et al, 2022). Allicin merupakan substansi anti mikroba yang potensial untuk pertahanan dari patogen. Allicin dapat menghambat DNA- girase dari bakteri *Eschericia Colii* secara in vitro dengan konsentrasi yang sama seperti asam nalidiksat, jenis antibiotik golongan kuinolon tertua (Reiter et al, 2020).

Anti mikroba semi sintetis adalah senyawa yang berasal dari struktur alami kemudian dimodifikasi secara kimiawi di laboratorium untuk meningkatkan efektivitas, stabilitas atau spektrum aktivitas. Contohnya adalah antibiotik cephalexin. Obat ini dikenal dengan semi- sintetis cephalosporin yang memiliki indikasi penggunaan luas. Cephalexin diproduksi dengan bantuan metode enzimatis menggunakan *penicillin acyltransferase* dengan beberapa penyempurnaan sehingga dapat meningkatkan efektivitas (Zhang J et al, 2020).

Senyawa yang dibuat sepenuhnya melalui sintesis kimia tanpa basis struktur alami disebut sebagai anti mikroba sintetik. Contohnya termasuk sulfonamida, kuinolon, anti virus dan anti jamur sintetik. Sulfonamida merupakan anti mikroba sintetik yang digunakan secara luas dan di sintesis murni di laboratorium dengan sumber berbagai gula atau senyawa dasar (Azevedo et al, 2019).

C. Antibotika

1. Definisi Antibiotika

Antibiotika digunakan sebagai terapi untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Jenis antibiotik ada yang bekerja membunuh bakteri (bakterisid) dan ada pula yang hanya menghambat perkembangannya (bakteriostatik). Klasifikasinya ditentukan berdasarkan mekanisme kerja, struktur kimia, dan cakupan spektrum anti bakterinya. Spektrum aktivitas antibiotik dapat mencakup bakteri Gram-positif, Gram-negatif, aerob, atau anaerob. Jika suatu antibiotik mampu bekerja terhadap dua atau lebih kelompok bakteri, maka obat tersebut dikategorikan sebagai antibiotik berspektrum luas (Kementerian Kesehatan, 2021).

Tabel 7.1 Penggolongan Antibiotika Berdasarkan Aktivitas terhadap Bakteri Gram-Positif dan Gram-Negatif Menurut Permenkes No. 28 Tahun 2021

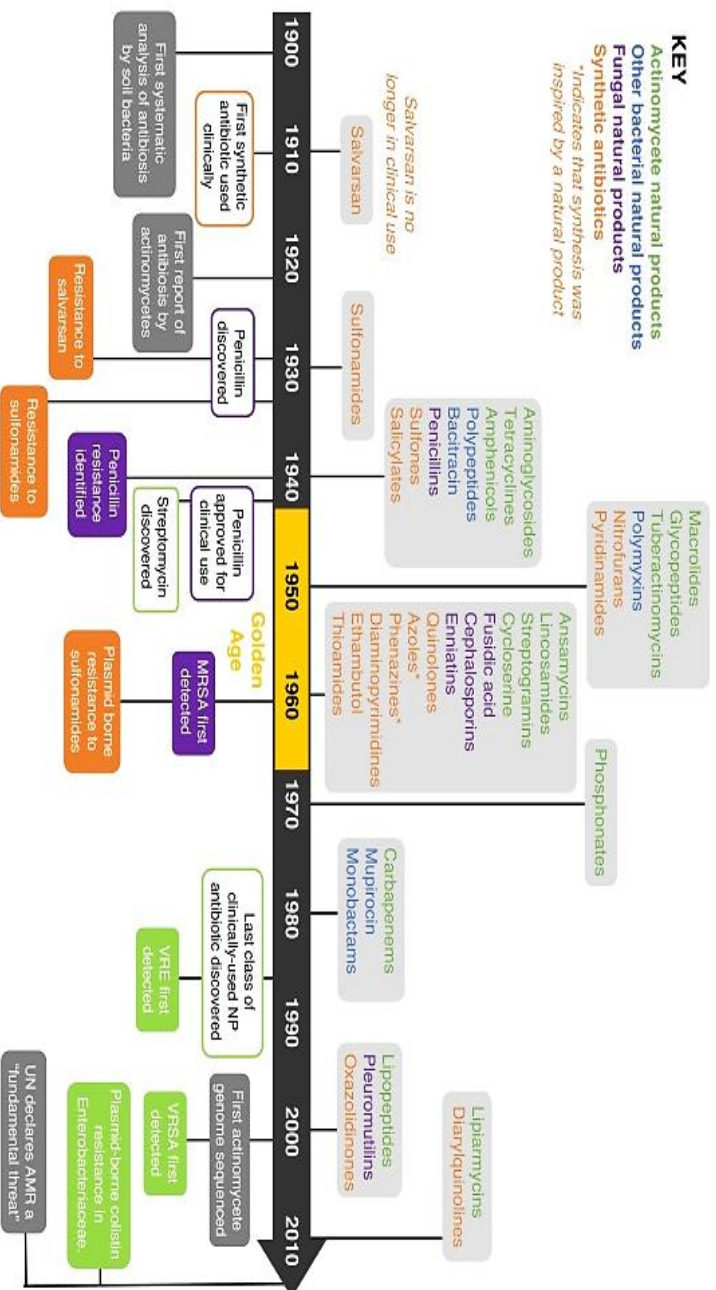
| Golongan/ Kelompok Antibiotik | Aktivitas Utama terhadap Gram-positif | Aktivitas Utama terhadap Gram- negatif |
|-------------------------------------|--|--|
| Gram- positif saja | Daptomisin; Klindamisin; Linkomisin; Linezolid; Makrolida (azitromisin, eritromisin, klaritromisin); Penisilin (benzatin benzil penisilin, dikloksasilin, fenoksimetil penisilin, kloksasilin, prokain benzil | - |

| Golongan/ Kelompok Antibiotik | Aktivitas Utama terhadap Gram-positif | Aktivitas Utama terhadap Gram- negatif |
|--|--|--|
| | penisilin, nafsilin, oksasilin); Sefalosporin generasi pertama (sefadroksil, sefaleksin, sefalotin, sefazolin); Tetrasiklin & doksisisiklin; Teikoplanin; Vankomisin | |
| Gram- negatif saja | - | Aztreonam; Aminoglikosida; Kolistin; Polimiksin B; Sefalosporin generasi kedua (sefaklor, sefoksitin, cefotetan, sefuroksim |
| Gram- positif & Gram- Negatif (Spektrum luas) | Ampisilin; Amoksisilin; (Amoksisilin-asam klavulanat); Ampisilin- sulbaktam; Fluorokuinolon (levofoksasin, moksifloksasin, siprofloksasin); Fosfomisin; Karbapenem (doripenem, imipenem, meropenem, ertapenem); Kloramfenikol; Ko-trimoksazol; Nitrofurantoin; Piperasilin; Piperasilin-tazobaktam; Tikarsilin; Sefalosporin generasi ketiga (sefdinir, | |

| Golongan/ Kelompok Antibiotik | Aktivitas Utama terhadap Gram-positif | Aktivitas Utama terhadap Gram- negatif |
|-------------------------------------|--|--|
| | sefiksिम, sefooperazon, sefotaksim, sefpodoksim, seftazidim, seftriakson); Sefepim; Tigesiklin (meskipun catatan “kurang aktif terhadap Pseudomonas dan Proteus”) | |

2. Perkembangan Generasi Antibiotika

Penggunaan antibiotik sebagai upaya pencegahan penyakit telah dikenal sejak lama. Dalam pengobatan tradisional, roti berjamur telah dimanfaatkan untuk merawat luka terbuka di Serbia, Tiongkok, Yunani, dan Mesir lebih dari dua ribu tahun silam. Bahkan, sebuah resep Anglo-Saxon dari seribu tahun lalu terbukti efektif membunuh *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Namun, landasan utama perkembangan obat anti-infeksi dan konsep kemoterapi modern dikemukakan oleh Paul Ehrlich sekitar seratus tahun lalu, melalui penemuan prodrug salvarsan berbasis arsenik sintetik serta neo-salvarsan (Fadrian, 2023)



Gambar 7.1 Timeline Munculnya Kelas Baru Antibiotik Per Dekade
(Sumber : Hutchings, et al 2019)

Sekitar 55% antibiotik yang ditemukan pada periode 1945 hingga 1978 berasal dari genus *Streptomyces*. Beberapa teori diajukan untuk menjelaskan kemampuan mikroba tanah menghasilkan banyak senyawa bioaktif alami. Penjelasan yang paling masuk akal adalah bahwa senyawa tersebut memiliki beragam fungsi, mulai dari alat pertahanan untuk melindungi diri maupun sarana menyerang mikroba lain, hingga berperan sebagai molekul perantara dalam interaksi dengan lingkungan sekitar atau sebagai mediator hubungan dengan inang eukariotik seperti serangga dan tumbuhan (Fadrian, 2023).

D. Mekanisme Kerja Antibiotika

1. Inhibisi Sintesis Dinding Sel

Mekanisme antibiotika dalam menghambat enzim penyusun peptidoglikan (mis. transpeptidase / penicillin binding proteins) atau mengikat prekursor peptidoglikan sehingga dinding sel tidak terbentuk dengan sempurna yang mengakibatkan dinding sel bakteri pecah karena tekanan osmotik (Butler, M. S. *et al*, 2024)

2. Inhibisi Sintesis Protein

Antibiotik menyerang ribosom bakteri, baik pada subunit 30S maupun 50S, sehingga proses translasi protein terganggu, misalnya dengan menghalangi pengikatan tRNA, menghambat aktivitas peptidil transferase, atau menimbulkan kesalahan pembacaan kode genetik (Kapoor *et al*, 2017)

3. Inhibisi Sintesis Asam Nukleat (DNA/RNA)

Antibiotik menargetkan enzim atau proses yang diperlukan untuk duplikasi DNA atau transkripsi RNA. Sebagai contoh, fluorokuinolon yang memiliki mekanisme menghambat DNA girase atau topoisomerase dengan mekanisme mencegah relaksasi superkoil diperlukan untuk replikasi DNA. Rifampisin (rifampin) memiliki cara kerja dengan menghambat RNA polimerase sehingga memblokir transkripsi (Kapoor *et al*, 2017)

4. Gangguan Membran dan permeabilitas Sel

Beberapa antibiotik dengan mekanisme ini seperti golongan polimiksin memiliki mekanisme dengan melukai membran plasma atau membran luar terutama pada gram negatif kemudian mengganggu potensi membran yang berakibat pada kebocoran isi sel (Kapoor *et al*, 2017).

Polimiksin memiliki sifat sebagai pembersih atau sering disebut sebagai *detergent* dengan mekanisme mengikat lipo polisakarida dan fosfolipid yang ada di membran sel, sehingga terdapat kerusakan pada membran luar dan dalam pada bakteri gram negatif (Nagarajan, D, 2024).

5. Jalur Metabolik Spesifik

Pada mekanisme ini, antibiotika seperti sulfonamida yang digunakan untuk terapi tuberkulosis, memiliki mekanisme dengan menghambat biosintesis metabolit sepsifik. Proses biosintesis yang sering dihambat terjadi pada pembentukan asam folat dan inhibisi sintesis pada *mycolic acid* pada bakteri spesifik yaitu *Mycobacterium* (Kırmusaoğlu S *et al*, 2019)

E. Klasifikasi Antibiotika

1. Berdasarkan Mekanisme Kerja

Antibiotika terbagi menjadi beberapa klasifikasi salah satunya berdasarkan mekanisme kerja, berikut adalah penjelasannya,

Tabel 7.2 Golongan Antibiotika Berdasarkan Mekanisme Kerja

| Mekanisme Kerja | Golongan Antibiotik | Contoh |
|-------------------------------|---------------------|---|
| Inhibisi sintesis dinding sel | Beta laktam | Penisilin G; Penisilin V; Ampisilin; Amoksisilin; Sefazolin; Sefuroksim; Seftriakson; Seftazidim; Sefepim; Ceftaroline; |

| Mekanisme Kerja | Golongan Antibiotik | Contoh |
|--|---------------------|---|
| | | Imipinem; meropenem; aztreonam |
| | Glikopeptida | Vankomisin; Teicoplanin |
| Gangguan Membran dan Permeabilitas Sel | Polimiksin | Polimiksin B; Kolistin; Polimikdin M |
| | Daptomisin | Daptomisin |
| Inhibisi | Fluoroquinolon | Ciprofloxacin; Ofloxacin; |
| Sintesis Asam Nukleat | | Norfloxacin; Levofloxacacin; Moxifloxacacin; Gemifloxacacin |
| | Rifampisin | Rifampisin |
| | Nitromidazol | Metronidazol; Tinidazol |
| Inhibisi Sintesis Protein | Aminoglikosida | Streptomisin; gentamisin; tobramisin; amikasin; neomisin; kanamisin |
| | Tetrasiklin | Tetrasiklin; doksisisiklin; minosiklin, |
| | Makrolida | Eritromisin; azitromisin; klaritromisin; |
| | Kloramfenikol | Kloramfenikol; tiamfenikol |
| | oksazolidinon | Linezolid; tedizolid |
| Jalur Metabolik Spesifik | Sulfonamid | Sulfametoksazol; sulfadiazine; sulfametizol |

2. Berdasarkan Spektrum Aktivitas

Klasifikasi lainnya dalam penggolongan antibiotik adalah berdasarkan spektrum aktivitasnya. Spektrum aktivitasnya mencakup spektrum luas (*broad-spectrum*) dan spektrum sempit (*narrow-spectrum*) (Pancu D et al, 2021).

Antibiotik dengan spektrum luas memiliki kemampuan yang efektif untuk menghambat atau membunuh bakteri gram positif dan gram negatif. Antibiotik ini dinilai sangat berguna untuk terapi empiris. Terapi empiris menggunakan antibiotik diperlukan ketika penyebab infeksi belum diketahui. Selain itu, antibiotik pada spektrum ini juga dapat digunakan ketika pasien mengalami infeksi berat atau risiko tinggi. Namun jika antibiotik pada spektrum luas ini digunakan secara tidak tepat dapat meningkatkan risiko resistensi antibiotik dan menimbulkan infeksi sekunder (Pancu D et al, 2021).

Antibiotik dengan golongan tetrasiklin (misalnya doksisisiklin), fluorokuinolon, makrolid dan beta lactam (misalnya carbapenem) merupakan beberapa contoh antibiotik berspektrum luas (Berteina-Raboin, S, 2025).

Narrow spectrum antibiotics atau dikenal sebagai antibiotik dengan spektrum sempit memiliki spektrum utama terhadap bakteri gram positif atau beberapa bakteri spesifik lainnya. Antibiotik yang masuk dalam klasifikasi ini seperti aztreonam, golongan monobactam. Kelebihan antibiotik pada klasifikasi ini yaitu, tidak mudah menyebabkan resistensi antibiotik jika dibandingkan dengan spektrum luas. Selain itu, penggunaan antibiotik ini juga menurunkan kerusakan flora normal usus. Pada beberapa diagnosis yang masih belum jelas, antibiotik ini tidak bisa menjadi pilihan terapi (Pancu D et al, 2021).

F. Resistensi Antibiotika

Tingginya angka resistensi anti mikroba secara global sebagian besar disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang tidak rasional, baik dalam bentuk penggunaan yang berlebihan (*overuse*), kurang memadai (*underuse*), maupun penyalahgunaan (*misuse*).

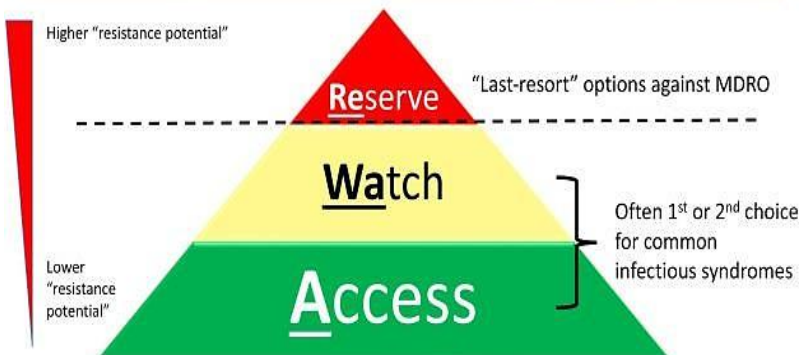
1. Klasifikasi AWaRe (*Access, Watch, Reserve*)

Sebagai upaya untuk menghadapi tantangan ini, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkenalkan klasifikasi AWaRe (*Access, Watch, Reserve*) sebagai bagian dari strategi global pengendalian resistensi antibiotik. Klasifikasi ini dirancang sebagai kerangka kerja normatif yang mendukung pengambilan keputusan klinis dan perumusan kebijakan, dengan tujuan utama untuk mengoptimalkan penggunaan antibiotik secara tepat guna serta memperlambat laju perkembangan resistensi. Pada kategori *Access* antibiotik yang termasuk dalam kategori ini adalah antibiotik yang digunakan dalam lini pertama penggunaan infeksi umum sebagai contoh adalah amoksisilin. Antibiotic yang masuk dalam kategori ini merupakan antibiotik dengan nilai resistensi rendah. Pada kategori *Watch*, antibiotik dengan resiko resistensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kategori *Access*. Penggunaan antibiotic pada kategori ini harus lebih selektif dan seringkali digunakan dalam infeksi yang berat atau kompleks. Beberapa golongan antibiotik yang termasuk dalam kategori ini adalah kuinolon dan makrolid.



AWaRe : Antibiotics are categorized into three groups

Essential Access, Watch and Reserve antibiotics need to be equally accessible and affordable for those who need them



Gambar 7.2 Klasifikasi AWaRe
(Moja *et al*, 2024)

Antibiotik pada kategori *reserve* digunakan untuk infeksi yang sudah terbukti resisten terhadap pilihan lain. Beberapa antibiotik pada kategori ini adalah linezolid, colistin dan tigesiklin. Penggunaan antibiotik ini harus dengan perhatian khusus (Moja *et al*, 2024).

2. Situasi Penggunaan AWaRe di Indonesia

Di Indonesia, penerapan dan pengintegrasian AWaRe ke dalam sistem pelayanan kesehatan nasional merupakan langkah krusial untuk memperkuat daya tahan sistem kesehatan terhadap ancaman resistensi antimikroba (AMR). Pengelolaan penggunaan antibiotik secara tepat, berdasarkan bukti ilmiah dan pengawasan yang ketat, akan menjadi kontribusi penting bagi keberlanjutan kesehatan masyarakat di masa depan.

Beberapa studi di Indonesia yang sudah mengkaji mengenai pengintegrasian penggunaan antibiotik berdasarkan klasifikasi AWaRe menunjukkan bahwa 61,5% antibiotik yang digunakan berasal dari kelompok *Watch*, 30,7% *Access*, dan 7,8% *Reserve* (N, P. S. ., Retnosari, *et al*, 2025). Kemudian pada studi *multicenter* di beberapa rumah sakit di Indonesia menyampaikan bahwa penggunaan *Watch* mencapai 67%, sedangkan *Access* hanya sekitar 28% (Limato, R. *et al*, 2021). Frekuensi penggunaan antibiotik dari kelompok *Watch* yang tinggi mencerminkan praktik pemberian antibiotik secara empiris yang meluas tanpa didukung oleh pemeriksaan kultur mikrobiologi, sekaligus mengindikasikan keterbatasan ketersediaan panduan penggunaan antibiotik lokal yang mengacu pada klasifikasi AWaRe.

DAFTAR PUSTAKA

- Azevedo-Barbosa, H., Dias, D. F., Franco, L. L., Hawkes, J. A., & Carvalho, D. T. (2020). From Antibacterial to Antitumour Agents: A Brief Review on The Chemical and Medicinal Aspects of Sulfonamides. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 20(19), 2052–2066. <https://doi.org/10.2174/138955752066200905125738>
- Berteina-Raboin, S. (2025). Comprehensive Overview of Antibacterial Drugs and Natural Antibacterial Compounds Found in Food Plants. *Antibiotics*, 14(2), 185. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14020185>
- Butler, M. S., Vollmer, W., Goodall, E. C., Capon, R. J., Henderson, I. R., & Blaskovich, M. A. (2024). A review of antibacterial candidates with new modes of action. *ACS Infectious Diseases*, 10(10), 3440-3474.
- European Centre for Disease Prevention and Control Assessing the Health Burden of Infections with Antibiotic-Resistant Bacteria in the EU/EEA, 2016–2020. 2022. Available online:<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf> (accessed on 12 January 2025).
- Fadrian, 2023, Antibiotik, Infeksi dan Resistensi, Padang : *Andalas University Press*
- Gajic, I., Tomic, N., Lukovic, B., Jovicevic, M., Kekic, D., Petrovic, M., Jankovic, M., Trudic, A., Mitic Culafic, D., Milenkovic, M., & Opavski, N. (2025). A Comprehensive Overview of Antibacterial Agents for Combating Multidrug-Resistant Bacteria: The Current Landscape, Development, Future Opportunities, and Challenges. *Antibiotics*, 14(3), 221
- Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. , 2019, Antibiotics: Past, Present and Future. *Current Opinion in Microbiology* 2019, 51:72–8

- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33(3), 300–305. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15
- Kementerian Kesehatan RI, 2021, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2021 Tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik, Jakarta : Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
- Kirmusaoğlu S, Gareayaghi N and S. Kocazeybek B (2019) Introductory Chapter: The Action Mechanisms of Antibiotics and Antibiotic Resistance. Antimicrobials, Antibiotic Resistance, Antibiofilm Strategies and Activity Methods. IntechOpen. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85211>
- Limato, R., Nelwan, E. J., Mudia, M., de Brabander, J., Guterres, H., Enty, E., Mauleti, I. Y., Mayasari, M., Firmansyah, I., Hizrani, M., & Hamers, R. L. (2021). A multicentre point prevalence survey of patterns and quality of antibiotic prescribing in Indonesian hospitals. *JAC-antimicrobial resistance*, 3(2), dlab047. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab047>
- Moja, L., Zanichelli, V., Mertz, D., Gandra, S., Cappello, B., Cooke, G.S., Chuki, P., Harbarth, S., Pulcini, C., Mendelson, M. and Tacconelli, E., 2024. WHO's essential medicines and AWaRe: recommendations on first-and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 30, pp.S1-S51.
- N, P. S. ., Retnosari, R., Subhan, S. and Latuperissa, D. . (2025) "Overview of Antibiotic Prescribing Based on Aware Category at Fatmawati Hospital in the Period of May 2024–November 2024", *Eduvest - Journal of Universal Studies*, 5(3), pp. 3617–3626. doi: 10.59188/eduvest.v5i3.50291.
- Nagarajan, D. (Ed.). (2024). *Antibiotics and Their Mechanisms of Action*. Springer Nature Singapore. Pancu, D. F., Scurtu, A., Macaso, I. G., Marti, D., Mioc, M., Soica, C., Coricovac, D.,

- Horhat, D., Poenaru, M., & Dehelean, C. (2021). Antibiotics: Conventional Therapy and Natural Compounds with Antibacterial Activity-A Pharmaco- Toxicological Screening. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(4), 401. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040401>
- Naghavi, M., Vollset, S. E., Ikuta, K. S., Swetschinski, L. R., Gray, A. P., Wool, E. E., ... & Dekker, D. M. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 404(10459), 1199-1226.
- Qadri, H., Shah, A. H., Ahmad, S. M., Alshehri, B., Almilaibary, A., & Mir, M. A. (2022). Natural products and their semi-synthetic derivatives against antimicrobial-resistant human pathogenic bacteria and fungi. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(9), 103376.
- Reiter, J., Hübbers, A. M., Albrecht, F., Leichert, L. I. O., & Slusarenko, A. J. (2020). Allicin, a natural antimicrobial defence substance from garlic, inhibits DNA gyrase activity in bacteria. *International journal of medical microbiology : IJMM*, 310(1), 151359. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.151359>
- Teoh, L., Moses, G., & McCullough, M. (2024).Antimicrobials. In *Handbook of Dental Therapeutics* (pp. 57–90). chapter, Cambridge: Cambridge University Press.
- Zhang, J., Duan, E., Wu, S., Shang, Z., Hou, B., Gong, J., & Sun, H. (2022). Study on Thermodynamics and Kinetics of Cephalexin Enzymatic Hydrolysis and Its Process Development to Prepare 7-ADCA. *Crystals*, 12(11), 1662. <https://doi.org/10.3390/cryst12111662>

BAB 8

OBAT-OBATAN UNTUK PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Dr. Apt. Banu Kuncoro, S.Si., M.Farm.

A. Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, mencakup gangguan seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, hipertensi, dan stroke. Data WHO menunjukkan PKV bertanggung jawab atas sekitar 17,9 juta kematian setiap tahunnya, atau 32% dari seluruh kematian global (Katzung & Trevor, 2021).

Kompleksitas patofisiologi PKV memerlukan pendekatan terapi yang multidisiplin, di mana ilmu farmasi memainkan peran yang sangat krusial. Perkembangan farmakologi kardiovaskular telah memberikan kontribusi signifikan dalam penatalaksanaan kondisi ini melalui pengembangan obat-obatan yang bertujuan mengendalikan faktor risiko, mencegah komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Whalen, 2021).

Pemahaman komprehensif mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik obat kardiovaskular menjadi landasan esensial bagi praktisi kesehatan untuk merancang regimen terapi yang optimal dan melakukan individualisasi terapi berdasarkan karakteristik pasien.

B. Antihipertensi

Pengobatan hipertensi penting untuk mencegah komplikasi kardiovaskular, serebrovaskular dan renal. Pemilihan obat didasarkan pada efektivitas, efek samping, kondisi komorbid, dan pertimbangan biaya. Kelas utama obat bekerja melalui mekanisme yang berbeda.

1. Diuretik

Sering menjadi terapi lini pertama, terutama untuk pasien lansia dan Afrika-Amerika. Diuretik tiazid (contoh: hidroklorotiazid) menghambat reabsorpsi natrium di tubulus distal, mengurangi volume plasma dan curah jantung. Diuretik loop (contoh: furosemid) lebih poten dan digunakan untuk gagal ginjal atau jantung. Diuretik hemat kalium (contoh: spironolakton) digunakan untuk mencegah hipokalemia atau pada hipertensi resisten (Ellison & Felker, 2017; Whalen, 2021).

2. Penghambat Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)

a. ACE Inhibitor (contoh: lisinopril): Menghambat konversi angiotensin I ke II, menyebabkan vasodilatasi. Berguna untuk gagal jantung dan diabetes dengan proteinuria (Katzung & Trevor, 2021).

b. ARB (contoh: losartan): Memberikan manfaat serupa ACE inhibitor tetapi dengan insiden batuk yang lebih rendah (Whalen, 2021).

3. Calcium Channel Blocker (CCB)

Menghambat masuknya kalsium ke sel otot polos pembuluh darah dan jantung.

a. Dihidropiridin (contoh: amlodipine): Vasodilator kuat.

b. Non-dihidropiridin (contoh: verapamil): Memiliki efek lebih kuat pada jantung (Katzung & Trevor, 2021).

4. Beta-Blocker

Contoh: metoprolol. Menurunkan tekanan darah dengan mengurangi curah jantung dan sekresi renin. Penting untuk pasien dengan penyakit jantung iskemik dan gagal jantung (Fihn et al., 2012; Levine et al., 2016).

Kesimpulan:

Pemilihan obat antihipertensi bersifat individual. Pedoman merekomendasikan pendekatan bertahap, dengan mempertimbangkan kondisi komorbid untuk mencapai target tekanan darah (Whalen, 2021).

C. Agen Penurun Lipid (Statin dan Non-Statin)

Pengelolaan dislipidemia merupakan landasan utama dalam pencegahan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD). Terapi farmakologis ditujukan untuk menurunkan kadar kolesterol low-density lipoprotein (LDL-C), yang merupakan target terapeutik utama.

1. Statin

Statin merupakan terapi lini pertama dan termasuk atorvastatin, simvastatin, dan rosuvastatin.

a. Mekanisme Kerja:

Statin menghambat enzim HMG-CoA reduktase, enzim kunci dalam sintesis kolesterol di hati. Penghambatan ini mengurangi produksi kolesterol intrahepatik, yang memicu peningkatan ekspresi reseptor LDL pada hepatosit (Katzung & Trevor, 2021; Whalen, 2021).

b. Manfaat Klinis:

Terapi statin terbukti mengurangi kejadian kardiovaskular mayor seperti infark miokard dan stroke melalui efek penurun lipid yang poten dan efek pleiotropik (Grundy et al., 2018; O’Gara et al., 2013).

c. Efek Samping:

Efek samping yang umum adalah gejala muskuloskeletal seperti mialgia. Efek yang lebih serius namun jarang adalah miopati dan rabdomiolisis (Grundy et al., 2018).

2. Agen Non-Statin

Agen non-statin digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien yang tidak mencapai target LDL-C dengan statin.

a. Ezetimibe

Ezetimibe menghambat penyerapan kolesterol di usus halus dengan memblokir protein NPC1L1. Kombinasi dengan statin bekerja secara sinergis (Grundy et al., 2018; Whalen, 2021).

b. Inhibitor PCSK9

Inhibitor PCSK9, seperti alirocumab dan evolocumab, adalah antibodi monoklonal yang mencegah degradasi reseptor LDL di hati. Hal ini meningkatkan jumlah reseptor LDL yang tersedia untuk membersihkan LDL-C dari darah (Grundy et al., 2018).

Agen ini diindikasikan untuk pasien dengan hiperkolesterolemia familial atau ASCVD yang membutuhkan penurunan LDL-C tambahan (Grundy et al., 2018; Fihn et al., 2012).

Kesimpulan:

Pemilihan agen penurun lipid harus dipersonalisasi berdasarkan profil lipid, risiko kardiovaskular, dan tolerabilitas. Statin tetap menjadi pilihan pertama. Agen non-statin berperan sebagai terapi adjuvan untuk mencapai target LDL-C, terutama pada populasi berisiko sangat tinggi.

D. Antiplatelet dan Antikoagulan

Terapi antitrombotik merupakan pilar utama dalam pencegahan dan pengobatan kejadian trombotik. Obat-obatan ini bekerja pada titik berbeda dalam kaskade koagulasi dan agregasi platelet. Antiplatelet terutama untuk trombosis arteri, sedangkan antikoagulan untuk trombosis vena dan bekuan darah dalam ruang jantung.

1. Agen Antiplatelet

Agen antiplatelet menghambat aktivasi dan agregasi platelet, langkah kunci dalam pembentukan trombus arteri.

a. Aspirin

Aspirin merupakan agen antiplatelet lini pertama. Ia bekerja dengan menginaktivasi enzim siklooksigenase-1 (COX-1) secara ireversibel, menghambat sintesis

tromboksen A2 (TXA2). Efek ini berlangsung untuk seluruh usia platelet (7-10 hari). Aspirin digunakan untuk pencegahan sekunder pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan serebrovaskular (Levine et al., 2016; Fihn et al., 2012).

b. P2Y₁₂ Adenosine Diphosphate (ADP) Receptor Inhibitors

Kelas ini menghambat agregasi platelet yang dipicu oleh ADP dengan memblokir reseptor P2Y₁₂.

- 1) **Clopidogrel:** Prodrug yang memerlukan aktivasi metabolik di hati. Responsnya bervariasi antar individu.
- 2) **Prasugrel:** Prodrug dengan aktivasi lebih cepat dan konsisten dibandingkan clopidogrel, namun dengan risiko perdarahan lebih tinggi.
- 3) **Ticagrelor:** Bukan prodrug; bekerja secara reversible dengan onset kerja yang cepat.

Obat-obatan ini digunakan dalam kombinasi dengan aspirin (DAPT = Dual Antiplatelet Therapy), terutama setelah implantasi stent koroner atau pada sindrom koroner akut (Levine et al., 2016; O’Gara et al., 2013).

2. Agen Antikoagulan

Antikoagulan menghambat faktor-faktor koagulasi dalam plasma, memperpanjang waktu pembekuan.

a. Warfarin

Antagonis vitamin K yang menghambat sintesis faktor koagulasi di hati. Kelemahannya adalah jendela terapeutik sempit, interaksi banyak, dan perlunya pemantauan INR. Masih digunakan untuk katup jantung mekanik (Katzung & Trevor, 2021).

b. Direct Oral Anticoagulants (DOAC)

Tidak memerlukan pemantauan rutin dan memiliki interaksi makanan minimal.

- 1) **Dabigatran:** Penghambat langsung trombin (Faktor IIa).

- 2) **Penghambat Faktor Xa:** Rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Menghambat Faktor Xa, mencegah pembentukan trombin.

DOAC menjadi pilihan pertama untuk banyak kondisi, termasuk fibrilasi atrium non-katup dan tromboemboli vena (Kusumoto et al., 2019). Pemilihan berdasarkan profil pasien dan fungsi ginjal.

Pertimbangan Klinis:

Keputusan terapi harus mempertimbangkan keseimbangan antara risiko trombotik dan risiko perdarahan. Durasi terapi, terutama DAPT, harus dipersonalisasi (Levine et al., 2016). Pemantauan tanda perdarahan dan evaluasi kepatuhan pasien sangat penting.

E. Obat Gagal Jantung

Tatalaksana farmakologis gagal jantung kronis, khususnya dengan fraksi ejeksi yang tereduksi (HFrEF), bertujuan untuk mengatasi gejala kongesti dan memodifikasi penyakit dengan memperlambat progresivitas disfungsi ventrikel. Pendekatan modern melibatkan penggunaan kombinasi obat-obatan yang bekerja secara sinergis.

1. Dasar Terapi: Diuretik

Diuretik digunakan untuk mengatasi gejala kelebihan cairan dan kongesti.

- a. **Diuretik Loop** (contoh: furosemide): Merupakan diuretik pilihan utama dengan potensi tinggi. Mereka bekerja dengan menghambat kotransporter Na-K-2Cl di ansa ascendens Henle, menghasilkan diuresis natriuresis yang kuat. Dosis harus dititrasi untuk mencapai euvolemia (Ellison & Felker, 2017).
- b. **Diuretik Tiazid** (contoh: hidroklorotiazid): Terkadang ditambahkan pada diuretik loop untuk mengatasi resistensi diuretik.

2. Terapi Pillar untuk Modifikasi Penyakit

Kombinasi obat-obatan berikut telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pada HFrEF.

a. Penghambat Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)

ACE Inhibitor (ACEi) atau ARB: ACEi (contoh: lisinopril) dan ARB (contoh: valsartan) memblokir efek buruk angiotensin II, menyebabkan vasodilatasi, mengurangi afterload, dan menghambat remodeling ventrikel. Penggunaannya dikaitkan dengan penurunan mortalitas (Katzung & Trevor, 2021).

b. *Beta-Blocker*

Beta-blocker: (contoh: bisoprolol, carvedilol) menjadi sangat penting dalam terapi kronis. Mereka bekerja dengan memblokir efek katekolamin yang merugikan, mengurangi denyut jantung, dan menurunkan afterload. Penggunaan jangka panjang mengurangi mortalitas dengan memperbaiki fungsi jantung (Whalen, 2021).

c. **Antagonis Reseptor Mineralokortikoid (MRA)**

Contoh: spironolakton, eplerenone. Obat ini memblokir efek aldosteron di jantung dan ginjal, yang meliputi fibrosis miokard dan retensi natrium. MRA mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien dengan gejala NYHA kelas II-IV (Katzung & Trevor, 2021).

3. Terapi Inovatif

a. *Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNI)*

Contoh: sacubitril/ valsartan. Valsartan memblokir reseptor angiotensin II, sementara sacubitril menghambat enzim neprilysin, meningkatkan kadar peptida natriuretik yang bersifat vasodilator. ARNI terbukti superior dibandingkan ACEi dalam mengurangi mortalitas dan rawat inap (Yancy et al., 2017).

b. *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i)*

Contoh: empagliflozin, dapagliflozin. Menghambat reabsorpsi glukosa dan natrium di tubulus proksimal ginjal, menyebabkan diuresis ringan. SGLT2i mengurangi

risiko rawat inap dan kematian kardiovaskular, terlepas dari status diabetes.

Pertimbangan Klinis:

Implementasi terapi harus dilakukan secara bertahap dengan titrasi dosis hingga dosis target maksimal yang dapat ditoleransi. Pemantauan ketat terhadap tekanan darah, denyut nadi, fungsi ginjal, dan kalium serum sangat penting.

F. Agen Antiangina

Terapi farmakologis untuk angina pectoris stabil bertujuan untuk mencegah dan meredakan serangan iskemik dengan memperbaiki keseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard. Strategi ini dicapai melalui dua pendekatan utama: menurunkan permintaan oksigen jantung dan meningkatkan suplai oksigen ke miokard melalui vasodilatasi arteri koroner (Fihn et al., 2012; Katzung & Trevor, 2021).

1. Nitrat

Nitrat organik, seperti nitroglicerine dan isosorbid dinitrat, merupakan terapi lini pertama untuk angina akut dan pencegahan situasional.

a. Mekanisme Kerja:

Nitrat dimetabolisme menjadi oksida nitrat (NO) di dalam sel otot polos pembuluh darah, menyebabkan relaksasi otot polos dan vasodilatasi.

- 1) Efek pada Vena:** Vasodilatasi vena mengurangi aliran balik vena (preload) ke jantung, menurunkan tekanan dinding ventrikel dan kebutuhan oksigen miokard.
- 2) Efek pada Arteri:** Pada dosis tinggi, nitrat menyebabkan dilatasi arteri perifer, mengurangi afterload.
- 3) Efek pada Pembuluh Koroner:** Nitrat mendilatasi arteri koroner yang stenosis dan kolateral, meningkatkan aliran darah ke daerah iskemik (Katzung & Trevor, 2021; Whalen, 2021).

b. Jenis Sediaan:

- 1) Nitrogliserin Sublingual:** Onset cepat (1-3 menit) untuk serangan akut.
- 2) Nitrogliserin Topikal/Sprei:** Untuk pencegahan sebelum aktivitas fisik.
- 3) Isosorbid Dinitrat/Oral Mononitrat:** Untuk profilaksis jangka panjang dengan interval bebas nitrat harian untuk mencegah toleransi.

2. Penghambat Saluran Kalsium (CCB)

CCB efektif sebagai terapi pemeliharaan untuk angina, terutama bila terdapat kontraindikasi terhadap beta-blocker.

a. Mekanisme Kerja:

CCB menghambat masuknya ion kalsium melalui saluran L-type, menyebabkan:

- 1) Vasodilatasi:** Relaksasi otot polos pembuluh darah, menurunkan afterload dan meningkatkan suplai oksigen koroner.
- 2) Penurunan Kontraktilitas:** Beberapa CCB menurunkan kontraktilitas miokard, mengurangi konsumsi oksigen (Katzung & Trevor, 2021).

b. Subkelas:

- 1) Dihidropiridin** (contoh: amlodipine): Efek vasodilator kuat, dapat menyebabkan refleks takikardia.
- 2) Non-dihidropiridin** (contoh: verapamil): Efek penurun denyut jantung signifikan, harus dihindari pada disfungsi sinus node atau gagal jantung (Fihn et al., 2012).

3. Beta-Blocker

Beta-blocker merupakan terapi pilihan pertama untuk profilaksis angina jangka panjang.

a. Mekanisme Kerja:

Beta-blocker (contoh: metoprolol, bisoprolol) memblokir reseptor beta-1 adrenergik di jantung, menyebabkan:

- 1) Penurunan Denyut Jantung:** Mengurangi konsumsi oksigen miokard.

- 2) **Penurunan Kontraktilitas:** Further mengurangi kebutuhan oksigen. Efek ini juga memperpanjang diastol, meningkatkan pengisian darah koroner (Fihn et al., 2012; Whalen, 2021).

b. Pertimbangan Klinis:

Beta-blocker diutamakan pada pasien dengan riwayat infark miokard atau disfungsi ventrikel kiri karena manfaat prognostiknya.

4. Strategi Terapi Kombinasi

Kombinasi obat (seperti beta-blocker dengan dihidropiridin atau nitrat) digunakan untuk kontrol gejala yang lebih baik. Agen lain seperti ranolazine dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan (Katzung & Trevor, 2021).

G. Obat Antiaritmia

Farmakoterapi untuk aritmia bertujuan untuk menekan aktivitas listrik ektopik abnormal dan memperlambat konduksi impuls pada jalur tidak normal. Pemilihan obat didasarkan pada jenis aritmia spesifik, ada tidaknya penyakit jantung struktural, dan profil efek samping. Klasifikasi Vaughan Williams menjadi kerangka kerja yang berguna untuk mengategorikan obat-obatan ini (Katzung & Trevor, 2021; Whalen, 2021).

1. Kelas I: Penghambat saluran Natrium

Obat ini memblokir saluran natrium cepat, memperlambat kecepatan depolarisasi.

- a. **Kelas IA** (contoh: quinidine): Menghambat saluran natrium dengan kekuatan sedang dan memblokir saluran kalium, memperpanjang repolarisasi. Penggunaannya sekarang berkurang karena efek samping signifikan termasuk torsades de pointes.
- b. **Kelas IB** (contoh: lidocaine): Efek penghambatan saluran natrium lemah dan cepat lepas ikatan. Lidocaine adalah obat pilihan untuk takikardia ventrikel akut, terutama dalam setting infark miokard.

- c. **Kelas IC** (contoh: flecainide): Menghambat saluran natrium dengan sangat kuat dan memperlambat konduksi. Efektif untuk aritmia atrium tetapi memiliki sifat proaritmia yang kuat (Kusumoto et al., 2019; Katzung & Trevor, 2021).

2. **Kelas II: Penghambat Beta-Adrenergik**

Beta-blocker (contoh: propranolol, metoprolol) memblokir efek katekolamin pada reseptor beta-1 jantung, menurunkan denyut jantung dan memperlambat konduksi melalui nodus AV. Berguna untuk mengontrol respons ventrikel pada takiaritmia supraventrikular (Kusumoto et al., 2019; Whalen, 2021).

3. **Kelas III: Penghambat Saluran Kalium**

Obat ini memblokir saluran kalium repolarisasi, memperpanjang durasi potensial aksi.

