



FARMAKOLOGI DASAR DAN KLINIK

PANDUAN PRAKTIS

Yulia Indah Permata Sari, Chotijatun Nasriyah, Ferry Fadli Fratama
Fania Putri Luhurningtyas, Rolando Rahardjoputro, Dirga
Cesarina Silaban, Rizky Hidayaturahmah, Novrilia Atika Nabila
Mukhamad Rajin, Nur Adliani, Andrey Wahyudi

FARMAKOLOGI DASAR DAN KLINIK

PANDUAN PRAKTIS



UU 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Tentang diperhaluskannya Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi

Pendataan Perihal Pasal 26

Kategori sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 adalah sebagai berikut:

- penggunaan tujuan selain Ciptaan tersebut adalah Hak Terkait untuk penggunaan pertama adalah yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi ilmiah;
- Penggunaan Ciptaan tersebut adalah Hak Terkait hanya untuk keperluan penelitian ilmu pengetahuan;
- Penggunaan Ciptaan tersebut adalah Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, keolah-olahajaan dan Program yang tidak dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar atau
- penggunaan untuk keperluan penelitian dan pengembangan ilmu pengetahuan yang menggunakan suatu Ciptaan tersebut adalah Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

- Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf c, dan/atau huruf h atau Pengumuman Secara Komersial sebagaimana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah);
- Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf c, dan/atau huruf g atau Pengumuman Secara Komersial sebagaimana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah);

Farmakologi Dasar dan Klinik

Panduan Praktis

Yulia Indah Permata Sari, Chotijatun Nasriyah, Ferry Fadli Fratama
Fania Putri Luhurningtyas, Rolando Rahardjoputro, Dirga
Cesarina Silaban, Rizky Hidayaturahmah, Novrilia Atika Nabila
Mukhamad Rajin, Nur Adliani, Andrey Wahyudi



Penerbit Yayasan Kita Menulis

Farmakologi Dasar dan Klinik Panduan Praktis

Copyright © Yayasan Kita Menulis, 2024

Penulis:

Yulia Indah Permata Sari, Chotijatun Nasriyah, Ferry Fadli Fratama
Fania Putri Luhurningtyas, Rolando Rahardjoputro, Dirga
Cesarina Silaban, Rizky Hidayaturahmah, Novrilia Atika Nabila
Mukhamad Rajin, Nur Adliani, Andrey Wahyudi

Editor: Matias Julyus Fika Sirait

Desain Sampul: Devy Dian Pratama, S.Kom.

Penerbit

Yayasan Kita Menulis

Web: kitamenulis.id

e-mail: press@kitamenulis.id

WA: 0821-6453-7176

IKAPI: 044/SUT/2021

Yulia Indah Permata Sari., dkk.

Farmakologi Dasar dan Klinik Panduan Praktis

Yayasan Kita Menulis, 2024

xiv; 206 hlm; 16 x 23 cm

ISBN: 978-623-113-365-6

Cetakan 1, Juni 2024

- I. Farmakologi Dasar dan Klinik Panduan Praktis
- II. Yayasan Kita Menulis

Katalog Dalam Terbitan

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak maupun mengedarkan buku tanpa
izin tertulis dari penerbit maupun penulis

Kata Pengantar

Puji syukur kehadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat rahmat dan karunia-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan buku “Farmakologi Dasar dan Klinis” dengan baik. Buku ini disusun atas kerjasama dan kolaborasi dosen dari berbagai institusi sebagai wujud dari Tri Dharma Perguruan Tinggi.

Tujuan penulisan dari buku ini untuk membantu mahasiswa maupun pembaca secara umum dalam memahami peran penting farmakologi dasar dan klinis. Kehadiran buku ini juga diharapkan dapat menjadi sumber referensi berdasarkan hasil studi pustaka yang mendalam.

Buku ini membahas terkait:

Bab 1 Dasar-Dasar Farmakologi

Bab 2 Farmakodinamik

Bab 3 Farmakokinetika

Bab 4 Obat-obatan Antiinflamasi dan Analgesik

Bab 5 Obat-Obatan Antihipertensi

Bab 6 Obat-obatan Antimikroba

Bab 7 Obat-obatan Psikotropika

Bab 8 Obat-Obatan Endokrinologi

Bab 9 Obat-obat Onkologi

Bab 10 Obat-Obatan Respiratori

Bab 11 Peran Farmakologi dalam Praktek Klinis

Bab 12 Obat-Obatan Antidiabetes

Ucapan terima kasih Ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada Yayasan Kita Menulis yang telah memfasilitasi para penulis dalam mengembangkan ilmu pengetahuan yang dimiliki. Semoga Allah SWT

senantiasa memberikan keberkahan untuk seluruh tim yang terlibat dalam penyusunan buku ini.

Penulis menyadari adanya keterbatasan dan kekurangan dalam menulis buku ini. Oleh karena itu, penulis menerima saran dan masukan dengan senang hati. Semoga buku ini memberikan banyak manfaat bagi penulis dan pembacanya.

Jambi, 10 Juni 2024

Penulis

Yulia Indah Permata Sari, dkk

Daftar Isi

Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel.....	xiii

Bab 1 Dasar-Dasar Farmakologi

1.1 Definisi Farmakologi.....	1
1.2 Sejarah Farmakologi	2
1.2.1 Sejarah Farmakologi Periode Kuno	3
1.2.2 Sejarah Farmakologi Periode Modern	11
1.3 Istilah Penting dalam Farmakologi	12
1.4 Ruang Lingkup Farmakologi.....	15
1.5 Penggolongan Obat	17
1.5.1 Tujuan Penggolongan Obat-Obatan.....	17
1.5.2 Penggolongan Obat Berdasarkan Jenis	18
1.5.3 Penggolongan Obat Bahan Alam	20

Bab 2 Farmakodinamik

2.1 Definisi	23
2.2 Bagaimana Obat Menimbulkan Efek.....	24
2.3 Reseptor	25
2.3.1 Afinitas Reseptor.....	25
2.3.2 Agonis, Antagonis dan Agonis Parsial	26
2.3.3 Hubungan Dosis Obat dan Respon.....	26
2.3.4 Pengaruh Antagonis Terhadap Kurva Dosis-Respon Suatu Agonis	27
2.4 Efikasi dan Potensi	28
2.5 Respon Pasien Terhadap Obat Berbeda-beda	29
2.6 Efek Beberapa Obat Berkurang Seiring Berjalannya Waktu.....	30
2.7 Konsep Farmakodinamik.....	30
2.8 Mekanisme Umum Kerja Obat	31
2.9 Prinsip Dosis Berdasarkan Farmakodinamik	32
2.9.1 Signifikansi Klinis.....	33

Bab 3 Farmakokinetika

3.1 Pengertian Farmakokinetika	35
3.2 Fase Farmakokinetika	37

Bab 4 Obat-obatan Antiinflamasi dan Analgesik

4.1 Pendahuluan	45
4.2 Inflamasi dan Mekanisme Jalurnya.....	46
4.2.1 Inflamasi	46
4.2.2 Prostaglandin dan Leukotrien.....	47
4.2.3 Jalur Asam Arakidonat	48
4.3 Nyeri dan Mekanisme Jalurnya.....	49
4.3.1 Definisi Nyeri	49
4.3.2 Fisiologi Nyeri.....	49
4.4 Klasifikasi Obat Antiinflamasi dan Analgesik.....	50
4.4.1 Antiinflamasi dan Analgesik.....	50
4.4.2 Parasetamol (Asetaminophen)	51
4.4.3 Antiinflamasi nonsteroid	52
4.4.4 Antiinflamasi steroid.....	55

Bab 5 Obat-Obatan Antihipertensi

5.1 Hipertensi	59
5.2 Antihipertensi.....	60
5.2.1 Diuretik	61
5.2.2 Obat Simpatolitik.....	65
5.2.3 Penghambat Saluran Kalsium.....	69
5.2.4 Penghambat ACE	71
5.2.5 Antagonis Reseptor Angiotensin II	72
5.2.6 Vasodilator	73

Bab 6 Obat-obatan Antimikroba

6.1 Pendahuluan.....	77
6.1.1 Definisi Antibiotik	77
6.1.2 Jenis Antimikroba.....	79
6.2 Pengobatan Antimikroba dan Aplikasi Klinis.....	80
6.2.1 Antibiotik.....	80
6.2.2 Terapi Antiviral	84
6.2.3 Terapi Antifungal.....	85