- a. **Amiodarone**: Obat efektif dengan sifat multi-kelas. Efektif untuk berbagai aritmia tetapi memiliki efek samping toksisitas jangka panjang yang serius.
- b. **Sotalol**: Beta-blocker non-selektif dengan sifat penghambat saluran kalium. Efektif untuk aritmia atrium dan ventrikel tetapi berisiko menyebabkan torsades de pointes.
- c. **Dofetilide**: Penghambat saluran kalium murni untuk fibrilasi atrium. Memerlukan pemantauan ketat karena risiko torsades de pointes (Katzung & Trevor, 2021).

4. **Kelas IV: Penghambat Saluran Kalsium Non-Dihidropiridin**

Obat (contoh: verapamil, diltiazem) memblokir saluran kalsium tipe-L di nodus SA dan AV, memperlambat konduksi melalui nodus AV. Efektif untuk takiaritmia supraventrikular. Kontraindikasi pada disfungsi sistolik ventrikel kiri (Kusumoto et al., 2019).

5. **Agen Lainnya**

- a. **Digoxin**: Meningkatkan tonus vagal, memperlambat konduksi melalui nodus AV untuk kontrol respons ventrikel pada fibrilasi atrium.

- b. **Adenosine:** Waktu paruh sangat singkat, menjadi obat pilihan untuk menghentikan takikardia supraventrikular paroksismal akut.

Pertimbangan Klinis:

Prinsip utama adalah "primum non nocere". Banyak obat antiaritmia bersifat proaritmia, sehingga pemilihan obat harus sangat hati-hati dan individual.

H. Diuretik dalam Kardiovaskular

Diuretik memegang peran fundamental dalam tata laksana berbagai kondisi kardiovaskular. Kelas obat ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi ion natrium (Na^+) dan air pada berbagai segmen nefron ginjal, sehingga meningkatkan ekskresinya. Efek farmakologis utamanya adalah reduksi volume darah intravaskular dan cairan ekstraseluler, yang pada akhirnya menurunkan tekanan darah dan mengurangi gejala edema yang berkaitan dengan gagal jantung. Pemilihan diuretik spesifik bergantung pada potensi yang dibutuhkan, lokasi kerja di nefron, dan kondisi klinis pasien (Ellison & Felker, 2017; Katzung & Trevor, 2021).

1. Diuretik Loop

Diuretik loop merupakan golongan diuretik yang paling poten dan menjadi andalan dalam penanganan gagal jantung akut dan dekompensasi.

a. Mekanisme Kerja:

Obat-obatan seperti furosemid, bumetanid, dan torsemid bekerja dengan menghambat secara kompetitif kotransporter $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ pada membran apikal tebal ansa ascendens Henle. Penghambatan sistem transport ini mengacaukan mekanisme pengenceran dan konsentrasi urin, mengakibatkan ekskresi natrium, klorida, dan air yang masif (sekitar 20-25% dari filtrasi natrium). Mereka juga meningkatkan ekskresi kalsium dan magnesium (Katzung & Trevor, 2021).

b. Aplikasi Klinis:

- 1) **Gagal Jantung Akut/Edema Paru:** Kemampuan potennya untuk menghasilkan diuresis cepat sangat efektif dalam meredakan gejala dyspnea akibat overload cairan dan kongesti pulmonal.
- 2) **Gagal Jantung Kronis:** Digunakan untuk mempertahankan status euvolemia (keseimbangan cairan normal) pada pasien rawat jalan.
- 3) **Gagal Ginjal:** Tetap efektif meskipun terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), tidak seperti diuretik tiazid.

c. Efek Samping & Pertimbangan:

Efek samping utama termasuk deplesi volume, hipotensi, hipokalemia, hiponatremia, alkalosis metabolik, dan ototoksisitas (terutama dengan pemberian intravena yang terlalu cepat). Resistansi terhadap diuretik loop dapat terjadi dan sering memerlukan peningkatan dosis atau penambahan diuretik sinergis dari kelas lain (Ellison & Felker, 2017).

2. Diuretik Tiazid dan Sejenis Tiazid

Diuretik ini memiliki potensi sedang dan merupakan dasar terapi hipertensi esensial.

a. Mekanisme Kerja:

Hidroklorotiazid (HCTZ) dan klorotalidon bekerja dengan menghambat kotransporter $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ di tubulus distal konvoluted. Mereka menghambat reabsorpsi sekitar 5-10% dari filtrasi natrium. Berbeda dengan diuretik loop, mereka justru *meningkatkan* reabsorpsi kalsium (Whalen, 2021).

b. Aplikasi Klinis:

- 1) **Hipertensi:** Merupakan terapi lini pertama. Efek antihipertensinya tidak hanya bergantung pada diuresis awal, tetapi juga pada vasodilatasi jangka panjang.

2) **Gagal Jantung Ringan:** Dapat digunakan pada gagal jantung kronis derajat ringan atau sebagai terapi tambahan pada regimen yang melibatkan diuretik loop.

3) **Diabetes Insipidus:** Dapat mengurangi output urin pada pasien diabetes insipidus nefrogenik.

c. Efek Samping & Pertimbangan:

Efek samping meliputi hipokalemia, hiponatremia, hiperkalsemia, hiperurisemia (dapat memicu gout), dan gangguan toleransi glukosa. Efektivitasnya berkurang signifikan pada LFG < 30 mL/menit (Katzung & Trevor, 2021).

3. Diuretik Hemat Kalium

Golongan ini relatif lemah sebagai diuretik, tetapi sangat berharga untuk mencegah atau mengoreksi hipokalemia yang diinduksi oleh diuretik lain.

a. Mekanisme Kerja:

Mekanismenya terbagi dua:

1) **Antagonis Reseptor Aldosteron** (contoh: spironolakton, eplerenone): Menghambat kerja aldosteron di tubulus kolektivus kortikal, sehingga mengurangi reabsorpsi Na^+ dan sekresi K^+ .

2) **Penghambat Saluran Natrium Epitel (ENaC)** (contoh: amilorid, triamteren): Secara langsung menghambat saluran natrium di tubulus kolektivus, menghasilkan efek yang serupa (Katzung & Trevor, 2021).

b. Aplikasi Klinis:

1) **Koreksi/Pencegahan Hipokalemia:** Digunakan dalam kombinasi dengan diuretik loop atau tiazid.

2) **Gagal Jantung (HFrEF):** Spironolakton dan eplerenone telah terbukti mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien gagal jantung kelas NYHA II-IV, terlepas dari efek diuretiknya, melalui penghambatan remodeling jantung yang dimediasi aldosteron.

3) **Hipertensi:** Dapat digunakan sebagai terapi tambahan.

c. Efek Samping & Pertimbangan:

Efek samping utama adalah **hiperkalemia**, yang berpotensi fatal, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau yang mengonsumsi ACE inhibitor/ARB. Spironolakton dapat menyebabkan ginekomastia dan gangguan menstruasi karena afinitasnya terhadap reseptor androgen dan progesteron (Ellison & Felker, 2017).

4. Strategi Terapi Kombinasi

Pada kasus diuretik resistance, kombinasi dari berbagai kelas diuretik sering digunakan untuk mencapai efek sinergis. Strategi yang umum adalah **menambahkan diuretik tiazid** (misalnya, metolazon) pada regimen diuretik loop. Tiazid menghambat reabsorpsi natrium di tubulus distal, sehingga mencegah kompensasi yang sering terjadi setelah pemberian diuretik loop dan menghasilkan diuresis yang jauh lebih kuat. Pendekatan ini memerlukan pemantauan ketat terhadap keseimbangan elektrolit dan volume untuk menghindari dehidrasi dan gangguan elektrolit yang parah (Ellison & Felker, 2017).

Kesimpulan:

Pemilihan dan penggunaan diuretik harus individual, dimulai dengan dosis rendah dan kemudian dititrasi sesuai respons klinis (perubahan berat badan, gejala kongesti, output urin) dan parameter biokimia (natrium, kalium serum). Pemantauan yang cermat adalah kunci untuk memaksimalkan manfaat dan meminimalkan risiko.

I. Terapi Trombolitik

Terapi trombolitik, atau fibrinolitik, merupakan strategi reperfusi darurat untuk melarutkan trombus patologis yang menyumbat arteri vital, seperti pada infark miokard akut (STEMI) atau stroke iskemik akut. Keberhasilan terapi ini sangat bergantung pada waktu; semakin cepat diberikan setelah onset gejala, semakin besar peluang untuk menyelamatkan jaringan

yang iskemik dan meningkatkan luaran klinis pasien (O'Gara et al., 2013; Whalen, 2021).

1. Mekanisme Kerja

Agen trombolitik adalah enzim protease yang mengkatalisis konversi plasminogen menjadi plasmin. Plasmin merupakan enzim proteolitik yang memecah ikatan pada fibrin, komponen struktural utama dari bekuan darah. Dengan mendegradasi jaring fibrin, agen-agen ini menyebabkan lisis bekuan dan mengembalikan aliran darah (Katzung & Trevor, 2021).

2. Agen Trombolitik dan Karakteristiknya

a. Alteplase

Alteplase adalah recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) dengan afinitas yang relatif tinggi terhadap fibrin. Aktivasi plasminogen terjadi terutama pada permukaan bekuan fibrin, menghasilkan fibrinolisis yang lebih "terlokalisir". Alteplase memiliki waktu paruh pendek (4-8 menit) dan merupakan agen standar untuk stroke iskemik akut serta digunakan pada STEMI (O'Gara et al., 2013; Whalen, 2021).

b. Tenecteplase

Tenecteplase adalah modifikasi dari alteplase dengan waktu paruh lebih panjang (20-24 menit), resistensi lebih tinggi terhadap PAI-1, dan spesifisitas fibrin yang lebih besar. Karakteristik ini memungkinkan pemberian dalam single bolus intravena, menyederhanakan administrasi (O'Gara et al., 2013).

3. Indikasi dan Kontraindikasi

a. Indikasi Utama:

1) Infark Miokard Akut dengan Elevasi ST (STEMI):

Digunakan jika intervensi koroner perkutan primer (PPCI) tidak dapat dilakukan dalam waktu 120 menit sejak kontak medis pertama. "Time is muscle"; terapi harus dimulai secepat mungkin, idealnya dalam 12 jam sejak onset gejala (O'Gara et al., 2013).

2) **Stroke Iskemik Akut:** Alteplase adalah standar emas jika diberikan dalam jendela waktu 4,5 jam setelah onset gejala, setelah perdarahan intrakranial disingkirkan dengan pencitraan.

3) **Emboli Paru Masif:** yang menyebabkan ketidakstabilan hemodinamik.

b. Kontraindikasi:

Pemilihan pasien sangat penting karena risiko perdarahan. Kontraindikasi absolut meliputi perdarahan internal aktif, riwayat perdarahan intrakranial, kecurigaan diseksi aorta, dan hipertensi berat yang tidak terkontrol (Whalen, 2021; O'Gara et al., 2013).

4. Komplikasi dan Pertimbangan Klinis

a. Komplikasi Utama: Perdarahan

Risiko perdarahan adalah komplikasi yang paling ditakuti, dengan yang paling fatal adalah perdarahan intrakranial. Pemantauan ketat diperlukan selama dan setelah infus.

b. Komplikasi Lain:

1) **Reperfusion Arrhythmia:** Irama jantung abnormal yang muncul sebagai penanda suksesnya reperfusi.

2) **Reaksi Hipersensitivitas:** Khususnya dengan streptokinase (demam, ruam, syok anafilaksis).

3) **Hipotensi:** Dapat terjadi selama infus streptokinase.

Kesimpulan:

Terapi trombolitik adalah senjata vital dalam reperfusi darurat. Penggunaannya memerlukan penilaian yang cermat terhadap indikasi dan kontraindikasi untuk memitigasi risiko perdarahan yang mengancam jiwa.

DAFTAR PUSTAKA

- Ellison, D. H., & Felker, G. M. (2017). Diuretic Treatment in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 377(20), 1964–1975.
- Fihn, S. D., Gardin, J. M., Abrams, J., Berra, K., Blankenship, J. C., Dallas, A. P., ... & Williams, S. V. (2012). 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*, 126(25), e354–e471.
- Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., ... & Yeboah, J. (2018). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*, 139(25), e1082–e1143.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2021). *Basic & Clinical Pharmacology* (15th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kusumoto, F. M., Schoenfeld, M. H., Barrett, C., Edgerton, J. R., Ellenbogen, K. A., Gold, M. R., ... & Varosy, P. D. (2019). 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(7), e51–e156.
- Levine, G. N., Bates, E. R., Bittl, J. A., Brindis, R. G., Fihn, S. D., Fleisher, L. A., ... & Smith, S. C. (2016). 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(10), 1082–1115.
- O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Chung, M. K., de Lemos, J. A., ... & Zhao, D. X. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4), e78–e140.

- Whalen, K. (2021). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology* (8th ed.). Wolters Kluwer.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., ... & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA

BAB 9

OBAT-OBATAN UNTUK PENYAKIT ENDOKRIN

dr. M. Aron Pase, M.Ked(PD), Sp.PD., KEMD.

Pada bab ini saya akan membahas tentang peran farmakologi terhadap penyakit yang sering terjadi dalam bidang endokrin, yaitu penyakit tiroid, diabetes melitus (DM) dan dislipidemia.

A. Penyakit Tiroid

Gangguan tiroid paling umum terjadi dengan manifestasi hipotiroid dan hipertiroid. Keluhan utama hipotiroid kurang energi dengan gejala dan tanda klinis lesu, lamban bicara, mudah lupa, obstipasi, tidak tahan dingin, anoreksia (bisa diukur dengan indeks *Billewicz*). Dan pemeriksaan laboratorium pada hipotiroid dijumpai penurunan fT4 dan peningkatan TSH. Sedangkan keluhan hipertiroid adalah kebalikan dari hipotiroid. Keluhan utama palpitasi, nafsu makan menurun, mual muntah, berat badan menurun, gelisah dan tremor (dapat dinilai melalui indeks *Wayne*).

1. **Hipotiroid.** Prinsip pengobatan hipotiroid adalah a) dosis awal dengan dosis rendah, b) bertahap menaikkan dosis tiroksin (mulai *low dose go slow*). Tujuan pengobatan hipotiroid adalah meringankan keluhan dan gejala, menormalkan metabolisme, menormalkan TSH (bukan mensupresi), membuat T3 dan T4 normal dan menghindari komplikasi. Prinsip substitusi adalah mengganti kekurangan produksi hormon tiroid endogen pasien. Obat terbaik adalah levotiroksin (L-T4). Diminum

pagi hari dalam keadaan perut kosong dan tidak bersama dengan bahan lain yang mengganggu serapan dari usus. Dosis substitusi LT4 ialah 1,6 ug/BB atau 100-125 ug sehari. Jika kadar TSH 20 uU/ml butuh 50-75 ug satu kali sehari. Jika kadar TSH 44-75 uU/ml dibutuhkan 100-150 ug/hari.

2. **Hipertiroid.** Pengobatan tergantung etiologi tirotoksikosis, usia, komorbid, situasi klinis. Obat anti tiroid yang terpenting adalah karbimazol 5 mg atau tiamazol (MTZ) 10 mg dan propilturasil (PTU) 50 mg dan 100 mg. Kedua golongan ini menghambat proses organifikasi dan rekasi autoimun, tetapi PTU ada efek tambahan dengan menghambat konversi T4 menjadi T3 di perifer. Waktu paruh MTZ 4-6 jam dan PTU 1-2 jam. Dibanding MTZ, kadar PTU 10x lebih rendah dalam air susu. Aktivitas kedua obat dapat menghambat ekspresi HLA-DR di sel folikel sehingga imunologis membaik. Dosis dimulai dengan 30 mg MTZ dan 300 mg PTU sehari dalam dosis terbagi. Biasanya dalam 4-6 minggu tercapai eutiroidism. Kemudian dosis dititrasi sesuai respon klinis. Lama pengobatan 1-1,5 tahun kemudian dihentikan untuk melihat apakah terjadi remisi.

Tabel 9.1 Obat yang Digunakan dalam Pengobatan Hipertiroid

| Kelompok obat | Efeknya | Indikasi |
|-------------------------------|--|--|
| Obat anti tiroid | Menghambat sintesis hormon tiroid dan berefek immunosupresif | Pengobatan lini pertama penyakit graves' |
| Propilturasil | | |
| Metimazol | | |
| Karbimazol | | |
| Antagonis adrenergic β | | |
| B adrenergic antagonis | Mengurangi dampak hormon tiroid pada jaringan | Obat tambahan, sebagai obat Tunggal tiroiditis |
| Pronalolol | | |
| Metoprolol | | |
| Atenolol | | |
| Nadolol | | |

| Kelompok obat | Efeknya | Indikasi |
|--|---|------------------------|
| Bahan mengandung iodine | Menghambat keluarnya T4 dan T3 | Persiapan tiroidektomi |
| Kalium Iodida Solusio lugol Natrium Iodat Asam Iopanoat | Menghambat T4 dan T3 serta produksi T3 ekstradiol | |
| Obat lainnya | Menghambat reseptor Iodium, sintesis dan keluarnya hormon | Bukan indikasi rutin |
| Kalium perklorat Litium karbonat Glukokortikoid | Memperbaiki efek hormon di jaringan dan sifat imunologis | |

B. Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)

Hiperglikemia adalah suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal. Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (ADA, 2025)

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan diagnosis klinis: gejala klinis, pemeriksaan gula darah dan HbA1c (PERKENI 2021). Keluhan klinis DM ditegakkan adanya keluhan klasis DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dijelaskan penyebabnya dan atau keluhan lainnya yaitu lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Kriteria diagnosis DM ditegakkan jika dijumpai keluhan klinis ditambah salah satu dari pemeriksaan laboratorium (gula darah). (PEREKNI 2021) (tabel 9.2)

Tabel 9.2 Kriteria Diagnosis DM Berdasarkan Laboratorium

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.

Atau

Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT) . (B)

(PERKENI 2021)

Pengobatan Farmakologi Diabetes Melitus

Pengobatan farmakologi berprinsip pada mekanisme kerja obat pada kelainan organ multipatologi organ penyebab hiperglikemia, dikenal dengan *egregious eleven* (sebelas penyebab hiperglikemia), yaitu sel alfa pankreas, sel beta pankreas, sel lemak, otot, hepar, otak, kolon, usus halus, ginjal, lambung dan sistem imun.

Berdasarkan cara kerja obat penurun gula dibagi menjadi 7 golongan yaitu (a) pemicu sekresi insulin (sulfonilurea, glinid); (b) peningkat sensitivitas insulin (metformin, tiazolidindion/ TZD); (c) penghambat alfa glucosidase; (d) penghambat enzim dipeptidyl peptidase-4;(e) penghambur enzim sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2i); (f) agonis reseptor GLP-1 sediaan oral dan injeksi; (g) Insulin

Terapi farmakologis bersamaan diberikan dengan pengaturan makan dan aktivitas fisik. Profil obat antihiperglikemia yang tersedia di Indonesia, berdasarkan golongan obat, cara kerja utama, efek samping dan efikasinya menurunkan HbA1c. (Garber AJ 2013;ADA 2025) (tabel 9.3)

Tabel 9.3 Obat Anti Hiperglikemia yang Tersedia di Indonesia

| Golongan obat | Cara kerja utama | Efek samping | Sediaan |
|-------------------|--|---------------------------------|--------------------------------------|
| Sulfonilurea (SU) | Memicu sel beta pankreas untuk sekresi insulin | Hipoglikemia dan peningkatan BB | Glibenklamid, glipizide, glikuidone, |

| Golongan obat | Cara kerja utama | Efek samping | Sediaan |
|---|---|---|--|
| | | | glikaliazid, glimepirid |
| Biguanida | Mengurangi produksi glukosa hati (gluconeogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer hati Efek pleotropik: menurunkan pembentukan AGEs, menurunkan produksi ROS, memperbaiki disfungsi HDL, modulasi metabolisme energi miokard melalui aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) | Gastrointestinal mual dan muntah | Metformin |
| Tiazolidinedion (TZD) | Menurunkan resistensi insulin perifer | Retensi cairan | Pioglitazon dan rosiglitazon |
| Alfa glukosidase inhibitor | Menghambat secara kompetitif enzim glukosidase dari <i>brush border</i> usus halus | Kembung, flatulensi, diare dan nyeri perut | Akarbose |
| Penghambat enzim dipeptidyl peptidase-4 | Menghambat enzim DPP4, agar kadar incretin, GLP1 dan GIP lebih lama Memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respon insulin dan mengurangi sekresi glukagon | Meningkatkan risiko gagal jantung (saxagliptin) BB neutral | Vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin |

| Golongan obat | Cara kerja utama | Efek samping | Sediaan |
|-----------------------|---|-----------------------------------|--|
| Penghambat SGLT2 | Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin | Infeksi saluran kemih dan genital | Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin |
| Agonis reseptor GLP-1 | Merangsang sekresi insulin dan menghambat glucagon. Memperpanjang rasa kenyang | Mual dan muntah | Oral: simaglutide. Injeksi: semaglutide, liraglutide, dulaglutide |
| Insulin | Insulin eksogen | Hipoglikemia, peningkatan BB | Insulin basal (ultra long acting, long acting, intermediate acting), insulin rapid (rapid acting dan short acting), insulin campuran |

(ADA 2025)

C. Dislipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K total), kolesterol LDL (K-LDL) dan atau trigliserida (TG) serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL). Diagnosis ditegakkan dislipidemia berdasarkan hasil laboratorium. (Eckel RH 2014; PERKENI 2021) (tabel 9.4)

Tabel 9.4 Klasifikasi dan Kadar Profil Lipid

| Lipid Plasma | Klasifikasi | Kadar (mg/dl) |
|------------------------|---------------------------------------|---------------|
| Kolesterol total | Normal | < 200 |
| | Sedikit tinggi (<i>border line</i>) | 200-239 |
| | Tinggi | ≥ 240 |
| Kolesterol LDL (mg/dl) | Optimal | < 100 |
| | Mendekati normal | 100-129 |

| Lipid Plasma | Klasifikasi | Kadar (mg/dl) |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| | Sedikit tinggi (<i>borderline</i>) | 130-159 |
| | Tinggi | 160-189 |
| | Sangat tinggi | ≥ 190 |
| Kolesterol HDL (mg/dl) | Rendah | < 40 |
| | Tinggi | ≥ 60 |
| Trigliserida (mg/dl) | Normal | < 150 |
| | Sedikit tinggi (<i>borderline</i>) | 150-199 |
| | Tinggi | 200-499 |
| | Sangat tinggi | ≥ 500 |

(PERKENI 2021)

Siapa yang sebaiknya dilakukan penapisan dislipidemia?

Penapisan dislipidemia dilakukan pada semua pasien dengan manifestasi penyakit kardiovaskular atau semua pasien yang berisiko untuk penyakit tersebut. Beberapa keadaan yang dapat menjadi patokan untuk dilakukan penapisan yaitu:

1. Perokok aktif
2. Diabetes
3. Hipertensi
4. Riwayat keluarga dengan PJK dini
5. Riwayat keluarga dengan hiperlipidemia
6. Penyakit ginjal kronik
7. Penyakit inflamasi kronik
8. Lingkar pinggang > 90 cm untuk laki-laki atau lingkar pinggang > 80 cm untuk wanita
9. Disfungsi ereksi
10. Adanya aterosklerosis atau abdominal aneurisma
11. Manifestasi klinis dari hiperlipidemia
12. Obesitas
13. Laki-laki usia ≥ 40 tahun atau Wanita usia 50 tahun atau sudah menopause

Pemeriksaan Laboratorium untuk Dislipidemia

Pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan:

- a) Total kolesterol;
- b) Kolesterol HDL;
- c) Kolesterol LDL;
- d) Trigliserida

Pemeriksaan trigliserida membutuhkan puasa selama 12 jam. Perhitungan K-LDL yang menggunakan *Friedwald* formula membutuhkan data trigliserida, sehingga harus puasa 12 jam. Sedangkan pemeriksaan total kolesterol, K-HDL dapat dilakukan dalam keadaan tidak puasa. Adapun rumus *Friedwald* formula adalah:

$$\text{Kolesterol LDL (mg/dl)} = \text{Kolesterol total} - \text{Kolesterol HDL} - \text{Trigliserida}/5$$

Catatan: rumus ini tidak bisa digunakan pada keadaan: kadar TG lebih dari 400 mg/dl, dislipidemia *Frederickson type III* dan adanya *fenotipe Ap0 E2/2*

Pengobatan Dislipidemia (Panduan Dislipidemia, PERKENI 2021)

Dalam pengobatan dislipidemia diperlukan strategi yang komprehensif untuk mengendalikan kadar lipid dan faktor metabolik lainnya seperti darah tinggi, diabetes dan obesitas. Dan perlu dikendalikan faktor risiko lainnya seperti merokok.

Pencegahan primer ditujukan untuk mencegah timbulnya komplikasi penyakit-penyakit kardiovaskular pada pasien dislipidemia seperti PJK, stroke dan penyakit aterosklerosis vaskular lainnya. Dan pencegahan sekunder ditujukan untuk mencegah komplikasi kardiovaskular lanjutan pada semua pasien yang telah menderita penyakit aterosklerosis dan kardiovaskular sebelumnya.

Pengobatan pasien dislipidemia terdiri dari terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis meliputi perubahan gaya hidup, termasuk aktivitas fisik, terapi nutrisi medis, penurunan berat badan dan berhenti merokok. Sedangkan terapi farmakologis dengan memberikan obat anti lipid.

Terapi Farmakologis (Panduan Dislipidemia di Indonesia tahun PERKENI 2021)

Pilihan obat farmakologis untuk penurun lipid dirangkum pada tabel 9.5.

Tabel 9.5 Golongan Obat Penurun Lipid

| Golongan obat | Efek terhadap lipid | Efek samping | Kontraindikasi |
|------------------------------|--|--|--|
| Statin | Menurunkan LDL 18-55% Menaikkan HDL 5-15% Menurunkan TG 7-30% | Miopati, peningkatan enzim hati | Absolut: penyakit hati akut atau kronis Relatif: penggunaan Bersama obat tertentu |
| Bile acid sequestrant | Menurunkan LDL 15-30% Menaikkan HDL 3-5% TG tidak berubah | Gangguan pencernaan, flatulen, konstipasi | Absolut: TG > 400 mg/dl Relative: TG < 200 mg/dl |
| Asam nikotinat | Menurunkan LDL 5-25% Menaikkan HDL 15-35% Menurunkan TG 20-50% | Flushing, gout, hiperglikemia, hiperurikemia, gangguan pencernaan, hepatotoksistas | Absolut: penyakit liver kronik, penyakit gout yang berat Relatif: diabetes, hiperurikemia, ulkus peptikum |
| Fibrat | Menurunkan LDL 5-20% Menaikkan HDL 10-20% Menurunkan TG 20-50% | Dospepsia, batu empedu. Miopati | Absolut: penyakit ginjal dan hati berat |
| Ezetemibe | Menurunkan LDL 10-18% Menurunkan Apo B 11-16% | Umumnya dapat ditoleransi oleh pasien | Penyakit hati berat |

| Golongan obat | Efek terhadap lipid | Efek samping | Kontraindikasi |
|---------------------------|--|--|----------------|
| Inhibitor PCSK9 | Menurunkan LDL 48-71% Menurunkan Apo B 42-55% | Faringitis, influenza, ISK, diare, bronchitis, milagia | |
| Asam lemak omega-3 | Menurunkan Total kolesterol 7-10% Menurunkan Apo B 4% Menurunkan TG 27-45% | | |

(PERKENI 2021)

Pengelolaan Dislipidemia Terintegrasi pada Diabetes Melitus:

(Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia, PERKENI 2021)

Berikut beberapa gambaran klinis dan rekomendasi untuk pengelolaan dislipidemia pada pasien DMT2, sebagai berikut:

1. Dislipidemia meningkatkan risiko timbulnya penyakit kardiovaskuler pada pasien DMT2
2. Pemeriksaan lipid profil perlu dilakukan pada saat diagnosis DM ditegakkan. Pada pasien dewasa Pemeriksaan lipid profil sedikitnya dilakukan setahun sekali. Jika hasil profil lipid dalam batas normal, maka Pemeriksaan lipid profil dapat dilakukan 2 tahun sekali
3. Gambaran dislipidemia yang sering didapatkan pada pasien DM Adalah peningkatan kadar TG, penurunan kadar kolesterol HDL dan kolesterol LDL normal atau meningkat
4. Terapi non farmakologis berfokus pada penurunan berat badan, menerapkan pola makan Mediterania atau pendekatan pola makan untuk menghentikan hipertensi, mengurangi asupan lemak jenuh dan lemak trans, meningkatkan asam lemak omega-3, serat dan tumbuhan stanol/sterol

tumbuhan dan meningkatkan aktivitas fisik, bertujuan untuk memperbaiki profil lipid dan mengurangi risiko terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerotik pada pasien DM

5. Terap farmakologis perlu dilakukan sedini mungkin dengan menggunakan statin
6. Pencegahan primer kejadian kardiovaskular menggunakan terapi statin intensitas sedang (*moderate intensity*)
7. Pencegahan primer kejadian kardiovaskular pada pasien disertai factor risiko kardiovaskular multiple menggunakan terapi statin intensitas tinggi (*high intensity*)
8. Pencegahan sekunder kejadian kardiovaskular menggunakan terapi stain intensitas tinggi (*high intensity*)
9. Pada pasien DM dengan kadar TG yang tinggi ($TG \geq 150$ mg/dl) dan atau kolesterol HDL rendah (< 40 mg/dl untu pria, < 50 mg/dl untuk Wanita) harus dilakukan intensifikasi terapi gaya hidup dan mengoptimalkan control glikemik
10. Rekomendasi pemberian statin. (tabel 9.6)

Tabel 9.6 Rekomendasi Pemberian Statin

| Usia | PJK | Rekomendasi intensitas terapi statin dan terapi kombinasi |
|-----------------|-------|--|
| <40 tahun | Tidak | Tidak |
| | Ya | HIGH |
| | | ▪ Jika kolesterol LDL ≥ 70 mg/dl dengan dosis statin maksimal, pertimbangkan untuk menambahkan Ezetemibe atau inhibitor PCSK9 |
| ≥ 40 tahun | Tidak | MODERATE |
| | Ya | HIGH |
| | | ▪ Jika kolesterol LDL ≥ 70 mg/dl dengan dosis statin maksimal, pertimbangkan untuk menambahkan Ezetemibe atau inhibitor PCSK9 |

Keterangan :Terapi kombinasi statin dengan obat pengendali lemak yang lain mungkin diperlukan untuk mencapai target terapi, dengan memperhatikan peningkatan risiko timbulnya efek samping.

(PERKENI 2021)

Sasaran terapi dari target yang direkomendasikan adalah: (PERKENI 2021)

- a. Pada pasien DM, target utamanya adalah penurunan K-LDL

- b. Target K-LDL < 100 mg/dl pada pasien diabetes tanpa disertai penyakit kardiovaskular (kelompok risiko tinggi)
- c. Target K-LDL < 70 mg/dl pada pasien diabetes tanpa risiko kardiovaskular *multiple* (kelompok risiko sangat tinggi)
- d. Target K-LDL < 55 mg/dl pada pasien diabetes yang disertai dengan penyakit kardiovaskular *multiple* (kelompok risiko ekstrim)
- e. Bila K-LDL tetap ≥ 70 mg/dl meskipun sudah mendapat terapi statin dosis optimal yang dapat ditoleransi, pertimbangkan terapi tambahan dengan ezetimibe
- f. Bila kadar TG mencapai ≥ 500 mg/dl perlu segera diturunkan dengan terpai fibrat untuk mencegah pankreatitis
- g. Pada wanita hamil penggunaan statin adalah kontra indikasi

Penutup

Pasien DM akan terus meningkat sepanjang tahun dengan berbagai komplikasi yang menyertainya, baik makrovaskuler dan mikrovaskular. Salah satu komplikasi tersering Adalah dislipidemia. Dislipidemia menjadi risiko penting untuk terjadi proses aterosklerosis yang akan berujung tingginya angka kematian bagi penderita DMT2.

Penapisan dislipidemia dan pengelolaan yang komprehensif akan sangat menentukan prognosis dari perjalanan pasien DM.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association (2025) 'Standards of care in diabetes', *Diabetes Care*, 48(Suppl 1), pp. 1–358.
- Bucala, R., Makita, Z., Koschinsky, T., et al. (1993) 'Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(14), pp. 6434–6438. doi:10.1073/pnas.90.14.6434.
- Dal Canto, E., Ceriello, A., Ryden, L., Ferrini, M., Hansen, T.B., Schnell, O., Standl, E. and Beulens, J.W. (2019) 'Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications', *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(2_suppl), pp. 25–32.
- Eckel, R.H. and Cornier, M.A. (2014) 'Update on NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors', *BMC Medicine*, 12, p. 115.
- Garber, A.J., Abrahansom, M.J., Barzilay, J.I., et al. (2013) 'AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013', *Endocrine Practice*, 19, pp. 327–336.
- Gregg, E.W., et al. (2014) 'Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010', *New England Journal of Medicine*, 370, pp. 1514–1523.
- Jacobson, A.T., Ito, K.M., Maki, C.K., et al. (2015) 'National Lipid Association (NLA) recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 (full report)', *Journal of Clinical Lipidology*, 9, pp. 129–169.
- Jellinger, S.P., Handelsman, Y., Rosenblit, D.P., Bloomgarden, T.Z., et al. (2017) 'American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease', *Endocrine Practice*, 23(2), pp. 1–67.

- Kopin, L. and Lowenstein, J.C. (2017) 'In the clinic. Dyslipidemia', *Annals of Internal Medicine*, ITC 8-1-ITC 8-15.
- Lin, C.F., Chang, Y.H., Chien, S.C. and Lin, Y.H. (2018) 'Epidemiology of dyslipidemia in Asia Pacific region', *International Geriatrics*, 12, pp. 2-6.
- Little, R.R. and Roberts, W.L. (2009) 'A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement', *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3, pp. 446-451.
- Moghissi, E., Korytkowski, M. and DiNardo, M. (2009) 'American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control', *Diabetes Care*, 32, pp. 1119-1131.
- Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) (2021) *Panduan dislipidemia di Indonesia tahun 2021*. Jakarta: PERKENI.
- Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) (2021) *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia tahun 2021*. Jakarta: PERKENI.
- Segondo, S. (2005) 'Atherogenic dyslipidemia and metabolic syndrome', *Acta Medica Indonesiana*, 37(3), pp. 177-183.

BAB 10

OBAT-OBATAN UNTUK PENYAKIT PERNAPASAN

apt. Alfa Frista Arta, M.Farm. Klin.

A. Pendahuluan

Penyakit pada sistem pernapasan merupakan salah satu isu kesehatan yang signifikan dan berdampak pada jutaan orang di seluruh dunia setiap tahunnya. Kondisi ini memengaruhi berbagai bagian dari sistem pernapasan, mulai dari saluran napas bagian atas seperti hidung, faring, dan laring, hingga saluran napas bawah seperti trakea dan bronkus, serta jaringan paru-paru (WHO, 2023).

Gangguan pada sistem pernapasan dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti infeksi, alergi, polusi udara, merokok, serta kondisi kronis seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Penyakit-penyakit ini tidak hanya mengganggu kualitas hidup penderitanya, tetapi juga dapat menyebabkan komplikasi serius hingga kematian jika tidak ditangani dengan tepat (WHO, 2023).

Penanganan penyakit pernapasan sangat ditentukan oleh faktor penyebab, tingkat keparahan, serta kondisi klinis masing-masing pasien. Penggunaan obat-obatan merupakan salah satu aspek penting dalam terapi gangguan pernapasan. Obat-obatan ini bekerja melalui berbagai cara, seperti melebarkan saluran napas yang mengalami penyempitan, mengurangi peradangan, melarutkan lendir, hingga melawan infeksi. Beberapa jenis obat yang sering digunakan meliputi bronkodilator (seperti SABA dan LABA), kortikosteroid inhalasi (ICS), antibiotik,

antihistamin, dan mukolitik, serta antibiotik pada kasus infeksi bakteri (GINA, 2024).

Pemilihan obat disesuaikan dengan diagnosis, tingkat keparahan kondisi, serta respons pasien terhadap pengobatan. Pada pasien asma atau PPOK yang belum terkontrol dengan obat tunggal, kombinasi antara ICS dan LABA sering diterapkan. Selain itu, kemajuan dalam bentuk sediaan seperti inhaler, nebulizer, dan sirup memudahkan penyesuaian terapi sesuai kebutuhan pasien (GOLD, 2024).

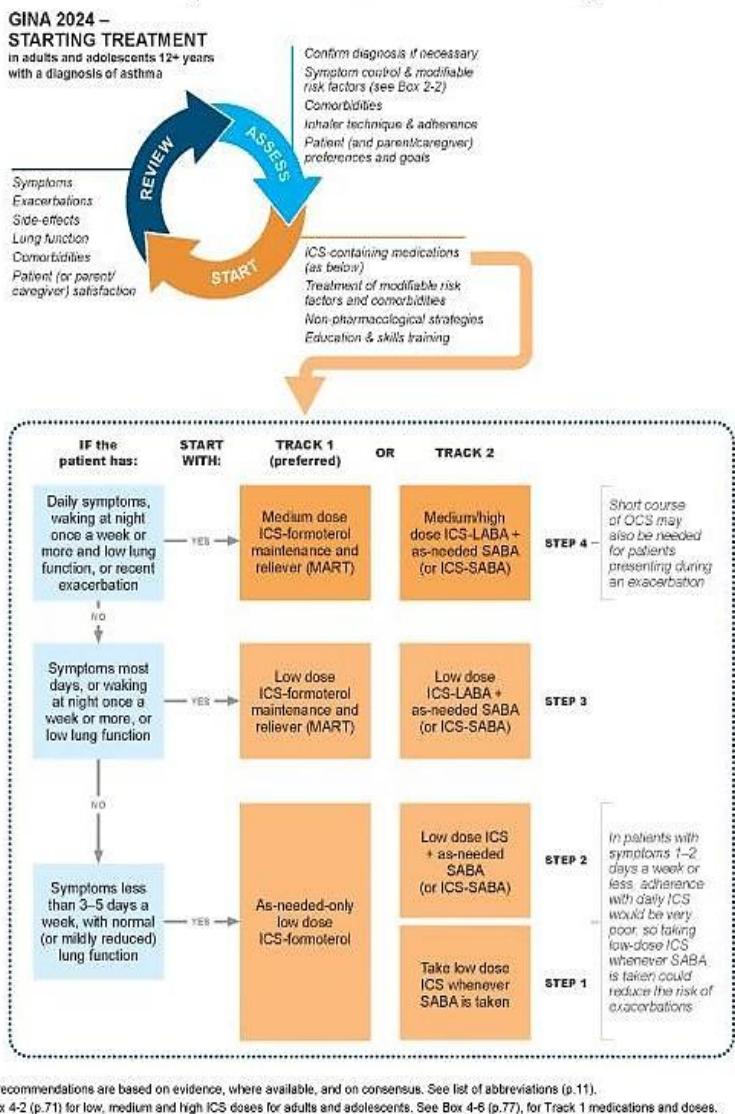
Seiring dengan kemajuan penelitian di bidang farmakologi pernapasan, diharapkan pengobatan penyakit ini menjadi lebih tepat sasaran dan efektif, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien secara nyata (Guyton et al., 2016). Oleh karena itu, pemahaman tentang klasifikasi obat, mekanisme kerja, serta indikasi dan kontraindikasi penggunaannya sangat penting, terutama bagi tenaga medis dan mahasiswa kesehatan.

B. Penyakit yang Berhubungan dengan Sistem Pernapasan

1. Asma

Asma adalah penyakit yang bersifat heterogen dan ditandai oleh peradangan kronis pada saluran pernapasan. Gejala yang umum muncul meliputi sesak napas, mengi, batuk, dan rasa tertekan di dada (*chest tightness*), yang intensitas dan frekuensinya dapat berubah-ubah. Berbagai faktor dapat memicu atau memperburuk asma, seperti alergen dari lingkungan rumah atau tempat kerja, infeksi virus, paparan asap rokok, stres, aktivitas fisik, dan beberapa jenis obat. Asma dibagi menjadi dua tipe, yaitu asma kronis dan asma akut (Gohal, 2024). Asma kronis biasanya dialami oleh pasien dengan riwayat asma yang sedang dalam perawatan rutin dan tidak sedang mengalami serangan. Sedangkan asma akut merupakan kondisi memburuk secara tiba-tiba atau bertahap, yang dapat menurunkan fungsi paru-paru dan kondisi pasien, dan bisa menjadi serangan asma pertama kali, eksaserbasi, atau *flare-up*. Peran apoteker dalam

pengelolaan asma meliputi deteksi, pencegahan, dan penanganan masalah terkait penggunaan obat selama proses perawatan (Aldhalmi et al., 2022).