Bab 7 Obat-obatan Psikotropika

7.1 Psikotropika	87
7.2 Penggolongan Obat-Obatan Psikotropika	88
7.3 Amfetamin	92
7.4 Alprazolam.....	96

Bab 8 Obat-Obatan Endokrinologi

8.1 Sistem Endokrin	101
8.2 Regulasi pada Sekresi Hormon	102
8.3 Stimulasi Kelenjar Endokrin.....	103
8.4 Obat-obat dalam sistem endokrin.....	104
8.4.1 Obat-obat Hormon Hipotalamus dan Hipofisis (Pituitari).....	104
8.4.2 Obat-obat Hormon Tiroid	108
8.4.3 Obat-obat Hormon Pankreas.....	111

Bab 9 Obat-obat Onkologi

9.1 Pendahuluan dan Sejarah Obat-obatan Onkologi	115
9.1.1 Pendahuluan	115
9.1.2 Sejarah Obat Onkologi-kemoterapi	116
9.2 Agen Kemoterapi	117
9.2.1 Klasifikasi Agen Kemoterapi Berdasarkan Mekanisme Aksi.....	119
9.3 Hormone Therapy	124
9.4 Targeted Therapy.....	127
9.5 Efek Samping Obat Onkologi	129

Bab 10 Obat-Obatan Respiratori

10.1 Pendahuluan.....	131
10.2 Obat Asma dan Gangguan Bronkokonstriktif Lainnya.....	132
10.2.1 Bronkodilator.....	133
10.2.2 Agen Anti-inflamasi	138
10.3 Obat Antihistamin dan Gangguan Alergi	143
10.3.1 Antihistamin	143
10.4 Dekongestan Hidung, Antitusif, dan Obat Flu.....	148
10.4.1 Obat Gangguan Pernapasan	148

Bab 11 Peran Farmakologi dalam Praktek Klinis

11.1 Pendahuluan.....	153
11.2 Aplikasi Farmakologi Klinis dalam Pengembangan Obat Klinis.....	154
11.3 Interaksi Obat-Obat (IOO) Dan Studi Bioekivalensi.....	157

11.4 Populasi Farmakokinetik dan Farmakodinamik	158
11.5 Analisis Farmakokinetik Berbasis Fisiologis	161
11.6 Penerapan dalam perawatan klinis	162
11.7 Pemantauan Obat Terapeutik (TDM)	163
11.8 Farmakogenomik Dalam Praktik Klinis	163
11.9 Model Memberikan Dosis Presisi yang Diinformasikan	165
Bab 12 Obat-Obatan Antidiabetes	
12.1 Pendahuluan	169
12.2 Antidiabetes Suntik (Insulin)	170
Daftar Pustaka	177
Biodata Penulis	201

Daftar Gambar

Gambar 1.1: Dioscorides (Pedanius).....	3
Gambar 1.2: De Materia Medica	5
Gambar 1.3: Claudius Galen.....	6
Gambar 1.4: Theophrastus von Hohenheim.....	8
Gambar 1.5: Salah Satu Karya Johann Jakob Wepfer	10
Gambar 1.6: Tanda Obat Bebas.....	18
Gambar 1.7: Tanda Obat Bebas Terbatas	19
Gambar 1.8: Tanda Peringatan Penggunaan Obat Bebas Terbatas	19
Gambar 1.9: Tanda Obat Keras	20
Gambar 1.10: Tanda Obat Narkotika	20
Gambar 1.11: Logo Jamu.....	21
Gambar 1.12: Tanda Obat Bahan Alam Terstandar.....	21
Gambar 1.13: Tanda Obat Fitofarmaka	22
Gambar 2.1: Reseptor dan Target Obat Lainnya.....	25
Gambar 2.2: Kurva Dosis.....	28
Gambar 2.3: Kurva Respon Dosis untuk Obat dengan Potensi Tinggi, Sedang dan Rendah yang Bekerja pada Target yang Sama ...	29
Gambar 4.1: Skala nyeri.....	45
Gambar 4.2: Jalur asam arakidonat	48
Gambar 4.3: Mekanisme nyeri	50
Gambar 4.4: Mekanisme kerja NSAID. PG GH = prostaglandin synthetase G/H, PG: prostaglandin, COX; cyclooxygenase, Broken arrow: inhibitor effects.....	54
Gambar 4.5: Mekanisme aksi kortikosteroid. GRE: reseptor glucoid.....	56
Gambar 8.1: Umpan Balik Negatif Regulasi Hormon Sistem Endokrin	102
Gambar 8.2: Kompleks Hipotalamus-Hipofisis (Pituitari).....	104
Gambar 8.3: Hormon pelepas dari Hipotalamus pada regulasi sekresi hormon dari hipofisis anterior.....	105
Gambar 8.4: Obat-obat yang bekerja pada hormon tiroid	109
Gambar 8.5: Obat-obat yang bekerja pada Diabetes Melitus.....	112

Daftar Tabel

Tabel 3.1: Presentasi Pengikatan dengan Protein dan Waktu Paruh obat-obat tertentu.....	41
Tabel 4.1: Klasifikasi NSAID berdasarkan struktur kimia	52
Tabel 4.2: Obat antiinflamasi steroid	57
Tabel 5.1: Klasifikasi obat antihipertensi berdasarkan tempat aksi utama atau mekanisme kerjanya.....	61
Tabel 6.1: Tipe Antibiotik.....	80
Tabel 6.2: Terapi antimikroba empiris berdasarkan etiologi mikrobiologi	82
Tabel 6.3: Terapi Antimikroba Empiris Berdasarkan Lokasi Infeksi.....	83
Tabel 6.4: Terapi Antivirus Herpes.....	84
Tabel 6.5: Terapi Anti fungi	86
Tabel 7.1: Daftar Psikotropika Golongan I dan Nama Kimia.....	88
Tabel 7.2: Daftar Psikotropika Golongan II dan Nama Kimia	89
Tabel 7.3: Daftar Psikotropika Golongan III dan Nama Kimia.....	89
Tabel 7.4: Daftar Psikotropika Golongan IV dan Nama Kimia.....	90
Tabel 10.1: Obat brokhdilator.....	136
Tabel 10.2: Obat anti-inflamasi dan anti-asmaatik	141
Tabel 10.3: Obat antihistamin antialergi.....	145
Tabel 10.4: Obat Dekongestan Hidung, Antitusif, dan obat Flu.....	150
Tabel 11.1: Uji coba Fase I terpilih yang sedang berlangsung di Arab Saudi	156
Tabel 11.2: Biomarker Farmakogenomik dalam Pelabelan Obat FDA	164
Tabel 12.1: Obat Antidiabetes Oral.....	173

Bab 1

Dasar-Dasar Farmakologi

1.1 Definisi Farmakologi

Secara etimologis, istilah farmakologis meramu akarnya dari bahasa Yunani, di mana "pharmakon" mengemuka sebagai obat, dan "logos" membawa arti ilmu (Haryanto & Yusuf, 2023). Dengan demikian, farmakologi menjadi lebih dari sekadar disiplin ilmiah, farmakologi menjadi pencerminan ilmu yang menyelidiki, mengurai, dan merangkai cerita tentang obat-obatan, kunci pemahaman bagi penjelajah yang berusaha memahami kompleksitas dan keindahan interaksi antara molekul-molekul penyembuh dan kehidupan itu sendiri (Jangga, 2022).

Secara luas, farmakologi didefinisikan sebagai ilmu atau pengetahuan tentang obat yang meliputi: sejarah, sumber, sifat-sifat fisika dan kimiawi, cara meracik, efek fisiologi dan biokimiawi, mekanisme kerja, absorpsi, distribusi, biotransformasi, dan ekskresi, serta penggunaan obat untuk terapi dan tujuan lain (Kurnianta, 2023).

1.2 Sejarah Farmakologi

Sejarah bidang farmakologi dimulai sejak zaman kuno ketika manusia mulai menggunakan tanaman dan bahan alami untuk tujuan pengobatan. Penggunaan obat-obatan tradisional telah ada selama ribuan tahun di berbagai budaya di seluruh dunia. Namun, perkembangan ilmu farmakologi sebagai disiplin ilmiah terjadi pada periode yang lebih baru (Katzung et al., 2012). Salah satu titik penting dalam sejarah farmakologi adalah zaman Mesir Kuno, sekitar 2600 SM. Bangsa Mesir telah mengembangkan pengetahuan mereka tentang tanaman obat dan menggunakannya dalam pengobatan. Mereka mencatat pengalaman mereka dengan pengobatan herbal dalam papirus medis, termasuk Papirus Ebers yang berisi ratusan resep obat (Karch, 2003).

Perkembangan lain dalam farmakologi terjadi di Yunani Kuno. Ahli filsafat seperti Hippocrates dan Theophrastus mempelajari sifat-sifat tanaman obat dan mengembangkan konsep mengenai penyakit dan pengobatan. Galen, seorang dokter Romawi dari abad ke-2, menggabungkan pengetahuan farmakologi dari budaya Yunani dan Romawi. Tulisan-tulisannya menjadi acuan dalam bidang farmakologi selama berabad-abad (Katzung et al., 2012).

Pada Abad Pertengahan, pengetahuan farmakologi tetap terkait dengan penggunaan tanaman obat. Namun, pada periode ini, perhatian juga diberikan pada obat-obatan seperti logam berat yang digunakan dalam bentuk yang tidak lazim. Salah satu contoh yang terkenal adalah penggunaan arsenik sebagai obat dalam pengobatan penyakit tertentu (Kee et al., 2015). Perkembangan ilmu farmakologi modern dimulai pada abad ke-19. Pada tahun 1804, Friedrich Sertürner berhasil mengisolasi morfin dari opium. Penemuan ini menandai langkah penting dalam mengidentifikasi komponen aktif dalam tanaman obat. Kemudian, pada tahun 1827, Johann Buchner menemukan enzim, yaitu zat yang memungkinkan penguraian bahan kimia dalam tubuh (Karch, 2003).

Pada awal abad ke-20, farmakologi semakin berkembang dengan penemuan obat-obatan baru seperti aspirin, insulin, dan antibiotik. Penemuan penicillin oleh Alexander Fleming pada tahun 1928 memberikan terobosan besar dalam pengobatan infeksi bakteri (Dermawan, 2015). Seiring berjalannya waktu, penelitian farmakologi semakin maju dengan penemuan teknologi baru. Pengembangan metode ilmiah dan pemahaman yang lebih baik tentang molekul dan interaksi mereka dengan tubuh manusia telah memungkinkan

pengembangan obat-obatan yang lebih efektif dan aman (Wisnu & Putra, 2017).

Farmakologi saat ini melibatkan penelitian intensif tentang bagaimana obat bekerja, interaksi obat dengan tubuh, penilaian efek samping, serta pengembangan dan uji klinis obat baru. Farmakologi juga berhubungan erat dengan bidang lain seperti kimia, biologi, dan ilmu kedokteran (Kowalski, 2017). Sejarah farmakologi menunjukkan perkembangan penting dalam pengobatan manusia, dari penggunaan tradisional tanaman obat hingga pengembangan obat-obatan modern. Disiplin ini terus berkembang seiring dengan peningkatan pengetahuan kita tentang tubuh manusia dan penemuan baru dalam bidang kimia dan biologi (Kothiyal et al., 2019). Sejarah farmakologi dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu periode kuno dan periode modern.

1.2.1 Sejarah Farmakologi Periode Kuno

Beberapa ahli farmakologi kuno antara lain adalah:

1. Dioscorides (Pedanius)

Perkembangan pengobatan di periode ini terjadi sebelum tahun 1700 Masehi. Ada beberapa ilmuwan yang berkontribusi dalam sejarah farmakologi di masa ini. Periode ini ditandai dengan observasi empirik oleh manusia terhadap penggunaan obat. Semuanya tercatat dalam *Materia Medica* yang disusun oleh Dioscorides (Pedanius) (Mayangsari, 2017).



Gambar 1.1: Dioscorides (Pedanius)

Materia Medica yang disusun oleh Dioscorides, yang dikenal juga sebagai Pedanius Dioscorides, adalah sebuah karya yang menjadi tonggak penting dalam sejarah pengobatan dan farmakologi. Dioscorides, seorang ahli botani dan dokter Yunani kuno, hidup pada abad pertama Masehi dan mempelajari dan mendokumentasikan sifat-sifat obat-obatan alami yang digunakan dalam pengobatan pada masanya (Kurnianta, 2023). Karya utama Dioscorides, yang dikenal dengan nama "De Materia Medica", adalah sebuah ensiklopedia yang berisi pengetahuan yang luas tentang lebih dari 600 spesies tumbuhan dan mineral yang digunakan untuk tujuan medis. Buku ini terdiri dari lima volume dan mencakup berbagai aspek, termasuk deskripsi spesies tumbuhan, metode pengumpulan dan penyimpanan, serta indikasi dan penggunaan medis dari masing-masing tanaman (Kurnianta, 2023).

Salah satu keunggulan utama Materia Medica karya Dioscorides adalah pendekatannya ilmiahnya dalam mengumpulkan dan menyajikan informasi. Ia secara sistematis menggambarkan sifatsifat fisik dan kimia dari berbagai tumbuhan obat, serta memberikan informasi tentang dosis, efek samping, dan cara penggunaannya. Karyanya tidak hanya berdasarkan pada pengamatan pribadinya, tetapi juga melibatkan penelitian yang melibatkan orang-orang yang berpengalaman dalam pengobatan (Kurnianta, 2023). Dioscorides sangat berfokus pada penggunaan tumbuhan obat dalam pengobatan. Ia mengklasifikasikan tumbuhan obat berdasarkan sifat-sifatnya, seperti efek penyembuhan, sifat analgesik, antiinflamasi, dan sebagainya. Informasi yang dikumpulkannya mengenai setiap spesies tumbuhan sangat rinci, termasuk nama tumbuhan dalam bahasa Yunani, deskripsi fisik, dan habitat asalnya (Nugroho, 2018).



Gambar 1.2: De Materia Medica

Pengaruh *Materia Medica* Dioscorides terhadap pengobatan dan farmakologi sangat signifikan. Karyanya menjadi pedoman utama bagi para praktisi pengobatan pada masa itu, dan bahkan masih digunakan dan dikutip dalam pengobatan tradisional sampai saat ini. Buku ini telah diterjemahkan ke dalam berbagai bahasa dan menjadi acuan penting dalam pengembangan ilmu farmakologi modern (Mayangsari, 2017).

Materia Medica karya Dioscorides tidak hanya memberikan panduan praktis bagi para dokter dan herbalis, tetapi juga memperluas pengetahuan manusia tentang keragaman tumbuhan obat dan penggunaannya. Karya ini menjadi pijakan dalam pengembangan ilmu botani dan farmasi, serta memberikan kontribusi besar terhadap perkembangan ilmu pengobatan secara keseluruhan (Kurnianta, 2023). Secara keseluruhan, *Materia Medica* yang disusun oleh Dioscorides merupakan sebuah karya monumental yang telah membentuk dasar bagi pengobatan tradisional dan ilmu farmakologi. Melalui pendekatan ilmiahnya, Dioscorides telah mewariskan pengetahuan berharga tentang obat-obatan alami yang terus memberikan manfaat dalam pengobatan hingga saat ini (Mayangsari, 2017).

2. Claudius Galen (129-200 M)

Claudius Galen, yang hidup pada tahun 129-200 Masehi, adalah seorang ahli kedokteran, dokter pribadi kaisar Romawi, dan seorang filsuf Yunani-Romawi yang memiliki pengaruh besar dalam bidang

farmakologi. Galen dianggap sebagai salah satu tokoh terbesar dalam sejarah kedokteran kuno dan pemikir medis yang paling berpengaruh pada masa itu (Mayangsari, 2017).



Gambar 1.3: Claudius Galen

Galen dilahirkan di Pergamon, sebuah kota di Asia Kecil (sekarang Turki), dan mendapatkan pendidikan medis yang komprehensif di Aleksandria, Mesir. Ia belajar di bawah bimbingan berbagai guru terkemuka pada masanya, dan kemudian berpraktik sebagai dokter di Roma. Galen juga menggabungkan pengetahuannya tentang ilmu alam, anatomi, dan filsafat dalam karyanya, menjadikannya seorang polymath yang berpengaruh (Kurnianta, 2023).

Pengaruh Galen dalam bidang farmakologi terlihat melalui kontribusinya dalam memahami sifat dan penggunaan obat-obatan. Ia merumuskan teori tentang sifat-sifat kimiawi berbagai obat dan pengaruhnya terhadap tubuh manusia. Galen mengidentifikasi berbagai zat dan tumbuhan yang memiliki efek terapeutik, serta menggolongkannya berdasarkan klasifikasi farmakologis yang masih relevan hingga saat ini (Mayangsari, 2017). Galen juga mempraktikkan penggunaan obat-obatan dengan cermat dan memelopori teknik farmasi yang lebih baik. Ia mengembangkan berbagai metode ekstraksi, pemurnian, dan pengolahan bahan alami untuk mendapatkan obat-obatan yang lebih efektif dan konsisten dalam dosis. Galen juga mengemukakan prinsip dasar dalam

penggunaan obat, seperti dosis yang tepat, pengamatan terhadap interaksi obat, dan pemilihan obat yang sesuai dengan karakteristik pasien (Nugroho, 2018).