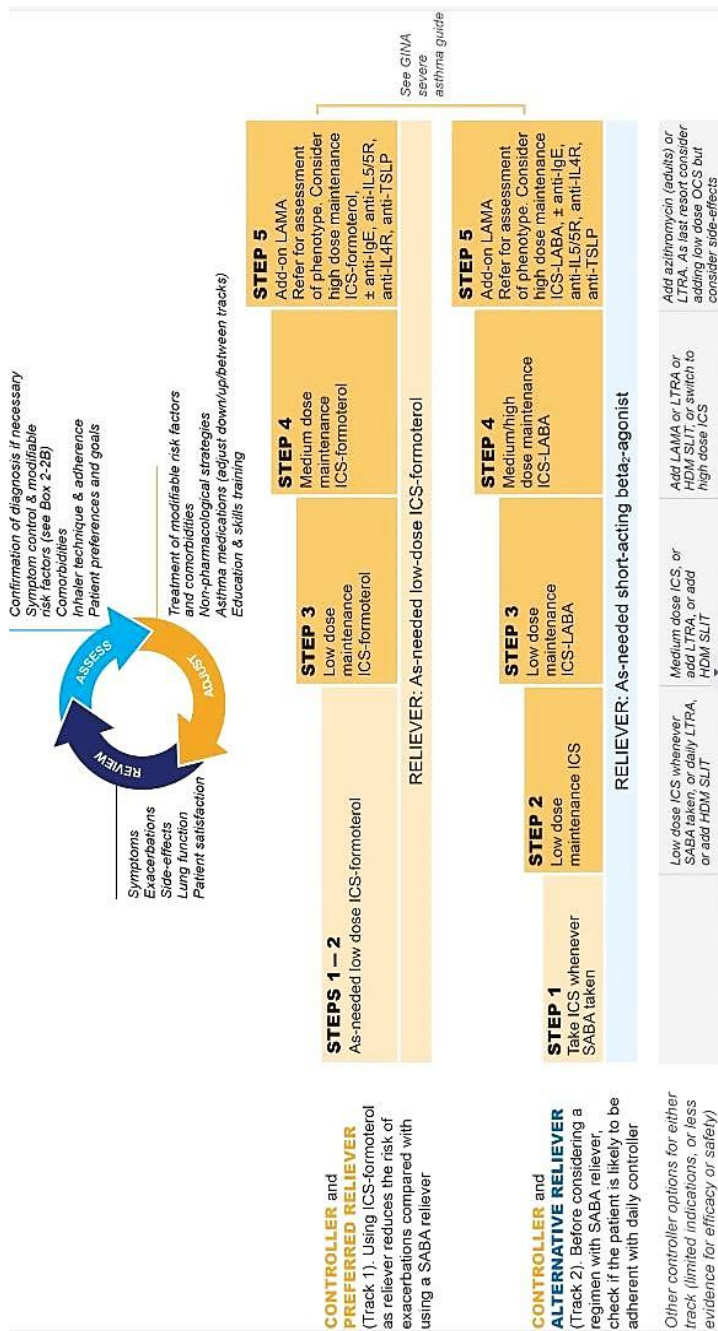


Gambar 10.1 Tatalaksana Terapi Asma
(GINA, 2024)

Tujuan pengelolaan asma menurut GINA adalah mendapatkan kontrol gejala jangka panjang, mencegah eksaserbasi (*flare up*), menghindari kerusakan paru-paru permanen, meminimalkan efek samping obat, dan mencapai remisi bila mungkin. Diagnosis sebaiknya berdasarkan kombinasi dari **riwayat klinis** (gejala-simpom spesifik, variabilitas, pemicu), dan **pemeriksaan fungsi pernapasan** seperti spirometri atau jika spirometri tidak tersedia, *peak expiratory flow* (PEF) dengan pengukuran reversibilitas (GINA, 2024).

GINA 2024 memperkenalkan beberapa perubahan penting dalam strategi terapi, terutama dalam penggunaan obat-obatan inhalasi dan pendekatan “tracks”. Dua jalur terapi (*tracks*) :

- a. **Track 1** (*preferred*): menggunakan ICS-formoterol sebagai *anti-inflammatory reliever* (AIR). Pernyataan ini berarti pasien menggunakan ICS-formoterol baik sebagai penyelamat (“*as needed*”) di langkah awal, dan juga sebagai bagian dari regimen *maintenance plus reliever* (MART) jika gejalanya lebih sering / berat.
- b. **Track 2** (*alternatif*): menggunakan ICS rutin sebagai kontroller + SABA sebagai *reliever* bila diperlukan. Ini tradisional, tetapi GINA menekankan bahwa SABA saja tanpa ICS tidak aman karena risiko eksaserbasi dan kematian.



Gambar 10.2 Tatalaksana Obat Asma
(GINA, 2024)

Berikut adalah beberapa contoh golongan obat asma :

a. SABA (*Short-Acting Beta Agonist*)

Merupakan kelompok obat bronkodilator yang memiliki efek kerja cepat namun bertahan dalam waktu singkat. Obat ini digunakan untuk mengatasi gejala akut asma, seperti napas pendek, batuk, bunyi mengi, dan rasa sesak di dada. Contoh obat yang termasuk SABA antara lain **salbutamol (albuterol)** dan **terbutaline**. Mekanisme kerjanya adalah dengan merangsang reseptor β_2 -adrenergik pada otot polos saluran napas, sehingga menyebabkan otot tersebut rileks dan saluran udara melebar dengan cepat (bronkodilatasi) (FitzGerald et al., 2017).

b. LABA (*Long-Acting Beta Agonist*)

Obat yang menstimulasi reseptor β_2 dengan durasi kerja yang panjang, sekitar 12 jam atau lebih. Obat ini berperan dalam memperlebar saluran pernapasan dan mempertahankan saluran tersebut tetap terbuka lebih lama dibandingkan SABA. Contoh LABA yang umum digunakan adalah **salmeterol** dan **formoterol**. Meskipun LABA tidak memiliki efek antiinflamasi, fungsinya utama adalah memperbaiki aliran udara dengan meningkatkan nilai FEV₁ dan mengurangi penyempitan saluran napas. Selain itu, LABA membantu menjaga kontrol gejala asma atau PPOK serta mengurangi frekuensi penggunaan obat penyelamat (Chowdhury et al., 2010).

c. ICS (*Inhaled Corticosteroids*)

Obat utama yang berfungsi sebagai antiinflamasi untuk mengelola asma kronis. Obat ini diberikan dengan cara dihirup sehingga langsung bekerja pada saluran pernapasan, menghasilkan efek lokal yang lebih besar dan meminimalkan efek samping sistemik dibandingkan kortikosteroid yang diberikan secara oral atau intravena. ICS membantu mengurangi peradangan pada saluran napas, menekan reaksi sistem imun, serta mencegah perubahan struktural pada saluran napas yang

disebabkan oleh peradangan jangka panjang (Reddel, 2019).

ICS bekerja dengan menghambat berbagai mediator peradangan seperti sitokin, leukotrien, dan prostaglandin, serta mengurangi jumlah sel inflamasi seperti eosinofil dan limfosit T yang menyerang dinding bronkus. Obat ini juga menekan ekspresi gen yang memicu peradangan sekaligus meningkatkan ekspresi gen yang bersifat anti-inflamasi pada sel-sel saluran napas. Akibatnya, terjadi penurunan pembengkakan (edema), produksi lendir berlebih, dan kepekaan berlebih pada bronkus, sehingga aliran udara menjadi lebih baik dan gejala penyakit berkurang (Wen et al., 2013)..

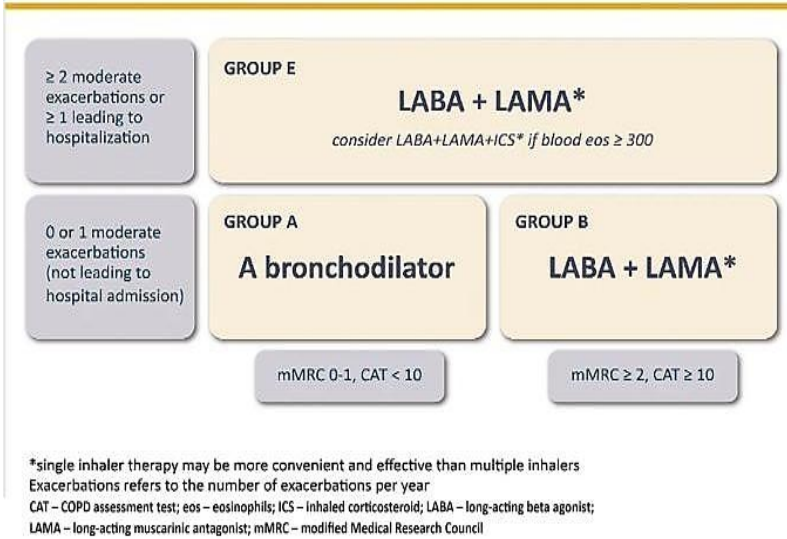
d. Kombinasi ICS + LABA

Terapi kombinasi ICS (Kortikosteroid Inhalasi) dan LABA (Agonis Beta2 dengan Durasi Kerja Panjang) merupakan pengobatan inhalasi yang memadukan sifat antiinflamasi dari ICS dengan kemampuan bronkodilator jangka panjang yang dimiliki LABA. Terapi ini terutama digunakan untuk mengendalikan asma sedang hingga berat yang tidak dapat dikontrol secara memadai hanya dengan penggunaan ICS saja (Kemenkes RI, 2021). ICS berfungsi untuk mengurangi peradangan pada saluran pernapasan sehingga membantu mengendalikan asma secara mendasar. Sementara itu, LABA memberikan efek bronkodilatasi yang berlangsung lama, yang membantu mencegah serangan bronkospasme dan gejala, khususnya pada malam hari dan saat beraktivitas. Kombinasi kedua obat ini bekerja secara sinergis untuk meningkatkan fungsi paru, menurunkan frekuensi kekambuhan, serta memperbaiki kualitas hidup pasien (Wen et al., 2013).

2. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)

- a. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) merupakan kondisi yang ditandai oleh adanya hambatan aliran udara yang bisa bersifat reversibel atau hanya sebagian reversibel. Hambatan ini biasanya bersifat progresif dan

berhubungan dengan respon inflamasi yang tidak normal pada paru-paru akibat paparan gas atau zat berbahaya (GOLD, 2024). PPOK ditandai dengan batuk kronis disertai dahak dan sesak napas, serta napas berbunyi yang disebabkan oleh meningkatnya resistensi pada saluran napas, dan bukan akibat penyakit lain seperti tuberkulosis, pneumonia, penyakit kolagen, gangguan jantung atau ginjal, maupun gangguan psikis. Faktor-faktor yang dapat memicu PPOK meliputi kebiasaan merokok, polusi udara, riwayat infeksi saluran pernapasan, faktor genetik seperti defisiensi alfa-1 antitrypsin, kelahiran prematur, pneumonia, tuberkulosis, obstruksi bronkus oleh benda asing atau tumor, atelektasis, kelainan bawaan, serta paparan debu, asam, dan bahan kimia di lingkungan kerja (Kemenkes RI, 2021). Tujuan utama pengobatan PPOK adalah meningkatkan kualitas hidup pasien, memperlambat perkembangan penyakit, serta mengatasi hambatan saluran napas untuk menghilangkan kekurangan oksigen (hipoksia) (GOLD, 2023).



Gambar 10.3 Tatalaksana Pengobatan PPOK
(GOLD, 2023)

GOLD telah mulai memberikan panduan penatalaksanaan awal PPOK dengan mengelompokkan pasien berdasarkan tingkat sesak napas yang diukur menggunakan *Modified Medical Research Council* (mMRC) dan *COPD Assessment Test* (CAT). Klasifikasi tersebut meliputi:

- 1) **Kelompok A:** mMRC 0–1 atau CAT < 10 dengan frekuensi eksaserbasi yang rendah,
- 2) **Kelompok B:** mMRC ≥ 2 atau CAT ≥ 10 dengan eksaserbasi yang juga rendah,
- 3) **Kelompok C:** mMRC 0–1 atau CAT < 10, namun dengan eksaserbasi yang lebih sering,
- 4) **Kelompok D:** mMRC ≥ 2 atau CAT ≥ 10 dan frekuensi eksaserbasi tinggi.

Dalam praktik klinis, pasien yang tergolong dalam Kelompok C jumlahnya sangat sedikit, karena peningkatan risiko eksaserbasi umumnya disertai dengan

nilai mMRC dan/atau CAT yang juga tinggi. Oleh karena itu, laporan GOLD 2023 melakukan penyederhanaan dengan menggabungkan Kelompok C dan D menjadi satu kelompok baru, yaitu **Kelompok E**, dalam model pengobatan farmakologis awal yang diperbarui.

Sesuai gambar, pengobatan awal untuk pasien di Grup A adalah bronkodilator jangka pendek atau jangka panjang, sedangkan pasien di Grup B harus menerima kombinasi LABA/LAMA, sebaiknya melalui terapi inhaler tunggal. Laporan saat ini juga merekomendasikan agar pasien di Grup E awalnya menggunakan kombinasi LABA/LAMA, dengan pertimbangan terapi tiga kali lipat jika EOS $\geq 300/\mu$.

| GOLD group | 2022 | 2023 |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|
| A | A bronchodilator | A bronchodilator |
| B | LABA or LAMA | LABA + LAMA |
| C | LAMA | – |
| D | LAMA | – |
| D (with severe symptoms) ^a | LABA + LAMA | – |
| D (with EOS $\geq 300/\mu\text{L}$) | LABA + ICS | – |
| E | – | LABA + LAMA |
| E (with EOS $\geq 300/\mu\text{L}$) | – | LABA + LAMA + ICS |

Groups C and D in the 2022 GOLD Report were combined into Group E in the 2023 GOLD Report

^aFor example, COPD Assessment Test (CAT) score > 20

Gambar 10.4 Perbandingan Rekomendasi GOLD

Berikut adalah beberapa contoh golongan obat PPOK:

a. Bronkodilator

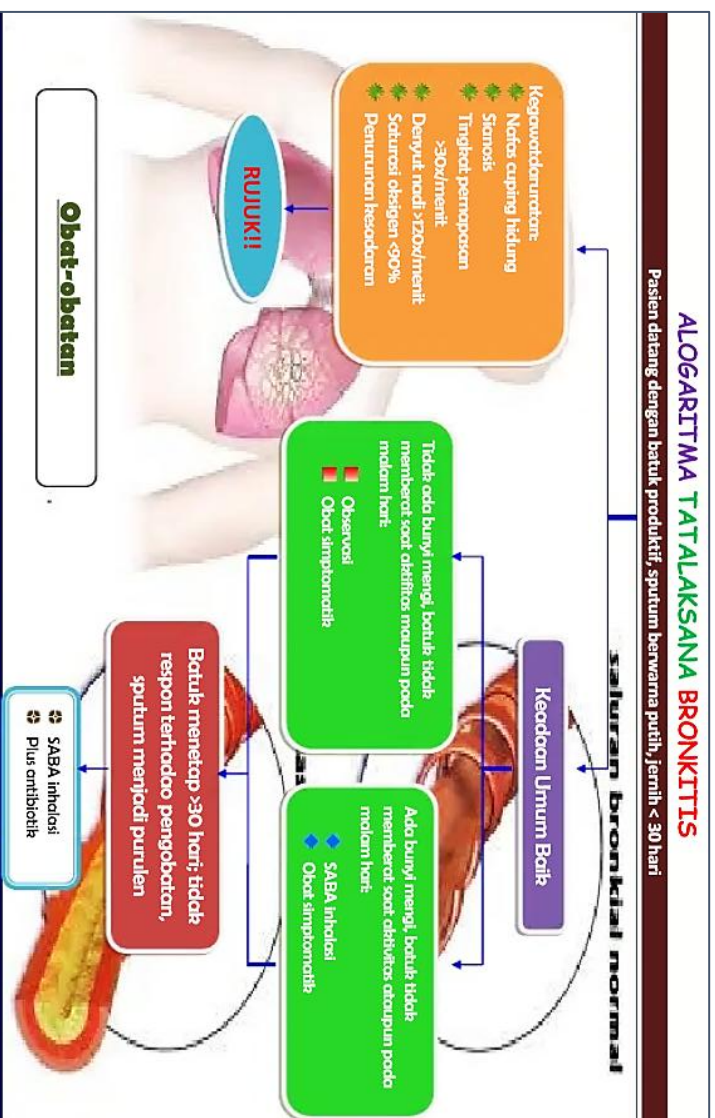
Obat yang meliputi agonis β -adrenergik (seperti metaproterenol dan isoproterenol) serta metilksantin (seperti teofilin dan aminofilin), yang bekerja dengan cara berbeda untuk melebarkan saluran bronkus. Bronkodilator dapat diberikan melalui berbagai cara, termasuk oral, subkutan, intravena, rektal, atau inhalasi. Untuk inhalasi, obat ini bisa disalurkan menggunakan aerosol bertekanan, nebulizer balon genggam, nebulizer dengan pompa dorong, inhaler dosis terukur, atau IPPB (*intermittent positive pressure breathing*) (Dipiro, 2014).

b. LAMA (*Long-Acting Muscarinic Antagonists*)

Obat yang bekerja dengan menghambat reseptor muskarinik terutama reseptor M3 di saluran pernapasan. Obat ini biasanya digunakan satu kali sehari dan berfungsi untuk mencegah penyempitan bronkus (bronkokonstriksi) akibat aktivasi sistem saraf parasimpatis, serta dapat menurunkan produksi lendir dan respons saluran napas lainnya. Karena mekanisme kerjanya tidak melibatkan jalur adrenergik, LAMA bekerja melalui mekanisme yang berbeda dari LABA. Oleh karena itu, kombinasi LAMA dengan ICS, atau dengan terapi gabungan LABA/ICS, dapat memberikan efek sinergis, khususnya pada pasien yang tidak menunjukkan perbaikan optimal dengan terapi konvensional (Sobieraj et al., 2018).

3. Bronkitis

Bronkitis adalah peradangan pada bronkus (saluran udara besar dari trakea menuju paru-paru) yang dapat bersifat **akut** atau **kronis**. **Bronkitis akut** merupakan peradangan yang terjadi pada bronkus (saluran napas besar) yang timbul secara mendadak, umumnya disebabkan oleh infeksi virus (Kemenkes RI, 2022). Gejala utamanya adalah batuk, yang terkadang disertai dengan produksi dahak (sputum), dan biasanya berlangsung selama beberapa minggu. Sementara itu, **bronkitis kronis** didefinisikan secara klinis sebagai batuk berdahak yang berlangsung hampir setiap hari selama paling tidak 3 bulan dalam setahun, dan terjadi minimal selama dua tahun berturut-turut, tanpa adanya penyebab lain yang jelas. Kondisi ini sering kali merupakan bagian dari spektrum **Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)**, terutama jika disertai dengan hambatan aliran udara yang menetap (McCance et al., 2019).



Gambar 10.5 Tatalaksanaan Penyakit Bronkitis
(PDP, 2021)

C. Daftar Obat-obatan Penyakit Pernapasan

Penyakit pernapasan seperti asam, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan bronkitis merupakan kondisi medis yang memerlukan penanganan farmakologis yang tepat untuk mengurangi gejala, mencegah komplikasi, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Secara umum, obat-obatan yang digunakan untuk penyakit pernapasan dapat dikategorikan ke dalam beberapa golongan:

Tabel 10.1 Daftar Obat Asma dan PPOK yang Ada di Indonesia

| Golongan Obat | Namaa Dagang/ Generik | Bentuk | Dosis Umum |
|-------------------------------------|--|----------------------|--|
| Short- Acting Beta- Agonists (SABA) | Salbutamol (Ventolin) inhaler 100 mcg/puff | Inhaler metered dose | Dewasa & anak : 1-2 puff; 100 mcg/puff, saat serangan asma akut; bisa diulang tiap beberapa menit sesuai respons. |
| | Salbutamol tablet/ generik (2-4 mg) | Tablet oral | Dewasa: 2- 4 mg 3- 4 kali per hari. Anak- anak tergantung usia: misalnya usia 2- 6 tahun: 1- 2 mg 3- 4 kali/hari. |
| | Salbutamol sirup (2mg/5mL) | Sirup Oral | Dewasa: 1- 2 sendok takar 3- 4 kali sehari; anak tergantung usia (misalnya 6- 12 tahun dll. |
| | Levalbuterol (Xopenex) | Inhaler, | Inhaler 2 puff 4-6 jam; 45 mcg/puff. |
| | | nebulizer | Nebulizer: 0,63-1.25 mg tiap 6-8 jam. |
| | Fenoterol (Berotec) | Inhaler, | Inhaler: 1-2 puff; 100 mcg. |
| | | nebulizer | Nebulizer: 0,5-1 mg diencerkan, tiap 6-8 jam. |

| Golongan Obat | Namaa Dagang/ Generik | Bentuk | Dosis Umum |
|---------------|---|----------------------------------|---|
| | Terbutaline (Bricanyl) | Tablet, injeksi | Tablet :2,5-5 mg SC: 0,25 mg setiap 4-6 jam |
| | Salmeterol (serevent) | Inhaler (diskus) | 50 mcg dua kali sehari. |
| | Formoterol (Foradil, Oxil) | Inhaler | 12 mcg dua kali sehari |
| | | Inhaler | 75 mcg sekali sehari |
| | Olodaterol (Striverdi Respimat) | Inhaler | 5 mcg sekali sehari |
| | Fluticasone propionat/ Salmeterol (Diskus) 50/250 mcg | Inhaler kombinasi ICS/LABA | 1 inhalasi oral dua kali sehari. Dosis maksimum: Fluticasone 500 mcg- salmeterol 50 mcg secara oral dua kali sehari |
| | Formoterol + Budesonide | Inhaler kombinasi 160/4,5 mcg | Dosis harian maksimum 640/18 mcg (diberikan sebagai dua inhalasi |

Tabel 10.2 Daftar Obat Bronkitis yang Ada di Indonesia

| Obat | Dosis | Keterangan |
|------------------------|---|---|
| Antitusif | | |
| Dekstromethorfan (DMP) | Dewasa 15-30 mg (PO) Anak 6-12 thn: 5-15 mg (PO) Anak 2-6 thn: 2,5-7,5 mg (PO) Frekuensi 3-4 kali sehari | Diberikan selama 5 hari. Tidak diberikan pada penyandang asma, PPOK. |
| | Anak 6-12 thn: 5-10 mg (PO) | |

| Obat | Dosis | Keterangan |
|----------------------------------|---|--|
| Codein | Dewasa 10-20 mg (PO) O) Anak 2-6 thn: 2,5- 5 mg (PO) Frekuensi 3-4 kali sehari | Diberikan selama 5 hari. Tidak diberikan pada penyandang asma, PPOK. |
| Expektorant dan Mukolitik | | |
| Guaifenesin/GG | Dewasa 200-400 mg (PO) Anak 6-12 thn: 100-200 mg (PO) Anak 2-6 thn: 50-100mg (PO) Frekuensi 3-4 kali sehari | Diberikan selama 5 hari. |
| Bromhexin | Dewasa 8 mg (PO) Anak 6-12 thn: 4 mg (PO) Frekuensi 3 kali sehari Anak 2-6 thn: 4 mg (PO) Frekuensi 2 kali sehari | Diberikan selama 5 hari. |
| Ambroxol | Dewasa 30 mg (PO) Anak 6-12 thn: 15 mg (PO) Anak 2-6 thn: 15 mg (PO) Frekuensi 2-3 kali sehari | Diberikan selama 5 hari. |
| Antipiretik | | |
| Paracetamol | Dewasa 500-1000 mg Anak 6-12 thn: 10-15 mg/kg BB | Hati-hati pada penderita penyakit hati |

| Obat | Dosis | Keterangan |
|--|---|-----------------------------|
| | Anak 2-6 thn: 10-15/kg BB mg Frekuensi 3-4 kali sehari | |
| Bronkodilator (Gol SABA/Short acting beta 2 agonis) | | |
| Salbutamol | Dewasa 2-4 mg Anak 6-12 thn: 0,3 mg/kg BB Anak 2-6 thn: dosis max 24 mg Frekuensi 3-4 kali sehari | |
| Antibiotik | | |
| Azitromizin | Dewasa 500 mg/hari Anak 6-12 thn: 10mg/kg BB Anak 2-6 thn: 5mg/kg BB Frekuensi 1 kali sehari | Diberikan selama 3 hari. |
| Eritromizin | Dewasa 250-500 mg/hari Anak <12 thn: 30-50 mg/kg BB | Diberikan selama 5 hari. |
| Trimethoprim/sulfamethaxozole | Dewasa 160-800 mg (PO) Anak 6-12 thn: 80/400 mg (PO) Anak <6 thn: 40mg/200 mg (PO) Frekuensi 2 kali sehari | Diberikan selama 7-14 hari. |

(PDPI, 2021)

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, S., Kew, K. M., & Normansell, R. (2015). *Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids*. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6.
- Aldhalmi, A. K., Al-Athari, A. J. H., & Al-Hindy, H. A. A. M. (2022). *Association of Tumor Necrosis Factor- α and Myeloperoxidase enzyme with Severe Asthma: A comparative study*. Reports of biochemistry & molecular biology, 11(2), 238.
- Chowdhury, B. A., & Dal Pan, G. (2010). *The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma*. New England Journal of Medicine, 362(13), 1169-1171.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2014). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (9th ed.). McGraw-Hill Education.
- FitzGerald, J. M., Tavakoli, H., Lynd, L. D., Al Efraij, K., & Sadatsafavi, M. (2017). *The impact of inappropriate use of short acting beta agonists in asthma*. Respiratory medicine, 131, 135-140.
- GINA. (2024). Global Initiative for Asthma (GINA). Bethesda: *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2023). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD*.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2024). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD*.
- Gohal, G., Moni, S. S., Bakkari, M. A., & Elmobark, M. E. (2024). *A Review on Asthma and Allergy: Current Understanding on Molecular Perspectives*. Journal of Clinical Medicine, 13(19), 5775.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016). *Textbook of Medical Physiology* (13th ed.). Elsevier.

- Kemenkes RI. (2021). *Pedoman Nasional Asma pada Dewasa*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. McCance, K. L., & Huether, S. E. (2019). *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children* (8th ed.). Elsevier. MIMS. (2023). *MIMS : Petunjuk Konsultasi Edisi 22*.
- Kemenkes RI. (2022). *Pedoman Nasional Praktik Klinis Dokter Spesialis Paru: Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). (2011). *PPOK (Penyakit paru Obstruktif Kronik), pedoman praktis diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*.
- Reddel, H. K., Bacharier, L. B., Bateman, E. D., et al. (2019). *Global Initiative for Asthma Strategy 2019: Executive Summary and Rationale for Key Changes*. *European Respiratory Journal*, 53(6), 1900588.
- Sobieraj, D. M., Baker, W. L., Nguyen, E., Weeda, E. R., Coleman, C. I., White, C. M., Lazarus, S. C., Blake, K. V., & Lang, J. E. (2018). *Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA*, 319(14), 1473–1484.
- Wen, M. Y., Zeng, H. K., Huang, W. P., & Fang, M. (2013). *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*, 25(4), 215–218.

BAB 11

OBAT-OBATAN UNTUK PENYAKIT PERKEMIHAN

apt. Drs. Nur Abdul Goni, M.Si.

A. Pendahuluan

Penyakit perkemihan, termasuk infeksi saluran kemih (ISK) dan gangguan non-infeksi seperti *overactive bladder* serta *benign prostatic hyperplasia* (BPH), merupakan masalah kesehatan global yang signifikan. ISK adalah infeksi umum yang paling sering ditangani dengan antibiotik, namun berkembangnya resistensi bakteri terhadap obat-obatan konvensional telah menghambat efektivitas pengobatan (Gupta et al., 2023). Di sisi lain, penyakit perkemihan non-infeksi seperti *overactive bladder* memerlukan terapi khusus berupa antimuskarinik dan alpha-blocker untuk mengendalikan gejala dan memperbaiki fungsi saluran kemih (Andersson, 2020).

Tantangan utama dalam pengobatan ISK adalah meningkatnya resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik standar seperti sulfamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin, dan nitrofurantoin, yang mempersulit eradikasi infeksi dan meningkatkan risiko kekambuhan (Gupta et al., 2023; European Association of Urology Guidelines, 2025). Selain itu, durasi terapi yang kurang tepat dan penggunaan antibiotik yang tidak selektif memperburuk situasi resistensi ini. Dalam pengobatan penyakit non-infeksi perkemihan, efektivitas terapi sering kali terbatas oleh efek samping obat dan kurangnya obat dengan spesifikasi yang cukup presisi untuk berbagai subpopulasi pasien (Hanno et al., 2021).

Solusi yang diharapkan meliputi pengembangan antibiotik baru dan strategi pengobatan yang lebih individualisasi dalam ISK, seperti penggunaan pivmecillinam atau terapi jangka pendek yang memberikan hasil optimal dengan risiko resistensi rendah (Gupta et al., 2023; European Association of Urology Guidelines, 2025). Untuk penyakit non-infeksi, penggunaan terapi yang menargetkan mekanisme patofisiologi spesifik, seperti antimuskarinik dengan profil efek samping lebih baik dan alpha-blocker dengan tolerabilitas tinggi, diharapkan mendukung pengelolaan penyakit yang lebih efektif dan aman (Andersson, 2020; Hanno et al., 2021). Pendekatan holistik dengan edukasi pasien dan pengelolaan terapi juga menjadi aspek penting dalam mengatasi masalah ini secara berkelanjutan.

B. Sejarah Penyakit Perkemihan dan Pengobatannya

Infeksi saluran kemih (ISK) telah terjadi sejak zaman kuno, terjadi pada papirus Ebers dari Mesir Kuno sekitar 1550 SM. Pada masa itu, pengobatan penyakit ini masih mengandalkan bahan herbal untuk meredakan gejala tanpa pemahaman tentang penyebab patologis yang sebenarnya (Nickel, 2005). Hippocrates kemudian mengembangkan konsep penyakit berdasarkan ketidakseimbangan empat humor, dan pengobatan masih bersifat konservatif dengan penggunaan istirahat, diet, dan herbal, serta teknik invasif awal seperti bedah untuk pengangkatan batu saluran kemih dan kateterisasi.

Pada Abad Pertengahan, tidak banyak kemajuan besar, meskipun terapi untuk uretritis gonokokal mulai dikenal. Di abad ke-19, meski penyebab infeksi belum diketahui sebagai mikroorganisme, deskripsi klinis mengenai ISK semakin detil, dan pengobatan termasuk perawatan rumah sakit, istirahat, diet, penggunaan obat topikal dan pembedahan untuk batu, abses, dan retensi urin. Penemuan mikroorganisme sebagai penyebab utama infeksi memicu perkembangan ilmu pengobatan berbasis bukti dan terapi antimicroba (Nickel, 2005; J. C. Nickel, 2005).

Penemuan antibiotik di abad ke-20 menjadi terobosan besar dalam pengobatan penyakit perkemihan infeksi, dengan nitrofurantoin sebagai antibiotik efektif pertama yang digunakan secara luas. Kemudian amoksisilin dan trimetoprim/sulfametoksazol menggantikan penggunaan awal, meskipun resistensi bakteri menjadi tantangan dalam praktik klinis modern. Fluoroquinolones merupakan alternatif penting dalam pengobatan ISK ketika resistensi tinggi terjadi (Nickel, 2005; Nickel, 2005). Nitrofurantoin tetap menjadi pilihan utama dalam pengobatan ISK yang tidak rumit, dengan durasi terapi 5-7 hari. Penggunaan sulfamethoxazole / trimethoprim masih ada, namun tergantung pada tingkat resistensi lokal. Antibiotik baru seperti fosfomisin mulai digunakan, khususnya pada kasus infeksi yang rumit atau dengan batu saluran kemih. Pivmecillinam juga disetujui sebagai terapi lini pertama untuk ISK pada wanita (2024). Protokol terapi berfokus pada durasi yang tepat guna meminimalkan resistensi antimikroba dan menjaga efektivitas pengobatan (Bono, 2023; Sabih, 2024).

Penelitian terbaru juga menyoroti pentingnya pencegahan infeksi berulang dengan menggunakan methenamine hippurate, yang secara klinis setara dengan antibiotik profilaksis, dan studi terhadap penggunaan probiotik masih belum cukup bukti kuat. Terapi non-antibiotik merupakan area penelitian yang aktif, mengingat meningkatnya resistensi bakteri terhadap terapi konvensional (Nelson et al., 2024).

Di samping itu, pemahaman mekanisme patogen seperti adhesi uropatogen pada epitel saluran kemih dan pembentukan biofilm menjadi fokus utama dalam pengembangan terapi baru. Infeksi saluran kemih komplikasi, terutama pada pasien dengan kateter atau kondisi imunokompromais, mendapat perhatian khusus dalam guidelines terbaru, dengan anjuran terapi yang optimal dan durasi yang lebih singkat (Mancuso, 2023; EAU Guidelines, 2025).

Selain terapi antibiotik, kemajuan teknologi juga membawa metode diagnostik modern seperti urinalisis, kultur urin, serta teknik pencitraan seperti USG dan CT scan untuk

diagnosis infeksi saluran kemih komplikasi. Terapi nonfarmakologis termasuk terapi gelombang kejut noninvasif untuk penghancuran batu dan drainase perkutaneus abses ginjal (Nickel, 2005).

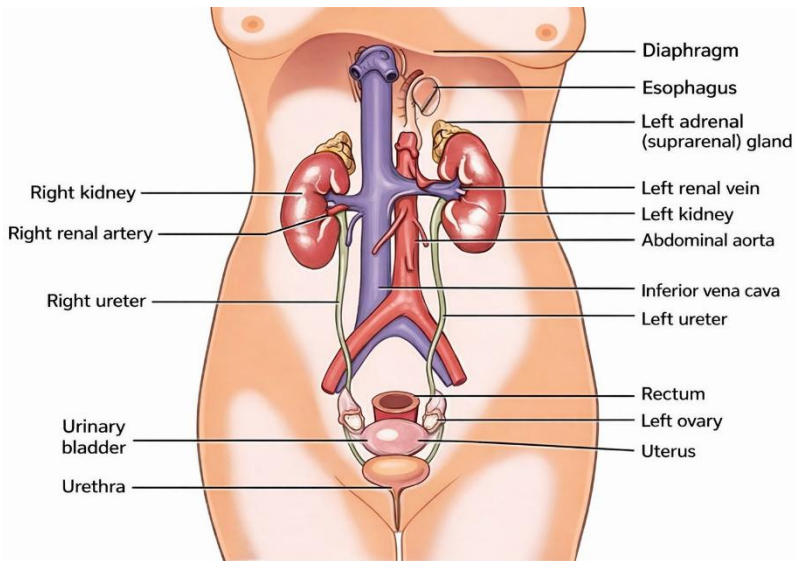
C. Anatomi, Fisiologi, Penyakit, Penanganan dan Pemeriksaan Fungsi Sistem Perkemihan

Sistem perkemihan terdiri dari ginjal, ureter, kandung kemih dan uretra. Fungsi utama dari sistem perkemihan adalah untuk membuang produk limbah organik atau sisa metabolisme sel-sel tubuh. Beberapa fungsi lain yang tidak kalah penting adalah mengatur volume dan tekanan darah, mengatur konsentrasi ion-ion di dalam plasma dan membantu menstabilkan pH darah. Setiap hari ginjal akan menyaring darah, mengirimkan toksin, sisa buangan metabolik, kelebihan cairan dan ion keluar dari tubuh dalam bentuk urin.

1. Ginjal

a. Anatomi Ginjal.

Ginjal (Gambar 11.1) terletak pada daerah lumbal diantara dinding posterior abdomen dan peritoneum (retroperitoneal = bagian posterior dari peritoneum rongga perut) (Tortora & Derrickson, 2020). Posisi ginjal pada kedua sisi tulang belakang, terletak pada tulang T12 dan L3. Ginjal kiri terletak lebih tinggi dari ginjal kanan, karena organ hati menempati ruang yang cukup besar pada sisi kanan superior ginjal (Martini et al., 2023; Tortora & Derrickson, 2020). Ginjal berbentuk seperti kacang (bean-shaped) berwarna merah kecoklatan (Moini, 2020). Pada umumnya ginjal orang dewasa umumnya memiliki panjang 10-12 cm, lebar 5-7 cm, tebal 3 cm dengan berat 135-150 g. Batas medial cekung setiap ginjal menghadap tulang belakang. Dekat bagian tengah batas cekung terdapat lekukan yang disebut hilum ginjal, tempat dimana keluarnya ureter dari ginjal bersama dengan pembuluh darah, pembuluh limfatik dan saraf (Tortora & Derrickson, 2020).



Gambar 11.1 Posisi Anatomi Ginjal
(diadaptasi dari Peate & Nair 2017, 301)

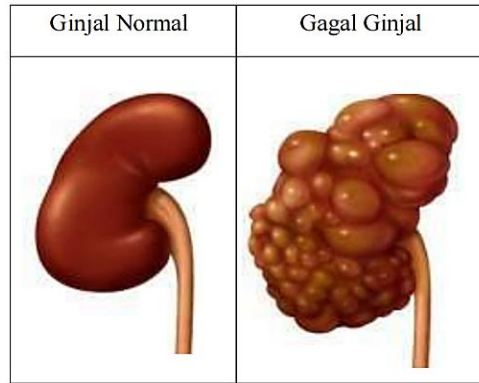
b. Fisiologi Ginjal.

Fungsi utama ginjal adalah sebagai organ ekskresi. Selain fungsi tersebut, ginjal berfungsi sebagai (Saladin et al., 2021):

- 1) Menyaring darah dan membuang sisa-sisa metabolisme
- 2) Pengaturan volume darah, tekanan dan osmolaritas dengan mengatur pengeluaran air.
- 3) Pengaturan elektrolit dan keseimbangan asam-basa dalam cairan tubuh.
- 4) Sekresi eritropoietin yang merangsang produksi sel darah merah, dengan demikian berperan dalam kapasitas kadar oksigen dalam darah.
- 5) Berperan dalam pengaturan homeostatis kalsium dan metabolisme tulang melalui sintesis kalsitriol.
- 6) Klirens hormon dan obat-obatan dari dalam darah, sehingga membatasi aktivitas kerjanya.
- 7) Detoksifikasi radikal bebas

c. Penyakit/Gagal Ginjal.

Gagal ginjal adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang irreversible, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Gagal ginjal ada dua macam jenis gagal ginjal yaitu gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronis.



Gambar 11.2 Perbedaan Ginjal Normal dan Gagal Ginjal

1) Gagal Ginjal Akut (GGA)

Gagal ginjal akut sekarang dikenal dengan gangguan ginjal akut (GGA) suatu sindrom akibat kerusakan metabolik atau patologik pada ginjal yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang mendadak dalam waktu beberapa hari atau beberapa minggu dengan atau tanpa *oliguria* sehingga mengakibatkan hilangnya kemampuan ginjal untuk mempertahankan homeostasis tubuh. gagal ginjal akut didefinisikan sebagai penurunan mendadak dari fungsi ginjal (*laju filtrasi glomerulus/lfg*) yang bersifat sementara, ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum dan hasil metabolisme nitrogen serum lainnya, serta adanya ketidakmampuan ginjal untuk mengatur homeostasis cairan dan elektrolit.

2) Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Gagal ginjal kronik merupakan gangguan fungsi renal yang progresif dan irreversible dimana kemampuan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit, menyebabkan uremia (retensi urea dan sampah nitrogen lain dalam darah).

d. Patofisiologi Ginjal

Proses terjadinya gagal ginjal kronik melibatkan penurunan dan kerusakan nefron yang diikuti kehilangan fungsi ginjal secara progresif. Total laju Glomerular Filtrasi Rate (GFR) menurun dan kreatinin meningkat. Nefron yang masih tersisa mengalami hipertrofi akibat jumlah cairan yang lebih banyak. Tubulus secara bertahap kehilangan kemampuan menyerap elektrolit dan menyebabkan urine yang dibuang mengandung banyak sodium sehingga terjadi poliuri. Kerusakan berlanjut dan jumlah nefron yang berfungsi semakin sedikit serta GFR semakin menurun akibatnya tubuh menjadi kelebihan air, garam dan sampah sisa metabolisme lain. Pada stadium paling dini gagal ginjal kronik, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (renal reserve), pada keadaan mana basal GFR masih normal atau malah meningkat, Kemudian terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Total laju Glomerular Filtrasi Rate (GFR) sebesar 60%, pasien masih belum merasakan keluhan (asintomatik), tetapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Total GFR sebesar 30%, mulai terjadi keluhan pada pasien seperti nokturni, badan lemah, mual, nafsu makan kurang dan penurunan berat badan dan GFR dibawah 30% pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, pruritus, mual, muntah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, gangguan keseimbangan

cairan seperti hipovolemia atau hipervolemia, gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium.

Kelebihan volume cairan menandakan fungsi ginjal sudah menurun sehingga terjadi retensi natrium dan air. Ginjal sering tidak mengekskresikan natrium dan air yang sudah tidak diperlukan tubuh. Natrium yang tidak dibuang akan tertimbun di ruang ekstraseluler dan sifat natrium adalah menarik air. Namun ginjal yang fungsinya menurun juga terjadi retensi air. Maka air akan ditarik oleh natrium ke ruang ekstraseluler lama kelamaan akan terjadi penimbunan natrium dan air sehingga terjadi kelebihan volume cairan atau edema. Pada GFR dibawah 15% pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis atau transplantasi ginjal.

e. Penanganan Penyakit Ginjal.

Pengobatan penyakit ginjal kronik dapat dibagi menjadi tiga tahap, yaitu tindakan konservatif, tindakan terapi simptomatik dan tindakan terapi pengganti ginjal.

1) Terapi Konservatif

Tindakan konservatif ditunjukan untuk meredakan atau memperlambat perburukan progresif gangguan fungsi ginjal secara progresif, meringankan keluhan-keluhan akibat akumulasi toksin azotemia, memperbaiki metabolisme secara optimal dan memelihara keseimbangan cairan dan elektrolit. Terapi konservatif terbagi menjadi:

- a) Optimalisasi dan pertahankan keseimbangan cairan dan garam.

Biasanya diusahakan hingga tekanan vena jugularis sedikit meningkat dan terdapat edema betis ringan. Pada beberapa pasien, furosemid dosis besar (2500-1000 mg/hari) atau deuretik loop (bumetamid, asam etakrinat) diperlukan untuk mencegah kelebihan cairan, sementara pasien lain mungkin memerlukan suplemen natrium klorida

atau natrium bikarbonat. Pengawasan dilakukan melalui berat badan, urin dan pencatatan keseimbangan cairan (masukan melebihi keluaran sekitar 500 ml).

b) Diet tinggi kalori dan rendah protein

Diet rendah protein (20-40 g/hari) dan tinggi kalori menghilangkan anoreksia dan nausea dari uremia, menyebabkan penurunan ureum dan perbaikan gejala, serta menghindari masukan berlebih dari kalium dan garam.

c) Kontrol ketidakseimbangan elektrolit

Hal yang sering ditemukan pada penderita penyakit ginjal kronik adalah hiperkalemia dan asidosis berat, untuk mencegah hiperkalemia dihindari masukan kalium yang besar (batasi hingga 60 mol/hari) deuretik hemat kalium, obat-obat yang berhubungan dengan ekresi kalium (misalnya, penghambat ace dan oains) asidosis berat, atau kekurangan garam yang menyebabkan pelepasan kalium dari sel dan ikut dalam kaliuresis. Deteksi melalui kadar kalium plasma dan EKG gejala-gejala asidosis baru jelas bila bikarbonat plasma kurang dari 15mol/liter biasanya terjadi pada pasien yang sangat kekurangan garam dan dapat diperbaiki spontan dengan dehidrasi. namun perbaikan yang cepat dapat berbahaya.

2) Terapi simptomatik

Terapi simptomatik dibagi menjadi:

a) Asidosis metabolik

Asidosis metabolik harus dikoreksi karena meningkatkan serum kalium (hiperkalemia). Untuk mencegah dan mengobati asidosis metabolik dapat diberikan suplemen alkali. Terapi alkali (*sodium bicarbonate*) harus segera diberikan melalui intravena bila $\text{pH} \leq 7,35$ atau serum bikarbonat ≤ 20 mEq/L.

b) Anemia

Transfusi darah misalnya *Paked Red Cell* (PRC) merupakan salah satu pilihan terapi alternatif, murah, dan efektif. Terapi pemberian transfuse darah harus hati-hati karena dapat menyebabkan kematian mendadak.

c) Keluhan gastrointestinal

Anoreksia, cegukan, mual, dan muntah, merupakan keluhan yang sering dijumpai pada penyakit ginjal kronik. Keluhan gastrointestinal ini merupakan keluhan utama (*chief complaint*) dari penyakit ginjal kronik. Keluhan gastrointestinal yang lain adalah ulserasi mukosa mulai dari mulut sampai anus. Tindakan yang harus dilakukan adalah program terapi dialysis adekuat dan obat-obatan simptomatik.

d) Kelainan kulit

Tindakan yang diberikan harus tergantung dengan jenis kelainan kulit.

e) Kelainan neuromuskular

Beberapa terapi pilihan yang dapat dilakukan yaitu terapi hemodialisis reguler yang adekuat, medikamentosa atau operasi subtotal paratiroidektomi

f) Hipertensi

Bila tidak terkontrol dapat terakselerasi dengan hasil penyakit jantung kiri. Pada pasien hipertensi dengan penyakit ginjal, keseimbangan garam dan cairan diatur sendiri tanpa tergantung tekanan darah, sering diperlukan diuretik loop, selain obat antihipertensi.

3) Terapi Pengganti Ginjal

Terapi pengganti ginjal dilakukan pada penyakit ginjal kronik stadium 5, yaitu pada GFR kurang dari 15 ml/menit. Terapi tersebut dapat berupa

hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal.

a) Dialisis

Dialisis merupakan proses difusi zat terlarut dan air secara pasif melalui suatu membran berpori dari satu kompartemen cair menuju kompartemen cair lainnya. Hemodialisis dan dialisis peritoneal merupakan dua teknik utama yang digunakan dalam dialisis, dan prinsip dasar kedua teknik itu sama, difusi zat terlarut dan air dari plasma ke larutan dialisis sebagai respons terhadap perbedaan konsentrasi atau tekanan tertentu. Hemodialisis (HD) merupakan suatu mesin ginjal buatan (alat hemodialisis) terdiri dari membran semipermeabel dengan darah di satu sisi dan cairan dialisis di sisi lain.

Tindakan terapi dialisis tidak boleh terlambat untuk mencegah gejala toksik azotemia dan malnutrisi. Tetapi terapi dialisis tidak boleh terlalu cepat pada pasien penyakit ginjal kronis yang belum tahap akhir akan memperburuk faal ginjal (LFG atau Laju Filtrasi Glomerulus).

b) Transplantasi ginjal

Transplantasi ginjal merupakan terapi pengganti ginjal (anatomi dan faal). Pertimbangan program transplantasi ginjal, yaitu:

- (1) Cangkok ginjal (kidney transplant) dapat mengambil alih seluruh (100%) faal ginjal, sedangkan hemodialisis hanya mengambil alih 70-80% faal ginjal alamiah
- (2) Kualitas hidup normal Kembali
- (3) Masa hidup (survival rate) lebih lama
- (4) Komplikasi (biasanya dapat diantisipasi) terutama berhubungan dengan obat imunosupresif untuk mencegah reaksi penolakan

(5) Biaya lebih murah dan dapat dibatasi

f. Pemeriksaan Fungsi Ginjal

1) Pemeriksaan Ureum Serum

Ureum merupakan produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus. Pengukuran ureum serum dapat digunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal, dan menilai hasil hemodialisis. Nilai normal kadar ureum serum adalah 20-40 mg/dL. Bila kadar ureum darah tinggi maka disebut uremia.

Peningkatan kadar ureum darah juga terjadi pada keadaan demam, diet tinggi protein, terapi *kortikosteroid*, perdarahan gastrointestinal karena peningkatan katabolisme protein. Penurunan fungsi ginjal juga meningkatkan kadar urea plasma karena ekskresi urea dalam urin menurun. Hal ini dapat terjadi pada gagal ginjal akut ataupun kronis, *glomerulonefritis*, *nekrosis tubuler*, dan penyakit ginjal lainnya. *Azotemia pasca renal* ditemukan pada obstruksi aliran urin akibat batu ginjal, dan pada infeksi *traktus urinarius* berat.

Bahan pemeriksaan untuk pengukuran ureum serum dapat berupa plasma, serum, ataupun urin. Jika bahan plasma harus menghindari penggunaan antikoagulan *sodium citrate* dan *sodium fluoride*, hal ini disebabkan karena *citrate* dan *fluoride* menghambat urease. Ureum urin dapat dengan mudah terkontaminasi bakteri. Hal ini dapat diatasi dengan menyimpan sampel di dalam refrigerator sebelum diperiksa.

2) Pemeriksaan Kreatinin Serum

Kreatinin adalah hasil pemecahan kreatin fosfat otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa otot, menggambarkan perubahan kreatinin dan fungsi ginjal.

Kreatinin serum disintesis di otot sehingga kadarnya bergantung pada massa otot dan berat badan. Jumlah kreatinin yang dikeluarkan seseorang setiap hari bergantung pada masa otot dari pada aktivitas otot atau tingkat metabolisme protein hal ini menyebabkan nilai kreatinin pada pria lebih tinggi karena jumlah massa otot pria lebih besar dibandingkan jumlah massa otot Wanita.

Penurunan kadar kreatinin terjadi pada keadaan *glomerulonefritis*, *nekrosis tubuler akut*, *polycystic kidney disease* akibat gangguan fungsi sekresi kreatinin. Penurunan kadar kreatinin juga dapat terjadi pada gagal jantung kongestif, syok, dan dehidrasi, pada keadaan tersebut terjadi penurunan perfusi darah ke ginjal sehingga semakin sedikit kadar kreatinin yang dapat difiltrasi.

Peningkatan kadar kreatinin serum dua kali lipat mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian pula peningkatan kadar kreatinin serum tiga kali lipat merefleksikan penurunan fungsi ginjal sebesar 75%. Nilai normal kadar kreatinin serum pada pria adalah 0,7-1,3 mg/dL sedangkan pada wanita adalah 0,6-1,1 mg/dL.

3) Pemeriksaan Asam Urat

Komplikasi asam urat yang paling umum adalah gangguan-gangguan pada ginjal. Hal ini terjadi pada penderita asam urat akut yang terlambat menangani penyakitnya. Secara garis besar, gangguan-gangguan pada ginjal yang disebabkan oleh asam urat mencakup dua hal, yaitu terjadinya batu ginjal (batu

asam urat) dan risiko kerusakan ginjal. Batu asam urat terjadi pada penderita yang memiliki asam urat lebih tinggi dari 13 mg/dl. Asam urat merupakan hasil buangan dari metabolisme tubuh melalui urin. Oleh sebab itu, jika kadar di dalam darah terlalu tinggi maka asam urat yang berlebih akan membentuk kristal di dalam darah. Apabila jumlahnya sangat banyak, akan mengakibatkan penumpukan dan pembentukan batu ginjal. Batu ginjal terbentuk ketika urine mengandung substansi yang membentuk kristal, seperti kalsium, oksalat, dan asam urat. Pada saat yang sama, urine mungkin kekurangan substansi yang mencegah kristal menyatu. kedua hal ini menjadikannya sebuah lingkungan yang ideal untuk terbentuknya batu ginjal.

2. Ureter

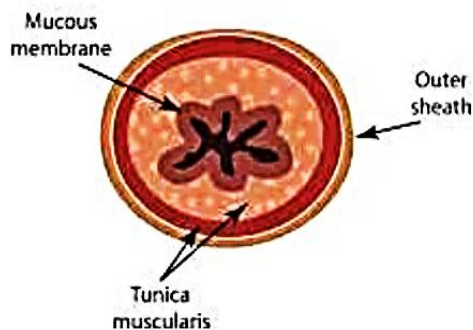
a. Anatomi Ureter.

Ureter adalah saluran yang membawa urin dari ginjal ke kandung kemih. Ada dua ureter di tubuh manusia, keduanya terhubung ke masing-masing ginjal. Ureter terdiri dari otot polos yang berkontraksi dan mendorong urin dari ginjal ke kandung kemih. Ureter adalah dua saluran otot memanjang yang merupakan bagian dari sistem saluran kemih dan membawa urin dari ginjal ke kandung kemih. Setiap ureter memiliki panjang sekitar 25-30 cm dan diameter sekitar 3-4 mm (Standring, S. (2016).

Ureter berada di dalam rongga perut, memanjang dari pelvis ginjal, yang terletak di bagian belakang perut, turun ke kandung kemih. Ureter berjalan paralel dengan tulang belakang dan terletak di belakang peritoneum (lapisan yang melapisi rongga perut) (Smith, J. A (2018). Secara anatomis, ureter dibagi menjadi beberapa bagian: bagian abdomen, yang berjalan dari ginjal ke tepi panggul, dan bagian pelvik, yang melanjutkan

perjalanannya hingga kandung kemih (Johnson & Williams, 2019).

Lapisan ureter terdiri atas Lapisan Mukosa, Lapisan terdalam, mengandung sel-sel transisional yang memungkinkan perluasan saat urine melewatinya; Lapisan muscularis, terdiri atas otot polos yang berkontraksi secara ritmik untuk mendorong urine; Lapisan adventitia, lapisan terluar yang mengandung serat-serat saraf dan pembuluh darah untuk menyuplai nutrisi dan oksigen. (Smith, J. A., & Tanagho, E. A. (2018).



Gambar 11.3 Struktur Ureter

b. Fisiologi Ureter.

Ureter adalah dua tabung otot yang menghubungkan ginjal dengan kandung kemih, bertugas mengangkut urin dari ginjal ke kandung kemih. Fisiologi ureter dimulai dari mekanisme peristaltik, pengangkutan urin, serta pengaturan dan koordinasi ureter dengan organ lain.

1) Mekanisme Peristaltik

Mekanisme peristaltik pada ureter melibatkan kontraksi ritmis dari otot-otot halus yang melapisi dinding ureter. Gelombang kontraksi ini dimulai dari pelvis renal (bagian ginjal tempat urin dikumpulkan sebelum masuk ke ureter) dan bergerak ke arah kandung kemih. Hal ini mencegah aliran balik urin dan memastikan transportasi efisien dari ginjal ke kandung kemih (Standring, 2016).

2) Pengangkutan Urin dari Ginjal ke Kandung Kemih

Urin yang diproduksi oleh ginjal dikumpulkan di pelvis renal dan kemudian dibawa ke kandung kemih melalui ureter. Proses ini tidak hanya melibatkan peristaltik, tetapi juga pengaruh gravitasi dan tekanan urin yang dihasilkan oleh filtrasi ginjal. Ureter memiliki katup yang disebut sebagai ureterovesical junctions, yang mencegah aliran balik urin ke ginjal (Marieb & Hoehn, 2019).

3) Pengaturan dan Koordinasi dengan Organ Lain

Pengaturan aliran urin melalui ureter tidak hanya dikendalikan oleh mekanisme lokal, tetapi juga melibatkan koordinasi dengan organ-organ lain, terutama ginjal dan kandung kemih. Reseptor sensorik di ureter berkomunikasi dengan sistem saraf pusat untuk mengatur laju peristaltik berdasarkan volume dan komposisi urin. Selain itu, interaksi hormonal, seperti pengaruh ADH (antidiuretic hormone) dan aldosteron, juga mempengaruhi fungsi ureter.

c. Gangguan-Gangguan pada Ureter

1) Urolithiasis (Batu Ureter)

Urolithiasis berarti suatu kondisi di mana batu terbentuk di ureter. Batu-batu ini biasanya berasal dari ginjal dan berpindah ke ureter. Gejala umum termasuk nyeri, hematuria dan, dalam kasus yang paling parah, obstruksi uretra. Faktor risikonya antara lain dehidrasi, pola makan tertentu, dan riwayat keluarga. Perawatan mungkin termasuk penggunaan obat-obatan untuk mengendalikan rasa sakit dan prosedur pengangkatan batu seperti extracorporeal lithotripsy (ESWL) atau endourologi.

2) Refluks Vesikoureteral

Refluks Vesikoureteral adalah kondisi di mana urin mengalir kembali dari kandung kemih ke ureter, dan kadang kembali ke ginjal. Hal ini sering terjadi pada anak-anak dan bisa berkontribusi pada infeksi

saluran kemih (ISU) dan kerusakan ginjal. Gejalanya bisa termasuk ISU berulang dan nyeri punggung. Pengobatan dapat meliputi antibiotik untuk mencegah ISU dan, dalam beberapa kasus, pembedahan untuk memperbaiki fungsi katup antara kandung kemih dan ureter.

3) Stenosis Ureter

Stenosis Ureter adalah penyempitan ureter yang menghalangi aliran urin. Penyebabnya bisa bervariasi, termasuk cedera, operasi sebelumnya, atau kelainan bawaan. Gejala mungkin termasuk nyeri, infeksi saluran kemih, dan gangguan fungsi ginjal. Pengobatan sering melibatkan prosedur untuk melebarkan ureter yang menyempit, seperti dengan stent ureter atau operasi.

4) Striktur Ureter

Striktur ureter adalah kondisi di mana terjadi penyempitan pada ureter, tabung yang mengalirkan urine dari ginjal ke kandung kemih. Kondisi ini dapat mengakibatkan berbagai masalah, termasuk kesulitan buang air kecil dan potensi kerusakan ginjal. Pengobatan striktur ureter bertujuan mengatasi penyumbatan dan mencegah infeksi. Metode pengobatan termasuk: prosedur drainase seperti pemasangan stent ureter dan nefrostomi perkutan, pemasangan kateter, pemberian antibiotik untuk mencegah infeksi. Pilihan pengobatan tergantung pada tingkat keparahan struktur dan kondisi kesehatan pasien.

5) Hidronefrosis

Hidronefrosis adalah kondisi di mana terjadi pembengkakan pada ginjal akibat akumulasi urine pada sel dan jaringan ginjal itu sendiri. Ginjal memiliki sejumlah fungsi penting, antara lain untuk menyaring kelebihan air, garam, serta sisa metabolisme. Sisa penyaringan tersebut lalu dikeluarkan melalui urine.

Jika terjadi penyumbatan atau gangguan di saluran kemih (ureter), urine yang seharusnya dikeluarkan menjadi menumpuk di dalam ginjal. Kondisi ini dapat menyebabkan ginjal bengkak atau hidronefrosis.

Pengobatan hidronefrosis bergantung pada penyebabnya, yang mungkin meliputi penggunaan kateter, obat-obatan seperti antibiotik dan pereda nyeri, atau tindakan operasi (Laquerre, J. (2020).

Jika penyumbatan disebabkan oleh batu, maka batu tersebut harus dikeluarkan untuk memperlancar aliran urin. Batu berukuran kecil dan dalam jumlah kecil dapat dikeluarkan melalui urin. Sementara itu, batu yang berukuran besar dan banyak dapat menjalani prosedur medis untuk memecah dan mengeluarkan batu tersebut. Namun jika penyebab hidronefrosis adalah infeksi, maka diperlukan pengobatan antibiotik.

Prinsipnya, penyebab hidronefrosis harus diketahui sesegera mungkin agar dapat dilakukan pengobatan yang tepat. Dalam beberapa kasus, mungkin diperlukan penggunaan kateter, stent, atau nefrostomi untuk mengalirkan urin dari ginjal. Jika tidak diobati, hidronefrosis parah dapat menyebabkan kerusakan ginjal permanen. Pada kondisi yang jarang, gangguan kesehatan ini bisa menyebabkan gagal ginjal.

6) Kanker Pelvis Renalis dan Ureter

Kanker pelvis renalis dan ureter umumnya merupakan karsinoma urotelial, yang terkadang bisa juga berupa karsinoma sel skuamosa. Kanker ini terjadi pada lapisan sel yang membentuk area pengumpulan sentral ginjal (pelvis renalis) dan pada tabung-tipis yang membawa urine dari ginjal ke kandung kemih (ureter). Gejala yang umum meliputi hematuria (darah dalam urine) dan terkadang nyeri.

Faktor risiko utama untuk jenis kanker tertentu ini, yang memiliki kesamaan dengan kanker kandung kemih, meliputi : merokok, penggunaan fenasetin berlebihan, penggunaan siklofosfamida jangka panjang, iritasi kronis, dan paparan terhadap bahan kimia tertentu. Beberapa kasus kanker ini juga dikaitkan dengan sindrom Lynch.

Diagnosis biasanya dilakukan melalui tomografi terkomputasi (CT scan), sitologi, dan kadang-kadang biopsi. Pengobatan utama adalah pembedahan, yang biasanya melibatkan pengangkatan ginjal dan ureter secara keseluruhan (nephroureterektomi) serta bagian kecil dari kandung kemih.

Pengobatan kanker pelvis renalis dan ureter biasanya tergantung pada gradasi dan tahapan tumor, serta lokasi dan kondisi ginjal lainnya. Pada kasus dengan tumor bergradasi atau stadium tinggi, kemoterapi mungkin diperlukan sebelum operasi.

Beberapa kasus bisa diobati dengan laser untuk menghancurkan sel kanker atau operasi yang hanya mengangkat kanker, sementara mempertahankan ginjal dan bagian nonkanker dari ureter dan kandung kemih.

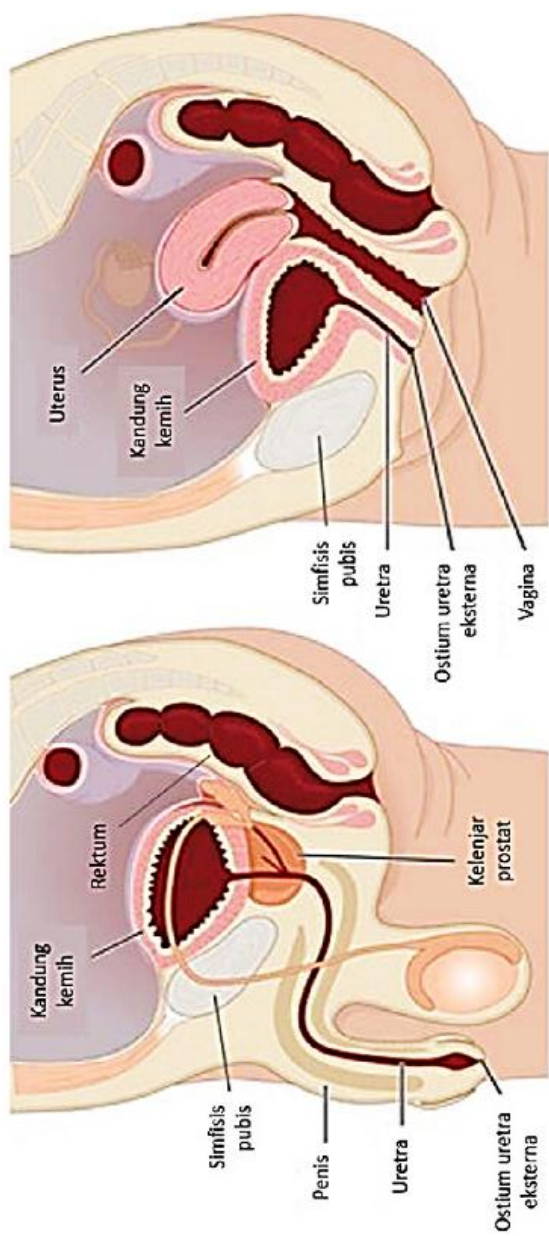
Deteksi dini kanker sel transisional pelvis renalis dan ureter, yang bisa berkisar dari tahap 0 (Karsinoma Papiler Noninvasif dan Karsinoma In Situ) hingga tahap IV, meningkatkan peluang penyembuhan. Penentuan tahapan kanker ini krusial untuk merencanakan pengobatan yang efektif.

3. Kandung Kemih

a. Anatomi Kandung Kemih.

Kandung kemih (bahasa Latin: vesica urinaria) merupakan organ muskular yang berperan sebagai tempat penampungan sementara urin sebelum dikeluarkan melalui proses berkemih (miksi). Apabila

dalam keadaan kosong (tidak terisi urin) organ ini kempis dan terletak di dalam rongga panggul, tetapi apabila dalam keadaan penuh maka bentuknya menjadi hampir membulat, dan bagian teratasnya yang disebut dengan fundus dapat melewati tepi atas rongga panggul dan masuk dalam rongga abdomen. Daya tampung kandung kemih berkisar antara 700 – 800 ml. Kandung kemih pada pria terletak di antara simfisis pubis (di depan) dan rektum (di belakang), sedangkan pada wanita terletak di antara simfisis pubis (di depan) dan uterus (di belakang).



Gambar 11.4 Kandung Kemih Pria (Kiri) dan Wanita (Kanan)

Pada saat kosong bentuk kandung kemih menyerupai piramida rebah. Pada bagian atas yang menyerupai kubah, tepat di tengah bagian tertingginya terdapat suatu jaringan ikat yang disebut ligamentum vesiko umbilicalis medial, yang melekatkan bagian tersebut ke bagian dalam dinding perut. Di sudut depan kanan dan kiri terdapat jaringan ikat sejenis yang dinamakan ligamentum vesikoumbilicalis lateral, kiri dan kanan. Dinding kandung kemih terdiri dari tiga lapisan otot yang tersusun secara longitudinal - sirkuler - longitudinal. Otot ini dinamakan otot detrusor. Saat seseorang berkemih, otot di dinding kandung kemih akan berkontraksi untuk mendorong urin ke uretra. Mukosa bagian dalam kandung kemih membentuk lipatan-lipatan yang disebut rugae, pada keadaan terisi penuh lipatan ini akan menghilang. Pada bagian bawah kandung kemih terdapat lubang saluran keluar urin yang disebut ostium uretra internus. Pada dinding lubang tersebut terdapat pita otot polos di sekelilingnya yang membentuk

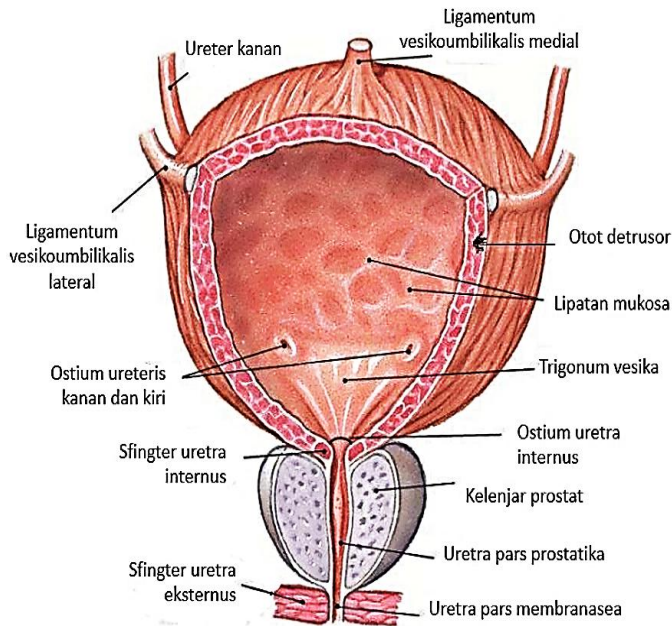
b. Fisiologi Kandung Kemih.

Berkemih atau disebut juga miksi dilakukan melalui campuran antara kontraksi otot yang terjadi secara sadar dan tidak disadari. Batas volume urin yang dapat ditampung oleh kandung kemih sebelum menimbulkan dorongan untuk miksi adalah sebanyak 200 - 400 ml. Saat volume urin yang terkumpul dalam kandung kemih sudah mencapai 500 ml, akan terjadi peningkatan tekanan di dalam kandung kemih, yang akan menstimulasi reseptor regang yang terdapat di dalam dinding kandung kemih. Reseptor ini kemudian mengirimkan sinyal ke medula spinalis dan akan memicu refleks spinal yaitu refleks berkemih. Lengkung refleks yang terjadi adalah sinyal parasimpatis dari pusat berkemih akan dihantarkan dan disebarkan ke dinding kandung kemih yang mengakibatkan terjadinya kontraksi otot detrusor, dan dihantarkan juga ke sfingter uretra

internus yang akan memicu terjadinya relaksasi cincin otot polos tersebut. Pada saat yang sama, pusat berkemih yang terletak setinggi sakrum dua dan tiga ini akan menghambat saraf motorik somatik yang mempersarafi cincin otot rangka pada sfingter uretra eksternus. Pada saat terjadi kontraksi otot dinding kandung kemih dan relaksasi otot-otot sfingter uretra inilah terjadi miksi. Walaupun disebutkan bahwa berkemih adalah merupakan refleks, tetapi seseorang dapat mengontrol secara sukarela kapan akan berkemih, dengan adanya latihan berkemih sejak kecil dan juga latihan otot-otot tertentu pada panggul maka seseorang dapat menunda kapan harus berkemih dalam jangka waktu tertentu.

Pada saat kosong bentuk kandung kemih menyerupai piramida rebah. Pada bagian atas yang menyerupai kubah, tepat di tengah bagian tertingginya terdapat suatu jaringan ikat yang disebut ligamentum vesikoumbilikal medial, yang melekatkan bagian tersebut ke bagian dalam dinding perut. Di sudut depan kanan dan kiri terdapat jaringan ikat sejenis yang dinamakan ligamentum vesikoumbilikal lateral, kiri dan kanan. Dinding kandung kemih terdiri dari tiga lapisan otot yang tersusun secara longitudinal - sirkuler - longitudinal. Otot ini dinamakan otot detrusor. Saat seseorang berkemih, otot di dinding kandung kemih akan berkontraksi untuk mendorong urin ke uretra. Mukosa bagian dalam kandung kemih membentuk lipatan-lipatan yang disebut rugae, pada keadaan terisi penuh lipatan ini akan menghilang. Pada bagian bawah kandung kemih terdapat lubang saluran keluar urin yang disebut ostium uretra internus. Pada dinding lubang tersebut terdapat pita otot polos di sekelilingnya yang membentuk semacam cincin, disebut sfingter uretra internus, yang mengatur pengeluaran urin dari kandung kemih ke uretra. Dua buah lubang di dinding belakang kandung kemih tempat bermuaranya ureter kiri dan kanan serta

satu buah lubang di bagian bawah yang merupakan lubang keluar ke uretra membentuk struktur berbentuk segitiga. Pada struktur berbentuk segitiga ini tidak terdapat rugae, dan lapisan mukosanya tebal. Struktur ini membentuk semacam corong yang berfungsi mengarahkan urin ke uretra.



Gambar 11.5 Kandung Kemih Dilihat dari Depan (Pria)

Pada bagian bawah kandung kemih pria melekat kelenjar prostat dan kelenjar vesikulosa yang merupakan organ bagian dari sistem reproduksi pria. Apabila terjadi pembesaran kelenjar prostat, misalkan pada kasus benign prostatic hyperplasia (BPH) maka akan terjadi kesulitan berkemih atau retensi urin.

4. Uretra

a. Anatomi Uretra.

Uretra merupakan saluran berbentuk tabung, mirip seperti ureter, yang merupakan saluran keluar dari kandung kemih. Ujung akhir dari uretra disebut sebagai

ostium uretra eksternus. Terdapat perbedaan anatomi antara uretra pria dan wanita. Pada wanita, uretra lebih pendek. Uretra pada wanita juga tidak terbagi menjadi hanya terdiri dari satu bagian saja. Sedangkan pada pria, uretra lebih panjang dan dapat dibagi menjadi empat bagian (pars) sesuai dengan perjalanannya. Pembagian uretra pria secara anatomi adalah sebagai berikut:

1) Uretra Pars Intramuralis atau Pars Interstisium

Adalah bagian paling awal dari saluran uretra, dan bagian uretra pria yang paling sempit. Merupakan bagian uretra pria saat uretra menembus dinding kandung kemih sebelum memasuki kelenjar prostat.

2) Uretra Pars Prostatika

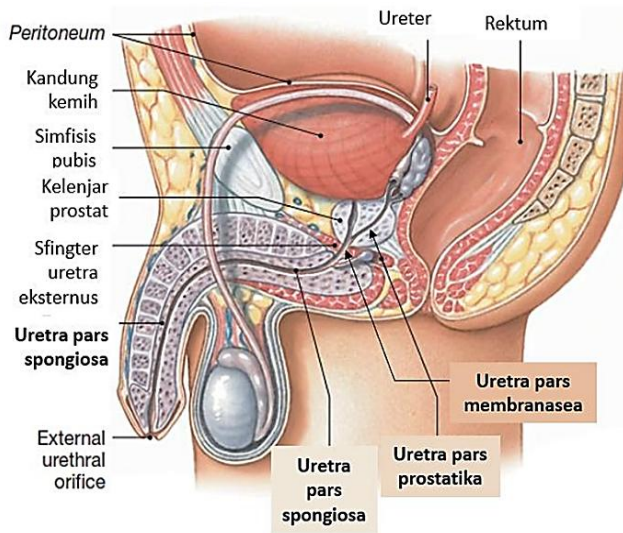
Adalah bagian uretra pada saat uretra melintasi kelenjar prostat yang terdapat di sebelah bawah dari kandung kemih.

3) Uretra Pars Membranasea

Ini adalah bagian dari uretra saat uretra melintasi dasar panggul yang disebut dengan diafragma panggul, sebelum memasuki bagian dari alat kelamin pria yang disebut korpus spongiosum penis. Merupakan bagian uretra pria yang paling pendek.

4) Uretra Pars Spongiosa

Merupakan bagian uretra pria yang paling panjang, yaitu sepanjang perjalanannya melintasi korpus spongiosum penis. Mendekati bagian ujung, sebelum mencapai ostium uretra eksternus, terdapat pelebaran fisiologis dari uretra pars spongiosa ini, yang disebut dengan cekungan navikulare.



Gambar 11.6 Uretra Pria

b. Fisiologi Uretra.

Fungsi uretra secara fisiologis adalah sebagai saluran keluar urin dari kandung kemih ke dunia luar. Terdapat perbedaan fungsi uretra antara pria dan wanita, dimana uretra pria juga berfungsi sebagai saluran reproduksi pria, yaitu mulai dari uretra pars prostatika, dimana uretra selain mengalirkan urin juga mengalirkan cairan seminalis saat terjadi ejakulasi. Lubang keluar dari uretra pada pria terletak di ujung penis, sedangkan pada wanita terletak di antara klitoris dan ostium vagina. Dinding uretra dilapisi oleh otot polos. Saat proses berkemih, kontraksi otot ini yang menimbulkan gerakan peristaltik uretra dan adanya perbedaan tekanan antara kandung kemih dengan lingkungan luar akan mendorong urin untuk keluar. Akhirnya dapat dimengerti bahwa dengan sistem perkemihan yang berfungsi dengan baik, maka keseimbangan cairan, elektrolit dan asam basa akan terjaga. Sistem perkemihan juga turut mengatur volume dan tekanan darah. Semua hal tersebut menciptakan

lingkungan yang homeostasis bagi sel-sel tubuh untuk dapat menjalankan fungsinya dengan baik.

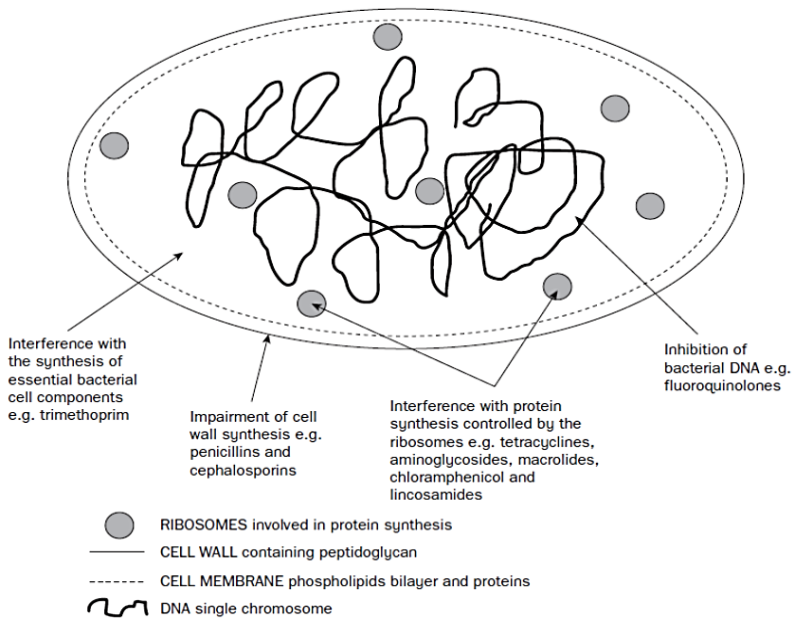
D. Obat-Obat untuk Sistem Perkemihan

Obat-obat yang akan dibahas adalah obat-obat untuk infeksi saluran kemih (ISK), Inkontinensia urine, Gagal ginjal akut (GGA) dan Benign Prostatic Hyperplasia (BPH).

1. Obat-Obat Infeksi Saluran Kemih (ISK).

Antibiotik merupakan obat lini pertama untuk pengobatan infeksi saluran kemih (ISK) (Hinkle & Cheever 2018, 4261). Antibiotik dapat dibagi berdasarkan fungsinya menjadi bakterisidal dan bakteriostatik. Antibiotik bakterisidal menghancurkan bakteri, sedangkan antibiotik bakteriostatik menghambat pertumbuhan dan replikasi bakteri. Namun, tergantung pada dosis dan berbagai faktor kesehatan, antibiotik bakterisidal dapat memiliki efek bakteriostatik dan sebaliknya. Kemampuan antibakteri untuk merusak bakteri tanpa merusak sel manusia disebut toksisitas selektif. Semakin toksik terhadap bakteri, semakin besar toksisitas selektifnya. (Barber & Robertson 2020, 67.)

Meskipun antibiotik memiliki sifat antibakteri yang umum, banyak kelas antibiotik berbeda dalam aksi farmakologis dan penggunaan terapeutiknya (Adams, Urban, El-Hussein, Osuji & King 2018, 524). Kelas antibiotik utama yang digunakan dalam pengobatan infeksi saluran kemih (ISK) adalah antibiotik beta-laktam, sulfonamida, fluorokuinolon, dan antiseptik urin (Burchum & Rosenthal 2019, 1076-1079). **Gambar 11.7** secara singkat menunjukkan tindakan antibiotik ini pada dinding bakteri.



Gambar 11.7 Mekanisme Kerja Antibiotika

a. Golongan Betalaktam.

Antibiotik beta-laktam mengandung cincin beta-laktam dalam struktur molekul yang bertanggung jawab untuk menghancurkan bakteri. Antibiotik beta-laktam menghambat produksi peptidoglikan, komponen penting yang membentuk lima puluh persen dari dinding bakteri. Penisilin dan Sefalosporin diklasifikasikan sebagai antibiotik beta-laktam. (Barber & Robertson 2020, 68.) Penisilin menghancurkan bakteri dengan merusak dinding sel, yang memungkinkan air masuk ke dalam sel dan membunuh bakteri tersebut. Tindakan merusak penisilin hanya mempengaruhi sel bakteri karena sel manusia tidak memiliki dinding sel. Antibiotik penisilin alami dikenal sebagai benzilpenisilin atau Penisilin G. Antibiotik ini tidak diserap dengan baik melalui saluran pencernaan (GI), sehingga hanya dapat diberikan dalam bentuk suntikan. Seiring waktu, beberapa bakteri mulai menghasilkan beta-laktamase atau penisilinase, enzim

yang memecah cincin beta-laktam pada penisilin. Perubahan struktural ini telah mengarah pada pengembangan penisilin baru.

Pivmecillinam (Selexid®) adalah antibiotik beta-laktam spektrum sempit penicillin yang efektif terhadap bakteri gram-negatif. Pivmecillinam adalah pro-obat oral, yang berarti bahwa obat ini diaktifkan saat dimetabolisme di dalam tubuh. Pivmecillinam pertama-tama diserap di usus kecil dan usus besar dan selanjutnya menjadi aktif secara farmakologis sebagai mecillinam. Pivmecillinam sangat efektif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk *Escherichia coli* serta Enterobacteriaceae yang menghasilkan beta-laktamase spektrum luas (ESBL). (Koponen 2020; Jansåker et al. 2019, 63.) Pivmecillinam banyak digunakan di negara-negara Nordik, namun tidak tersebar luas di negara lain (Dewar, Reed & Koerner 2013, 303).

Ada lebih dari dua puluh sefalosporin, yang diklasifikasikan ke dalam empat generasi. Sefalosporin generasi pertama (misalnya, sefalein, sefazolin) memiliki cincin beta-laktam sehingga bakteri penghasil beta-laktamase resisten terhadap obat-obatan ini. Obat sefalosporin generasi kedua (misalnya, sefuroksim, sefoksitin, sefaklor, dll.) memiliki spektrum yang lebih luas dibandingkan generasi pertama dan lebih tahan terhadap beta-laktamase. (Adams et al. 2018, 526.) Sebagai contoh, sefuroksim dapat menembus sawar darah-otak (BBB). Oleh karena itu, obat ini juga digunakan dalam pengobatan infeksi pada sistem saraf pusat (CNS). (Barber & Robertson 2020, 69.) Sefalosporin generasi ketiga (misalnya, sefdinir, sefiksim, seftriakson) resisten terhadap beta-laktamase, memiliki spektrum antimikroba yang lebih luas, dan bertahan lama. Obat-obatan ini efektif melawan infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Proteus*, dan *Haemophilus influenzae*. Sefalosporin generasi keempat

((misalnya cefepime) adalah obat generasi terbaru dan digunakan melawan bakteri yang resisten terhadap kelompok sefalosporin lainnya. (Adams et al. 2018, 526.)

b. Sulfonamida

Sulfonamida adalah sekelompok antibiotik yang bekerja dengan mengganggu folat. Folat adalah vitamin yang penting tidak hanya bagi sel manusia tetapi juga bagi sel bakteri. Bakteri memproduksi folat mereka sendiri dan tidak dapat memperolehnya dari lingkungan luar. Manusia, di sisi lain, tidak dapat memproduksi folat dan harus memperolehnya melalui diet atau suplemen. Sintesis folat pada bakteri membutuhkan zat khusus yang disebut asam para-aminobenzoat (PABA). Sulfonamida memiliki struktur yang mirip dengan PABA dan oleh karena itu, dikenali oleh bakteri sebagai PABA asli. Dengan cara ini, sulfonamida mengganggu biosintesis seluler, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri. (Barber & Robertson 2020, 67; Adams et al. 2018, 535.)

Sulfonamida sulfametoksazol digunakan dalam kombinasi dengan antibiotik trimetoprim untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Mirip dengan sulfonamida, trimetoprim menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu folat. Kombinasi kedua obat ini meningkatkan efek antibakteri dan mengurangi perkembangan resistensi. Kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol (Bactrim®, Septra®) biasanya menyebabkan efek samping, seperti ruam, mual, dan muntah. Obat ini juga memerlukan perhatian khusus pada pasien dengan penyakit ginjal karena sulfonamida dapat menyebabkan kristaluria, oliguria, dan gagal ginjal. Untuk menghindari kristaluria, pasien sebaiknya diarahkan untuk meningkatkan asupan cairan hingga 1500-3000 ml per hari jika tidak ada kontraindikasi. Penelitian juga menunjukkan bahwa pengobatan infeksi saluran kemih dengan trimetoprim atau trimetoprim-

sulfametoksazol pada orang lanjut usia (65 tahun ke atas) meningkatkan risiko hiperkalemia.

c. Golongan Fluoroquinolon

Golongan Fluoroquinolon adalah sekelompok antibiotik yang bekerja dengan cara menghambat deoksiribonukleat asam (DNA) bakteri. Informasi genetik bakteri dalam kondisi superkoil. Informasi ini harus disalin agar bakteri dapat bereplikasi. Enzim khusus, yang disebut topoisomerase II, diperlukan untuk menyalin informasi atau membuka bagian dari materi genetik. Fluoroquinolon menghambat kemampuan bakteri untuk menggunakan enzim ini, sehingga memperlambat replikasi. Fluoroquinolon bersifat bakterisidal secara alami. (Barber & Robertson 2020, 72; Adams et al. 2018, 533.)

Obat yang paling populer di antara fluoroquinolone adalah siprofloksasin, yang merupakan antibiotik spektrum luas. Obat ini paling efektif terhadap bakteri gram-negatif. Siprofloksasin diresepkan untuk berbagai infeksi, seperti infeksi saluran pencernaan, infeksi pernapasan, infeksi sendi, dan prostatitis. Namun, 20% pasien yang diberikan siprofloksasin melaporkan efek samping gastrointestinal. Oleh karena itu, pasien harus diberi petunjuk untuk mengonsumsi siprofloksasin dengan makanan guna mengurangi efek samping tersebut. (Adams et al. 2018, 534-535.)

d. Antiseptik Saluran Kemih

Nitrofurantoin adalah salah satu antiseptik urin. Nitrofurantoin adalah antibiotik spektrum luas dengan efek bakterisidal tinggi dan efek bakteriostatik rendah. Obat ini mencapai kadar terapeutik dalam urin dan bersifat toksik selektif terhadap bakteri. Nitrofurantoin bekerja dengan merusak DNA bakteri dan efektif terhadap berbagai bakteri gram-positif dan gram-negatif. Obat ini sebagian besar digunakan untuk pengobatan

sistitis akut tidak rumit dan profilaksis infeksi saluran kemih berulang. (Rosenthal & Burchum 2018, 1968.)

Penurunan fungsi ginjal mengurangi efektivitas obat karena konsentrasinya yang rendah dalam urin. Selain itu, gangguan ginjal memperlambat ekskresi nitrofurantoin sehingga meningkatkan kadar obat dalam plasma, sehingga menimbulkan risiko toksisitas sistemik. Kehamilan dan menyusui merupakan kontraindikasi untuk nitrofurantoin. (Rosenthal & Burchum 2018, 1969; Adams et al. 2018, 539.)