Karya tulis Galen, terutama "De Materia Medica" dan "Methodus Medendi," menjadi acuan penting dalam farmakologi dan pengobatan selama berabad-abad. Buku-bukunya menyajikan pengetahuan yang luas tentang berbagai obat-obatan, termasuk ramuan herbal, mineral, dan zat-zat yang digunakan dalam terapi medis. Pengaruh Galen dapat dilihat pada pengembangan farmakologi, penggunaan obat-obatan, dan pendekatan ilmiah dalam praktik kedokteran yang berlanjut hingga zaman modern (Kurnianta, 2023).

Selain pengaruhnya dalam farmakologi, Galen juga berperan dalam pengembangan ilmu anatomi. Ia melakukan penelitian dan observasi pada manusia dan hewan, mengidentifikasi berbagai struktur anatomi dan menyumbangkan pemahaman yang mendalam tentang sistem tubuh. Karya-karyanya dalam bidang anatomi menjadi landasan bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pembedahan (Jangga, 2022).

Secara keseluruhan, Claudius Galen adalah seorang dokter yang berpengaruh dan ilmuwan yang memainkan peran penting dalam pengembangan farmakologi. Pengetahuannya yang luas, eksperimennya, dan karya tulisnya telah memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengetahuan manusia tentang obat-obatan dan pengobatan. Warisan Galen masih terasa dalam praktik medis modern dan pengembangan ilmu farmakologi (Anief, 2018).

3. Theophrastus von Hohenheim (1493–1541 M)

Theophrastus von Hohenheim, yang juga dikenal dengan nama Paracelsus, adalah seorang ahli kedokteran, alkimiawan, dan filsuf abad ke-16 yang memiliki pengaruh besar dalam bidang farmakologi. Paracelsus lahir pada tahun 1493 dan meninggal pada tahun 1541. Ia dianggap sebagai tokoh yang melampaui tradisi medis klasik pada zamannya dan merupakan salah satu pendiri aliran alkimia medis (Jangga, 2022). Pengaruh Paracelsus dalam bidang farmakologi dapat dilihat melalui pemikirannya yang inovatif dan pendekatannya yang

berbeda dalam menggunakan obat-obatan. Ia menentang pendekatan tradisional yang didasarkan pada doktrin Galenikal yang dipengaruhi oleh Galen, dan mengajukan konsep baru tentang obat-obatan dan pengobatan. Paracelsus percaya bahwa obat-obatan harus disesuaikan dengan individu pasien, dan mengembangkan konsep "similia similibus curantur" (yang mirip dengan yang menyembuhkan) yang menjadi dasar homeopati modern (Mayangsari, 2017).



Gambar 1.4: Theophrastus von Hohenheim

Paracelsus juga menekankan pentingnya menggunakan bahan-bahan alami dalam obat-obatan. Ia mengeksplorasi berbagai tumbuhan, mineral, dan bahan lainnya dalam mencari zat-zat aktif yang dapat digunakan dalam pengobatan. Pendekatannya yang eksperimental dan empiris dalam mengamati efek obat-obatan membuka jalan bagi pengembangan farmakologi modern (Nugroho, 2018).

Selain itu, Paracelsus juga berkontribusi dalam pengembangan teknik farmasi. Ia memperkenalkan metode baru dalam ekstraksi dan pemurnian zat-zat aktif dari bahan alami. Paracelsus juga memperkenalkan penggunaan obat-obatan yang lebih terkonsentrasi dan dosis yang lebih tepat, serta menekankan pentingnya memahami efek samping dan interaksi obat (Mayangsari, 2017). Karya tulis Paracelsus, termasuk "Die große Wundartzney" dan "Opus

Paramirum," memuat pemikiran-pemikirannya tentang farmakologi dan pengobatan. Buku-bukunya mengandung pengetahuan yang luas tentang obat-obatan, penggunaan alkimia dalam pengolahan obat, dan prinsip-prinsip dasar dalam pengobatan. Pengaruh Paracelsus terhadap farmakologi dan pengobatan abad berikutnya cukup besar, dan pemikirannya masih terus dibahas dan diterapkan dalam praktik medis modern (Kurnianta, 2023).

Secara keseluruhan, Theophrastus von Hohenheim atau Paracelsus adalah seorang pemikir medis yang inovatif dan kontroversial. Pengaruhnya dalam bidang farmakologi terlihat melalui kontribusinya dalam mengubah pendekatan tradisional, menekankan penggunaan bahan-bahan alami, dan memperkenalkan konsep-konsep baru yang masih relevan dalam praktik medis hingga saat ini (Mayangsari, 2017).

4. Johann Jakob Wepfer (1620–1695)

Johann Jakob Wepfer (1620-1695) adalah seorang dokter dan ilmuwan Swiss yang memiliki pengaruh besar dalam bidang farmakologi dan ilmu kedokteran pada zamannya. Ia dianggap sebagai salah satu tokoh penting dalam pengembangan farmakologi eksperimental (Kurnianta, 2023). Wepfer dikenal karena penelitiannya yang revolusioner tentang sifat-sifat obat-obatan dan pengaruhnya terhadap tubuh manusia. Ia melakukan berbagai eksperimen untuk mempelajari efek dan mekanisme aksi obat-obatan, yang pada saat itu masih jarang dilakukan. Kontribusinya yang signifikan terletak pada pemahaman lebih mendalam tentang farmakodinamika dan farmakokinetika (Kurnianta, 2023).

Salah satu penemuan terpenting Wepfer adalah pengamatan tentang efek merkuri pada sistem saraf. Ia melakukan eksperimen dengan memberikan dosis merkuri pada hewan dan mengamati efeknya. Hasil penelitiannya membantu memahami efek neurotoksik merkuri dan memberikan wawasan baru dalam pengobatan dan farmakologi (Mayangsari, 2017).



Gambar 1.5: Salah Satu Karya Johann Jakob Wepfer

Wepfer juga memelopori penggunaan metode eksperimental dalam pengujian obat-obatan. Ia mengembangkan protokol eksperimen dan pendekatan ilmiah dalam menguji efektivitas dan efek samping obat. Kontribusinya dalam pengembangan metode penelitian dan pendekatan ilmiah membantu membuka jalan bagi perkembangan farmakologi sebagai ilmu eksperimental (Mayangsari, 2017). Selain itu, Wepfer juga berkontribusi dalam peningkatan pengetahuan tentang penyakit dan pengobatannya. Ia melakukan penelitian pada penyakit-penyakit seperti epilepsi dan menemukan hubungan antara gangguan sistem saraf dan manifestasi klinis penyakit. Penemuan ini memberikan wawasan baru tentang patofisiologi penyakit dan pengembangan terapi yang lebih efektif (Nugroho, 2018).

Karya tulis Wepfer yang terkenal, seperti "Causis nonnullis morborum," menjadi rujukan penting dalam bidang farmakologi dan kedokteran pada masanya. Ia juga berbagi pengetahuannya melalui pengajaran dan melatih generasi berikutnya dari dokter dan ilmuwan (Nugroho, 2018). Secara keseluruhan, Johann Jakob Wepfer adalah seorang ilmuwan dan dokter yang berpengaruh dalam bidang farmakologi dan pengobatan. Kontribusinya dalam penelitian tentang efek obat-obatan, metode eksperimental, dan pemahaman penyakit membantu membentuk dasar ilmiah farmakologi modern dan pengembangan pendekatan terapeutik yang lebih baik (Mayangsari, 2017).

1.2.2 Sejarah Farmakologi Periode Modern

Perkembangan ilmu farmakologi dari abad ke-18 hingga sekarang telah mengalami kemajuan yang signifikan, dengan penemuan dan perkembangan berbagai metode, teknologi, dan pengetahuan baru yang telah mengubah cara kita memahami dan mengaplikasikan obat-obatan dalam pengobatan. Berikut adalah beberapa tahap penting dalam perkembangan ilmu farmakologi selama periode tersebut (Sutrisna, 2016):

1. Abad ke-18

Pada abad ini, farmakologi mulai berkembang sebagai disiplin ilmiah yang mandiri. Ahli farmakologi seperti William Withering memperkenalkan metode ilmiah untuk menguji keefektifan obat-obatan seperti digitalis dalam pengobatan. Konsep dosis dan pengaruh farmakokinetik mulai diperkenalkan. Selain itu, penemuan kina dalam pengobatan malaria oleh Pelletier dan Caventou pada tahun 1820 juga menjadi tonggak penting dalam sejarah farmakologi.