2. Obat-Obat untuk Inkontinensia Urine.

Di antara lima sub tipe reseptor muskarinik, hanya tiga (M1, M2, dan M3) yang memiliki fungsi spesifik: reseptor M1 terletak di kelenjar ludah; reseptor M2 hanya ada di jantung; M3 dapat ditemukan di kelenjar ludah, mata, detrusor kandung kemih, dan otot polos gastrointestinal (GI). Untuk memblokir detrusor kandung kemih, obat antikolinergik harus secara selektif memblokir sub tipe reseptor muskarinik M3. Namun, karena reseptor M3 tersebar di berbagai bagian tubuh, obat yang selektif terhadap M3 akan memengaruhi semuanya, menyebabkan mulut kering, sembelit, penglihatan kabur, dan lain-lain. Beberapa obat spesifik yang digunakan dalam pengobatan inkontinensia urin adalah oksibutinin, darifenasin, dan solifenasin. (Rosenthal & Burchum 2019, 125.)

3. Obat-Obat Gagal Ginjal Akut (GGA)

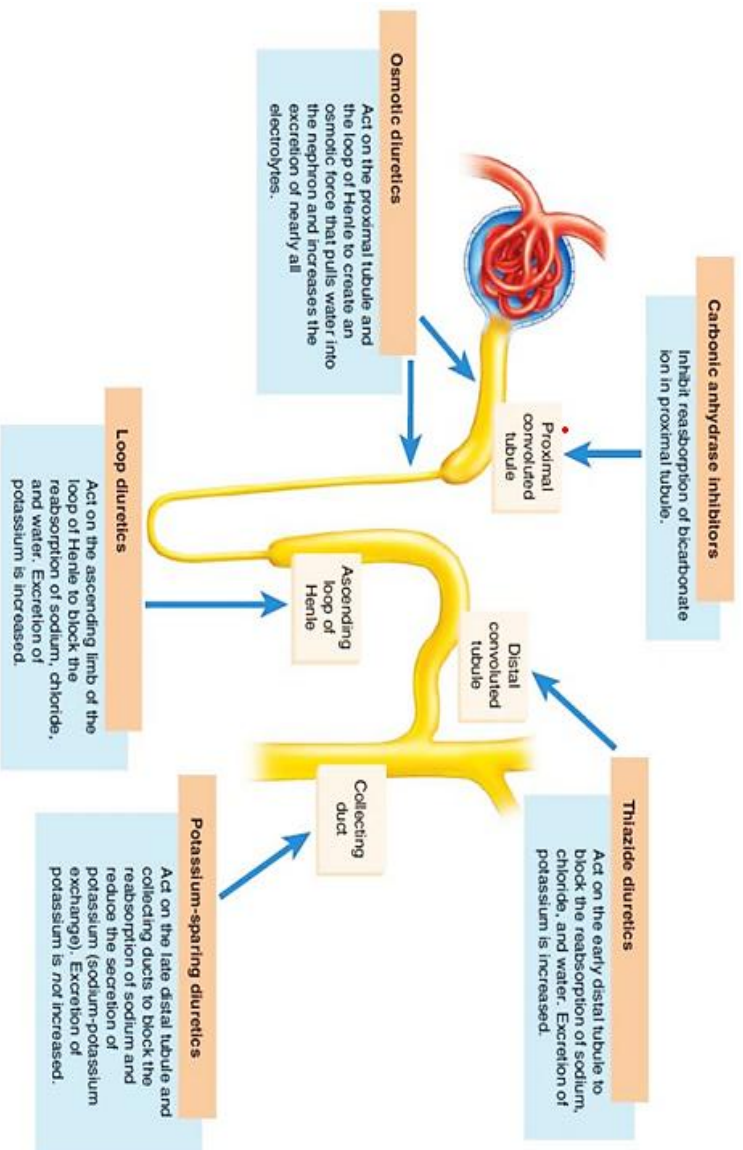
Pengobatan farmakologis untuk cedera ginjal akut (AKI) bertujuan untuk menjaga keseimbangan cairan yang adekuat sampai jaringan ginjal diperbaiki atau terapi penggantian ginjal, seperti hemodialisis atau dialisis peritoneal, diperlukan. Kelebihan cairan dihilangkan dengan bantuan diuretik. (Hinkle & Cheever 2018, 4167-4169.) Diuretik meningkatkan produksi urin dengan menghambat reabsorpsi natrium (Na^+) di berbagai bagian nefron. Ada lima jenis obat diuretik berdasarkan situs aksinya (lihat Gambar 11.8): diuretik loop, tiazid, penghemat kalium,

osmotik, inhibitor karbonat anhidrase. (Adams et al. 2018, 656.)

Obat yang paling populer dalam kelas ini adalah furosemid. Ciri khas furosemid adalah kemampuannya untuk meningkatkan ekskresi urin meskipun aliran darah ginjal berkurang. Fitur khusus ini membuat furosemid sangat berharga bagi pasien dengan gagal ginjal akut. Furosemid mencapai efek terapeutik maksimumnya dalam 1-2 jam jika diberikan secara oral dan dalam 30 menit jika diberikan secara intravena. (Adams et al. 2018, 656; Willihnganz, Gurevitz & Clayton 2020, 1285.)

Diuretik tiazid yang paling umum adalah hidroklorotiazid, yang juga banyak digunakan sebagai obat hipertensi. Pemberian oral hidroklorotiazid memulai efek diuretik dalam kira-kira 2 jam dan mencapai efek terapeutik maksimum dalam 4 hingga 6 jam. Efeknya dapat berlangsung hingga 12 jam. (Smith & Pacitti 2020, 194; Rosenthal & Burchum 2018, 848-850.)

Inhibitor saluran ion natrium (misalnya amiloride) dianggap diuretik ringan dan biasanya diresepkan bersama tiazid atau diuretik loop dalam pengobatan edema atau hipertensi untuk mengurangi kehilangan kalium. Meskipun inhibitor ion natrium dianggap aman, hiperkalemia adalah efek samping utama (Rosenthal & Burchum 2018, 854)



Gambar 11.8 Lima Jenis Obat Diuretik Berdasarkan Situs Aksinya

Obat antagonis aldosteron memblokir aldosteron agar tidak menempel pada MR dan, oleh karena itu, menghambat penyerapan kembali Na^+ . Akibatnya, ekskresi natrium meningkat dan retensi kalium bertambah. Serupa dengan penghambat saluran ion natrium, penghambat aldosteron digunakan dalam kombinasi dengan obat lain dan dapat menyebabkan hiperkalemia. Oleh karena itu, pasien harus diberi instruksi untuk melaporkan tanda-tanda hiperkalemia, seperti kram perut, kecemasan, atau detak jantung yang tidak normal. Selain itu, makanan yang kaya kalium harus dikurangi. (Adams et al. 2018, 659-660.)

4. Obat-Obat *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH).

Pengobatan farmakologis utama untuk BPH mencakup dua kelas obat: inhibitor 5-alfa-reduktase dan antagonis alfa₁-adrenergik. Kedua kelas obat ini bertujuan untuk mengurangi gejala urinasi dan memperlambat perkembangan penyakit. (Rosenthal & Burchum 2018, 1354.) Pengobatan farmakologis BPH berlangsung seumur hidup (Adams et al. 2018, 389). Finasteride (Proscar®) menghambat enzim 5-alfa reduktase di jaringan reproduksi. Enzim 5-alfa reduktase adalah enzim yang mengubah testosteron menjadi bentuk aktifnya—dihidrotestosteron (DHT). Obat ini membantu menurunkan kadar DHT hingga 70% tanpa mengurangi kadar testosteron. Penurunan kadar DHT menyebabkan pengurangan jaringan epitel prostat. Finasteride efektif pada pasien dengan pembesaran ekstrem karena jumlah jaringan epitel pada prostat yang membesar lebih banyak. Finasteride mencapai efek terapeutik maksimumnya dalam 6 hingga 12 bulan. Finasteride dianggap obat yang relatif aman, namun 5%-10% pria melaporkan penurunan volume ejakulasi dan libido. Dalam beberapa kasus, ginekomastia juga dilaporkan. (Rosenthal & Burchum 2019, 804.) Dutasteride (Avodart®) memiliki mekanisme aksi yang serupa dengan finasteride. Perbedaan utamanya adalah dutasteride menghambat enzim 5-alfa

reduktase tidak hanya di jaringan reproduksi tetapi juga di kulit dan hati.

Ada lima antagonis alfa1-adrenergik: alfuzosin, silodosin, tamsulosin, doxazosin, dan terazosin. Silodosin dan tamsulosin bersifat selektif alfa1A, namun, doxazosin dan terazosin adalah pemblok alfa1 non-selektif. (Willihnganz, Gurevitz & Clayton 2020, 1840; Rosenthal & Burchum 2019, 805; Kaplan & McVary 2014, 71.)

DAFTAR PUSTAKA

- A Sabih. Complicated Urinary Tract Infections. StatPearls. 2024
- Andersson, K. E. (2020). Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles in health and disease. *Pharmacological Reviews*, 72(1), 56-78.
- Barber, Paul & Robertson, Deborah. 2020. Essentials of Pharmacology for Nurses. 4th edition. London: Open University Press.
- Boarin, S., et al. (2018). Preventive strategies in urolithiasis: dietary and lifestyle modifications. *European Urology Supplements*, 17(6), 4238-4254
- European Association of Urology Guidelines on Urological Infections (2025). *Uroweb*
- Flores-Mireles, A.L., et al. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*
- G Mancuso et al. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. 2023
- Greenberg, A. (1990). History of genitourinary disease. *Clinical Methods*
- Gupta, K., Trautner, B.W., Wagenlehner, F.M.E. (2023). Treatment of uncomplicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance: An update. *Clinical Microbiology Reviews*, 36(1), e00019-23..
- Hanno, P. M., Erickson, D., Moldwin, R., & Faraday, M. (2021). Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-infectious urinary conditions). *The Journal of Urology*, 205(4), 1096-1107.
- Hinkle, Janice, L. & Cheever, Kerry, H. 2018. Brunner & Suddarth's Textbook of medical-surgical nursing. 14 th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer.

- MJ Bono. Uncomplicated Urinary Tract Infections. StatPearls. 2023
- Nickel, J.C. (2005). Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies. *Journal of Urology*, 173(2), 560-564
- Schultheiss, D. (n.d.). A Brief History of Urinary Incontinence and its Treatment
- Z Nelson et al. Guidelines for Prevention, Diagnosis, and Management of UTIs. 2024EAU Guidelines on Urological Infections. 2025

BAB 12

OBAT-OBATAN UNTUK GANGGUAN MENTAL DAN NEUROLOGIS

dr. Indria Hafizah, M. Biomed., Sp. KJ.

A. Pendahuluan

Gangguan mental dan neurologis merupakan masalah kesehatan global yang kompleks dan berdampak luas terhadap fungsi sosial, kognitif, dan kualitas hidup individu. Menurut *World Health Organization* (2023), satu dari delapan orang di dunia mengalami gangguan mental setiap tahunnya, terutama depresi, kecemasan, dan gangguan neurokognitif. Kondisi ini tidak hanya menyebabkan disabilitas jangka panjang, tetapi juga meningkatkan risiko penyakit kronis seperti diabetes dan gangguan kardiovaskular. Farmakoterapi menjadi strategi utama dalam menstabilkan fungsi neurobiologis otak melalui pengaturan sistem neurotransmitter, termasuk dopamin, serotonin, norepinefrin, dan GABA. Pendekatan ini membantu mengurangi gejala psikiatrik dan memperbaiki fungsi adaptif pasien terhadap stresor. Terapi ini juga berkontribusi pada pemulihan keseimbangan neurokimia otak secara bertahap (Nagayasu *et al.*, 2024).

Secara neurobiologis, gangguan mental dan neurologis berasal dari disfungsi neurotransmitter dan komunikasi sinaptik antar neuron. Gangguan seperti depresi, skizofrenia, bipolar, epilepsi, Parkinson, dan Alzheimer menunjukkan gangguan pada neuroplastisitas serta perubahan ekspresi gen saraf. Perkembangan neuroimaging dan studi molekuler telah mengidentifikasi target reseptor spesifik untuk terapi yang lebih selektif dan minim efek samping. Hal ini memunculkan bidang

neuropsikofarmakologi yang memadukan ilmu saraf dan farmakologi dalam memahami pengaruh obat terhadap sistem otak. Beberapa obat modern terbukti meningkatkan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan menurunkan sitokin proinflamasi, yang berperan dalam regenerasi neuron dan perbaikan gejala kognitif. Dengan demikian, psikofarmakologi modern kini menekankan efek neuroprotektif dan imunomodulator, bukan sekadar koreksi neurotransmisi (Boland & Verduin, 2024; Zelek-Molik & Litwa, 2025).

B. Prinsip Dasar Psikofarmaka

Prinsip kerja obat neuropsikofarmaka melibatkan aspek farmakokinetik dan farmakodinamik yang saling berkaitan. Farmakokinetik menjelaskan perjalanan obat dalam tubuh, sementara farmakodinamik menggambarkan efeknya melalui interaksi dengan reseptor di sistem saraf pusat. Sebagian besar obat psikotropika bersifat lipofilik, sehingga mampu melewati sawar darah-otak dan dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 seperti CYP2D6, CYP3A4, dan CYP2C19. Variasi genetik enzim ini memengaruhi efektivitas serta risiko toksisitas antarpasien. Pendekatan *precision psychopharmacology* kini digunakan untuk menyesuaikan terapi berdasarkan profil genetik, biomarker, dan metabolisme individu. Integrasi antara neurobiologi, farmakologi, dan teknologi diagnostik modern menjadi dasar pengobatan gangguan mental yang lebih presisi, aman, dan berorientasi pada pemulihan fungsi otak secara menyeluruh (Matthaei *et al.*, 2021; Damborská *et al.*, 2024; Zakaraya *et al.*, 2024).

C. Pedoman Klinis Penggunaan Obat Psikotropika

Praktik psikiatri dan neurologi modern menekankan penerapan *evidence-based psychopharmacology* yang rasional, terukur, dan aman dengan berpedoman pada konsep enam D: *Diagnosis, Drug selection, Dosage, Duration, Discontinuation*, dan *Dialogue*. Prinsip ini mengarahkan klinisi dalam mengambil keputusan terapeutik yang tidak hanya berbasis biologis, tetapi

juga mempertimbangkan dimensi psikososial dan etika kedokteran. Diagnosis yang akurat menjadi dasar pemilihan obat yang tepat sesuai mekanisme patofisiologi gangguan, seperti disregulasi monoamin pada depresi atau hiperaktivitas dopaminergik pada skizofrenia. Pemilihan obat harus mempertimbangkan kondisi medis pasien, riwayat respons individu dan keluarga terhadap obat, serta potensi interaksi farmakologis. Dengan demikian, setiap tahapan terapi harus berlandaskan prinsip rasionalitas klinis untuk mencapai efektivitas optimal dan meminimalkan efek samping (Boland & Verduin, 2024).

Keberhasilan pengobatan sangat bergantung pada ketepatan dosis dan durasi terapi yang memadai. Konsep *continuity of care* menekankan pentingnya mempertahankan terapi farmakologis hingga tercapai stabilitas gejala dan pemulihan fungsional yang optimal. Durasi terapi psikotropika dan neurologis dibagi dalam tiga fase, yaitu fase akut untuk mencapai remisi gejala, fase stabilisasi selama 4–6 bulan untuk mempertahankan perbaikan, dan fase pemeliharaan untuk mencegah kekambuhan jangka panjang. Durasi terapi bergantung pada diagnosis, respons individu, dan karakteristik farmakokinetik obat. Penghentian terapi secara tiba-tiba, khususnya pada obat dengan waktu paruh pendek seperti SSRI atau benzodiazepin, dapat menimbulkan *discontinuation syndrome*, sehingga diperlukan strategi *tapering off* yang terencana. Pemantauan berkala terhadap efek samping metabolik, fungsi organ, dan kepatuhan pasien juga menjadi bagian penting dari pengelolaan terapi jangka panjang (Stahl, 2021).

Selain itu, komponen *dialogue* dalam pedoman klinis 6D menegaskan bahwa keberhasilan terapi tidak hanya ditentukan oleh obat, tetapi juga oleh hubungan terapeutik antara psikiater, pasien, dan keluarganya. Dialog terapeutik menjadi sarana komunikasi dua arah untuk membangun kepercayaan, meningkatkan *adherence*, serta memperkuat pemahaman pasien mengenai tujuan dan mekanisme pengobatan. Edukasi yang

diberikan secara berkesinambungan dapat menurunkan tingkat *non-adherence* hingga lebih dari 40% dan meningkatkan *insight* pasien terhadap kondisinya. Pada kelompok khusus seperti anak-anak, lansia, wanita hamil, dan pasien dengan penyakit medis, prinsip kehati-hatian tinggi diterapkan karena perbedaan metabolisme dan sensitivitas terhadap obat. Dosis harus disesuaikan secara individual dengan prinsip “*start low, go slow*” serta disertai pemantauan ketat terhadap efek samping kardiovaskular, metabolik, dan kognitif agar keamanan dan keberlanjutan terapi tetap terjaga (Boland & Verduin, 2024; Stahl, 2021).

D. Obat untuk Gangguan Mental dan Neurologis

Obat psikotropika dan neurologis secara umum disebut juga dengan obat neuropsikiatri (*neuropsychiatric drugs*) atau obat neuropsikofarmaka (*neuropsychopharmacological agents*). Istilah ini digunakan untuk menggambarkan kelompok obat yang bekerja pada sistem saraf pusat (otak dan medula spinalis) dan memengaruhi fungsi mental, perilaku, serta proses neurologis. Obat-obatan ini meliputi berbagai kelas farmakologis seperti antidepresan, antipsikotik, penstabil mood, ansiolitik, antikonvulsan, antiparkinson, dan obat untuk demensia.

1. Antidepresan

Antidepresan merupakan obat psikotropika yang bekerja dengan menormalkan gangguan fungsi neurotransmiter pada sistem monoaminergik, terutama serotonin, norepinefrin, dan dopamin, yang berperan penting dalam pengaturan suasana hati, tidur, dan motivasi. Ketidakseimbangan pada sistem ini dapat menyebabkan disfungsi limbik dan prefrontal, sehingga menimbulkan gejala depresi seperti anhedonia dan gangguan konsentrasi (Boland & Verduin, 2024). Dengan menghambat reuptake atau metabolisme monoamin, antidepresan meningkatkan transmisi sinaptik dan memperbaiki fungsi emosional pasien. Adaptasi jangka panjang pada sistem saraf, termasuk

peningkatan ekspresi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), turut memperkuat efek terapeutik dan neuroplastisitas otak, menjelaskan mengapa respons klinis baru muncul setelah beberapa minggu terapi (Stahl, 2021).

Golongan antidepresan meliputi *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs), *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs), *tricyclic antidepressants* (TCAs), *monoamine oxidase inhibitors* (MAOIs), dan antidepresan atipikal seperti bupropion dan mirtazapine. SSRIs seperti fluoxetine, sertraline, dan escitalopram menjadi pilihan utama karena efikasi tinggi dan efek samping minimal, sedangkan SNRIs seperti venlafaxine dan duloxetine efektif untuk depresi dengan gejala nyeri somatik (Boland, Verduin, & Ruiz, 2021). TCAs dan MAOIs masih digunakan untuk depresi berat atau refrakter, tetapi berisiko tinggi terhadap efek toksik kardiovaskular dan interaksi makanan. Efek samping SSRIs meliputi mual, insomnia, dan disfungsi seksual, sedangkan TCAs menyebabkan efek antikolinergik dan MAOIs berpotensi menimbulkan krisis hipertensi (Boland & Verduin, 2024; Stahl, 2021).

Pada wanita hamil, penggunaan antidepresan menuntut evaluasi risiko dan manfaat yang cermat. Paroxetine dapat meningkatkan risiko kelainan jantung janin bila dikonsumsi pada trimester pertama, sedangkan sertraline dan fluoxetine menunjukkan profil keamanan yang lebih baik (Boland & Verduin, 2024). Penghentian mendadak terapi dapat meningkatkan risiko kekambuhan depresi yang berbahaya bagi ibu dan janin, sehingga pengawasan ketat dan kolaborasi multidisipliner sangat penting (Stahl, 2021). Pada anak dan remaja, fluoxetine merupakan satu-satunya SSRI dengan bukti efikasi kuat, namun tetap memerlukan pemantauan intensif karena potensi peningkatan ide bunuh diri pada fase awal pengobatan (Boland *et al.*, 2021). Dengan demikian, keberhasilan terapi antidepresan ditentukan oleh keseimbangan antara efektivitas, keamanan, dan pemantauan individual yang berkelanjutan.

2. Antipsikotik

Antipsikotik merupakan obat utama dalam terapi gangguan psikotik seperti skizofrenia dan gangguan skizoafektif, dengan mekanisme kerja utama menghambat reseptor dopamin tipe 2 (D_2) di jalur mesolimbik untuk menormalkan aktivitas dopaminergik yang berlebihan. Obat ini menekan gejala positif seperti halusinasi dan waham, sekaligus memodulasi sistem serotoninergik dan glutamatergik yang berperan dalam fungsi kognitif dan afektif (Boland & Verduin, 2024). Berdasarkan perkembangannya, antipsikotik terbagi menjadi dua golongan, yaitu tipikal (generasi pertama) dan atipikal (generasi kedua). Antipsikotik tipikal seperti haloperidol efektif terhadap gejala positif namun sering menimbulkan efek ekstrapiramidal (EPS), sedangkan antipsikotik atipikal seperti risperidone, olanzapine, dan aripiprazole memberikan efek yang lebih seimbang terhadap gejala positif dan negatif dengan risiko EPS lebih rendah (Stahl, 2021).

Antipsikotik generasi kedua memiliki mekanisme kerja yang lebih kompleks dengan kombinasi antagonisme serotonin 5-HT_{2A} dan dopamin D_2 . Clozapine menjadi obat pilihan untuk kasus skizofrenia resisten karena afinitasnya yang rendah terhadap D_2 namun tinggi terhadap reseptor 5-HT_{2A} dan D_4 . Aripiprazole dan brexpiprazole bekerja sebagai partial agonist D_2 , menstabilkan aktivitas dopamin sehingga mengurangi hiperaktivitas tanpa menimbulkan hipodopaminergia (Boland & Verduin, 2024). Efek samping antipsikotik bervariasi sesuai profil reseptor yang diikatnya. Antipsikotik tipikal sering menyebabkan EPS dan tardive dyskinesia, sedangkan atipikal lebih cenderung menimbulkan efek metabolik seperti peningkatan berat badan dan resistensi insulin akibat blokade reseptor histamin H_1 dan serotonin 5-HT_{2C} (Boland *et al.*, 2021). Clozapine memerlukan pemantauan darah ketat karena risiko agranulositosis yang serius (Stahl, 2021).

Penggunaan antipsikotik pada wanita hamil dan anak-anak harus melalui pertimbangan klinis yang hati-hati. Risperidone dan olanzapine termasuk yang paling aman selama kehamilan, meskipun risiko sindrom ekstrapiramidal neonatal tetap ada bila digunakan menjelang persalinan (Boland & Verduin, 2024). Haloperidol dapat dipertimbangkan pada fase akut dengan dosis rendah karena profil keamanannya yang relatif baik. Pada anak dan remaja, risperidone dan aripiprazole menjadi pilihan utama untuk mengontrol iritabilitas dan agresivitas pada autisme dan gangguan bipolar. Namun, risiko efek metabolik dan sensitivitas sistem dopaminergik yang masih berkembang memerlukan pemantauan ketat dan penggunaan dosis minimal efektif (Stahl, 2021). Keberhasilan terapi antipsikotik bergantung pada keseimbangan antara efektivitas, keamanan, dan pemantauan jangka panjang yang cermat.

3. Ansiolitik (Antiansietas)

Obat ansiolitik atau antiansietas digunakan untuk mengurangi gejala kecemasan patologis seperti gangguan kecemasan umum, panik, dan fobia sosial melalui modulasi sistem neurotransmitter GABA yang berperan dalam penghambatan aktivitas neuronal. Penurunan aktivitas GABAergik di sistem limbik dan amigdala diketahui menjadi dasar neurobiologis munculnya ansietas (Boland & Verduin, 2024). Kelas utama ansiolitik meliputi benzodiazepin, buspiron, antihistamin sedatif, antidepresan, dan antikonvulsan. Benzodiazepin seperti diazepam, lorazepam, dan alprazolam meningkatkan afinitas GABA terhadap reseptornya sehingga menghasilkan efek tenang dan relaksasi cepat (Stahl, 2021). Namun, penggunaannya dibatasi karena risiko toleransi, ketergantungan, dan sindrom putus obat, sehingga dianjurkan hanya untuk terapi jangka pendek dan dikombinasikan dengan psikoterapi (Boland & Verduin, 2024).

Buspiron menjadi alternatif penting karena bekerja sebagai agonis parsial reseptor serotonin 5-HT_{1A} tanpa efek sedatif atau risiko adiktif, sehingga cocok untuk terapi jangka panjang gangguan kecemasan umum (Stahl, 2021). Selain itu, SSRIs dan SNRIs kini menjadi terapi lini pertama pada kecemasan kronis karena mampu memperbaiki fungsi limbik dan kortikal secara bertahap. Sertraline, escitalopram, dan venlafaxine terbukti memiliki efikasi tinggi dengan profil keamanan lebih baik dibanding benzodiazepin (Boland *et al.*, 2021). Obat antikonvulsan seperti pregabalin juga digunakan pada kecemasan dengan dominasi gejala somatik karena efeknya menurunkan pelepasan neurotransmitter eksitatorik di sistem limbik (Stahl, 2021).

Efek samping ansiolitik bervariasi tergantung golongannya. Benzodiazepin dapat menyebabkan sedasi, gangguan memori, dan depresi pernapasan bila dikombinasikan dengan depresan lain, sedangkan buspiron lebih aman tetapi kadang menimbulkan pusing dan mual ringan (Boland & Verduin, 2024). SSRIs dan SNRIs sering menyebabkan gangguan gastrointestinal atau insomnia pada awal terapi. Pada kehamilan, benzodiazepin meningkatkan risiko *floppy infant syndrome*, sementara sertraline dan citalopram dianggap paling aman (Boland *et al.*, 2021). Pada anak dan remaja, SSRIs menjadi pilihan utama dengan pemantauan ketat terhadap fungsi kognitif dan risiko perilaku impulsif. Prinsip utama terapi ansiolitik adalah menyeimbangkan efikasi, keamanan, dan durasi penggunaan secara individual agar tercapai kontrol ansietas yang optimal tanpa menimbulkan efek samping jangka panjang.

4. Penstabil Suasana Hati (*Mood Stabilizers*)

Penstabil mood merupakan komponen utama dalam terapi gangguan bipolar karena berfungsi mengendalikan fase mania, hipomania, dan depresi serta mencegah kekambuhan jangka panjang. Obat ini bekerja dengan menormalkan aktivitas saraf dan neurotransmitter, terutama

sistem dopamin, glutamat, dan GABA di otak. Litium menjadi standar emas yang terbukti efektif dalam mencegah kekambuhan dan menurunkan risiko bunuh diri, meskipun memerlukan pemantauan kadar serum yang ketat untuk menghindari toksisitas ginjal dan tiroid (Boland & Verduin, 2024; Stahl, 2021). Selain litium, antikonvulsan seperti valproat, karbamazepin, dan lamotrigin juga digunakan karena kemampuannya menstabilkan membran neuron dan menurunkan hiperaktivitas neurotransmitter. Kombinasi beberapa golongan obat sering dilakukan untuk menyesuaikan dengan dominasi gejala pasien.

Antipsikotik atipikal seperti quetiapine, olanzapine, risperidone, dan lurasidone kini juga dikategorikan sebagai penstabil mood karena efektif pada fase mania maupun depresi bipolar. Obat ini bekerja melalui antagonisme reseptor serotonin 5-HT_{2A} dan dopamin D₂ yang menstabilkan aktivitas limbik dan memperbaiki fungsi kognitif (Boland *et al.*, 2021). Quetiapine dan lurasidone memiliki keunggulan dalam mengatasi depresi bipolar tanpa meningkatkan risiko mania (Stahl, 2021). Meski demikian, efek samping seperti peningkatan berat badan, sedasi, dan gangguan metabolik perlu diwaspadai. Pemilihan obat didasarkan pada profil gejala, tolerabilitas pasien, serta riwayat respons terhadap terapi sebelumnya. Pendekatan multimodal kini menjadi strategi utama dalam mencapai stabilitas emosi jangka panjang.

Penggunaan penstabil mood harus mempertimbangkan kondisi khusus seperti kehamilan, anak-anak, dan lansia. Valproat dan karbamazepin dapat menyebabkan cacat janin, sedangkan litium memiliki risiko ringan terhadap kelainan jantung kongenital. Lamotrigin relatif lebih aman digunakan pada wanita hamil (Boland & Verduin, 2024). Pada anak dan remaja, litium dan valproat dapat digunakan dengan pemantauan dosis dan fungsi organ yang ketat. Sementara pada lansia, dosis lebih rendah diperlukan karena metabolisme dan ekskresi obat yang

melambat. Kombinasi terapi farmakologis dan psikososial terbukti meningkatkan kepatuhan dan hasil klinis pasien bipolar secara keseluruhan (Stahl, 2021).

5. Obat Antiepileptik (Antikonvulsan)

Antikonvulsan merupakan kelompok obat utama dalam terapi epilepsi yang kini juga banyak digunakan dalam psikiatri sebagai penstabil suasana hati dan pengatur impulsivitas. Mekanisme kerjanya melibatkan pengurangan eksitabilitas neuron melalui modulasi kanal ion dan peningkatan aktivitas neurotransmitter inhibitorik seperti GABA, sehingga menstabilkan membran neuron dan mencegah aktivitas listrik abnormal di otak. Valproat menjadi agen paling banyak digunakan karena efektivitasnya dalam mengendalikan mania akut dan mencegah kekambuhan gangguan bipolar, meski berisiko menimbulkan hepatotoksitas dan gangguan metabolik (Boland & Verduin, 2024; Stahl, 2021). Karbamazepin juga efektif dalam mengurangi gejala mania dan perilaku agresif, namun memerlukan pemantauan darah ketat karena risiko leukopenia dan reaksi kulit berat. Sebaliknya, lamotrigin lebih unggul dalam mencegah episode depresi bipolar dengan efek samping yang relatif ringan, asalkan dosis dititrasi perlahan untuk mencegah ruam berat.

Beberapa antikonvulsan generasi baru seperti oxcarbazepine, topiramate, dan gabapentin juga mulai digunakan dalam bidang psikiatri, meski dengan bukti efikasi yang masih terbatas. Oxcarbazepine memiliki efektivitas serupa karbamazepin namun lebih aman terhadap efek hematologis dan interaksi obat. Topiramate bermanfaat untuk pasien dengan gangguan impuls atau obesitas karena efeknya terhadap penurunan berat badan, meskipun dapat menyebabkan gangguan kognitif ringan. Gabapentin sering digunakan secara off-label untuk kecemasan dan insomnia pada pasien dengan gangguan mood (Boland *et al.*, 2021). Perkembangan ini menunjukkan arah menuju farmakoterapi

yang lebih personal, dengan pemilihan obat berdasarkan profil neurobiologis dan tolerabilitas individu.

Penggunaan antikonvulsan perlu disesuaikan pada populasi khusus seperti wanita hamil, anak-anak, dan remaja. Valproat dan karbamazepin diketahui memiliki risiko teratogenik yang signifikan, terutama pada trimester pertama kehamilan, sedangkan lamotrigin dinilai lebih aman dengan profil malformasi yang rendah (Boland & Verduin, 2024). Selama kehamilan, kadar obat harus dipantau karena perubahan fisiologis dapat memengaruhi efektivitasnya. Pada anak dan remaja, antikonvulsan digunakan untuk mengendalikan iritabilitas atau depresi bipolar, dengan pemantauan efek samping seperti gangguan fungsi hati dan berat badan. Pendekatan terapeutik yang menggabungkan pengobatan farmakologis dengan terapi psikososial terbukti memberikan hasil yang lebih stabil secara emosional dan fungsional (Stahl, 2021).

6. Obat Demensia

Demensia merupakan sindrom neurokognitif progresif yang ditandai oleh penurunan fungsi intelektual, memori, bahasa, dan kemampuan eksekutif yang mengganggu aktivitas sehari-hari. Penyebab utama kondisi ini adalah penyakit Alzheimer, diikuti oleh demensia vaskular, badan Lewy, dan frontotemporal. Secara patologis, demensia melibatkan degenerasi neuron kortikal dengan pembentukan plak beta-amiloid dan kusut neurofibriler tau yang menyebabkan disfungsi sinaptik. Pendekatan pengobatan demensia berfokus pada memperbaiki fungsi kognitif, mengelola gejala perilaku, dan memperlambat progresivitas penyakit. Terapi farmakologis tidak bersifat kuratif, tetapi dapat mempertahankan stabilitas kognitif serta meningkatkan kualitas hidup pasien dan pengasuhnya (Boland & Verduin, 2024).

Obat utama dalam terapi demensia Alzheimer meliputi inhibitor asetilkolinesterase dan antagonis reseptor NMDA. Donepezil, rivastigmin, dan galantamin termasuk

inhibitor asetilkolinesterase yang meningkatkan kadar asetilkolin di sinaps, memperbaiki transmisi kolinergik, dan meningkatkan fungsi memori. Donepezil digunakan pada semua tingkat keparahan Alzheimer, sementara rivastigmin juga efektif untuk demensia badan Lewy dan Parkinson. Galantamin bekerja ganda dengan menghambat enzim asetilkolinesterase dan memodulasi reseptor nikotinik. Pada stadium lanjut, memantin sebagai antagonis reseptor NMDA digunakan untuk mengurangi eksitotoksisitas glutamat dan mempertahankan fungsi kognitif. Kombinasi donepezil dan memantin terbukti memberikan peningkatan bermakna dalam fungsi kognitif dan aktivitas harian pasien (Stahl, 2021).

Selain memperbaiki fungsi kognitif, pengelolaan demensia juga mencakup penanganan gejala perilaku seperti agitasi, depresi, delusi, dan halusinasi. Antipsikotik atipikal seperti risperidone, quetiapine, dan olanzapine kadang digunakan untuk mengontrol agitasi berat, tetapi harus dengan pemantauan ketat karena meningkatkan risiko mortalitas pada lansia. Antidepresan golongan SSRI seperti sertraline dan citalopram membantu mengatasi gejala depresi dan kecemasan yang sering menyertai demensia. Efek samping inhibitor asetilkolinesterase meliputi mual, muntah, dan bradikardia, sedangkan memantin relatif lebih aman dengan efek ringan seperti pusing. Pemantauan fungsi dan toleransi obat dilakukan setiap enam hingga dua belas bulan untuk menilai manfaat terapi. Pendekatan farmakologis ini sebaiknya dikombinasikan dengan intervensi nonfarmakologis seperti terapi kognitif, stimulasi aktivitas, dan dukungan caregiver untuk hasil optimal (Boland & Verduin, 2024; Stahl, 2021)

7. Obat Antiparkinson

Penyakit Parkinson merupakan gangguan neurodegeneratif kronis yang ditandai oleh triad klasik berupa tremor saat istirahat, bradikinesia, dan rigiditas, disertai gangguan postural serta gejala nonmotorik seperti

depresi, gangguan tidur, dan disfungsi otonom. Penyakit ini disebabkan oleh degenerasi neuron dopaminergik di substantia nigra pars compacta, yang menyebabkan defisit dopamin di **striatum** dan ketidakseimbangan antara sistem dopaminergik serta kolinergik. Akibatnya, terjadi gangguan koordinasi motorik khas Parkinson. Tujuan utama terapi anti parkinson adalah memulihkan keseimbangan neurotransmitter dengan meningkatkan aktivitas dopamin atau menurunkan aktivitas kolinergik di sistem nigrostriatal (Boland & Verduin, 2024).

Obat utama penyakit Parkinson adalah levodopa, prekursor dopamin yang dapat melewati sawar darah otak dan diubah menjadi dopamin oleh dopa dekarboksilase. Untuk mencegah metabolisme perifer yang cepat dan mengurangi efek gastrointestinal, levodopa diberikan bersama inhibitor dopa-dekarboksilase seperti karbidopa atau benserazide. Levodopa tetap menjadi standar emas terapi karena efektivitasnya tinggi terhadap bradikinesia dan rigiditas. Namun, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan fluktuasi respons motorik seperti *wearing-off phenomenon* dan dyskinesia, akibat adaptasi reseptor dopaminergik. Penyesuaian dosis serta pemberian dalam dosis kecil dan sering menjadi strategi untuk mempertahankan kestabilan efek klinis (Stahl, 2021).

Agonis dopamin seperti pramipexole, ropinirole, dan rotigotine bekerja langsung pada reseptor dopamin postsinaptik. Obat ini dapat digunakan sebagai monoterapi pada fase awal atau dikombinasikan dengan levodopa pada fase lanjut. Keunggulannya adalah durasi kerja yang lebih panjang dan risiko fluktuasi motorik yang lebih rendah. Namun, efek samping seperti hipotensi ortostatik, halusinasi, dan gangguan kontrol impuls (misalnya hiperseksualitas atau kompulsi berjudi) perlu diwaspadai. Agonis dopamin ergolin (bromokriptin, pergolide) kini jarang dipakai karena risiko fibrosis pleura dan katup jantung. Pada pasien muda, terapi sering dimulai dengan agonis dopamin untuk

menunda kebutuhan levodopa (Boland, Verduin, & Ruiz, 2021).

Pendekatan farmakologis tambahan mencakup penghambatan enzim yang memecah dopamin, yaitu monoamine oxidase-B (MAO-B) dan catechol-O-methyltransferase (COMT). Inhibitor MAO-B seperti **selegiline** dan **rasagiline** memperpanjang efek dopamin endogen dan levodopa serta berpotensi memberikan efek neuroprotektif melalui pengurangan stres oksidatif. Inhibitor COMT seperti entakapon dan tolkapone mencegah degradasi perifer levodopa dan memperpanjang waktu paruhnya, namun penggunaan tolkapone terbatas karena risiko hepatotoksisitas. Entakapon lebih aman dan sering tersedia dalam kombinasi tetap dengan levodopa-karbidopa (Stahl, 2021).

Golongan antikolinergik seperti triheksifenidil dan benztropine digunakan untuk mengontrol tremor pada pasien muda dengan Parkinson ringan. Obat ini menekan aktivitas asetilkolin di striatum untuk menyeimbangkan rasio dopamin-asetilkolin, tetapi penggunaannya terbatas karena efek samping seperti kebingungan, mulut kering, dan gangguan memori, terutama pada lansia. Sementara itu, amantadin, obat antivirus dengan efek antiparkinson, meningkatkan pelepasan dopamin dan menghambat reseptor NMDA, efektif dalam mengurangi dyskinesia akibat levodopa. Efek sampingnya relatif ringan seperti edema perifer dan livedo retikularis (Boland & Verduin, 2024).

Pada wanita hamil, data keamanan masih terbatas, tetapi kombinasi levodopa-karbidopa dianggap paling aman bila manfaatnya lebih besar dari risiko. Agonis dopamin dan inhibitor MAO-B sebaiknya dihindari karena potensi efek pada sistem neuroendokrin janin. Pada lansia, sensitivitas terhadap efek samping meningkat sehingga diperlukan strategi *start low, go slow* dan pemantauan ketat terhadap hipotensi, kebingungan, dan halusinasi (Boland, Verduin, & Ruiz, 2021).

Farmakoterapi Parkinson perlu dikombinasikan dengan intervensi nonfarmakologis seperti fisioterapi, terapi okupasi, serta dukungan psikososial untuk mengoptimalkan fungsi motorik dan kualitas hidup. Pendekatan multidisipliner antara neurolog, psikiater, dan ahli rehabilitasi penting karena banyak pasien mengalami gejala neuropsikiatrik sekunder seperti depresi, halusinasi, atau demensia. Bila muncul gejala psikotik akibat obat dopaminergik, terapi dapat menggunakan antipsikotik atipikal dosis rendah seperti quetiapine atau clozapine, yang relatif aman tanpa memperburuk gejala motorik (Stahl, 2021). Pendekatan yang seimbang antara kontrol gejala motorik dan perlindungan fungsi kognitif menjadi prinsip utama dalam tata laksana penyakit Parkinson.

8. Obat Lainnya untuk Gangguan Mental dan Neurologis

Selain antidepresan, antipsikotik, ansiolitik, penstabil mood, antikonvulsan, antiparkinson, dan agen antidemensia, terdapat sejumlah obat lain yang digunakan dalam praktik psikiatri dan neurologi, termasuk stimulan, obat untuk gangguan tidur, serta agen yang memodulasi sistem kolinergik atau glutamatergik. Psikostimulan seperti metilfenidat dan amfetamin merupakan terapi utama pada gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktivitas (ADHD). Obat ini meningkatkan aktivitas dopamin dan norepinefrin di korteks prefrontal, memperbaiki fungsi atensi dan kontrol impuls. Namun, penggunaannya harus hati-hati karena potensi adiksi dan efek kardiovaskular. Alternatif nonstimulans seperti atomoksetin, agonis reseptor $\alpha 2$ -adrenergik (guanfacine, klonidin), atau modafinil pada narkolepsi, juga termasuk dalam kategori penting terapi psikiatrik modern (Boland, Verduin, & Ruiz, 2021).

Dalam gangguan tidur, agen hipnotik dan sedatif memiliki peran penting. Benzodiazepin seperti temazepam dan lorazepam bekerja melalui peningkatan aktivitas GABA pada reseptor GABA-A, menghasilkan efek sedatif dan ansiolisis. Namun, karena risiko toleransi, ketergantungan,

dan gangguan kognitif, penggunaannya disarankan hanya jangka pendek. Alternatifnya, agen non-benzodiazepin seperti zolpidem dan eszopiklon selektif terhadap subunit $\alpha 1$ reseptor GABA-A dan memiliki profil yang lebih aman untuk tidur jangka pendek. Antidepresan sedatif seperti trazodon atau mirtazapin juga dimanfaatkan pada insomnia yang disertai depresi. Di sisi lain, melatonin dan agonis reseptornya seperti ramelteon digunakan untuk mengatur ritme sirkadian tanpa risiko adiktif (Stahl, 2021).