2. Abad ke-19

Abad ke-19 menyaksikan penemuan dan perkembangan banyak obat-obatan baru, termasuk anestesi dan antiseptik. Penemuan kloroform oleh James Young Simpson pada tahun 1847 memungkinkan pengembangan anestesi modern, sedangkan penemuan fenol oleh Joseph Lister pada tahun 1860 membuka jalan bagi prinsip antiseptik dalam praktik bedah. Di samping itu, penemuan struktur kimia obat-obatan mulai berkembang, seperti aspirin yang disintesis oleh Felix Hoffman pada tahun 1897.

3. Abad ke-20

Abad ke-20 ditandai oleh kemajuan besar dalam farmakologi. Perkembangan teknologi dan metode penelitian memungkinkan pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme kerja obat dan efeknya terhadap tubuh. Perkembangan farmakologi molekuler membuka jalan bagi penemuan dan pengembangan obat-obatan berbasis molekul-target, seperti antibiotik, antikanker, dan obat-obatan yang memengaruhi sistem saraf pusat. Pengembangan disiplin

ilmu farmakogenomika juga membantu memahami bagaimana faktor genetik memengaruhi respon individu terhadap obat-obatan.

4. Abad ke-21

Pada abad ini, farmakologi terus berkembang dengan pesat. Teknologi seperti biologi molekuler, genomika, proteomika, dan penelitian sel induk telah mengubah cara obat-obatan dikembangkan dan diuji. Farmakologi translasional, yang mengintegrasikan penelitian praklinis dan klinis, telah menjadi fokus penting dalam mengembangkan terapi yang lebih efektif dan aman. Terobosan dalam bidang imunoterapi, terapi gen, dan pengobatan personalisasi juga menjadi bagian dari perkembangan farmakologi modern.

Selain itu, perkembangan farmakologi juga terkait dengan pengembangan regulasi dan etika dalam penggunaan obat-obatan. Badan regulasi seperti Administrasi Makanan dan Obat-obatan Amerika Serikat (FDA) dan organisasi internasional seperti Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) berperan dalam menetapkan standar keamanan, efektivitas, dan etika penggunaan obat-obatan.

Secara keseluruhan, perkembangan ilmu farmakologi dari abad ke-18 hingga sekarang telah mengalami evolusi yang luar biasa. Pemahaman tentang obat-obatan, mekanisme kerjanya, dan aplikasinya dalam pengobatan terus berkembang, membawa manfaat besar bagi kesehatan manusia dan penanganan penyakit.

1.3 Istilah Penting dalam Farmakologi

Dalam lingkup farmakologi, terdapat beberapa istilah penting, di antaranya adalah (Anief, 2018):

1. Farmakokinetika, yaitu: ilmu yang mempelajari interaksi obat dengan organisme hidup untuk menghasilkan efek terapi. Farmakokinetika juga diartikan sebagai Ilmu yang mempelajari interaksi obat dengan organisme hidup untuk menghasilkan efek terapi; diartikan juga sebagai pengaruh organisme hidup terhadap obat.

2. Farmakodinamika, yaitu: studi tentang tempat dan mekanisme kerja serta efek fisiologik dan biokimiawi obat pada organisme hidup; juga diartikan sebagai pengaruh obat terhadap organisme hidup.
3. Farmakoterapi, yaitu: merupakan cabang ilmu farmakologi yang mempelajari penggunaan obat untuk pencegahan dan menyembuhkan penyakit. Jika obat berasal dari tanaman, maka terapi yang dilakukan disebut sebagai fitoterapi.
4. Farmakognosi, yaitu: cabang ilmu farmakologi yang mempelajari sifat-sifat tumbuhan dan bahan lain yang merupakan sumber obat.
5. Kerja atau efek, yaitu: interaksi molekuler antara obat dengan suatu unsur respons pokok dalam tubuh atau hasil yang dapat diobservasi.
6. Farmakogenetik, yaitu: ilmu yang mempelajari efek obat pada satu gen spesifik di tubuh. Farmakogenomik melihat efek obat tidak hanya pada satu gen, tapi pada kumpulan gen yang disebut genom.
7. Farmakogenomik, yaitu: ilmu yang mempelajari efek obat tidak hanya pada satu gen, tapi pada kumpulan gen yang disebut genom.
8. Terapi/terapeutik, yaitu: suatu usaha atau tindakan yang diambil dalam pengambilan pengobatan penyakit.
9. Kemoterapi, yaitu: yaitu: penggunaan zat kimia dalam pengobatan penyakit infeksi dan neoplasma (keganasan). Ini adalah pengobatan infeksi sistemik/keganasan dengan obat spesifik yang memiliki toksisitas selektif untuk organisme penginfeksi/sel ganas tanpa/efek minimal pada sel inang.
10. Posologi, yaitu: ilmu yang mempelajari tentang dosis obat, cara pemberian (frekuensi, interval, dan lama pemberian), bentuk-bentuk sediaan obat, dll.
11. Efek samping, yaitu: efek fisiologis yang tidak berhubungan dengan efek obat yang diinginkan; dapat diprediksi dan tidak dapat dihindari.
12. Reaksi merugikan, yaitu: efek obat yang tidak diinginkan yang lebih parah daripada efek samping, dapat berkisar dari toksisitas ringan hingga berat, dan reaksi hipersensitivitas dan anafilaksis.

13. Dosis terapi, yaitu: jumlah terkecil yang akan menimbulkan respon dan dosis terbesar yang dapat ditoleransi tanpa efek samping yang berlebihan.
14. Jendela terapi, yaitu: kesenjangan antara dosis yang dibutuhkan untuk menghasilkan efeknya pada 50% populasi dan yang dibutuhkan untuk efek yang tidak diinginkan.
15. Indeks terapi, yaitu: memperkirakan margin keamanan obat.
 - a. Sempit: berarti batas keamanan yang sempit, misalnya gentamisin, digoksin.
 - b. Luas: berarti margin keamanan yang lebar, misalnya aspirin.

Pemantauan obat terapeutik diperlukan untuk obat dengan indeks terapeutik yang sempit dan alasan untuk ini adalah bahwa kesenjangan antara jumlah obat yang diperlukan untuk efek terapeutik dan jumlah obat yang menyebabkan efek yang tidak diinginkan sangat kecil. Oleh karena itu, ketika obat ini diberikan dari satu pasien ke pasien lain, efeknya dapat bervariasi dan karenanya perlu dipantau setiap saat untuk memastikan bahwa obat tersebut memiliki efek terapeutik dan bukan reaksi yang merugikan.

Pemantauan obat dapat bervariasi dari orang ke orang.

1. Toleransi, yaitu: penurunan respon terhadap obat dan saat itulah dosis obat harus ditingkatkan untuk mencapai efek yang sama.
2. Ketergantungan, yaitu: saat pasien membutuhkan obat agar berfungsi normal.

Ada dua jenis ketergantungan:

- a. Ketergantungan fisik: berkembang dengan paparan berkelanjutan, misalnya pasien kanker.
 - b. Ketergantungan psikologis: adalah ketika pikiran orang mengatakan bahwa "Saya membutuhkan obat".
3. Withdrawal, yaitu: terjadi bila tidak ada lagi obat yang diberikan kepada pasien dan efek samping dari tidak mendapatkan obat terlihat.

1.4 Ruang Lingkup Farmakologi

Farmakologi mencakup semua ilmu pengetahuan tentang sejarah, sumber, sifat-sifat fisik dan kimia, komposisi, efek-efek biokimia dan fisiologi, mekanisme kerja, absorpsi, biotransformasi, ekskresi, penggunaan terapi dan penggunaan lainnya dari obat (Kowalski, 2017). Dengan demikian, farmakologi merupakan ilmu pengetahuan yang sangat luas cakupannya. Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, beberapa bagian dari farmakologi ini telah berkembang menjadi disiplin ilmu tersendiri dalam ruang lingkup yang lebih sempit, tetapi tidak terlepas sama sekali dari farmakologi, misalnya farmakologi klinik, farmasi, biofarmasi, toksikologi, dan lain-lain. Pengetahuan yang luas tentang bagaimana obat-obat berinteraksi dengan komponen-komponen dalam tubuh untuk menghasilkan efek-efek terapi disebut dengan istilah farmakologi. Istilah farmakologi mencakup spektrum interaksi obat dalam tingkat molekular dengan tubuh secara keseluruhannya yang sangat mengandalkan pengetahuan biokimia, fisiologi, biologi molekular, dan kimia organik (Santiago et al., 2021).

Penjelasan mekanisme molekular dari efek obat menghasilkan pengembangan obat-obat baru serta perumusan petunjuk-petunjuk klinik untuk keamanan dan efektivitas penggunaan obat-obat, dalam terapi atau petunjuk untuk pencegahan penyakit daftar penghilangan gejala-gejala penyakit; semua ini merupakan bagian dari farmakologi (Kothiyal et al., 2019).