Obat lain yang relevan dalam neurologi adalah agen antikolinesterase dan modulator glutamatergik yang berperan pada gangguan kognitif non-Alzheimer. Rivastigmin, donepezil, dan galantamin meningkatkan transmisi kolinergik dengan menghambat degradasi asetilkolin, sementara memantin bekerja sebagai antagonis reseptor NMDA untuk mengurangi toksisitas glutamat. Pendekatan ini membantu mempertahankan fungsi kognitif dan aktivitas sehari-hari pasien dengan gangguan demensia vaskular atau traumatik. Selain itu, obat yang memodulasi sistem serotonin seperti buspiron memiliki manfaat dalam gangguan kecemasan generalisasi dengan risiko minimal terhadap ketergantungan, berkat mekanisme agonis parsial pada reseptor 5-HT_{1A} (Boland & Verduin, 2024).

Dalam konteks neurologis, agen seperti riluzole dan edaravone digunakan untuk memperlambat progresivitas penyakit neuron motorik seperti amyotrophic lateral sclerosis (ALS) melalui mekanisme penghambatan pelepasan glutamat dan efek antioksidan. Sementara itu, dalam multiple sclerosis (MS), agen imunomodulator seperti interferon-beta, glatiramer acetate, dan natalizumab berfungsi menekan proses inflamasi sistem saraf pusat, mengurangi kekambuhan, dan memperlambat progresi disabilitas. Dalam kasus epilepsi yang resisten terhadap terapi konvensional, agen baru seperti brivaracetam, perampanel, atau lacosamide menunjukkan efektivitas tinggi

dengan profil farmakokinetik yang lebih stabil dan risiko interaksi obat yang lebih rendah (Stahl, 2021).

E. Suplemen dan Nutrisi

Suplemen dan nutrisi memainkan peran penting dalam modulasi fungsi otak, stabilitas emosi, dan perlindungan neuron terhadap stres oksidatif, inflamasi, serta disregulasi metabolik yang sering mendasari gangguan mental dan neurologis. Kajian ilmiah dalam psikiatri nutrisi (nutritional psychiatry) menunjukkan bahwa beberapa zat gizi mikro, asam lemak esensial, dan koenzim tertentu dapat berinteraksi dengan sistem neurotransmitter utama dan mendukung efektivitas pengobatan farmakologis konvensional. Salah satu kelompok suplemen yang banyak dikaji adalah asam lemak omega-3, khususnya eikosapentaenoat (EPA) dan dokosaheksaenoat (DHA). Kedua komponen ini berperan dalam menjaga fluiditas membran neuron dan menstabilkan transmisi sinaptik, terutama pada jalur serotonin dan dopamin. Dalam konteks depresi, suplementasi omega-3 terbukti meningkatkan respons terhadap antidepresan dan mengurangi gejala inflamasi yang terkait dengan patofisiologi depresi mayor. Stahl (2021) menjelaskan bahwa omega-3 bekerja sebagai agen antiinflamasi saraf, menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi, dan memperbaiki efisiensi sinaptik di korteks prefrontal. Kaplan & Sadock (2024) menambahkan bahwa kadar omega-3 yang rendah berhubungan dengan peningkatan risiko depresi dan gangguan afektif bipolar, sehingga intervensi nutrisi ini memiliki dasar biologis yang kuat.

Vitamin B kompleks, terutama B6, B9, dan B12, berperan penting dalam metabolisme neurotransmitter dan proses metilasi DNA yang menunjang fungsi otak. Kekurangan vitamin B menyebabkan peningkatan kadar homosistein yang bersifat neurotoksik dan dapat menurunkan neuroplastisitas. Suplementasi folat, khususnya L-methylfolate, terbukti meningkatkan efektivitas antidepresan pada pasien dengan resistensi terapi (Boland, Verduin, & Ruiz, 2021). Vitamin B6

mendukung pembentukan serotonin, dopamin, dan GABA, sedangkan B12 berperan dalam pemeliharaan mielin serta fungsi kognitif, terutama pada populasi lansia dengan depresi atau gangguan kognitif ringan. Selain itu, mikronutrien seperti magnesium, zinc, dan selenium memiliki peran protektif terhadap fungsi saraf. Magnesium berperan dalam regulasi sistem NMDA-glutamat dan membantu menurunkan stres serta memperbaiki tidur, sedangkan zinc meningkatkan aktivitas BDNF dan mendukung kestabilan mood. Selenium berfungsi sebagai antioksidan penting yang melindungi neuron dari kerusakan oksidatif, terutama pada penyakit Alzheimer dan Parkinson (Stahl, 2021).

Peran vitamin D juga mendapat perhatian besar dalam dekade terakhir. Vitamin D memengaruhi ekspresi gen yang mengatur sintesis serotonin dan dopamin, serta berperan dalam respons imun otak. Vitamin D memiliki peran penting dalam regulasi ekspresi gen yang mengatur sintesis serotonin dan dopamin serta dalam menjaga respons imun otak. Defisiensi vitamin D terbukti meningkatkan risiko depresi, kecemasan, dan penurunan fungsi kognitif, terutama pada pasien psikiatrik kronik yang mengalami kurang paparan sinar matahari dan efek obat jangka panjang (Boland & Verduin, 2024). Suplementasi vitamin D terbukti memperbaiki mood dan fungsi eksekutif bila dikombinasikan dengan terapi farmakologis. Selain itu, asam amino seperti triptofan dan tirosin penting karena menjadi prekursor utama neurotransmitter serotonin, dopamin, dan norepinefrin. Penggunaan suplemen ini harus hati-hati mengingat potensi interaksi dengan SSRI atau MAOI, dan efektivitasnya meningkat bila disertai vitamin B6 sebagai koenzim pendukung jalur sintesis neurotransmitter (Stahl, 2021).

Suplemen antioksidan seperti vitamin E, koenzim Q10, dan asam alfa-lipoat terbukti berpotensi memperlambat progresi Alzheimer dan Parkinson melalui perlindungan terhadap stres oksidatif neuron. Vitamin E mencegah peroksidasi lipid membran sel saraf, sedangkan koenzim Q10 mendukung fungsi mitokondria dan menjaga kelangsungan neuron dopaminergik.

Kombinasi agen antioksidan dan antiinflamasi terbukti memperkuat efek neuroprotektif obat antiparkinson dan anti demensia (Stahl, 2021; (Boland & Verduin, 2024).

Integrasi suplemen ke dalam terapi klinis harus berbasis bukti dengan pemantauan ketat terhadap interaksi farmakologis. Pendekatan nutrisi yang terarah dan holistik mampu meningkatkan hasil klinis, menurunkan efek samping obat, serta memperbaiki fungsi kognitif dan kesejahteraan pasien (Boland, Verduin, & Ruiz, 2021).

DAFTAR PUSTAKA

- Boland, R., & Verduin, M. (Eds.). (2024). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (11th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Boland, R., Verduin, M., & Ruiz, P. (2021). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (12th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Damborská, A., Hanáková, L., Pindurová, E., & Horská, K. (2024). Case report: Therapeutic drug monitoring and CYP2D6 phenoconversion in a protracted paroxetine intoxication. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1444857. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1444857>
- Javelot, H., Gitahy Falcao Faria, C., Vandenberghe, F., Dizet, S., Langrée, B., Le Maout, M., Straczek, C., Egron, A., Erb, A., Sujol, G., Yroni, A., Weibel, S., Vincent, P. D., Meyer, G., & Hingray, C. (2021). Clinical Pharmacy in Psychiatry: Towards Promoting Clinical Expertise in Psychopharmacology. *Pharmacy*, 9(3), 146. <https://doi.org/10.3390/pharmacy9030146>
- Matthaei, J., Brockmöller, J., Steimer, W., Pisch, K., Leucht, S., Kullmann, M., Jensen, O., Ouethy, T., Tzvetkov, M. V., & Rafehi, M. (2021). Effects of Genetic Polymorphism in CYP2D6, CYP2C19, and the Organic Cation Transporter OCT1 on Amitriptyline Pharmacokinetics in Healthy Volunteers and Depressive Disorder Patients. *Frontiers in pharmacology*, 12, 688950. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.688950>
- Nagayasu K. (2024). Integrative Research of Neuropharmacology and Informatics Pharmacology for Mental Disorder. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 47(3), 556–561. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00926>

- Nagayasu, S., Tanaka, K., & Ito, H. (2024). *Global trends in neuropsychopharmacology and treatment outcomes*. *World Journal of Psychiatry*, 14(2), 85–97.
- Stahl, S. M. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (5th ed.). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- World Health Organization. (2022). *World mental health report: Transforming mental health for all*. Geneva: WHO. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/40e5a13a-fe50-4efa-b56d-6e8cf00d5bfa/content>
- Zakaraya, Z., Abu Assab, M., Tamimi, L. N., Karamah, N., Hailat, M., Al-Omari, L., Abu Dayyih, W., Alasasfeh, O., Awad, M., & Awad, R. (2024). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: A Comprehensive Analysis of the Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Psychiatric Drugs. *Pharmaceuticals*, 17(3), 280. <https://doi.org/10.3390/ph17030280>
- Zeleg-Molik, A., & Litwa, E. (2025). Trends in research on novel antidepressant treatments. *Frontiers in pharmacology*, 16, 1544795. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1544795>

BAB 13 | OBAT GENERIK VS OBAT BERMEREK

Dr. apt. Dwi Lestari, S.Farm., M.Si.

A. Pendahuluan

Dalam dunia farmasi dan pelayanan kesehatan, konsumen sering dihadapkan pada pilihan antara obat generik dan obat bermerek. Pemahaman yang komprehensif mengenai kedua jenis obat ini penting bagi pasien, tenaga kesehatan, dan pembuat kebijakan untuk membuat keputusan yang tepat. Bab ini akan membahas definisi, perbedaan, keamanan, efektivitas, serta faktor-faktor yang mempengaruhi harga obat generik dan bermerek, dengan tujuan memberikan panduan praktis dalam memilih antara keduanya.

Data dari praktik pengobatan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa sembilan dari sepuluh resep yang diisi adalah untuk obat generik. Rata-rata, biaya obat generik 80-85 persen lebih rendah daripada obat bermerek. Namun, karena harganya yang lebih tinggi, obat bermerek menyumbang hampir 75 persen dari total biaya resep (US FDA, 2021). Fenomena ini menimbulkan pertanyaan penting tentang kualitas, keamanan, dan efektivitas obat generik dibandingkan dengan versi bermereknya.

BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan) bertanggung jawab memberikan izin edar untuk semua jenis obat, termasuk evaluasi keamanan, khasiat, dan mutu. Baik obat paten, bermerek, maupun generik harus memenuhi standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dan terbukti bioekuivalen jika diperlukan. Kementerian Kesehatan

mengeluarkan kebijakan seperti Formularium Nasional (FORNAS) yang mendorong penggunaan obat generik berlogo di fasilitas kesehatan pemerintah (Puskesmas, Rumah Sakit) melalui sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) (Kemenkes RI, 2021).

Kebijakan Obat Generik Berlogo diluncurkan untuk menyediakan obat esensial yang terjangkau. Program ini mewajibkan fasilitas kesehatan pelayanan primer (seperti Puskesmas) untuk menggunakan obat generik berlogo. Sosialisasi kepada masyarakat terus dilakukan untuk meningkatkan kepercayaan terhadap kualitas dan keamanan obat generik. (Kemenkes RI, 2020).

B. Obat Generik, Obat Paten, dan Obat Bermerek Berdasarkan Peraturan di Indonesia

1. Definisi

Indonesia memiliki kerangka regulasi yang jelas untuk mengklasifikasikan obat-obatan, dengan tujuan menjamin kualitas, keamanan, dan efektivitas produk obat serta menjamin aksesibilitas masyarakat terhadap pengobatan yang terjangkau. Pemahaman terhadap definisi dan perbedaan antara obat generik, obat paten, dan obat bermerek sangat penting bagi tenaga kesehatan, pasien, dan stakeholders di bidang farmasi.

Tabel 13.1 Perbedaan Obat Generik, Paten, dan Bermerek

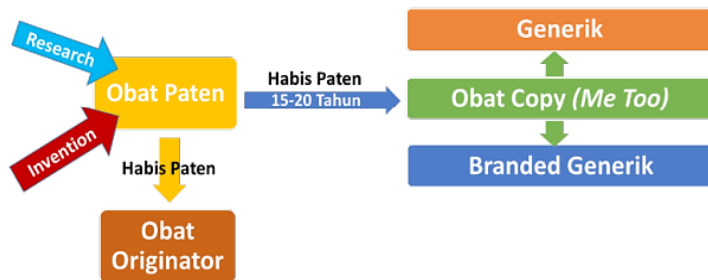
| Aspek | Obat Paten | Obat Bermerek | Obat Generik |
|--------------|--------------------------|--|----------------------|
| Status Paten | Masih dilindungi | Bisa masih dilindungi atau sudah habis | Paten sudah habis |
| Nama | Nama dagang (brand name) | Nama dagang (brand name) | Nama zat aktif (INN) |

| Aspek | Obat Paten | Obat Bermerek | Obat Generik |
|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Harga | Tertinggi | Tinggi hingga sedang | Terjangkau |
| Dasar Hukum | UU Paten | UU Merek | Peraturan Menteri Kesehatan & BPOM |
| Tujuan Kebijakan | Melindungi hak kekayaan intelektual | Membangun identitas produk | Meningkatkan aksesibilitas obat |

Di Indonesia, obat beredar dapat dibagi menjadi obat bermerek dagang (obat paten dan obat generik bermerek) dan obat generik. Obat paten adalah obat yang masih memiliki hak paten (Republik Indonesia, 2022). Obat paten terdaftar atas nama pembuat (penemu), yang dikuasai, dibuat dalam kemasan asli pabrik yang memproduksinya. Umumnya obat paten berlaku 15-20 tahun, dan pabrik farmasi lain tidak boleh memproduksi produk yang serupa hingga selesai masa patennya. Apabila selesai masa patennya (15-20 tahun) maka pabrik lain boleh memproduksi (obat copy/obat me too) dengan mengajukan izin lisensi. Setelah masa paten habis, obat paten kemudian disebut sebagai obat originator (innovator) (Kesselheim dkk, 2016).

Sedangkan obat generik adalah obat dengan nama resmi International Non Proprietary Names (INN) yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Selain generik dan paten, dikenal juga istilah obat generik bermerek, yang merupakan obat generic dengan nama dagang yang menggunakan nama milik produsen obat yang bersangkutan. Prinsipnya obat generik dan generik bermerek adalah merupakan obat copy (mee too) dari obat paten yang ada (Republik Indonesia, 2016a).

Dalam perizinan edarnya di Indonesia yang dikeluarkan oleh BPOM, obat copy ini (baik yang bermerek maupun tidak) harus sudah teruji memiliki khasiat yang sama dengan obat originatornya. Sedangkan bagi industri farmasi di Indonesia, yang akan membuat suatu obat copy dalam bentuk generik dan generik bermerek maka diharuskan keduanya memiliki spesifikasi yang sama (Republik Indonesia, 2016b).



Gambar 13.1 Tahapan Obat Paten Menjadi Obat Generik

2. Intervensi Apoteker dan Tantangan Kompleks dalam Pelaksanaan Kebijakan Obat Generik

Saat apoteker menerima resep yang mencantumkan nama paten/ bermerek, mereka dapat melakukan intervensi dengan menawarkan alternatif generik setelah konsultasi dengan pasien dan memperhatikan ketentuan yang berlaku (Hassali et al, 2017). Pada resep di fasilitas kesehatan pemerintah, seringkali langsung ditulis dengan nama generiknya.

Pelaksanaan kebijakan obat generik di Indonesia menghadapi beberapa tantangan kompleks yang saling berkaitan. Pertama, dari sisi permintaan, masih terdapat persepsi negatif di kalangan masyarakat yang meragukan kualitas dan keampuhan obat generik dibandingkan obat bermerek, sehingga mengurangi kepercayaan dan penerimaan. Kedua, dari sisi penawaran, praktik insentif ekonomi dari perusahaan farmasi pemegang merek kepada tenaga kesehatan dan apotek dapat menciptakan bias dalam

peresepan dan penjualan, yang secara tidak langsung menggeser preferensi dari obat generik yang lebih terjangkau (Hidayat et al, 2022; IAI, 2016).

Ketiga, dari aspek regulasi, meskipun Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) telah mewajibkan uji bioekuivalensi sebagai jaminan kesetaraan terapeutik, pengawasan yang ketat dan berkelanjutan mutlak diperlukan untuk memastikan bahwa setiap obat generik yang beredar benar-benar setara dengan obat paten aslinya, sehingga tidak menimbulkan keraguan lebih lanjut baik di kalangan profesional kesehatan maupun masyarakat awam.

C. Keamanan dan Efektivitas Obat Generik

1. Bioekivalensi: Kunci Kesetaraan Obat Generik

Pertanyaan penting yang sering diajukan adalah: "Jika obat generik lebih murah, apakah itu berarti obat tersebut tidak seaman atau seefektif obat bermerek?" jawabannya adalah tidak. FDA di Amerika Serikat dan Badan POM di Indonesia menerapkan standar yang sama untuk obat generik dan bermerek. Obat generik harus menunjukkan bioekuivalensi dengan obat bermerek, yang berarti harus bekerja dengan cara yang sama dan memberikan manfaat terapeutik yang sama.

Badan POM RI memantau dan memastikan keamanan dan kualitas baik obat bermerek maupun generik melalui: pengujian ketat sebelum persetujuan pemasaran, inspeksi berkelanjutan terhadap fasilitas manufaktur, dan pemantauan keamanan obat setelah persetujuan (Kemenkes RI, 2023).

Umumnya, obat generik juga memiliki efek samping dan reaksi merugikan yang sama dengan obat bermerek. Meskipun bahan tidak aktif dalam obat generik dapat menyebabkan efek samping atau reaksi merugikan, hal yang sama berlaku untuk obat bermerek.

2. Pertimbangan Klinis dalam Pemilihan Obat Generik dan Bermerek

Obat generik umumnya menjadi pilihan yang tepat ketika biaya menjadi pertimbangan utama, tidak ada perbedaan respons terapeutik antara generik dan bermerek, dan tidak mengalami reaksi merugikan atau efek samping dari obat generik.

Obat bermerek mungkin diperlukan ketika kesehatan tidak membaik dengan obat generik, mengalami efek samping atau reaksi terhadap obat generik, untuk obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit (NTI) seperti pengencer darah atau obat tiroid, dan ada perbedaan respons terapeutik antara generik dan bermerek (Dunne dkk, 2014).

Pada beberapa kasus terkadang tidak aman untuk beralih dari obat bermerek ke obat generik atau sebaliknya, terutama untuk obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit. Contohnya adalah obat tiroid (Synthroid vs levotiroksin generik) dan pengencer darah (Coumadin vs warfarin generik). Sedikit variasi dalam respons tubuh terhadap obat yang berbeda dapat menimbulkan masalah signifikan (WHO, 2019).

Baik obat generik maupun obat bermerek memiliki peran penting dalam pengobatan dan keduanya memiliki manfaat dan kekurangan masing-masing. Obat generik memberikan solusi yang lebih terjangkau dan praktis, sementara obat bermerek mungkin menawarkan kenyamanan atau kepercayaan lebih bagi sebagian orang. Pilihan antara keduanya tergantung pada preferensi pribadi, kondisi medis, dan pertimbangan biaya. Selalu konsultasikan dengan dokter atau apoteker untuk memastikan pilihan obat yang tepat bagi kondisi kesehatan Anda.

D. Jaminan Kualitas di Balik Harga Obat Generik yang Terjangkau

Meskipun harganya lebih rendah, klaim kesetaraan obat generik terhadap obat bermerek seringkali menimbulkan pertanyaan di kalangan masyarakat. Penting untuk ditekankan bahwa dari segi komposisi, obat generik wajib menduplikasi bahan aktif yang identik dengan obat paten referensinya. Perbedaan hanya diperbolehkan pada komponen non-aktif seperti warna, rasa, atau bahan tambahan lainnya, yang tidak mempengaruhi efek terapeutik utama.

Dari perspektif keamanan, obat generik harus memenuhi standar yang setara dengan obat paten, termasuk dalam hal efek samping yang mungkin timbul. Regulator seperti Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) mensyaratkan uji bioekuivalensi untuk memastikan bahwa profil penyerapan, distribusi, dan efektivitas obat generik sama dengan obat patennya.

Anggapan bahwa obat generik kurang efektif atau diproduksi dengan teknologi seadanya adalah persepsi yang keliru. Obat generik diproduksi di fasilitas yang memenuhi standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dengan teknologi yang tidak kalah maju. Faktor-faktor seperti kekuatan, kemurnian, stabilitas, dan kualitas dijaga secara ketat untuk menjamin kinerjanya yang setara. Oleh karena itu, ketika dokter memberikan opsi antara obat generik dan paten, pasien dapat memilih obat generik dengan keyakinan bahwa efektivitas terapeutiknya terjamin selama dikonsumsi sesuai resep. Pemahaman ini tidak hanya mendorong penggunaan obat yang rasional tetapi juga mendukung keberlanjutan sistem kesehatan melalui pengendalian biaya (Borghetti dkk, 2019).

E. Kebijakan Obat Generik dalam Sistem Kesehatan Nasional

1. Tinjauan Regulasi dan Implementasi di Fasilitas Pemerintah

Penggunaan obat generik di layanan kesehatan pemerintah Indonesia telah menjadi bagian integral dari

strategi nasional untuk mewujudkan akses kesehatan yang terjangkau dan berkelanjutan. Kebijakan ini didasarkan pada Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2021 tentang Formularium Nasional yang menegaskan komitmen pemerintah dalam optimalisasi penggunaan obat generik, khususnya di fasilitas kesehatan milik pemerintah. Kebijakan ini tidak hanya bertujuan untuk menekan biaya kesehatan, tetapi juga menjamin ketersediaan obat esensial yang bermutu bagi seluruh lapisan masyarakat (Kemenkes RI, 2021).

Pada tingkat puskesmas dan klinik pratama, penggunaan obat generik berlogo telah menjadi standar wajib. Kebijakan ini didukung oleh sistem pengadaan obat yang terintegrasi melalui e-Katalog LKPP (Lembaga Kebijakan Pengadaan Barang/Jasa Pemerintah), yang memastikan ketersediaan obat generik berkualitas dengan harga yang terkendali. Puskesmas diwajibkan untuk menggunakan 90-95% obat generik dalam pelayanan kesehatannya, dengan pengecualian hanya untuk kasus-kasus tertentu yang memerlukan obat paten berdasarkan indikasi medis spesifik.

Rumah sakit pemerintah menerapkan kebijakan yang lebih fleksibel namun tetap berorientasi pada efisiensi biaya. Formularium rumah sakit wajib memprioritaskan obat generik, dengan proporsi minimal 70-80% dari total obat yang tersedia. Untuk obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit seperti antiepilepsi, antikoagulan, dan imunosupresan, rumah sakit dapat menyediakan baik versi generik maupun paten dengan pertimbangan klinis yang ketat.

Kebijakan penggunaan obat generik dalam layanan kesehatan pemerintah dan BPJS Kesehatan telah membuktikan manfaatnya dalam menciptakan sistem kesehatan yang berkelanjutan (Badan POM RI, 2019). Meski menghadapi berbagai tantangan, integrasi yang baik antara regulasi, pembiayaan, dan implementasi di fasilitas

kesehatan berpotensi meningkatkan akses dan mutu pelayanan kesehatan bagi seluruh rakyat Indonesia. Keberhasilan kebijakan ini sangat bergantung pada komitmen semua pemangku kepentingan untuk terus mengoptimalkan penggunaan obat generik yang terjangkau, bermutu, dan terjamin keamanannya.

2. Tantangan dan Strategi Peningkatan Kualitas Obat Generik sebagai Penopang Utama Sistem JKN

Obat generik telah menjadi penopang utama dalam penyelenggaraan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN), di mana peningkatan penggunaannya berjalan seiring dengan perluasan cakupan layanan JKN yang semakin meluas. Fenomena ini menempatkan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada peran strategis untuk memastikan ketersediaan obat generik yang berkualitas melalui pengawasan yang ketat dan komprehensif. Pemenuhan standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) menjadi faktor kritis bagi industri farmasi dalam menghasilkan obat generik yang aman, berkhasiat, dan bermutu, mengingat tercatat 83% obat yang tercakup dalam skema JKN merupakan obat generik.

Komitmen pengawasan tidak hanya menjadi tanggung jawab BPOM dan industri farmasi, tetapi juga melibatkan peran aktif sarana pelayanan kesehatan dan kefarmasian dalam memastikan kepatuhan terhadap standar dan persyaratan yang ditetapkan dalam Undang-Undang Kesehatan. Sebagai bentuk dukungan terhadap sinergi multipihak ini, BPOM mengapresiasi kontribusi seluruh stakeholder dalam mendukung ketersediaan dan akses obat generik yang bermutu bagi masyarakat. Dalam berbagai forum dialog, BPOM konsisten menerapkan prinsip Good Regulatory Practice (GRP) dan Good Review Practice (GRevP) untuk meningkatkan efisiensi proses registrasi obat sekaligus mencegah peredaran obat substandard (Badan POM RI, 2021). Selain itu, BPOM menyediakan pendampingan bagi industri farmasi dalam memenuhi

ketentuan Good Submission Practice sesuai dengan standar ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) dan ASEAN Common Technical Requirement (ACTR), yang diharapkan dapat memperlancar proses registrasi obat generik.

Meskipun penggunaan obat generik di fasilitas kesehatan menunjukkan tren positif, tantangan terkait efikasi dalam praktik klinis masih menjadi perhatian. Terjadi peningkatan penggunaan obat generik dari 48% pada 2023 menjadi 69,16% pada pertengahan 2024, menunjukkan bahwa pengalaman klinis menjadi bahan refleksi berharga bagi industri farmasi untuk melakukan perbaikan kualitas.

Kegiatan sinergisme stakeholder diharapkan tidak hanya menjadi ajang diskusi masalah, tetapi juga wadah pencarian solusi konstruktif untuk meningkatkan kualitas layanan publik di bidang obat. Dengan kolaborasi yang kuat antara regulator, industri farmasi, dan fasilitas kesehatan, Indonesia optimis dapat membangun ekosistem industri farmasi yang unggul, sehingga obat generik bermutu dapat menjadi tulang punggung sistem kesehatan nasional yang berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2019). Peraturan Badan POM Nomor 15 Tahun 2019 tentang Pedoman Uji Bioekivalensi. BPOM RI.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2021). Peraturan Badan POM Nomor 8 Tahun 2021 tentang Persyaratan Mutu Obat. BPOM RI.
- Borghetti, A., D'Alò, G. L., De Soccio, P., Migliore, A., & Cinquini, M. (2019). Clinical equivalence of generic and brand-name drugs: A systematic review. *PLoS ONE*, 14(3), e0213432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213432>
- Dunne, S., Shannon, B., Dunne, C., & Cullen, W. (2014). What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on patient and public perceptions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7(1), 87-101. <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.866042>
- Hassali, M. A., Kong, D. C., & Stewart, K. (2017). Perceptions and experiences of healthcare professionals and patients on the use of generic medicines: A systematic review. *BMJ Open*, 7(12), e015961. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015961>
- Hidayat, R., & Pratiwi, E. (2022). Kebijakan obat generik di Indonesia: Tantangan dan strategi peningkatan utilisasi. *Jurnal Kebijakan Kesehatan Indonesia*, 11(1), 45-56.
- Ikatan Apoteker Indonesia. (2016). Standar Kompetensi Apoteker Indonesia. IAI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Buku saku farmasi komunitas. Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021). Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2021 tentang Formularium Nasional. Kemenkes RI.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 3 Tahun 2023 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2021 tentang Formularium Nasional. Kemenkes RI.
- Kesselheim, A. S., Misono, A. S., Lee, J. L., Stedman, M. R., Brookhart, M. A., Choudhry, N. K., & Shrank, W. H. (2016). Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 300(21), 2514-2526. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.758>
- Republik Indonesia. (2016a). Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten. Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 166.
- Republik Indonesia. (2016b). Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2016 tentang Merek dan Indikasi Geografis. Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 252.
- Republik Indonesia. (2022). Peraturan Pemerintah Nomor 27 Tahun 2022 tentang Pelaksanaan Undang-Undang Paten. Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 85.
- U.S. Food and Drug Administration. (2021). Generic drug facts. Diakses dari <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/generic-drug-facts>
- World Health Organization. (2019). Guidelines on the use of International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances. WHO Press.

BAB 14 | KONSEP RESEP DAN SALINAN RESEP

apt. Ade Abiyyatun Mahdiyyah, S.Farm., M.Farm.

A. Pendahuluan

Resep adalah instruksi tertulis dari dokter atau dokter gigi, yang disampaikan kepada apoteker baik secara cetak maupun elektronik, untuk menyiapkan dan menyerahkan obat kepada pasien sesuai aturan yang berlaku. Pengkajian dan pelayanan resep salah satu pelayanan farmasi klinik di rumah sakit, apotek dan puskesmas. Apabila dalam proses pengkajian ditemukan adanya ketidaksesuaian, apoteker wajib melakukan konfirmasi dengan dokter yang menuliskan resep. Adapun pengkajian resep meliputi administrasi, kesesuaian farmasetika, dan pertimbangan klinis (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

1. Aspek Administrasi

Pada aspek administrasi terdiri data pasien yang meliputi nama, jenis kelamin, usia, dan berat badan. Aspek ini juga meliputi nama dokter seperti nama dokter penulis resep, nomor Surat Izin Praktik (SIP), nomor telepon, alamat, serta paraf dan tanggal penulisan resep.

2. Kajian Farmasetika

Aspek ini meliputi bentuk serta kekuatan sediaan, stabilitas obat dan kompatibilitas atau ketercampuran obat

3. Pertimbangan Klinis

Aspek ini meliputi kesesuaian indikasi, ketepatan dosis, aturan, metode, serta durasi penggunaan obat, adanya duplikasi terapi atau polifarmasi, kemungkinan reaksi obat yang merugikan (termasuk alergi, efek samping, maupun

manifestasi klinis lainnya), kontraindikasi dan potensi interaksi obat.

Proses pelayanan resep meliputi berbagai langkah, dimulai dari penerimaan resep, verifikasi ketersediaan obat, penyiapan produk farmasi, perbekalan kesehatan, serta Bahan Medis Habis Pakai. Proses ini juga dapat melibatkan peracikan, pemeriksaan akhir, dan penyerahan obat yang disertai informasi kepada pasien. Pada setiap langkah, dilakukan upaya untuk meminimalkan terjadinya kesalahan dalam pemberian obat (*medication error*) (Kementerian Kesehatan RI, 2016)

Telaah dan pelayanan resep merupakan salah satu cara pencegahan terjadinya *medication error*. **Medication error** merupakan peristiwa yang menimbulkan kerugian pada pasien dikarenakan penggunaan obat dalam pelayanan kesehatan, yang pada dasarnya dapat dicegah. Masalah ini dapat muncul diberbagai tahap terapi, mulai dari peresepan (*prescribing*), penyalinan atau pembacaan resep (*transcribing*), penyiapan obat (*dispensing*), hingga tahap pemberian obat kepada pasien (*administering*). Namun, tahap *prescribing* dan *administering* merupakan bagian yang paling sering menimbulkan kesalahan (Calligaris et al., 2009).

B. Kategori Resep

Resep dapat digolongkan ke dalam dua kategori utama, yaitu :

1. Resep Standar/Resep Resmi (Resep Officinalis)

Resep ini adalah resep dengan formula tetap yang tercantum dalam farmakope atau sumber resmi lainnya, serta berisi sediaan obat jadi yang diproduksi oleh industri farmasi, baik dalam bentuk sediaan generik maupun bermerek dagang (Amalia dan Sukohar, 2014).

2. Resep Magistrales/Resep Formulasi Khusus (Resep Polifarmasi)

Resep ini merupakan resep yang diformulasi atau dirancang langsung oleh dokter penulisnya. Resep tersebut dapat berisi lebih dari satu obat atau obat tunggal yang mungkin memerlukan pengenceran atau proses peracikan

terlebih dahulu di apotek sebelum diberikan kepada pasien (Amalia dan Sukohar, 2014).

C. Bagian-Bagian pada Resep

Penulisan resep dilakukan pada lembar resep berukuran standar dengan lebar sekitar 10-12 cm dan panjang 15-18 cm (Romdhoni, 2020). Menurut Prabowo (2021), secara umum resep tersusun atas enam komponen utama, yaitu :

1. *Inscriptio*

Bagian ini memuat identitas dokter, meliputi nama, alamat, nomor Surat Izin Praktik (SIP) dokter, dan tanggal resep ditulis. Khusus resep narkotika, keabsahannya hanya terbatas dalam satu kota atau provinsi tempat resep tersebut diterbitkan.

2. *Invocatio*

Bagian ini berupa tanda “R/” yang ditulis disisi kiri resep. Simbol ini berasal dari singkatan latin *Recipe* yang berarti “ambillah” atau “berikanlah”.

3. *Prescriptio*

Bagian ini mencakup rincian obat yang diminta, meliputi nama obat, bentuk sediaan, dosis, serta jumlah obat yang harus disediakan.

4. *Signatura*

Bagian ini menginstruksikan penggunaan obat bagi pasien yang memuat cara pemakaian, regimen dosis, rute serta interval pemberian obat. Penulisan signatura harus jelas agar obat digunakan secara aman dan mencapai target terapi yang diharapkan.

5. *Subscriptio*

Bagian ini berupa tanda tangan atau paraf dokter sebagai bentuk legalitas resep.

6. *Pro*

Bagian ini memuat identitas pasien yang meliputi nama, usia, jenis kelamin, alamat dan berat badan.

Resep yang ideal harus mencantumkan informasi secara lengkap dan jelas agar apoteker dapat mengidentifikasi jenis obat, bentuk sediaan, dosis, serta aturan pemakaian yang tepat. Kejelasan informasi dalam resep sangat penting untuk menghindari kesalahan interpretasi, memastikan ketepatan terapi, serta menjamin bahwa penggunaan obat pada pasien berlangsung aman dan memberikan efek yang diharapkan (Febrianti et al., 2018). Adapun contoh penulisan resep dapat dilihat pada gambar dibawah ini :

| | | |
|--|--|--------------------|
| dr. Ahmad SIP : 12.04.05.XX/2024 Alamat : Jl. Kijang No. 06. Jakarta Telp : 0321-456345 | | INSCRIPTIO |
| Jakarta, 7 september 2024 | | |
| INVOCATIO R/ Paracetamol 120 mg syr flc No. I S 3 dd 1 C prn | | PRESCRIPTIO |
| paraf | | |
| R/ Amoxicilin 500 mg tab No. XV S 3 dd 1 tab | | SIGNATURA |
| paraf | | SUBSCRIPTIO |
| Pro : Dian Umur : 17 tahun Alamat : Jl. kancil No. 17. Jakarta | | PRO |

Gambar 14.1 Penulisan Resep

D. Penandaan Penulisan Resep

Penulisan resep sering kali dilengkapi dengan tanda-tanda khusus yang dicantumkan oleh dokter untuk memberikan arahan tambahan bagi apoteker. Menurut Amalia dan Sukohar (2014) beberapa penandaan pada resep sebagai berikut :

1. Tanda Segera atau Tanda Peringatan

Tanda ini umumnya ditulis di bagian kanan atas atau bawah pada lembar resep. Tanda ini digunakan apabila dokter menginginkan agar resep tersebut segera dibuat dan

dilayani tanpa penundaan. Beberapa contoh tanda yang digunakan ialah :

- a. *Cito !* = sekarang juga
- b. *Statim* = penting sekali
- c. PIM (*Periculum in mora*) = berbahaya bila ditunda

Adapun urutan prioritas dari tanda-tanda tersebut adalah PIM sebagai yang paling mendesak, diikuti *Statim*, dan kemudian *Cito!*.

2. Tanda Resep Dapat Diulang (Iter)

Resep dapat dilengkapi tanda “iter”, yang menandakan bahwa resep tersebut boleh diulang beberapa kali. Tanda ini biasanya dicantumkan dibagian kanan atas resep dengan kata “iter” (*iteratie*) yang diikuti dengan jumlah pengulangan yang diizinkan. Contoh :

- a. Iter 1x, artinya resep tersebut dapat diberikan sebanyak dua kali, yaitu satu kali pelayanan awal ditambah satu kali pengulangan.
- b. Iter 2x, artinya resep dapat diberikan sebanyak tiga kali, yaitu pelayanan pertama ditambah dua kali pengulangan.

3. Tanda Resep Tidak Dapat Diulang (Non Iteratie/N.I)

Tanda resep “N.I” menunjukkan resep tidak dapat diulang, tanda ini digunakan apabila dokter menginginkan resep hanya dilayani satu kali. Penulisan tanda ini biasanya ditempatkan pada bagian atas lembar resep. Tanda ini umumnya digunakan pada resep yang mengandung obat-obatan dengan risiko tinggi, seperti narkotika, psikotropika, serta obat keras lainnya yang penggunaannya telah diatur secara ketat oleh pemerintah.

4. Tanda Dosis Sengaja Dilampaui

Dalam penulisan resep, dokter dapat memberikan tanda khusus apabila sengaja meresepkan obat dengan dosis yang melebihi batas maksimum yang telah ditetapkan, tanda ini biasanya berupa tanda seru (!) yang diletakkan tepat di belakang nama obat pada resep. Pencantuman tanda seru

5. Resep Mengandung Narkotika

Resep yang memuat obat golongan narkotika memiliki aturan penulisan yang lebih ketat dibandingkan resep obat biasa. Pada resep jenis ini, dokter tidak diperbolehkan mencantumkan tanda “*iter*” atau instruksi pengulangan resep, karena obat narkotika tidak boleh di berikan lebih dari satu kali. Selain itu, tanda “*m.i*” (mihipsi), yang berarti “hanya untuk dipakai sendiri” maupun tanda “*u.c*” (usus cognitus), yang berarti “pemakaian diketahui”, juga tidak boleh dicantumkan pada resep narkotika. Ketentuan ini bertujuan untuk mencegah penyalahgunaan, peredaran gelap, maupun penggunaan yang tidak sesuai indikasi medis. Lebih lanjut, resep yang mengandung narkotika wajib disimpan secara terpisah dari resep obat lainnya di apotek.

Beberapa singkatan latin lain yang terdapat pada resep dapat dilihat pada tabel 14.1

Tabel 14.1 Singkatan Latin pada Resep

| Singkatan | Kepanjangan | Arti |
|-----------|-----------------|----------------------------|
| S | signa | Tandai |
| a.c. | ante coenam | Sebelum makan |
| d.c. | durante coenam | Pada waktu makan |
| p.c. | post coenam | Setelah makan |
| a.p. | Ante prandium | Sebelum sarapan pagi |
| a.h. | Alternis horis | Selang satu jam |
| abs.febr | absente febre | Bila tidak demam |
| n | nocte | Malam hari |
| h.v. | hora vespertina | Malam hari |
| h.s. | hora somni | Waktu tidur |
| h.m. | hora matutina | Pagi hari |
| s.d.d. | semel de die | Sekali sehari |
| b.d.d. | bis de die | Dua kali sehari |
| t.d.d. | ter de dir | Tiga kali sehari |
| q.d.d | quarter de dir | Empat kali sehari |
| s.n.s | si necesse sit | Bila perlu |
| s.o.s | si opus sit | Bila perlu |
| u.p | usus propius | Untuk dipakai sendiri |
| u.c | usus cognitus | Cara pakai sudah diketahui |
| gtt | guttae | Tetes |

| | | |
|------------------|---------------------------|---|
| C | cochlear | Sendok makan (15ml) |
| C.p | cochlear parvum | Sendok bubur (8ml) |
| C.th | cochlear theae | Sendok teh Ukuran 5 ml |
| C.orig | Cochlear original | Sendok dari pabrik |
| m.f | misce fac | Campur dan buatlah |
| a.a. | ana | Masing-masing |
| a.d. | ad | sampai |
| add | adde | Tambahkan |
| q.s | quantum satis | Secukupnya |
| d.t.d | da tales doses | Berikan dalam dosis demikian |
| d.i.d | da in dimidio | Berikan setengahnya |
| p.i.m | periculum in mora | Berbahaya jika ditunda |
| div.in.part.aeq. | Divide in partes aequales | Bagilah dalam bagian- bagian yang sama |

| | | |
|---------|-------------------|-------------------------|
| g | gramma | Gram |
| d.c.f | da cum formula | Berikan dengan resepnya |
| a.d. | auris dextrae | Telinga kanan |
| a.l. | auris laevae | Telinga kiri |
| i.o.d | in oculo dextro | Pada mata kanan |
| i.o.s | In oculo sinistro | Pada mata kiri |
| u.e. | usus externum | Untuk pemakaian luar |
| us.int. | usus internum | Untuk pemakaian dalam |
| loc.dol | locus dolens | Tempat yang nyeri |
| i.v | intra vena | Ke dalam pembuluh darah |
| i.m | Intra muscular | Ke dalam jaringan otot |
| p.o | per oral | Melalui mulut |
| s.c | sub cutan | Di bawah kulit |
| Oris | oris | Mulut |
| fl | flesh | Botol |
| ampl. | ampula | Ampul |
| aurist. | auristillae | Obat tetes telinga |
| bol. | boli | Pil besar |
| caps. | capsule | Kapsul |
| collut. | collutio | Obat cuci mulut |
| garg. | gargarisma | Obat kumur |

| | | |
|----------|-------------|----------------------|
| cream. | cremor | Krim |
| emuls. | emulsum | Emulsi |
| pulv. | Pulveres | Serbuk terbagi |
| pulv. | Pulvis | Serbuk tidak terbagi |
| narist. | naristillae | Obat tetes hidung |
| oculent. | oculentum | Salep mata |
| pil. | pilula | Pil |
| pot. | potio | Obat minum |
| sol. | solutio | Larutan |
| tinc. | tinctura | Tingtur |

(Sumber : Syamsuni, 2014).


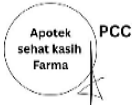
E. Salinan Resep

Salinan resep merupakan penulisan kembali resep pada lembar khusus yang dibubuhi tanda tangan apoteker, bukan berupa fotokopi dari resep asli. Isi salinan resep harus mencantumkan seluruh informasi yang tercantum pada resep asli (Suharwinda et al., 2023).

Adapun bagian-bagian pada salinan resep sebagai berikut:

1. Identitas apotek berupa nama dan Alamat.
2. Nama apoteker penanggung jawab beserta nomor SIA apoteker
3. Data pasien yang meliputi nama dan umur pasien
4. Nama dokter yang menuliskan resep
5. Tanggal resep dibuat
6. Nomor urut serta tanggal pembuatan salinan resep
7. Simbol "R/"
8. Tanda "det" atau "detur" untuk obat yang telah diberikan dan tanda "ne det" atau "ne detur" untuk obat yang belum diberikan kepada pasien.
9. Keterangan p.c.c (pro copy conform) pada salinan resep yang menunjukkan bahwa salinan resep tersebut telah ditulis sesuai dengan resep asli.

Contoh salinan resep dapat dilihat pada gambar dibawah ini :

| | | | |
|---|-----------------------|---|------------|
|  | | APOTEK SEHAT KASIH FARMA Jl. Nanas No. 5. Bandar lampung Telp. 0451-6554 apt. Fira Cantika, S.Farm SIP. 452.743.2021/XI/UL | |
| <u>SALINAN RESEP</u> | | | |
| No | : 05 | Tgl. | 04/06/2024 |
| Dari dokter | : dr. Adryan | Tgl. | 03/06/2024 |
| Untuk. | : Nn. Shinta (27 thn) | | |
| R/ Paracetamol 500 mg No. X S 3 dd 1 tab _____ det - | | | |
| R/ Amoxicilin 500 mg tab No. XV S 3 dd 1 tab _____ ne det- | | | |
| | |  | |
| apt. Fira Cantika, S.Farm | | | |

Gambar 14.2 Salinan Resep


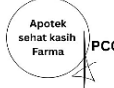
Pada salinan resep sering juga dijumpai tulisan *iter* atau iterasi. Resep iter merupakan resep yang dapat ditebus kembali lebih dari satu kali sesuai jumlah pengulangan yang ditentukan oleh dokter penulis resep. Istilah *iter* berasal dari bahasa latin yang berarti “ulang”. Dalam praktik kefarmasian, iterasi biasanya ditulis dengan singkatan *iter* atau menggunakan simbol tertentu pada resep, yang menunjukkan jumlah pengulangan penebusan tanpa memerlukan resep baru (Anief, 2000). Namun, tidak semua jenis obat dapat diberlakukan sebagai resep *iter*. Umumnya iterasi hanya berlaku untuk obat bebas terbatas, obat keras tertentu dan obat kronis yang penggunaannya jangka panjang seperti obat hipertensi, obat diabetes dan obat dislipidemia sedangkan obat golongan narkotika tidak diperbolehkan untuk diiterasi (Kementerian

Kesehatan RI, 2016). Contoh salinan resep yang terdapat “iter” dapat dilihat pada gambar dibawah ini :



Pengambilan pertama

| |
|--|
| <p>dr. Adryan SIP : 13.05.04.XX/2023 Alamat : Jl. Mangga No. 04. Bandar lampung Telp: 0451-3829</p> |
| <p>Bandar lampung, 04/06/2024</p> <p>iter 2x</p> <p>R/ Amlodipine 10 mg No. XXX S 1 dd 1 tab</p> <p>R/ Captopril 25 mg No. XXX S 2 dd 1 tab</p> <p>Pro : Nn. Shinta Umur : 27 Tahun Alamt : Perum. Pondok Kelapa No. 3</p> |

Pengambilan kedua

| | |
|---|--|
|  | <p>APOTEK SEHAT KASIH FARMA Jl. Nanas No. 5. Bandar lampung Telp. 0451-6554 apt. Fira Cantika, S.Farm SIP. 452.743.2021/XI/UL</p> |
| <p><u>SALINAN RESEP</u></p> <p>No : 03 Tgl. 04/06/2024 Dari dokter : dr. Adryan Tgl. 04/06/2024 Untuk : Nn. Shinta (27 thn)</p> <p>iter 2x</p> <p>R/ Amlodipine 10 mg No. XXX S 1 dd 1 tab _____ det orig-</p> <p>R/ Captopril 25 mg No. XXX S 2 dd 1 tab _____ det orig-</p> <p> apt. Fira Cantika, S.Farm</p> | |

Pengambilan ketiga

| | | | |
|---|--------------------------|--|------------|
|  | | APOTEK SEHAT KASIH FARMA | |
| | | Jl. Nanas No. 5. Bandar lampung Telp. 0451-6554 apt. Fira Cantika, S.Farm SIP. 452.743.2021/XI/UL | |
| <u>SALINAN RESEP</u> | | | |
| No | : 03 | Tgl. | 04/07/2024 |
| Dari dokter | : dr. Adryan | Tgl. | 04/06/2024 |
| Untuk. | : Nn. Shinta (27 thn) | | |
| iter 2x | | | |
| R/ | Amlodipine 10 mg No. XXX | | |
| | S 1 dd 1 tab | | |
| | _____ det iter 1x | | |
| R/ | Captopril 25 mg No. XXX | | |
| | S 2 dd 1 tab | | |
| | _____ det iter 1x | | |
| | |  | PCC |
| apt. Fira Cantika, S.Farm | | | |

Gambar 14.3 Salinan Resep yang Terdapat “iter”

Pada kasus tersebut terdapat resep dengan iterasi 2 kali, artinya obat dapat ditebus sebanyak tiga kali. Penebusan awal menggunakan resep asli, penebusan kedua dengan menggunakan salinan resep pertama (pengulangan pertama), dan penebusan ketiga dengan salinan resep kedua (pengulangan kedua).

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, D.T. and Sukohar, A., 2014. Rational drug prescription writing. *Jurnal Kedokteran Unila (JUKE)*, 4(7), pp.22-30.
- Anief, M. (2000). *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Calligaris, L., Panzera, A., Arnoldo, L., Londero, C., Quattrin, R., Troncon, M.G. and Brusaferro, S., 2009. Errors and omissions in hospital prescriptions: a survey of prescription writing in a hospital. *BMC Clinical Pharmacology*, 9(9), pp.1-7. doi:10.1186/1472-6904-9-9.
- Febrianti, Y., Ardiningtyas, B. and Asadina, E., 2018. Kajian administratif, farmasetis, dan klinis resep obat batuk anak di apotek Kota Yogyakarta. *Jurnal Pharmascience*, 5(2), pp.163-172.
- Kementerian Kesehatan RI. (2016). *Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Prabowo, W.L., 2021. Teori tentang pengetahuan peresepan obat. *Jurnal Medika Hutama*, 2(4), pp.1036-1039.
- Romdhoni, M. F. (2020). *Kaidah Penulisan Resep Obat*. Yogyakarta: Budi Utama.
- Suharwinda, Mitra, A.D. and Aliyah, S.H., 2023. Analisis kelengkapan resep secara administrasi, farmasetik dan klinis di Puskesmas X Kota Sungai Penuh, Jambi. *Jurnal Kesehatan dan Ilmu Kesehatan Indonesia (NEWKIKI)*, 4(1). doi:10.37250/newkiki.v4i1.195.
- Syamsuni, HA. (2014). *Ilmu Resep: Konsep Kefarmasian*. Jakarta: EGC.

BAB 15

FARMAKOTERAPI RASIONAL DAN *EVIDENCE-BASED* *MEDICINE*

apt. Annisa Aulia Savitri, M.Clin.Pharm

A. Pendahuluan

Penggunaan obat secara rasional merupakan salah satu faktor yang penting dalam sistem pelayanan kesehatan nasional. Menurut WHO, penggunaan obat yang rasional adalah pasien mendapatkan terapi obat yang sesuai dengan kebutuhan klinisnya, serta dengan biaya serendah mungkin bagi pasien dan Masyarakat. Di Indonesia, prinsip ini semakin relevan untuk meningkatkan efektivitas pembiayaan kesehatan dalam era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Penggunaan obat yang tidak rasional dapat menyebabkan peningkatan biaya terapi, risiko efek samping, dan memperburuk luaran klinis pasien (Sawitri et al., 2024).

Beberapa penelitian memberikan hasil bahwa rasionalitas pengobatan masih menjadi tantangan di Indonesia. Prevalensi polifarmasi sering terjadi terutama pada pasien lanjut usia dan penderita penyakit kronis (Meilianti et al., 2025). Selain itu, penggunaan antibiotik yang tidak sesuai masih banyak ditemukan di fasilitas kesehatan, yang dapat menyebabkan peningkatan resiko resistensi (Lutfiyati et al., 2024). Penerapan *self-medication* juga semakin banyak dilakukan oleh Masyarakat. Hasil survei menunjukkan sebagian besar masyarakat Indonesia pernah membeli obat bebas tanpa resep dokter, yang dapat mengakibatkan penyalahgunaan obat (Presley et al., 2021).

Dalam menghadapi tantangan tersebut, farmasis memiliki peran strategis dalam menjamin penggunaan obat yang aman, efektif, dan efisien. Farmasis berperan sebagai penghubung antara ilmu pengetahuan dan praktik klinis, melalui kegiatan seperti *drug information service*, *medication review*, dan *patient education*. Di fasilitas pelayanan Kesehatan primer, farmasis juga berkontribusi dalam penyusunan formularium, pemantauan terapi obat, dan evaluasi efektivitas penggunaan obat. Dengan demikian, keterlibatan aktif farmasis dapat meningkatkan kualitas keputusan klinis dan mendukung implementasi farmakoterapi rasional.

Dalam rangka mendukung peran tersebut, pendekatan berbasis *Evidence-Based Medicine* (EBM) sangat diperlukan. EBM merupakan proses sistematis yang menggabungkan bukti ilmiah dan keahlian klinis dengan preferensi pasien untuk memberikan rekomendasi terapi yang tepat (Guyatt et al., 2022). Pendekatan ini membantu farmasis menginterpretasikan data ilmiah secara kritis dan menghindari praktik empiris yang tidak berbasis bukti. Dalam konteks Indonesia, adaptasi EBM perlu mempertimbangkan sumber daya, ketersediaan obat, dan kesesuaian dengan pedoman nasional.

Adanya tantangan seperti hambatan struktural yang menyebabkan keterbatasan akses terhadap literatur ilmiah dan kurangnya waktu untuk menelaah bukti juga memengaruhi penerapan EBM. Tenaga kesehatan di Indonesia belum terlatih dalam melakukan *critical appraisal* terhadap artikel ilmiah (Meilianti et al., 2025). Oleh karena itu, dibutuhkan dukungan sistemik berupa pelatihan, penyediaan *Drug Information Center* (DIC), dan integrasi *Clinical Decision Support System* (CDSS) yang berbasis data nasional. Dengan demikian, keputusan terapi dapat lebih cepat dan akurat, tanpa mengorbankan kualitas ilmiah.

Penguatan kapasitas farmasis dalam memahami dan mengaplikasikan EBM diharapkan mampu meningkatkan kualitas pelayanan serta efisiensi penggunaan sumber daya obat. Implementasi yang konsisten akan berkontribusi pada

tercapainya tujuan sistem kesehatan nasional yang berkeadilan, efektif, dan berkelanjutan. Dengan demikian, dapat mendukung pengembangan profesi farmasis di Indonesia secara praktis.

B. Konsep Farmakoterapi Rasional

Farmakoterapi rasional merupakan pelayanan farmasi klinis yang bertujuan memastikan pasien menerima terapi yang tepat, aman, efektif, dan efisien. Prinsip ini juga diadopsi dalam kebijakan nasional dalam berbagai regulasi, termasuk Pedoman Penggunaan Obat Rasional (POR) dan Formularium Nasional (Fornas). Dengan demikian, konsep rasionalitas tidak hanya berfokus pada aspek klinis, tetapi juga mencakup efisiensi pembiayaan dalam sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN).

Dalam praktiknya, konsep *5 Tepat* menjadi pilar utama penerapan farmakoterapi rasional. Komponen tersebut meliputi *tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis, tepat waktu, dan tepat pasien*. Tepat indikasi menegaskan pentingnya diagnosis yang akurat sebelum diberikan terapi obat; tepat obat menekankan pemilihan obat berdasarkan pedoman terapi dan bukti ilmiah yang valid; tepat dosis mempertimbangkan usia, berat badan, serta fungsi organ pasien; tepat waktu mengatur jadwal dan durasi terapi; sedangkan tepat pasien menekankan aspek individualisasi terapi termasuk alergi dan kondisi komorbid pasien. Ketidaktepatan dalam salah satu komponen dapat menurunkan efektivitas terapi secara keseluruhan.

WHO menetapkan beberapa indikator evaluasi untuk menilai rasionalitas penggunaan obat, antara lain: rata-rata jumlah obat per resep, persentase penggunaan obat generik, persentase peresepan antibiotik dan injeksi, serta kesesuaian obat dengan daftar obat esensial (WHO, 2019). Kemenkes RI juga mengadaptasi indikator serupa dalam program monitoring dan evaluasi di fasilitas pelayanan kesehatan primer, seperti Puskesmas dan klinik. Dampak dari penggunaan obat yang tidak rasional sangat luas dan kompleks. Salah satu konsekuensi yang paling serius adalah meningkatnya resistensi antimikroba akibat penggunaan antibiotik yang tidak tepat.

Studi di Indonesia menunjukkan bahwa infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) sering kali diobati dengan antibiotik meskipun penyebabnya adalah virus. Hal ini dapat meningkatkan terjadinya resistensi dan memperburuk hasil klinis pasien (Mambo et al., 2022). Selain itu, terapi yang tidak tepat juga dapat menimbulkan efek samping serius, meningkatkan durasi rawat inap, dan menurunkan kualitas hidup pasien.

Dari sisi ekonomi, penggunaan obat yang tidak rasional berdampak langsung pada penggunaan anggaran yang berlebihan, khususnya dalam sistem JKN. Ketidaktepatan dalam pemilihan obat menyebabkan peningkatan klaim yang tidak perlu dan mengurangi efisiensi pembiayaan kesehatan. Hal ini tidak hanya terjadi di rumah sakit, tetapi juga di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama (FKTP).

Efek samping obat yang tidak rasional juga menjadi ancaman terhadap keselamatan pasien (*patient safety*). Obat yang diberikan tanpa indikasi atau dengan dosis yang berlebihan dapat menimbulkan reaksi yang merugikan pasien. Prevalensi polifarmasi, penggunaan banyak obat secara bersamaan tanpa pertimbangan klinis yang sesuai sering kali meningkatkan risiko interaksi obat dan kejadian efek samping. Hal ini menunjukkan pentingnya peran farmasis klinis dalam melakukan *medication review*.

Penelitian oleh Puspitasari et al. (2024) di 33 Puskesmas Kabupaten Probolinggo menemukan bahwa penggunaan antibiotik untuk kasus ISPA non-pneumonia sudah memenuhi standar WHO, tetapi masih ditemukan ketidaksesuaian pada kasus diare nonspesifik. Persentase penggunaan antibiotik sebesar 9,58 % pada kasus diare nonspesifik yang tidak sesuai, menunjukkan bahwa sebagian besar fasilitas Kesehatan belum menerapkan prinsip rasional secara konsisten. Hal ini menandakan masih perlunya pelatihan dan pengawasan dalam penerapan pedoman terapi.

Dalam pelayanan fasilitas kesehatan Indonesia, keberadaan Formularium Nasional, DOEN, dan Panduan Praktik Klinis (PPK) menjadi landasan penting untuk memperkuat praktik farmakoterapi rasional. Namun, penyesuaian terhadap kondisi seperti pola penyakit, prevalensi resistensi mikroba, dan ketersediaan obat perlu terus dipertimbangkan. Peran farmasis sangat penting dalam memastikan bahwa kebijakan dan praktik klinis tetap sejalan dengan prinsip EBM. Hal ini dapat diimplementasikan melalui edukasi, evaluasi resep, serta monitoring penggunaan obat di fasilitas pelayanan kesehatan.

Konsep farmakoterapi rasional bukan hanya persoalan memilih obat yang tepat, tetapi juga mencakup proses berpikir ilmiah dalam pengambilan keputusan klinis. Penerapan prinsip *5 Tepat*, penggunaan indikator WHO dan Kemenkes, serta pengawasan terhadap praktik peresepan merupakan langkah nyata menuju sistem kesehatan yang lebih efisien dan berkelanjutan. Beberapa hasil penelitian di Indonesia memperlihatkan bahwa meskipun kesadaran terhadap pentingnya penggunaan obat rasional meningkat, tantangan dalam implementasi di lapangan masih terjadi dan memerlukan intervensi farmasis, terutama bidang farmasi klinis.

C. Konsep *Evidence-Based Medicine* (EBM) dalam Praktik Farmasi

EBM merupakan pendekatan dalam pengambilan keputusan klinis yang mengintegrasikan bukti ilmiah terbaru, valid, sesuai keahlian klinis, dan preferensi pasien (Djulbegovic & Guyatt, 2017). Dalam konteks farmasi klinis, EBM menjadi faktor penting dalam menentukan terapi obat yang paling efektif dan aman bagi pasien. Pendekatan ini menuntut farmasis untuk mampu menafsirkan data penelitian secara kritis dan menerapkannya dalam praktik pelayanan farmasi klinis. EBM membantu memastikan bahwa keputusan klinis tidak hanya berdasarkan pengalaman, tetapi juga pada bukti ilmiah yang valid. Di Indonesia, penerapan EBM mulai diintegrasikan dalam

pendidikan dan praktik farmasi klinis seiring meningkatnya tuntutan pelayanan yang berfokus pada pasien. Farmasis tidak hanya bertugas menyediakan obat, tetapi juga berperan dalam memastikan terapi yang diberikan sesuai dengan bukti ilmiah terkini dan valid. Hal ini sejalan dengan visi Kemenkes RI dalam penguatan pelayanan berbasis mutu dan keselamatan pasien.

Penerapan EBM mengurangi kesenjangan antara hasil riset klinis dan praktik nyata di lapangan (Greenhalgh et al., 2014). Seorang farmasis perlu memiliki keterampilan literasi ilmiah untuk menilai relevansi suatu bukti terhadap kondisi pasien dan fasilitas kesehatan. Dengan kemampuan tersebut, farmasis dapat menjadi penghubung antara ilmu pengetahuan dan praktik pelayanan yang efektif.

EBM terdiri dari tiga komponen utama: **bukti terbaik** (*best evidence*), **keahlian klinis** (*clinical expertise*), dan **nilai serta preferensi pasien** (*patient values*) (Straus et al., 2018). EBM dapat berupa hasil penelitian ilmiah berkualitas tinggi seperti *meta-analysis* dan uji klinis *Randomised Control Trial*. Keahlian klinis melibatkan kemampuan profesional dalam menilai kondisi pasien, sementara nilai pasien mencakup keinginan, kepercayaan, dan situasi sosial-ekonominya. Integrasi ketiga aspek ini menjadikan keputusan terapi lebih individual dan manusiawi.

Dalam praktik farmasi, pemilihan terapi tidak hanya didasarkan pada bukti ilmiah, tetapi juga mempertimbangkan faktor lainnya seperti ketersediaan obat dan kebijakan nasional (Kemenkes RI, 2021). Meskipun suatu obat menunjukkan efektivitas tinggi dalam uji klinis luar negeri, jika penggunaannya di Indonesia maka perlu disesuaikan dengan Formularium Nasional dan panduan terapi pelayanan Kesehatan setempat. Hal ini dilakukan untuk memastikan terapi yang diberikan rasional, efisien, dan sesuai dengan sistem JKN.

Implementasi bukti ilmiah menjadi panduan dalam menilai kekuatan suatu penelitian (Burns et al., 2011). Pada tingkat tertinggi terdapat *systematic review* dan *meta-analysis*, diikuti oleh *randomized controlled trials* (RCTs), studi *cohort*,

case-control, dan terakhir *expert opinion*. Penelitian dalam skala laboratorium dinilai belum terlalu kuat untuk dijadikan pedoman terapi karena masih membutuhkan uji preklinik. Dengan adanya EBM, keputusan terapi yang diambil lebih dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah.

Farmasis juga berperan penting dalam melakukan *critical appraisal*, yaitu penilaian kritis terhadap validitas dan relevansi hasil penelitian (Trinder et al., 2018). Melalui kemampuan ini, farmasis dapat mengidentifikasi bias, keterbatasan metodologi, dan kekuatan suatu hasil penelitian sebelum diimplementasikan dalam kasus pasien. Selain itu, farmasis harus dapat mengkomunikasikan hasil penilaian tersebut kepada tim kesehatan secara efektif. Hal ini memperkuat kolaborasi interprofesional dalam pengambilan keputusan klinis.

Dalam konteks pelayanan di fasilitas kesehatan primer (FKTP), penerapan EBM membantu farmasis dalam mengoptimalkan terapi pada pasien. Misalnya, pada kasus hipertensi atau diabetes, farmasis dapat memanfaatkan hasil meta-analisis obat generik yang terbukti efektif dan terjangkau (Nugraha et al., 2022). Pendekatan berbasis bukti ini juga dapat meningkatkan efisiensi pembiayaan dalam sistem JKN serta meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi. Dengan demikian, EBM tidak hanya berdampak pada aspek klinis tetapi juga ekonomi kesehatan.

Keterampilan komunikasi ilmiah menjadi aspek penting dalam penerapan EBM oleh farmasis. Seorang farmasis perlu mampu menyampaikan bukti ilmiah kepada pasien dan tenaga kesehatan lain dengan bahasa yang mudah dipahami (Prayitno & Handayani, 2020). Hal ini penting agar keputusan bersama antara pasien dan tenaga Kesehatan dapat tercapai melalui proses *informed consent*. Peran edukatif farmasis dalam menjelaskan manfaat dan risiko terapi berbasis bukti turut meningkatkan kepercayaan pasien terhadap layanan farmasi.

Dengan meningkatnya kompleksitas terapi dan perkembangan terapi obat terbaru, EBM menjadi faktor utama dalam menjamin mutu pelayanan farmasi. Penerapan EBM

menuntut kolaborasi antara institusi pendidikan, tenaga kesehatan, dan pemerintah untuk menyediakan akses terhadap sumber bukti ilmiah yang berkualitas. Farmasis yang berkompeten dalam EBM akan mampu berkontribusi dalam meningkatkan keselamatan pasien dan efektivitas sistem kesehatan nasional. Oleh karena itu, integrasi EBM dalam praktik farmasi bukan hanya kebutuhan akademik, tetapi juga tanggung jawab profesional.

D. Penerapan Metode PICO dalam *Evidence-Based Medicine* (EBM)

Dalam penerapan EBM, diperlukan langkah-langkah yang sistematis untuk mendapatkan bukti ilmiah yang sesuai dengan permasalahan klinis di lapangan. Langkah yang pertama adalah **merumuskan pertanyaan klinis yang terfokus dan terstruktur**, dikenal sebagai *Formulating Clinical Questions* (Straus et al., 2018). Pertanyaan yang baik akan membantu tenaga kesehatan, termasuk farmasis, untuk menelusuri bukti ilmiah secara efisien dan relevan dengan masalah pasien. Tanpa pertanyaan yang jelas, proses pencarian literatur akan menjadi luas dan menghasilkan bias. Oleh karena itu, pendekatan melalui metode **PICO** digunakan sebagai panduan dalam merumuskan pertanyaan yang spesifik dan berbasis masalah klinis.

PICO merupakan singkatan dari **Patient/Population (P)**, **Intervention (I)**, **Comparison (C)**, dan **Outcome (O)** (Richardson et al., 1995). Model ini dikembangkan untuk membantu tenaga kesehatan memecah masalah klinis menjadi komponen yang lebih mudah dianalisis. Setiap elemen berperan dalam memperjelas aspek kunci dari masalah yang dihadapi, sehingga hasil pencarian bukti menjadi lebih tepat sasaran. Dalam konteks farmasi klinis, metode PICO menjadi alat penting untuk menentukan terapi obat yang paling efektif dan aman.

1. **Patient/Population (P)**, merujuk pada karakteristik pasien atau populasi yang menjadi fokus pertanyaan (Murad et al., 2016). Data-data seperti usia, jenis kelamin, kondisi penyakit,

dan komorbiditas dapat memengaruhi hasil terapi. Misalnya, pendekatan pengobatan hipertensi pada lansia tentu berbeda dengan pasien yang masih dewasa muda karena perbedaan fisiologis dan risiko efek samping obat. Oleh sebab itu, mendefinisikan populasi secara jelas merupakan dasar dalam membuat pertanyaan PICO yang bermakna.

2. **Intervention (I)**, yaitu perlakuan, terapi, atau tindakan yang akan dievaluasi efektivitasnya (Menezes et al., 2022). Dalam praktik farmasi, intervensi dapat berupa pemberian obat, dosis, rute pemberian, atau strategi terapi lainnya. Menentukan intervensi yang tepat akan membantu mempersempit pencarian literatur dan mengarahkan analisis pada bukti relevan. Misalnya, jika farmasis ingin menilai efektivitas antihipertensi tertentu, intervensi yang dimaksud harus disebutkan secara eksplisit.
3. **Comparison (C)**, berfungsi untuk menentukan pembandingan dari intervensi yang sedang dikaji (Centre for Evidence-Based Medicine, 2021). Pembandingan dapat berupa terapi standar, placebo, atau bahkan tidak ada intervensi sama sekali. Dalam banyak kasus, komponen ini bersifat opsional, tergantung pada konteks pertanyaan. Namun, dengan adanya pembandingan yang jelas, hasil penelitian dapat dinilai secara lebih objektif untuk melihat perbedaan klinis yang bermakna.
4. **Outcome (O)**, merupakan hasil klinis yang ingin diukur dari intervensi yang dilakukan (Murad et al., 2016). Outcome dapat berupa parameter klinis, seperti penurunan tekanan darah, kadar glukosa darah, atau angka mortalitas. Dalam praktik farmasi, penting untuk memilih outcome yang relevan secara klinis dan bermakna bagi pasien, bukan hanya hasil laboratorium semata. Pemilihan outcome yang tepat akan memastikan bahwa hasil penelitian benar-benar memiliki dampak terhadap kualitas hidup pasien.

Sebagai contoh formulasi PICO yang sederhana: *Pada pasien diabetes tipe 2 (P), apakah metformin (I) lebih efektif dibandingkan sulfonilurea (C) dalam menurunkan kadar HbA1c (O)?*

Pertanyaan ini menggambarkan struktur logis yang membantu peneliti atau farmasis mencari bukti dari literatur klinis yang sesuai (Straus et al., 2018). Dengan pertanyaan yang jelas, proses pencarian di basis data ilmiah seperti PubMed atau Cochrane dapat dilakukan secara lebih sistematis dan efisien.

Metode PICO juga berperan penting dalam menyusun strategi pencarian literatur ilmiah (Bramer et al., 2018). Misalnya, kata kunci dari setiap elemen PICO dapat digunakan sebagai kombinasi dalam pencarian menggunakan operator Boolean seperti “AND”, “OR”, dan “NOT”. Contoh: “*Type 2 Diabetes*” AND “*Metformin*” AND “*Sulfonylurea*” AND “*HbA1c*”. Dengan cara ini, farmasis dapat menemukan penelitian yang paling relevan dengan masalah klinis yang sedang dihadapi.

Di Indonesia, penggunaan metode PICO mulai diajarkan dalam pelatihan farmasi klinis dan program pendidikan profesi (Kemenkes RI, 2021). Selain digunakan di PubMed dan Cochrane Library, pencarian bukti juga dapat dilakukan melalui **portal Kemenkes RI**, yang menyediakan panduan nasional dan publikasi berbasis bukti. Pendekatan ini membantu tenaga farmasi untuk tidak hanya mengandalkan penelitian luar negeri, tetapi juga mempertimbangkan hasil penelitian dalam negeri yang mungkin lebih relevan saat pengambilan keputusan terapi.

Secara keseluruhan, penerapan metode PICO membantu farmasis dalam mengembangkan pola pikir kritis dan sistematis terhadap masalah klinis. Dengan memformulasikan pertanyaan yang tepat, farmasis dapat menelusuri literatur secara efisien, menilai bukti dengan lebih baik, dan berkontribusi dalam pengambilan keputusan klinis berbasis bukti. Oleh karena itu, pemahaman dan penguasaan metode PICO merupakan keterampilan esensial dalam praktik farmasi berbasis Evidence-Based Medicine di era modern.

E. Analisis dan *Critical Appraisal* Bukti Ilmiah

Adapun langkah selanjutnya dalam penerapan EBM setelah memperoleh literatur relevan adalah melakukan *critical appraisal* atau penilaian kritis terhadap bukti ilmiah yang

ditemukan (Burls, 2019). *Critical appraisal* bertujuan menilai apakah hasil penelitian yang dibaca valid, relevan, dan dapat diterapkan dalam konteks klinis tertentu. Tanpa penilaian kritis, tenaga kesehatan berisiko mengadopsi hasil penelitian yang bias atau tidak sesuai dengan kondisi pasiennya. Oleh karena itu, proses ini merupakan inti dari praktik farmasi berbasis bukti yang bertanggung jawab.

Critical appraisal mencakup tiga aspek utama yaitu **validitas**, **relevansi**, dan **pengaplikasian** (Young & Solomon, 2009). Validitas berkaitan dengan sejauh mana hasil penelitian mencerminkan kebenaran ilmiah tanpa adanya bias metodologis. Relevansi menilai sejauh mana hasil penelitian menjawab pertanyaan klinis yang diajukan. Sementara itu, pengaplikasian menilai apakah hasil penelitian dapat diterapkan pada pasien atau populasi tertentu di dunia nyata. Ketiga aspek ini saling melengkapi dalam menilai kekuatan dan nilai suatu bukti ilmiah.

Salah satu parameter penting dalam penilaian bukti adalah **signifikansi statistik**, yang sering diukur menggunakan *p-value* dan *confidence interval (CI)* (Altman & Bland, 2011). *P-value* menunjukkan kemungkinan bahwa hasil yang diperoleh terjadi secara kebetulan, sedangkan *CI* menggambarkan rentang nilai sebenarnya dari efek yang diukur. Meskipun *p-value* $<0,05$ sering dianggap signifikan, hasil tersebut tidak selalu menunjukkan makna klinis. Oleh karena itu, farmasis perlu berhati-hati dalam menafsirkan data statistik agar tidak salah dalam pengambilan keputusan terapi.

Selain signifikansi statistik, **signifikansi klinis** juga harus dipertimbangkan dalam menilai hasil penelitian (McAlister, 2014). Signifikansi klinis mengukur dampak nyata suatu intervensi terhadap pasien, biasanya dinyatakan melalui parameter seperti *Number Needed to Treat (NNT)*, *Number Needed to Harm (NNH)*, dan *effect size*. Misalnya, obat dengan *p-value* signifikan namun *NNT* tinggi mungkin memiliki manfaat yang kecil secara klinis. Dengan memahami kedua

aspek ini, farmasis dapat menilai apakah suatu hasil penelitian benar-benar bermanfaat bagi pasien.

Kualitas metodologi penelitian merupakan pilar utama validitas bukti ilmiah. Faktor-faktor seperti **randomisasi**, **blinding**, dan **pengendalian bias** sangat menentukan kekuatan suatu studi (Guyatt et al., 2011). Randomisasi mengurangi kemungkinan perbedaan karakteristik antar kelompok, sedangkan blinding mencegah bias dalam penilaian hasil. Selain itu, tingkat kehilangan data (attrition) dan kepatuhan peserta juga perlu diperhatikan. Studi dengan metodologi yang baik akan menghasilkan bukti yang lebih dapat dipercaya untuk dijadikan dasar terapi.

Untuk memfasilitasi proses penilaian, beberapa **alat bantu** telah dikembangkan, seperti *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* checklist dan **Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system (GRADE)** (Burls, 2019; Guyatt et al., 2011). CASP menyediakan daftar pertanyaan terstruktur untuk menilai validitas, hasil, dan relevansi studi. Sementara itu, sistem GRADE memberikan panduan dalam menentukan kekuatan bukti dan rekomendasi klinis berdasarkan kualitas data. Kedua alat ini banyak digunakan oleh farmasis dan tenaga kesehatan di seluruh dunia.

Dalam praktik farmasi, critical appraisal juga digunakan untuk menilai **efektivitas dan keamanan obat baru** sebelum diadopsi dalam formularium (Prayitno & Handayani, 2020). Misalnya, sebelum memasukkan suatu obat antihipertensi baru ke dalam daftar terapi, seorang farmasi klinis perlu menilai kualitas penelitian pendukungnya. Hal ini mencakup analisis apakah studi dilakukan pada populasi yang sesuai, menggunakan metode yang tepat, dan memiliki hasil yang relevan secara klinis. Proses ini mendukung prinsip farmakoterapi rasional yang berbasis bukti.

Sebagai contoh penerapan, sebuah penelitian di Indonesia menilai efektivitas **statin pada pasien dislipidemia** dengan membandingkan simvastatin dan atorvastatin (Nugraha et al.,

2021). Hasilnya menunjukkan bahwa atorvastatin lebih efektif menurunkan kadar LDL dengan *p-value* <0,05 dan *effect size* moderat. Namun, NNH menunjukkan bahwa atorvastatin memiliki risiko peningkatan kadar enzim hati yang lebih tinggi dibandingkan simvastatin. Melalui analisis ini, farmasis dapat menyimpulkan bahwa pemilihan obat tidak hanya bergantung pada efektivitas, tetapi juga keamanan dan karakteristik pasien.

Hasil critical appraisal kemudian digunakan untuk **menyusun rekomendasi klinis berbasis bukti** (Greenhalgh et al., 2014). Farmasis berperan penting dalam menyajikan hasil appraisal ini kepada tim Kesehatan yang lain agar keputusan terapi lebih rasional. Misalnya, farmasis dapat menyarankan agar obat tertentu hanya digunakan pada subpopulasi dengan risiko rendah efek samping berdasarkan hasil analisis tertentu. Dengan demikian, farmasis tidak hanya menjadi penyedia obat, tetapi juga aktif memberikan rekomendasi dalam pengambilan keputusan klinis.

Secara keseluruhan, kemampuan melakukan analisis dan appraisal bukti ilmiah merupakan kompetensi inti dalam praktik farmasi klinis modern. Proses ini memastikan bahwa setiap intervensi yang diberikan kepada pasien memiliki dasar ilmiah yang kuat dan relevan. Farmasis yang terampil dalam *critical appraisal* akan mampu meningkatkan mutu pelayanan dan efisiensi pembiayaan terapi di era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Dengan demikian, analisis bukti ilmiah bukan sekadar kewajiban akademik, tetapi bagian integral dari tanggung jawab profesional farmasis.

F. Implementasi EBM dalam Keputusan Farmakoterapi Rasional

Implementasi *Evidence-Based Medicine* (EBM) dalam praktik farmakoterapi merupakan tahap penting untuk memastikan bahwa keputusan klinik tidak hanya berdasarkan pengalaman atau intuisi, tetapi juga pada bukti ilmiah terkini. Proses ini dikenal sebagai tahap "*Apply*" dan "*Assess*", yaitu mengintegrasikan hasil kajian bukti ke dalam konteks klinik nyata serta menilai efektivitas penerapannya (Sackett et al.,

2000). Dalam praktik farmasi, tahapan ini menuntut keterampilan analisis kritis dan komunikasi efektif antara farmasis, dokter, dan pasien agar keputusan terapi benar-benar memberikan manfaat optimal.

Langkah pertama dalam mengimplementasikan EBM adalah menginterpretasikan hasil penelitian dan menyesuaikannya dengan kondisi pasien yang dihadapi. Tidak semua bukti ilmiah dapat diterapkan secara langsung karena adanya variasi dalam karakteristik populasi, sumber daya, dan konteks pelayanan (Guyatt et al., 2015). Farmasis harus mampu menilai apakah hasil suatu penelitian klinis relevan terhadap kasus pasiennya, terutama dalam hal komorbiditas, status ekonomi, serta ketersediaan obat di fasilitas kesehatan. Hal ini menjadi dasar penerapan prinsip *individualized care* dalam terapi berbasis bukti.

Selanjutnya, bukti ilmiah global perlu diadaptasi agar sesuai dengan pedoman dan kondisi nasional. Proses ini disebut *lokalisasi guideline*, yang bertujuan menggabungkan temuan global dengan data epidemiologi dan kebijakan lokal seperti pedoman Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI, 2021). Sebagai contoh, meskipun pedoman WHO menjadi acuan utama, keputusan terapi di Indonesia perlu mempertimbangkan pola penyakit endemik, prevalensi resistensi bakteri, serta kemampuan pembiayaan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Dengan demikian, adaptasi bukti menjadi langkah penting dalam menjaga relevansi klinik.

Peran farmasis dalam implementasi EBM tidak hanya sebatas penyedia informasi obat, tetapi juga mampu menganalisis kualitas bukti ilmiah dan penyusun rekomendasi terapi. Farmasis klinis memiliki tanggung jawab untuk memastikan bahwa setiap intervensi farmakoterapi didasarkan pada data efikasi, keamanan, dan efektivitas biaya yang dapat dipertanggungjawabkan (Sukandar et al., 2020). Kolaborasi interprofesional antara farmasis dan dokter menjadi kunci untuk menghasilkan keputusan terapi yang komprehensif dan rasional.

Dalam praktiknya, farmasis juga berperan aktif dalam memberikan informasi obat berbasis bukti kepada tenaga medis maupun pasien. Informasi ini mencakup efektivitas obat, efek samping potensial, serta interaksi obat yang mungkin terjadi. Edukasi berbasis EBM dapat meningkatkan *patient adherence* dan mengurangi risiko penggunaan obat yang tidak tepat (Kwan et al., 2019). Selain itu, komunikasi efektif antara farmasis dan pasien memperkuat kepercayaan serta membantu pasien memahami alasan di balik terapi yang diresepkan.

Langkah selanjutnya adalah melakukan *monitoring* terapi berdasarkan hasil klinis yang terukur. Evaluasi ini tidak hanya menilai apakah terapi mencapai *clinical endpoints* seperti penurunan tekanan darah atau kadar HbA1c, tetapi juga mempertimbangkan kualitas hidup pasien dan efek samping yang muncul. Farmasis berperan penting dalam proses *follow-up* dan *pharmacovigilance*, serta memberikan masukan kepada tim medis bila diperlukan penyesuaian terapi (Marasinghe, 2021). Proses ini menjadi bagian integral dari prinsip *continuous quality improvement* dalam layanan farmasi klinik.

Salah satu contoh konkret penerapan EBM adalah dalam penyusunan rekomendasi antibiotik empiris. Berdasarkan pola resistensi lokal yang dilaporkan melalui *Indonesia Antimicrobial Resistance Surveillance System (INA-ABR)*, farmasis dapat membantu memilih antibiotik dengan efektivitas tinggi terhadap bakteri yang lazim di wilayah tertentu (Kemenkes RI, 2022). Pendekatan ini tidak hanya meningkatkan keberhasilan terapi, tetapi juga menekan laju resistensi antibiotik nasional yang menjadi ancaman serius bagi sistem kesehatan. Dengan demikian, farmasis berperan langsung dalam upaya global pengendalian resistensi antimikroba.

Selain antibiotik, implementasi EBM juga penting dalam pengelolaan penyakit kronik seperti diabetes, hipertensi, dan dislipidemia. Farmasis dapat menggunakan hasil meta-analisis dan *systematic review* untuk memilih obat dengan *risk-benefit ratio* terbaik sesuai pedoman nasional seperti PERKENI atau JNC 8. Dengan pendekatan ini, farmakoterapi tidak hanya didasarkan

pada ketersediaan obat, tetapi juga bukti klinik yang menunjukkan hasil jangka panjang yang lebih baik bagi pasien (Permenkes, 2021). Hal ini memperkuat peran farmasis dalam memastikan terapi yang aman, efektif, dan efisien.

Penerapan EBM dalam keputusan farmakoterapi rasional bukan hanya tanggung jawab individu farmasis, tetapi merupakan budaya organisasi yang harus dibangun di setiap fasilitas pelayanan kesehatan. Diperlukan dukungan kebijakan, sistem dokumentasi, dan audit berkala untuk memastikan bahwa keputusan terapi selalu berdasarkan bukti ilmiah yang valid. Dengan kolaborasi multidisiplin dan komitmen terhadap prinsip EBM, sistem farmakoterapi di Indonesia dapat berkembang menuju pelayanan yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Altman, D. G. and Bland, J. M. (2011) 'How to obtain the confidence interval from a P value', *BMJ*, 343, d2090.
- Bramer, W. M., de Jonge, G. B., Rethlefsen, M. L., Mast, F. and Kleijnen, J. (2018) 'A systematic approach to searching: an efficient and complete method to develop literature searches', *Journal of the Medical Library Association*, 106(4), pp. 531–541.
- Burls, A. (2019) *What is Critical Appraisal?* 2nd edn. Oxford: Hayward Medical Communications.
- Burns, P. B., Rohrich, R. J., and Chung, K. C. (2011) 'The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(1), pp. 305–310.
- Centre for Evidence-Based Medicine (2021) *Study Design and Levels of Evidence*. University of Oxford. Available at: <https://www.cebm.ox.ac.uk>.
- Djulgovic, B. and Guyatt, G. H. (2017) 'Progress in evidence-based medicine: a quarter century on', *The Lancet*, 390(10092), pp. 415–423.
- Evaluation of Rational Drug Use for Acute Pharyngitis Associated with the Incidence and Prevalence of the Disease at Two Community Health Centers in Indonesia (2018). *Journal of Basic & Clinical Pharmacology and Pharmacy Education*.
- Greenhalgh, T., Howick, J. and Maskrey, N. (2014) 'Evidence based medicine: a movement in crisis?', *BMJ*, 348, g3725.
- Guyatt, G. et al. (2015) *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. 3rd edn. New York: McGraw-Hill Education.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P. and Schünemann, H. J. (2011) 'GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations', *BMJ*, 336(7650), pp. 924–926.