Umumnya, para ahli farmakologi menggabungkan antara farmakologi kedokteran atau farmakologi medis (ilmu yang berkaitan dengan diagnosis, pencegahan, dan pengobatan penyakit) dengan toksikologi (ilmu yang mempelajari efek-efek yang tidak diinginkan dari suatu obat dan zat kimia lain). Hubungan antara dosis suatu obat yang diberikan pada seorang pasien dan penggunaan obat dalam pengobatan penyakit digambarkan dengan dua bidang khusus farmakologi: farmakokinetik dan farmakodinamik. Farmakodinamik mempelajari apa pengaruh obat pada tubuh. Farmakodinamik berkaitan dengan efek-efek obat, bagaimana mekanisme kerjanya dan organ-organ apa yang dipengaruhi. Farmakokinetik mempelajari proses apa yang dialami obat dalam tubuh.

Farmakokinetik berkaitan dengan absorpsi, distribusi, biotransformasi, dan ekskresi obat-obat (Lilley et al., 2017).

1. Farmakologi klinik adalah cabang farmakologi yang mempelajari efek obat pada manusia, termasuk penyelidikan farmakodinamik dan farmakokinetik pada sukarelawan sehat dan pada pasien. Tujuan farmakologis klinis adalah untuk menghasilkan data untuk penggunaan obat yang optimal dan praktik "obat berbasis bukti".
2. Farmasi adalah ilmu yang mempelajari cara membuat, memformulasikan, menyimpan, dan menyediakan obat. Ini meliputi pengumpulan, identifikasi, pemurnian, isolasi, sintesis, standardisasi dan pengendalian mutu bahan obat.
3. Biofarmasi adalah ilmu biofarmasi yang mempelajari bentuk-bentuk obat yang paling efektif diserap tubuh sehingga bisa menimbulkan efek menyembuhkan.
4. Tidak semua penyakit bisa disembuhkan dengan puyer atau obat tablet. Sebagian ada yang hanya bisa sembuh oleh salep, obat tetes, atau bahkan obat sirup. Beberapa jenis obat juga hanya bisa disimpan dalam bentuk kapsul agar bisa terserap dengan baik oleh tubuh. Sementara itu, jenis obat lainnya tidak akan efektif apabila diberikan dalam bentuk oles. Jadi cabang ilmu ini membahas soal bentuk obat dan jenis bahan aktif yang paling efektif untuk menyembuhkan suatu penyakit. Ilmu biofarmasi juga akan membahas lebih jauh soal ketersediaan obat di dalam tubuh setelah dikonsumsi serta efeknya bagi kesehatan.
5. Toksikologi adalah ilmu yang mempelajari keracunan zat kimia termasuk obat, zat yang digunakan dalam rumah tangga, industri, maupun lingkungan hidup lain. Dalam cabang ini juga dipelajari cara pencegahan, pengenalan dan penanggulangan kasus-kasus keracunan. Ini juga mencakup studi tentang efek samping obat, karena zat yang sama dapat menjadi obat atau racun, tergantung pada dosisnya.
6. Farmakovigilans adalah cabang ilmu farmakologi untuk memantau dan mencari efek samping dari obat-obatan yang telah dipasarkan.

1.5 Penggolongan Obat

Dalam melaksanakan asuhan keperawatan kepada pasien, perawat akan berhubungan dengan obat-obatan, baik membantu pemberian obat-obatan, maupun edukasi terkait obat-obatan kepada pasien. Obat merupakan bahan kimia yang memengaruhi proses fisiologi organisme yang hidup. Dalam kaitannya dengan penggunaan obat pada pasien, perawat perlu memastikan keamanan dalam penggunaan obat, salah satunya dengan memperhatikan golongan obat (Dermawan, 2015).

1.5.1 Tujuan Penggolongan Obat-Obatan

Menurut Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 Tentang Kesehatan (2023), definisi obat adalah sebagai berikut: “bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk memengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologis atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia”.

Obat-obat dikelompokkan bersama dengan yang memiliki kesamaan. Penggolongan obat merupakan metode untuk mengelompokkan obat-obatan, dapat berdasarkan pada struktur ataupun penggunaan terapeutik (Lilley et al., 2017). Penggolongan obat juga dapat dilakukan melalui berbagai pendekatan ataupun perspektif lain seperti indikasi klinis, mekanisme aksi, dan sistem tubuh (Arozal, 2023).

Penggolongan obat merupakan konsep yang penting yang harus diketahui oleh seorang perawat. Penggolongan obat-obatan ini dapat membantu perawat memahami dan mempelajari tentang agen yang tersedia bagi terapi obat pada pasien (Jangga, 2022). Penggolongan obat bertujuan untuk peningkatan keamanan dengan memahami potensi risiko obat apapun yang dapat terjadi pada pasien. Penggolongan obat juga dimaksudkan menjaga ketepatan penggunaan obat serta pengamanan distribusi (Kurnianta, 2023).

Kerja suatu obat dapat memengaruhi obat lain, misalnya membuat obat lain menjadi kurang efektif. Hal tersebut dapat mengubah cara tubuh menyerap atau menggunakan obat tersebut. Sehingga penggolongan obat juga dapat melindungi pengguna dari efek samping dan interaksi obat (Kowalski, 2017).

1.5.2 Penggolongan Obat Berdasarkan Jenis

Berdasarkan peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 917/MENKES/PER/X/1993, penggolongan obat terdiri dari obat bebas, obat bebas terbatas, obat wajib apotek, obat keras, psikotropika dan narkotika (Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1176/Menkes/SK/X/1999 Tentang Daftar Obat Wajib Apotek, 1999). Sedangkan berdasarkan Undang-Undang Tentang Kesehatan nomor 17 tahun 2023, obat terdiri atas obat dengan resep dan obat tanpa resep. Obat dengan resep yaitu termasuk obat keras, narkotika, dan psikotropika, sedangkan obat tanpa resep digolongkan menjadi obat bebas dan obat bebas terbatas (Pedoman Penggunaan Obat Bebas Dan Bebas Terbatas, 2006).

Berikut penjelasan dari setiap golongan obat:

1. Obat Bebas

Obat bebas merupakan obat yang dijual secara bebas di pasaran dan masyarakat dapat membeli tanpa menggunakan resep dari dokter. Untuk mengetahui, apakah obat termasuk obat bebas, dapat dilihat tanda khusus yang terdapat pada kemasan yaitu lingkaran berwarna hijau dengan garis tepi berwarna hitam. Contoh obat bebas adalah paracetamol (Pedoman Penggunaan Obat Bebas Dan Bebas Terbatas, 2006).



Gambar 1.6: Tanda Obat Bebas

2. Obat Bebas Terbatas

Istilah obat bebas terbatas mengarah pada obat yang pada kenyataannya termasuk obat keras, akan tetapi obat ini masih dapat dijual ataupun dibeli secara bebas tanpa menggunakan resep dari dokter, dan pada obat selalu disertai dengan tanda peringatan. Untuk mengetahui obat bebas terbatas, dapat dilihat tanda khusus berupa lingkaran biru dengan garis tepi berwarna hitam yang biasanya terdapat ada kemasan dan etiket obat. Contoh dari obat ini adalah CTM (Pedoman Penggunaan Obat Bebas Dan Bebas Terbatas, 2006).



Gambar 1.7: Tanda Obat Bebas Terbatas

Selain terdapat tanda khusus di atas, pada obat bebas terbatas terdapat tanda peringatan pada aturan pakai, sehingga obat ini aman digunakan untuk pengobatan sendiri (Badan POM RI, 2014).

P. No. 1 Awasi Obat Keras Bacaalah aturan pemakaianny	P. No. 2 Awasi Obat Keras Hanya untuk konsult. jangan ditelan
P. No. 3 Awasi Obat Keras Hanya untuk bagian luar dari badan	P. No. 4 Awasi Obat Keras Hanya untuk diuap
P. No. 5 Awasi Obat Keras Tidak boleh ditelan	P. No. 5 Awasi Obat Keras Obat waor. jangan ditelan

Gambar 1.8: Tanda Peringatan Penggunaan Obat Bebas Terbatas

3. Obat Wajib Apotek

Istilah obat wajib apotek mengarah pada beberapa obat keras yang dapat diserahkan oleh apoteker tanpa resep dokter, akan tetapi harus diserahkan oleh apoteker di apotek. Salah satu contoh yang masuk dalam Daftar Obat Wajib Apotek (DOWA) adalah Salbutamol, Ibuprofen, dan Ranitidin (Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 347/MenKes/SK/VII/1990 Tentang Obat Wajib Apotek, 1990).