- Guyatt, G., Meade, M. O., and Cook, D. J. (2022) *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. 4th edn. New York: McGraw-Hill Education.
- Kemenkes RI (2021) *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Berbasis Bukti di Fasilitas Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes RI (2021) *Pedoman Penggunaan Obat Rasional di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes RI (2022) *Laporan Sistem Surveilans Resistensi Antimikroba Indonesia (INA-ABR)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kwan, D., Farrell, B. and Lochnan, H. (2019) 'Implementing evidence-based medicine in clinical pharmacy practice', *Canadian Pharmacists Journal*, 152(1), pp. 32–40.
- Lutfiyati, H., Rachman, M. A., and Rahmawati, R. (2024) Evaluation of antibiotic use in pediatrics using the DDD method in Indonesian hospitals. *BMC Pharmacology and Toxicology*.
- Mambo, C., Anggriani, M., & Wahyuni, R. (2022) 'Antimicrobial resistance situation in Indonesia: A challenge of multisector and global coordination', *Journal of Tropical Medicine*, 45(3), pp. 120–128.
- Marasinghe, K.M. (2021) 'Computerised clinical decision support systems to improve medication safety in primary care: a systematic review', *BMJ Open*, 11(2), e043567.
- McAlister, F. A. (2014) 'The "number needed to treat" turns 20 – and continues to be used and misused', *CMAJ*, 186(14), pp. 1033–1034.
- Meilianti, S., Yuliana, R., and Rahmawati, D. (2025) Pharmacy workforce challenges and opportunities in Indonesia: A narrative review. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*.

- Menezes, R. G., Ahmed, S. and Fatima, H. (2022) 'Evidence-based medicine in pharmacy practice: A review', *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*, 13(1), pp. 57–65.
- Murad, M. H., Asi, N., Alsawas, M. and Alahdab, F. (2016) 'New evidence pyramid', *BMJ Evidence-Based Medicine*, 21(4), pp. 125–127.
- Nugraha, I. G. M., Handayani, D. and Rahayu, S. (2021) 'Evaluation of Statin Effectiveness among Dyslipidemia Patients in Indonesia', *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 10(2), pp. 91–98.
- Nugraha, I. G. M., Handayani, D. and Rahayu, S. (2022) 'Implementation of Evidence-Based Medicine in Primary Health Care: The Role of Pharmacists', *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 11(2), pp. 89–97.
- Permenkes RI (2021) Peraturan Menteri Kesehatan tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Prayitno, S. and Handayani, R. (2020) *Komunikasi Ilmiah dalam Praktik Farmasi Klinis*. Jakarta: EGC.
- Presley, B., et al. (2021) Pharmacists' and patients' perceptions about the importance of pharmacist services for chronic disease management in Indonesia. *BMC Health Services Research*.
- Puspitasari, H., Prihhastuti, Y., & Nita, Y. (2024) 'Evaluation of rational drug use in primary healthcare centres of Probolinggo District, Indonesia', *Pharmacy Education*, 24(2), pp. 85–92.
- Richardson, W. S., Wilson, M. C., Nishikawa, J. and Hayward, R. S. A. (1995) 'The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions', *ACP Journal Club*, 123(3), pp. A12–A13.
- Sackett, D. L. et al. (1996) 'Evidence based medicine: what it is and what it isn't', *BMJ*, 312(7023), pp. 71–72.

- Sackett, D.L. et al. (2000) Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Sawitri, A. A., Pertiwi, D. F., and Nugroho, W. (2024) Evaluation of rational use of medicines using WHO/INRUD indicators in primary health care settings in Indonesia. Integrated Pharmacy Research and Practice.
- Straus, S. E., Glasziou, P., Richardson, W. S. and Haynes, R. B. (2018) Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 5th edn. Elsevier Health Sciences.
- Sukandar, E.Y., Hermani, R. and Suyatna, F.D. (2020) Farmakoterapi: Prinsip dan Penerapan Klinis di Indonesia. Bandung: ITB Press.
- Trinder, P., Hasanah, H., and Purwanti, D. (2018) Critical Appraisal dalam Evidence-Based Practice. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Trisna, D., Wibowo, M. and Siregar, C. (2022) 'Peran farmasis dalam penerapan evidence-based medicine di fasilitas kesehatan tingkat primer', Jurnal Farmasi Klinik Indonesia, 11(2), pp. 85-93.
- World Health Organization (1985) The Rational Use of Drugs: Report of the Conference of Experts. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization (2019) Promoting Rational Use of Medicines: Core Indicators for Primary Health Care. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization (2025) Rational Use of Medicines in Health Systems. Geneva: WHO Press.
- Young, J. M. and Solomon, M. J. (2009) 'How to critically appraise an article', Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, 6(2), pp. 82-91.

BAB 16 | TOKSIKOLOGI OBAT

apt. Ali Affan Silalahi, S.Farm., M.Si.

A. Pendahuluan

Obat pada dasarnya merupakan zat kimia yang dirancang untuk memberikan efek terapeutik dalam pencegahan, diagnosis, maupun pengobatan penyakit. Namun demikian, setiap obat juga berpotensi menimbulkan efek toksik apabila digunakan dalam dosis yang berlebihan, dalam jangka waktu lama, atau pada kondisi fisiologis tertentu. Prinsip klasik toksikologi yang dikemukakan oleh *Paracelsus* menyatakan bahwa “*dosis menentukan racun*” artinya semua zat dapat menjadi racun jika diberikan dalam jumlah yang tidak tepat (Barbosa. 2025).

Perkembangan ilmu farmasi dan kedokteran modern yang sangat pesat mendorong ditemukannya berbagai jenis obat baru dengan mekanisme kerja yang semakin kompleks. Di sisi lain, peningkatan penggunaan obat—baik obat resep, obat bebas, maupun obat herbal—meningkatkan risiko timbulnya efek samping dan toksisitas obat. Kondisi ini menuntut tenaga kesehatan, terutama apoteker dan dokter, untuk memahami dengan baik prinsip dasar toksikologi obat, mekanisme terjadinya efek toksik, serta cara pencegahan dan penanganannya (Trepka. 2025).

Selain itu, uji toksisitas merupakan bagian penting dalam proses pengembangan obat baru. Sebelum suatu obat dapat digunakan secara luas pada manusia, diperlukan serangkaian uji toksikologi untuk memastikan keamanan, dosis aman, dan profil

efek sampingnya. Uji tersebut meliputi pengamatan terhadap efek akut, subkronik, kronik, teratogenik, mutagenik, hingga karsinogenik suatu senyawa.

Di bidang klinik, pemahaman toksikologi juga sangat penting dalam penanganan kasus keracunan obat, baik yang terjadi secara tidak sengaja (accidental overdose), akibat interaksi obat, maupun karena penyalahgunaan obat (drug abuse). Melalui pendekatan toksikologi, tenaga medis dapat mengenali gejala toksisitas, menegakkan diagnosis, dan memberikan terapi antidotum atau tindakan detoksifikasi yang tepat. Toksikologi obat memiliki peran strategis dalam menjamin penggunaan obat yang aman, efektif, dan rasional, sekaligus melindungi masyarakat dari risiko efek toksik yang dapat membahayakan kesehatan maupun kehidupan. (Domingo. 2024).

B. Cabang Toksikologi

Toksikologi merupakan cabang ilmu yang mempelajari efek merugikan zat kimia terhadap makhluk hidup, termasuk mekanisme kerja racun, dosis aman, serta upaya pencegahan dan penanganan keracunan. Dalam perkembangannya, toksikologi tidak hanya berfokus pada satu bidang tertentu, melainkan telah berkembang menjadi **berbagai cabang ilmu** yang saling berkaitan sesuai dengan kebutuhan dan lingkup penerapannya di bidang kesehatan, lingkungan, industri, dan hukum (Hendrickson. 2021).

Perkembangan ini dilatarbelakangi oleh meningkatnya paparan manusia terhadap berbagai bahan kimia, baik melalui obat-obatan, makanan, bahan industri, maupun lingkungan. Setiap bidang memiliki karakteristik dan pendekatan tersendiri dalam memahami efek toksik. Oleh karena itu, toksikologi kemudian dibagi menjadi beberapa cabang, antara lain: toksikologi umum, toksikologi obat, toksikologi klinik, toksikologi forensik, toksikologi lingkungan, dan toksikologi industri antara lain:

1. **Toksikologi Umum** mempelajari prinsip dasar racun dan pengaruhnya terhadap sistem biologis.
 - a. Mempelajari prinsip dasar toksisitas, dosis-respons, serta mekanisme racun terhadap tubuh.
 - b. Fokus pada pengaruh umum zat toksik terhadap organ dan sistem tubuh.
 - c. **Contoh studi:** efek dosis tinggi obat terhadap sistem saraf atau hati.
2. **Toksikologi Mekanistik (*Mechanistic Toxicology*)**
 - a. Menjelaskan mekanisme molekuler dan biokimia terjadinya efek toksik.
 - b. Membantu memahami bagaimana suatu zat menyebabkan kerusakan sel atau jaringan.
 - c. **Contoh:** penelitian tentang stres oksidatif, gangguan mitokondria, atau pembentukan metabolit reaktif.
3. **Toksikologi Eksperimental (*Experimental Toxicology*)**
 - a. Dilakukan dengan uji in vivo (hewan uji) dan in vitro (sel/jaringan) untuk menilai efek racun.
 - b. Digunakan dalam pengembangan obat baru untuk menilai keamanan sebelum uji klinik.
 - c. **Contoh:** uji toksisitas akut, subkronik, dan kronik pada hewan percobaan.
4. **Toksikologi Klinis (*Clinical Toxicology*)**
 - a. Fokus pada diagnosis, pengobatan, dan pencegahan keracunan pada manusia.
 - b. Mencakup keracunan obat, bahan kimia industri, logam berat, pestisida, dan alkohol.
 - c. **Contoh:** terapi keracunan parasetamol dengan *N-acetylcysteine*.
5. **Toksikologi forensik** berperan penting dalam pembuktian kasus hukum yang melibatkan racun atau obat, seperti pada kasus kematian akibat overdosis atau keracunan yang disengaja.
 - a. Mempelajari deteksi dan interpretasi racun dalam konteks hukum (pidana atau perdata).

- b. Bertujuan mengidentifikasi zat beracun dalam kasus kematian, kecelakaan, atau penyalahgunaan obat.
 - c. **Contoh:** analisis racun sianida, alkohol, atau narkotika pada sampel darah atau urin korban.
- 6. Toksikologi Lingkungan**
- a. Meneliti dampak racun dari bahan pencemar terhadap ekosistem dan kesehatan manusia.
 - b. Meneliti dampak bahan kimia terhadap lingkungan dan organisme non-manusia.
 - c. Termasuk studi pencemaran udara, air, dan tanah oleh bahan kimia berbahaya.
 - d. **Contoh:** efek pestisida terhadap ekosistem perairan.
- 7. Toksikologi industri**
- a. Mempelajari paparan bahan kimia di tempat kerja dan upaya pencegahan bahaya bagi pekerja.
 - b. Fokus pada paparan zat toksik di tempat kerja dan dampaknya terhadap kesehatan pekerja.
 - c. Mencakup pencegahan dan pengendalian risiko bahan kimia industri.
 - d. **Contoh:** paparan timbal pada pabrik baterai, atau benzena pada industri kimia.
- 8. Toksikologi Obat (Pharmaceutical / Drug Toxicology)**
- a. Mempelajari efek racun obat, baik akibat overdosis, efek samping, maupun interaksi obat.
 - b. Sangat penting dalam pengembangan dan uji keamanan obat baru (preclinical safety studies).
 - c. **Contoh:** efek hepatotoksik parasetamol atau nefrotoksik aminoglikosida.
- 9. Toksikologi Nutrisi (Nutritional Toxicology)**
- a. Mempelajari efek toksik akibat kelebihan atau kekurangan zat gizi, serta aditif makanan dan kontaminan pangan.
 - b. **Contoh:** toksisitas vitamin A dosis tinggi, atau efek logam berat dalam makanan laut.

10. Toksikologi Genetika (*Genetic/Molecular Toxicology*)

- a. Meneliti efek racun terhadap materi genetik (DNA) yang dapat menyebabkan mutasi, kanker, atau kelainan bawaan.
- b. **Contoh:** uji Ames untuk mendeteksi mutagenisitas bahan kimia.

11. Toksikologi Hewan dan Tanaman (*Veterinary & Plant Toxicology*)

- a. Toksikologi hewan: efek racun pada hewan ternak atau hewan percobaan.
- b. Toksikologi tanaman: meneliti zat toksik alami dari tumbuhan terhadap manusia/hewan.
- c. **Contoh:** keracunan sianida dari singkong mentah; aflatoksin dari jamur pada pakan ternak.

12. Toksikologi Regulasi (*Regulatory Toxicology*)

- a. Menilai keamanan bahan kimia dan obat sesuai standar badan pengawas (BPOM, WHO, FDA).
- b. Menyusun batas aman paparan (ADI, NOAEL, LOAEL) dan mendukung kebijakan kesehatan publik.
- c. **Contoh:** penilaian keamanan pestisida atau kosmetik sebelum izin edar (Raldua. 2024).

Pemahaman terhadap berbagai cabang toksikologi tersebut sangat penting, karena setiap cabang memiliki peran spesifik dalam menjaga kesehatan masyarakat, mendukung keamanan produk farmasi, serta melindungi lingkungan dari bahaya bahan toksik. Dengan demikian, penguasaan cabang-cabang toksikologi akan membantu tenaga kesehatan, peneliti, maupun regulator dalam mengendalikan risiko bahan kimia dan memastikan penggunaannya secara aman dan bertanggung jawab (Raldua. 2024).

C. Prinsip Dasar Toksikologi

Toksikologi merupakan cabang ilmu yang mempelajari efek merugikan suatu zat kimia terhadap makhluk hidup, termasuk cara kerja, tingkat bahaya, serta upaya pencegahan dan penanggulangannya. Dalam bidang farmasi dan kesehatan,

pemahaman mengenai prinsip dasar toksikologi sangat penting untuk memastikan penggunaan obat, bahan kimia, maupun produk biologis secara aman dan rasional (Liu. 2022).

Prinsip paling mendasar dalam toksikologi diperkenalkan oleh paracelsus, seorang ilmuwan pada abad ke-16, yang menyatakan bahwa "*dosis menentukan racun*" (*the dose makes the poison*). Prinsip ini menegaskan bahwa semua zat, baik alami maupun sintetis, dapat menjadi racun jika dikonsumsi dalam jumlah yang tidak tepat. Dengan kata lain, toksisitas suatu zat bergantung pada dosis, durasi paparan, serta kondisi individu yang terpapar (Liu. 2022).

Selain dosis, berbagai faktor lain juga memengaruhi tingkat toksisitas, antara lain rute pemberian (oral, inhalasi, atau parenteral), frekuensi paparan, umur, jenis kelamin, status gizi, fungsi organ hati dan ginjal, serta **interaksi** antar obat. Pemahaman faktor-faktor ini menjadi landasan penting dalam menentukan batas aman paparan zat kimia, baik pada penelitian preklinis maupun penerapan klinis (Kobylarz. 2023).

Secara keseluruhan, penguasaan prinsip dasar toksikologi menjadi fondasi bagi pengembangan ilmu farmasi, kedokteran, dan kesehatan masyarakat. Pengetahuan ini tidak hanya berguna dalam penentuan dosis aman obat, tetapi juga dalam penilaian risiko bahan kimia, uji keamanan produk farmasi, serta penanganan kasus toksisitas di klinik. Oleh karena itu, pemahaman mendalam terhadap prinsip dasar toksikologi merupakan langkah awal dalam upaya mewujudkan penggunaan obat dan bahan kimia yang aman, efektif, dan bertanggung jawab (Kobylarz. 2023).

Prinsip dasar toksikologi juga mencakup konsep hubungan antara dosis dan respon, bioaktivasi metabolit toksik, bioakumulasi zat dalam tubuh, serta mekanisme detoksifikasi alami oleh organ tubuh seperti hati dan ginjal. Dengan memahami konsep-konsep tersebut, tenaga kesehatan dapat mencegah efek samping obat, menangani kasus keracunan, serta menjamin keamanan penggunaan bahan kimia dalam kehidupan sehari-hari (Kobylarz. 2023).

D. Jenis Efek Toksik Obat

Obat merupakan zat kimia yang dirancang untuk memberikan efek terapeutik dalam pencegahan, diagnosis, dan pengobatan penyakit. Namun, selain memberikan manfaat, obat juga memiliki potensi menimbulkan efek toksik apabila digunakan secara tidak tepat, baik dalam hal dosis, cara pemberian, maupun lama penggunaannya. Oleh karena itu, pemahaman mengenai jenis-jenis efek toksik obat menjadi hal penting dalam menjamin keamanan terapi serta mencegah terjadinya efek samping yang merugikan (Past. 2023).

Prinsip dasar toksikologi menyatakan bahwa "*dosis menentukan racun*" – artinya setiap zat, termasuk obat, dapat menjadi racun bila jumlahnya berlebihan. Dalam konteks farmakoterapi, toksisitas dapat muncul tidak hanya akibat **overdosis**, tetapi juga karena interaksi antarobat, gangguan metabolisme atau ekskresi, serta sensitivitas individu yang berbeda terhadap suatu obat. Efek toksik tersebut dapat bersifat akut (muncul segera setelah paparan tunggal) atau kronik (timbul setelah penggunaan jangka panjang) (Past. 2023).

Selain berdasarkan waktu timbulnya, efek toksik juga dapat diklasifikasikan berdasarkan reversibilitasnya (dapat pulih atau tidak), lokalisasinya (lokal atau sistemik), serta organ target yang terpengaruh seperti hati, ginjal, jantung, atau sistem saraf. Misalnya, parasetamol dalam dosis tinggi dapat menyebabkan hepatotoksitas, aminoglikosida dapat menimbulkan nefrotoksitas, dan doksorubisin dikenal menyebabkan kardiotoxikitas (Past. 2023).

Pemahaman tentang berbagai jenis efek toksik obat sangat penting bagi tenaga kesehatan, terutama apoteker dan dokter, agar dapat menilai manfaat dan risiko obat secara seimbang, memilih obat yang paling aman bagi pasien, serta mengenali tanda-tanda awal toksisitas untuk melakukan tindakan pencegahan atau penanganan dini. Di bidang penelitian, pengetahuan ini juga mendasari uji pra-klinik dan klinik dalam penentuan dosis aman serta pengembangan obat baru yang lebih efektif dan minim efek samping (Past. 2023).

Jenis-jenis efek toksik obat bukan hanya penting untuk memahami mekanisme kerja obat yang kompleks, tetapi juga untuk mendukung penggunaan obat yang rasional, aman, dan bertanggung jawab, guna meningkatkan keselamatan pasien serta kualitas pelayanan kesehatan (Past. 2023).

E. Mekanisme Toksisitas Obat

Obat merupakan zat kimia yang digunakan untuk memberikan efek terapeutik dalam pencegahan, diagnosis, dan pengobatan penyakit. Namun, selain memberikan manfaat, obat juga dapat menimbulkan efek toksik atau keracunan apabila digunakan secara berlebihan, tidak sesuai indikasi, atau terjadi gangguan dalam proses metabolisme tubuh. Pemahaman mengenai mekanisme toksisitas obat menjadi hal yang sangat penting agar penggunaan obat dapat dilakukan secara aman dan rasional (Wang. 2025).

Mekanisme toksisitas obat adalah proses biologis dan kimiawi yang menjelaskan bagaimana suatu obat dapat menimbulkan efek beracun (toksik) terhadap sel, jaringan, atau organ tubuh.

Toksisitas obat biasanya berkembang melalui beberapa tahapan biologis berikut:

1. Paparan (*Exposure*)

Obat masuk ke tubuh melalui jalur tertentu (oral, injeksi, inhalasi, topikal).

2. Absorpsi dan Distribusi

Obat diserap dan dialirkan melalui darah menuju organ target.

3. Metabolisme (*Biotransformasi*)

Terjadi di hati atau organ lain. Metabolisme bisa menghasilkan:

- a. Metabolit tidak toksik (detoksifikasi)
- b. Metabolit toksik (bioaktivasi)

4. Interaksi dengan Target Molekul

Metabolit toksik berikatan dengan protein, DNA, atau membran sel → menyebabkan gangguan fungsi seluler.

5. Efek Seluler dan Jaringan

Terjadi kerusakan sel, inflamasi, stres oksidatif, atau kematian sel.

6. Respons Fisiologis / Klinis

Menimbulkan gejala toksik seperti hepatotoksitas, nefrotoksitas, neurotoksisitas

Toksitas dapat terjadi karena dosis berlebih, reaksi metabolit toksik, gangguan fungsi fisiologis, atau reaksi imunologis yang tidak diinginkan. Pemahaman mekanisme ini sangat penting dalam pengembangan obat baru, penentuan dosis aman, dan pencegahan efek samping serius. Setiap obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Dalam proses tersebut, sebagian obat dapat diubah menjadi metabolit aktif atau toksik melalui reaksi biotransformasi, terutama di hati yang berperan sebagai organ detoksifikasi utama. Kegagalan sistem detoksifikasi atau terbentuknya metabolit reaktif dapat menyebabkan kerusakan pada sel dan jaringan tubuh, sehingga menimbulkan efek toksik. Contohnya, parasetamol dalam dosis tinggi menghasilkan metabolit toksik NAPQI yang dapat menyebabkan nekrosis hati (Wang. 2025).

Mekanisme toksitas obat dapat terjadi melalui berbagai cara, antara lain reaksi kimia langsung terhadap sel, pembentukan radikal bebas, gangguan fungsi enzim atau reseptor, kerusakan membran sel, dan gangguan proses fisiologis tubuh. Selain itu, faktor genetik, usia, kondisi organ hati dan ginjal, interaksi antarobat, serta status gizi pasien juga berperan besar dalam menentukan tingkat toksitas suatu obat (Wang. 2025).

Pemahaman mendalam tentang mekanisme toksitas sangat penting tidak hanya bagi tenaga kesehatan dalam pencegahan dan penanganan efek samping obat, tetapi juga bagi peneliti dan industri farmasi dalam pengembangan obat baru yang lebih aman. Dengan mengetahui bagaimana suatu obat menimbulkan efek toksik, dapat dilakukan langkah-langkah pencegahan seperti pengaturan dosis, pemantauan fungsi organ,

dan pemberian antidotum yang tepat jika terjadi keracunan (Wang. 2025).

Mekanisme toksisitas obat memiliki peran yang sangat penting dalam menjamin keamanan terapi, meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan, serta mendukung penggunaan obat yang efektif, aman, dan bertanggung jawab bagi pasien (Wang. 2025).

F. Organ Target Tosisitas Obat

Obat yang diberikan kepada pasien bertujuan untuk memberikan efek terapeutik dan memperbaiki kondisi kesehatan. Namun, di samping manfaatnya, obat juga berpotensi menimbulkan efek toksik apabila digunakan secara berlebihan, tidak sesuai dosis, atau terjadi gangguan dalam metabolisme dan ekskresi. Efek toksik tersebut tidak selalu terjadi pada seluruh tubuh, tetapi sering kali terfokus pada organ tertentu yang disebut sebagai organ target toksisitas (Chen. 2025).

Organ target toksisitas adalah organ atau jaringan yang paling rentan mengalami kerusakan akibat paparan obat atau metabolit toksiknya. Kerentanan suatu organ sangat dipengaruhi oleh fungsi fisiologis, aliran darah, aktivitas enzim metabolik, serta kemampuan detoksifikasinya. Misalnya, **hati** berfungsi sebagai pusat metabolisme dan detoksifikasi, sehingga sering menjadi target utama toksisitas (*hepatotoksitas*). Begitu pula ginjal, yang berperan dalam ekskresi obat, sering mengalami kerusakan akibat akumulasi zat toksik (*nefrotoksitas*) (Chen. 2025).

Organ target toksisitas obat adalah organ atau jaringan tubuh yang paling rentan mengalami kerusakan akibat paparan obat atau zat kimia tertentu. Tidak semua organ terpengaruh secara sama; beberapa organ lebih sensitif karena menerima paparan lebih tinggi, metabolisme aktif, atau fungsi eliminasi zat asing yang tinggi. Dengan kata lain, organ target adalah lokasi utama terjadinya efek toksik dari suatu obat. Selain hati dan ginjal, organ-organ lain seperti jantung (*kardiotoksitas*), sistem

saraf (neurotoksisitas), sumsum tulang (mielotoksisitas), dan kulit (dermatotoksisitas) juga dapat menjadi target efek toksik obat tertentu. Contohnya, doksorubisin dapat menyebabkan kardiotoxsisitas, aminoglikosida menimbulkan nefrotoksisitas dan kloramfenikol menyebabkan mielotoksisitas (Chen. 2025).

Pemahaman tentang organ target toksisitas sangat penting karena dapat membantu tenaga kesehatan dalam mencegah, mendeteksi, dan menangani efek toksik lebih dini. Dengan mengetahui organ yang paling berisiko terhadap obat tertentu, dokter dan apoteker dapat menyesuaikan dosis, memantau fungsi organ secara berkala, serta memilih alternatif terapi yang lebih aman. Selain itu, dalam penelitian dan pengembangan obat, informasi mengenai organ target toksisitas digunakan untuk menentukan batas aman dosis dan memperkirakan potensi efek samping sebelum obat digunakan secara luas pada manusia (Chen. 2025).

Beberapa faktor menentukan organ mana yang menjadi target toksisitas, di antaranya:

1. Distribusi obat: seberapa besar obat terakumulasi di organ tertentu.
2. Metabolisme obat: organ seperti hati memiliki aktivitas metabolik tinggi yang bisa menghasilkan metabolit toksik.
3. Kemampuan detoksifikasi: organ dengan sistem pertahanan antioksidan rendah lebih mudah rusak.
4. Aliran darah: organ dengan perfusi tinggi (hati, ginjal) menerima paparan lebih besar.
5. Spesifisitas reseptor atau enzim: beberapa obat berinteraksi dengan reseptor spesifik yang hanya ada di organ tertentu.

Organ target toksisitas obat memiliki peranan penting dalam menjamin keamanan penggunaan obat, perlindungan terhadap organ vital, dan peningkatan kualitas terapi. Pemahaman ini juga menjadi dasar dalam penerapan prinsip farmakovigilans dan penggunaan obat yang rasional, sehingga risiko efek toksik dapat diminimalkan demi keselamatan pasien.

G. Penilaian Toksisitas (*Toxicity Testing*)

Setiap zat kimia, termasuk obat, memiliki potensi untuk menimbulkan efek toksik apabila digunakan dalam dosis atau kondisi yang tidak tepat. Oleh karena itu, sebelum suatu obat atau bahan kimia digunakan secara luas pada manusia, diperlukan proses penilaian toksisitas (*toxicity testing*) untuk memastikan keamanan, dosis aman, dan risiko efek sampingnya. Penilaian toksisitas merupakan bagian penting dari pengembangan obat baru, serta menjadi dasar dalam menentukan apakah suatu senyawa layak untuk melanjutkan ke tahap uji klinik (Stavrakeva. 2024).

Penilaian toksisitas atau *toxicity testing* adalah proses ilmiah yang bertujuan untuk menilai potensi racun suatu zat kimia, obat, atau bahan lain terhadap organisme hidup. Tujuannya adalah untuk menentukan dosis aman, mekanisme toksisitas, **serta** efek biologis yang mungkin terjadi akibat paparan zat tersebut (Stavrakeva. 2024).

Pengujian ini menjadi bagian penting dalam pengembangan obat baru, bahan kimia industri, kosmetika, serta produk makanan dan minuman, guna menjamin keamanan penggunaannya sebelum dipasarkan.

Penilaian toksisitas dilakukan untuk mengetahui sejauh mana suatu zat dapat menimbulkan efek merugikan terhadap organisme hidup, baik secara akut, subkronik, maupun kronik. Melalui pengujian ini, dapat ditentukan tingkat dosis yang aman (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) dan dosis yang menimbulkan efek toksik (LOAEL – Lowest Observed Adverse Effect Level). Selain itu, parameter penting lain seperti LD₅₀ (Lethal Dose 50%) juga digunakan untuk memperkirakan potensi toksisitas suatu zat berdasarkan jumlah yang dapat mematikan 50% hewan uji (Stavrakeva. 2024).

Metode penilaian toksisitas dapat dilakukan melalui uji *in vitro* (menggunakan kultur sel atau jaringan) dan uji *in vivo* (menggunakan hewan percobaan). Uji *in vitro* berguna untuk menilai mekanisme toksisitas di tingkat seluler, sedangkan uji *in vivo* digunakan untuk menilai respon fisiologis secara

keseluruhan. Hasil dari kedua pendekatan ini memberikan gambaran yang komprehensif mengenai potensi toksik suatu zat sebelum dilakukan uji klinik pada manusia (Stavrakeva. 2024).

Penerapan penilaian toksisitas tidak hanya penting dalam bidang farmasi, tetapi juga di sektor kosmetika, pangan, dan industri kimia, untuk menjamin bahwa setiap produk yang beredar aman bagi kesehatan dan lingkungan. Selain itu, dalam beberapa dekade terakhir, penggunaan metode alternatif yang lebih etis seperti *computer modeling*, *organ-on-chip*, dan *in silico testing* terus dikembangkan untuk mengurangi ketergantungan terhadap hewan uji (Stavrakeva. 2024).

Penilaian toksisitas (*toxicity testing*) berperan penting dalam menjaga keselamatan konsumen, mendukung regulasi obat dan bahan kimia, serta mendorong pengembangan produk yang aman dan bertanggung jawab. Pemahaman terhadap prinsip dan metode pengujian toksisitas menjadi dasar bagi tenaga kesehatan dan peneliti untuk memastikan bahwa manfaat suatu obat atau zat kimia jauh lebih besar dibandingkan risikonya terhadap tubuh manusia (Stavrakeva. 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Barbosa, J., Dinis-Oliveira, R. J., & Faria, J. (2025). *Pharmacology and Toxicology of Opioids – Recent Advances and New Perspectives. Pharmaceuticals*, 18(7), 1055.
- Chen, P., Zou, F., & Liu, W. (2025). *Recent advancement in prevention against hepatotoxicity, molecular mechanisms, and bioavailability of gallic acid, a natural phenolic compound: challenges and perspectives. Frontiers in Pharmacology*, 16:1549526.
- Domingo, J. L. (2024). *A review of the scientific literature on experimental toxicity studies of COVID-19 vaccines, with special attention to publications in toxicology journals. Archives of Toxicology*, 98, 3603-3617.
- Hendrickson, R. G., Bania, T. C., Baum, C. R., et al. (2021). *The 2021 Core Content of Medical Toxicology. Journal of Medical Toxicology*, 17, 425-436.
- Kobylarz, D., Noga, M., Frydrych, A., Milan, J., Morawiec, A., ... et al. (2023). *Antidotes in Clinical Toxicology – Critical Review. Toxics*, 11(9), 723.
- Liu, Y., Chen, L., Yu, J., Ye, L., & rekan-rekan. (2022). *Advances in Single-Cell Toxicogenomics in Environmental Toxicology. Environmental Science & Technology*, 56(16), 11132–11145.
- Past, Present and Future of the Section “Molecular Toxicology”. (2023). *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6667.
- Raldúa, D., & Luo, X. (2024). *The 10th Anniversary of Toxics: Recent Advances in Toxicology Research. Toxics*, 12(8), 538.
- Stavrakeva, K., et al. (2024). *Drug-Induced Liver Toxicity. Acta Medica Bulgarica*, 51(4):77-85
- Trepka, K. R., Olson, C. A., Upadhyay, V., Zhang, C., & Turnbaugh, P. J. (2025). *Pharmacomicrobiomics: How the Gut Microbiome Contributes to Variations in Drug Response. Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 65, 355-373.

Wang, Q., Zhang, Y., & Zhu, A. (2025). *Drug Metabolism and Toxicological Mechanisms. Toxics*, **13**(6):464.
<https://doi.org/10.3390/toxics13060464>

TENTANG PENULIS



apt. Siti Rofida, M. Farm. lahir di Malang, pada 28 Agustus 1979 dan menetap di Kota Malang, Provinsi Jawa Timur. Menyelesaikan Pendidikan jenjang S1 pada Program Studi Farmasi, Universitas Surabaya pada tahun 2002, lulus jenjang Profesi pada Program Studi Apoteker, Universitas Surabaya pada tahun 2003, lulus jenjang S2 pada Program Studi Ilmu Farmasi dengan minat studi Kimia Bahan Alam, Universitas Airlangga pada tahun 2013. Penulis adalah dosen pada jenjang S1 pada Program Studi Farmasi dan jenjang Profesi pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang dan mengampu mata kuliah Botani Farmasi, Farmakognosi, Fitokimia dan Fitofarmaka. Penulis aktif dalam melakukan riset di bidang Farmasi Bahan Alam, khususnya pada topik pengembangan obat bahan alam. Email: rofida79@umm.ac.id



apt. Selvi Megawati, M. Farm. Lahir di Tenggarong, pada 13 Mei 1991. Ia pernah berkarir sebagai apoteker di Rumah sakit di Kalimantan Timur sebelum bergabung sebagai pengajar di Politeknik Negeri Lampung. Pengalaman di bidang farmasi praktis dan akademik menguatkan komitmennya dalam pengembangan ilmu dan praktik kefarmasian. Email: selvimegawati@polinela.ac.id



Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes. lahir di Malang, pada tahun 1974. Ia tercatat sebagai dosen bidang ilmu Farmakologi Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang sejak tahun 2001 dengan riwayat pendidikan S2 Ilmu Biomedik dengan peminatan Farmakologi di

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan pendidikan S3 Ilmu Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Aktif sebagai penulis artikel ilmiah dan pengajar mata kuliah Farmakologi dan Terapi. Memiliki minat dan pengalaman riset di bidang farmakologi klinik dan biomedik. Email: fathiyah@umm.ac.id



apt. Lilik Koernia Wahidah., S.Farm., MPH. lahir di Tuban, sebuah kabupaten kecil di pesisir pantai utara Jawa Timur, pada 26 Juni 1982. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana Farmasi dan Program Profesi Apoteker Universitas Islam Indonesia. Pendidikan terakhirnya diselesaikan pada Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat Keperawatan Universitas Gadjah Mada. Wanita yang kerap dipanggil Ayi adalah anak dari pasangan H. Moch. Sholeh., S.Ag., M.PdI (alm) dan Hj. Aslichah., S.Ag (almrmh). Ia pernah menjabat struktural sebagai ketua jurusan farmasi (tahun 2014-2018) dan sebagai Dekan FMIPA (tahun 2018-2025). Saat ini, Ia aktif melaksanakan Tri Dharma sebagai seorang dosen aktif dengan home base program studi farmasi Universitas Tulang Bawang sesuai bidang keilmuan farmakologi dan farmasi klinis. Email : lilik.koernia82@gmail.com



apt. Rusmin, S.Si., M.Si. lahir di Makassar, pada 31 Mei 1968. Dosen Akademi Farmasi Yamasi Makassar, Universitas Pancasakti Makassar. Pengurus Asosiasi Pendidikan Diploma Farmasi Indonesia (APDFI) Regional 5. Ketua Persatuan Ahli Farmasi Indonesia (PAFI) Daerah Propinsi Sulawesi Selatan. Alamat Email; rusminrivai01@gmail.com



apt. Arroyani Asa Dilaga S.Farm., M.Clin Pharm. lahir di Semarang, pada 2 Maret 1992. Ia tercatat sebagai lulusan Magister Farmasi Klinik Universitas Gadjah Mada. Wanita yang kerap disapa Asa ini sekarang memiliki kegiatan sebagai Dosen di Universitas Negeri Semarang.



apt. Shinta Wulandari, M.Farm. lahir di Bandar Lampung, provinsi Lampung pada 14 Juni 1994. Jenjang Pendidikan S1 ditempuh di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta lulus tahun 2016. Dilanjutkan dengan Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Ahmad Dahlan lulus tahun 2017. Pendidikan S2 Magister Farmasi, lulus tahun 2019 di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Saat ini menjadi Dosen di Politeknik Negeri Lampung provinsi Lampung. Email yang bisa dihubungi shintawulandari@polinela.ac.id



Dr. apt. Banu Kuncoro, S.Si., M. Farm., lahir di Kulon Progo pada tanggal 19 Mei 1970. Gelar Sarjana Farmasi diraih pada tahun 1994 di Jurusan Farmasi Institut Teknologi Bandung. Gelar Apoteker diperoleh di Institut Teknologi Bandung pada tahun 1996. Penulis berkarir di Industri Farmasi mulai tahun 1996 di Fahrenheit sebagai peneliti di bagian R&D dan Supervisor Mikrobiologi. Kemudian di PT Kapsulindo Nusantara pada tahun 2009 sebagai R&D Manager, pada tahun 2011 di PT Midix Graha Farma sebagai Plant Manager, dan pada tahun yang sama pindah di PT Molex Ayus sebagai QO/ QMR Manager dan terakhir sebagai Manager Teknikal Services dan Farmakovigilans sampai purna tugas pada bulan Mei tahun 2025. Kemudian penulis melanjutkan pendidikan S2 di bidang Obat Bahan Alam pada Universitas Pancasila dan lulus pada tahun 2014.. Dan melanjutkan pendidikan S3 di bidang Obat

Bahan Alam pada Universitas Pancasila dan lulus pada tahun 2025. Sejak tahun 2011 sampai sekarang, penulis menjadi Dosen pada Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang yang saat ini telah berubah menjadi Universitas Muhammadiyah A.R. Fachruddin.

Email : banukuncoro@gmail.com



dr. M. Aron Pase, M.Ked(PD), SpPD, KEMD., seorang dokter Konsultan Endokrin dan Diabetes, lahir di Medan, 25 April 1977. Menyelesaikan Fakultas Kedokteran USU tahun 2002, pendidikan Spesialis Penyakit (Sp1) Dalam FK-USU tahun 2012, pendidikan Magister Kedokteran Penyakit Dalam FK-USU tahun 2010, Pendidikan sub-Spesialis/Konsultan Endokrin, Metabolik dan Diabetes tahun 2020.

Telah berkeluarga dengan istri drg Deswsi Puspitasari S, dan mempunyai 3 orang anak Ade Muhammad Mukhtar, Dea Syifa Nur Amalina dan Alya Putri Deandra.

Beliau aktif sebagai staf pengajar di sub divisi Endokrin, Metabolik dan Diabetes FK USU/RSUP. H. Adam Malik. Narasumber diberbagai acara ilmiah. Aktif dalam bidang kemanusiaan dan berbagai organisasi, PAPDI, PERSADIA, PERKENI, MERC, IDI.



apt. Alfa Frista Arta, M.Farm.Klin. Lahir di Banyuwangi, pada 13 Februari 1996. Lulusan Universitas Airlangga pada tahun 2024 dan sekarang berkarir sebagai dosen di Politeknik Negeri Lampung dan berpraktik di Apotek sejak 2020- sekarang. Email: alfafrista96@polinela.ac.id



apt. Drs. Nur Abdul Goni, M.Si. lahir di Sidoarjo, pada 29 Agustus 1966. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Airlangga untuk program sarjana dan profesinya dan lulusan Institut Teknologi Bandung untuk program magisternya. Laki-laki yang kerap disapa Goni ini adalah anak dari pasangan H. Abdul Malik Hasyim (ayah) dan Hj. Khomsatun (ibu). Nur Abdul Goni bukanlah orang baru di dunia farmasi Tanah Air. Ia menjabat sebagai Ketua Senat Akademik Poltekkes TNI AU Adisutjipto. Pada bulan September 2024 lalu, Goni menjalankan pensiun dari TNI AU dengan jabatan terakhir PLT Wakil Dekan Fakultas Farmasi Militer Unhan RI. Email :nurabdulgoni66@gmail.com



dr. Indria Hafizah, M.Biomed., Sp.KJ. lahir di Payakumbuh, tanggal 25 November 1980. Besar di kota Dumai, Riau. Tercatat sebagai lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi, Magister Biomedik Imunologi Fakultas Kedokteran Andalas dan Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Psikiatri Fakultas Kedokteran UNS. Memulai karir sebagai staf akademik di universitas mengajar ilmu Biomedik, Imunologi dan Ilmu Kesehatan Jiwa, yang kemudian menemukan bahwa dunia praktek lebih dapat memuaskan batinnya. Aktivitas utama mengajar kepaniteraan klinik, melaksanakan TRIDARMA Perguruan Tinggi dan praktek di Rumah Sakit Jiwa Propinsi Sulawesi Tenggara. Email: indria_hafizah@yahoo.com .



Dr. apt. Dwi Lestari, S.Farm., M.Si. lahir di Sanga-Sanga, pada 27 Agustus 1982. Penulis telah menempuh Sarjana Farmasi dan Apoteker di Universitas Pancasila Jakarta lulus tahun 2006 dan Magister Kimia di Universitas Mulawarman Samarinda lulus tahun 2018. Doktoral Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Padang Penulis sejak tahun 2019 sampai sekarang bekerja sebagai dosen di Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur.



apt. Ade Abiyyatun Mahdiyyah, S.Farm., M.Farm., lahir di Palu pada 30 Maret 1998, merupakan lulusan Magister Ilmu Farmasi bidang *Drug Delivery System* dari Universitas Airlangga. Saat ini, ia berkarier sebagai dosen di Politeknik Negeri Lampung. Selain mengajar, Ade aktif melakukan penelitian di bidang farmasetika dan teknologi farmasi, khususnya sistem penghantaran obat, serta berkontribusi dalam penulisan karya ilmiah dan *book chapter*. Email: ademahdiyyah@polinela.ac.id



apt. Annisa Aulia Savitri, M.Clin.Pharm lahir di Sragen, 7 Desember 1995. Saat ini aktif menjadi dosen pada Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Semarang, Indonesia. Ia memperoleh gelar M. Clin.Pharm dari Universitas Gadjah Mada pada tahun 2020. Annisa memiliki ketertarikan dalam bidang farmasi klinis, farmakologi, evaluasi penggunaan obat dan farmakoterapi penyakit infeksi.



apt. Ali Affan, S.Farm., M.Si. lahir di Belawan, pada 08 Juli 1989. Pendidikan Sarjana Farmasi (S-1) di Universitas Muslim Tjut Nyak Dhien Medan pada tahun 2014, kemudian melanjutkan Pendidikan Megister S-2 Farmasi Peminatan Farmasetika Pada tahun 2014 Universitas Sumatera Utara. Ali Affan Silalahi dengan panggilan Affan merupakan anak dari pasangan Ahmad Dahlan Silalahi (ayah) dan Nur Hikmah Simamora (ibu). Saat ini penulis merupakan seorang dosen Farmasi di Universitas Haji Sumatera Utara.