4. Obat Keras

Obat keras merupakan obat yang hanya dapat dibeli dengan menggunakan resep dokter. Tanda yang menunjukkan obat keras adalah huruf K dalam lingkaran merah dengan garis tepi berwarna hitam. Salah satu contohnya adalah asam mefenamat (Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 971/MENKES/PER/X/1993 Tentang Wajib Daftar Obat Jadi, 1993).



Gambar 1.9: Tanda Obat Keras

5. Psikotropika

Obat psikotropika merupakan obat keras, baik alamiah ataupun sintetis bukan narkotik yang memiliki efek psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku. Contoh dari obat ini adalah fenobarbital dan diazepam (Peraturan BPOM No. 24 Tahun 2021 Tentang Pengawasan Pengelolaan Obat Dan Bahan Obat, Narkotika, Psikotropika, Dan Prekursor Farmasi Di Fasilitas Pelayanan Kefarmasian, 2019).

6. Narkotika

Golongan narkotika merupakan obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman baik sintetis maupun semi sintetis, di mana dapat menyebabkan perubahan atau penurunan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri dan menimbulkan ketergantungan. Contoh dari golongan ini adalah petidin dan morfin (Peraturan BPOM No. 24 Tahun 2021 Tentang Pengawasan Pengelolaan Obat Dan Bahan Obat, Narkotika, Psikotropika, Dan Prekursor Farmasi Di Fasilitas Pelayanan Kefarmasian, 2019). Tanda khusus pada golongan ini adalah sebagai berikut:



Gambar 1.10: Tanda Obat Narkotika

1.5.3 Penggolongan Obat Bahan Alam

Berdasarkan Undang-Undang Tentang Kesehatan Nomor 17 tahun 2023, obat bahan alam digolongkan menjadi jamu, obat bahan alam terstandar, fitofarmaka, dan obat bahan alam lainnya. Penggolongan bahan alam atau

perubahan penggolongan bahan alam dapat terjadi mengikuti perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 Tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia, 2016).

Menurut peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia, berikut penjelasan dari setiap golongan (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 Tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia, 2016):

1. Jamu

Jamu merupakan sediaan obat bahan alam, status keamanan dan khasiat/efeknya dibuktikan secara empiris. Kemasan obat ini dilabeli gambar logo tumbuhan atau pohon berwarna hijau dengan lingkungan hijau.



Gambar 1.11: Logo Jamu

2. Obat Bahan Alam Terstandar

Obat ini merupakan sediaan bahan yang telah distandardisasi bahan baku yang digunakan dalam produk jadi. Obat ini harus memenuhi persyaratan aman dan mutu sesuai dengan persyaratan yang berlaku. Klaim khasiat obat ini juga harus dibuktikan secara ilmiah/praklinik. Golongan obat ini dilabeli dengan tanda lingkaran kuning dengan garis tepi hijau serta terdapat tiga buah bintang berwarna hijau di dalamnya.



Gambar 1.12: Tanda Obat Bahan Alam Terstandar

3. Fitofarmaka

Fitofarmaka merupakan sediaan obat bahan alam yang telah distandardisasi, status keamanan dan khasiatnya telah dibuktikan secara ilmiah melalui uji klinik. Tanda khusus bagi golongan obat ini adalah lingkaran kuning dengan garis tepi berwarna hijau dan terdapat tanda kristal salju di dalamnya.



Gambar 1.13: Tanda Obat Fitofarmaka

Bab 2

Farmakodinamik

2.1 Definisi

Farmakodinamik adalah studi yang mempelajari mengenai efek biokimia dan fisiologis obat pada tubuh; mekanisme kerja obat; hubungan antara konsentrasi dan efek obat (Maxwell, 2023). Kata farmakodinamik berasal dari kata Yunani “pharmakon” yang berarti “obat” dan “dynamikos” yang berarti “kekuatan” (Rang, 2006). Farmakodinamik secara sederhana dapat digambarkan sebagai studi tentang apa yang dilakukan suatu obat terhadap tubuh. Studi farmakodinamik dasar melibatkan pemaparan sel atau jaringan terhadap konsentrasi obat yang konstan dan mengamati efeknya (Maxwell, 2023).

Semua obat menghasilkan efeknya melalui interaksi dengan struktur biologis atau target pada tingkat molekuler untuk menginduksi perubahan pada fungsi molekul target sehubungan dengan interaksi antarmolekul selanjutnya. Interaksi ini meliputi pengikatan reseptor, efek pasca reseptor, dan interaksi kimia. Contoh jenis interaksi ini mencakup (1) obat yang berikatan dengan sisi aktif enzim, (2) obat yang berinteraksi dengan protein pemberi sinyal di permukaan sel untuk mengganggu sinyal hilir, dan (3) obat yang bekerja dengan mengikat molekul seperti faktor nekrosis tumor (TNF) (Rang, 2006). Setelah interaksi obat-target terjadi di bagian hilir, timbul efek yang dapat diukur dengan cara biokimia atau klinis. Contohnya termasuk (1) penghambatan agregasi trombosit setelah pemberian aspirin, (2) penurunan

tekanan darah setelah ACE inhibitor, dan (3) efek insulin yang menurunkan glukosa darah (Cirillo P., et al., 2020); (Meng J., et al., 2020). Aksi farmakodinamik meliputi:

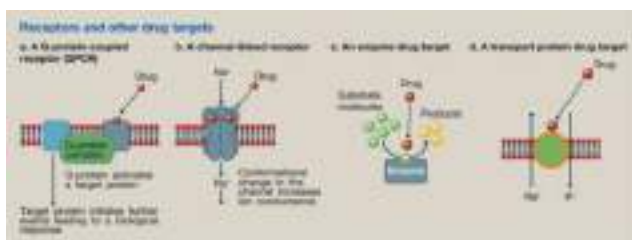
1. Merangsang aktivitas dengan secara langsung menghambat reseptor dan efek hilirnya
2. Menekan aktivitas dengan penghambatan reseptor langsung dan efek hilirnya
3. Antagonis atau memblokir reseptor dengan mengikatnya tetapi tidak mengaktifkannya
4. Tindakan menstabilkan, di mana obat tampaknya tidak berperilaku sebagai agonis atau antagonis
5. Reaksi kimia langsung (bermanfaat dalam terapi dan juga sebagai efek samping)

2.2 Bagaimana Obat Menimbulkan Efek

Patofisiologi yang mendasari perkembangan sebagian besar penyakit melibatkan struktur dan fungsi sel dan jaringan yang tidak teratur, yang terdiri dari molekul kompleks dan proses biokimia. Obat dimaksudkan untuk mengembalikan fungsi normal dengan bekerja pada molekul target di jaringan atau organ yang terkena. Pengikatan memberikan efek biologis, dengan memulai peristiwa baru atau menghalangi tindakan zat endogen (misal neurotransmitter, hormon). Banyak efek yang dihasilkan termasuk mengubah kandungan ion sel, meningkatkan hormon sekresi, mengurangi sinyal listrik oleh sel-sel yang tereksitasi, mengurangi aktivitas kontraktile dan merangsang sintesis protein baru. Banyak dari respons ini dihasilkan dari interaksi antara obat dan 'reseptor' endogen (Maxwell, 2023).

2.3 Reseptor

Reseptor biasanya merupakan glikoprotein yang terletak di membran sel yang secara spesifik mengenali molekul yang lebih kecil (termasuk obat) yang mampu mengikat dirinya sendiri ke protein reseptor (Gambar 2.1). Hal ini memulai perubahan konformasi pada protein reseptor yang mengarah ke serangkaian reaksi biokimia di dalam sel (transduksi sinyal); hal ini sering kali melibatkan pembentukan 'pembawa pesan sekunder', yang pada akhirnya menerjemahkan sinyal menjadi respons biologis (misalnya kontraksi otot, sekresi hormon). Meskipun ligan yang menarik bagi pemberi resep adalah senyawa eksogen (misalnya obat), reseptor di jaringan manusia telah berevolusi untuk mengikat ligan endogen seperti neurotransmitter, hormon, dan faktor pertumbuhan. Pembentukan kompleks obat-reseptor biasanya terjadi reversibel, dan proporsi reseptor yang ditempati (dan responnya) berhubungan langsung dengan konsentrasi obat. Reversibilitas memungkinkan respons biologis dimodulasi dan berarti ligan serupa dapat bersaing untuk mendapatkan akses ke reseptor. Istilah 'reseptor' biasanya dibatasi untuk menggambarkan protein yang fungsinya hanya untuk mengikat ligan. Namun, kadang-kadang digunakan secara lebih luas dalam farmakologi untuk memasukkan jenis target obat lain seperti saluran ion yang peka terhadap tegangan, enzim, dan protein pengangkut (Gambar 2.1).



Gambar 2.1: Reseptor dan Target Obat Lainnya

2.3.1 Afinitas Reseptor

Afinitas ligan merupakan fungsi dari laju asosiasi dan laju disosiasi kompleks reseptor ligan; yang pertama bergantung pada 'kesesuaian' pada tingkat molekuler, sedangkan yang kedua bergantung pada seberapa erat ikatan ligan (kekuatan ikatan kimia) (Colquhoun D, 1998). Sistem yang membutuhkan modulasi halus yang cepat (misalnya sinapsis saraf) harus memiliki agonis

dengan afinitas reseptor yang rendah karena afinitas reseptor yang tinggi akan menghasilkan respons yang berkepanjangan dan tidak perlu. Selama stimulasi, konsentrasi agonis di dekat reseptor harus relatif tinggi, namun agonis kemudian dengan cepat dibersihkan melalui transpor aktif. Sebaliknya, faktor pertumbuhan biasanya bersifat peptida dengan afinitas sangat tinggi terhadap reseptornya, yang mencapai efeknya pada konsentrasi yang sulit dideteksi secara *in vivo* (Maxwell, 2023).

2.3.2 Agonis, Antagonis dan Agonis Parsial

Ligan reseptor dapat dibedakan berdasarkan potensinya untuk memulai respon biologis setelah pengikatan reseptor. Agonis berikatan dengan protein reseptor untuk menghasilkan perubahan konformasi, yang mengawali sinyal yang digabungkan dengan respons biologis. Ketika konsentrasi ligan bebas meningkat, proporsi reseptor yang ditempati juga meningkat, dan karenanya juga terjadi efek biologis. Ketika semua reseptor terisi, respons maksimal tercapai. Contoh dalam penggunaan klinis meliputi analgesik opioid (reseptor opioid), benzodiazepin (aminobutyric acid (GABA)), dan sumatriptan (5-hydroxytryptamine (5-HT_{1D} dan 5-HT_{1B})) (Maxwell, 2023).

Antagonis berikatan dengan reseptor tetapi tidak menghasilkan perubahan konformasi yang memulai sinyal intraseluler. Pendudukan reseptor oleh antagonis kompetitif mencegah pengikatan ligan lain sehingga ‘melawan’ respon biologis terhadap agonis. Penghambatan yang dihasilkan antagonis dapat diatasi dengan meningkatkan dosis agonis. Contohnya atenolol (adrenoseptor β_1), nalokson (m-opioid), losartan (angiotensin AT₁) dan ranitidine (histamin H₂). Beberapa antagonis mengganggu respons terhadap agonis dengan cara selain dari kompetisi reseptor dan dikenal sebagai antagonis nonkompetitif. Peningkatan dosis agonis saja tidak dapat mengatasi efeknya, sehingga respon maksimal terhadap agonis (kemanjurannya) berkurang. Contohnya termasuk aksi ketamin pada reseptor N metil-D-aspartat (Maxwell, 2023). Agonis parsial mampu mengaktifkan reseptor tetapi tidak dapat menghasilkan efek sinyal maksimal yang setara dengan agonis penuh bahkan ketika semua reseptor yang tersedia sudah terisi. Contohnya termasuk buprenorfin (opioid) dan oksiprenolol (adrenoseptor) (Maxwell, 2023).

2.3.3 Hubungan Dosis Obat dan Respon

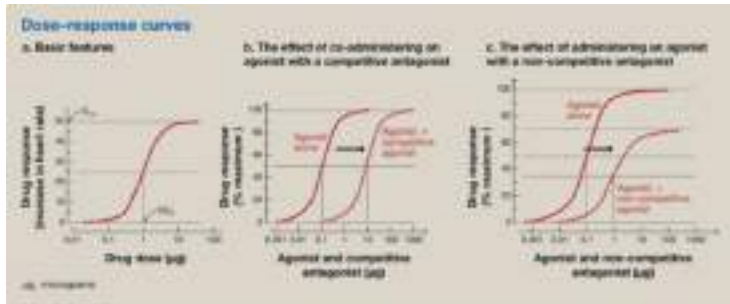
Hubungan antara dosis obat (sumbu x) dan respon obat (sumbu y) pada skala logaritmik basis 10 menghasilkan kurva dosis respon sigmoidal (Gambar 2a).

Respons klinis yang dapat diplot dengan cara ini meliputi perubahan detak jantung, tekanan darah, pH lambung atau glukosa darah, serta fenomena yang lebih halus seperti aktivitas enzim, akumulasi enzim pembawa pesan kedua intraseluler, potensial membran, sekresi hormon atau kontraksi otot. Peningkatan dosis obat secara progresif menghasilkan peningkatan efek obat, namun efek ini terjadi pada rentang konsentrasi keseluruhan yang relatif sempit; peningkatan lebih lanjut dalam dosis (atau konsentrasi) obat di luar kisaran ini menghasilkan sedikit efek tambahan. Implikasi klinis dari hubungan ini semakin meningkat dosis suatu obat mungkin tidak menimbulkan efek menguntungkan lebih lanjut bagi pasien dan dapat menimbulkan dampak buruk. Respon maksimum pada kurva disebut sebagai E_{max} , dan dosis (atau konsentrasi) yang menghasilkan setengah nilai ini ($E_{max}/2$) disebut ED_{50} (atau EC_{50}) (Maxwell, 2023).

2.3.4. Pengaruh Antagonis Terhadap Kurva Dosis-Respon Suatu Agonis

Kehadiran antagonis kompetitif menggeser kurva respons dosis agonis ke kanan karena konsentrasi agonis yang lebih tinggi kini diperlukan untuk mencapai persentase hunian reseptor tertentu (Gambar 2b). Kurva respon dosis agonis, dibangun dengan adanya peningkatan dosis antagonis kompetitif, dilakukan secara progresif tergeser ke kanan. Meski demikian, efeknya bersifat reversible antagonis kompetitif selalu dapat diatasi dengan pemberian agonis pada konsentrasi yang cukup tinggi. Antagonis non-kompetitif menghambat efek agonis dengan cara selain melalui persaingan langsung untuk mengikat reseptor dengan agonis (misalnya dengan memengaruhi sistem pesan sekunder). Hal ini membuat tidak mungkin mencapai respon maksimal bahkan pada konsentrasi agonis yang sangat tinggi. Kehadiran non-kompetitif antagonis tidak hanya menggeser kurva respon dosis agonis ke kanan, tetapi juga menurunkan E_{max} (Gambar 2.2c).

Beberapa obat yang tampaknya merupakan antagonis non-kompetitif adalah sebenarnya antagonis irreversible yang mengikat reseptor secara irreversible (misalnya fenoksibenzamin pada adrenoseptor α_1). Pengikatan irreversible serupa terjadi pada molekul target lain (misalnya aspirin pada siklooksigenase, omeprazol pada pompa proton) dan memerlukan sintesis protein target baru sebelum fungsi normal dipulihkan (Maxwell, 2023).

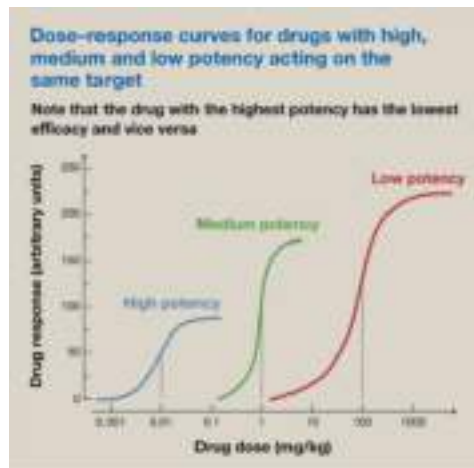


Gambar 2.2: Kurva Dosis

2.4 Efikasi dan Potensi

Efikasi adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan sejauh mana suatu obat dapat menghasilkan respons ketika semua reseptor atau situs pengikatan yang tersedia terisi (yaitu E_{max} pada kurva respons dosis) (Gambar 2a). Ketika membandingkan obat yang bekerja pada reseptor yang sama, agonis penuh mempunyai kemanjuran paling besar dan dapat menghasilkan efek yang sama respon maksimal yang mampu dilakukan reseptor. Konsep kemanjuran tidak terbatas pada membandingkan efek obat yang bekerja pada reseptor yang sama. Istilah efikasi terapeutik digunakan untuk menggambarkan perbandingan obat yang dihasilkan efek terapeutik yang sama pada sistem biologis tetapi melakukannya melalui mekanisme farmakologis yang berbeda (misalnya diuretik loop dan thiazide, penghambat pompa proton dan antagonis reseptor H_1) (Maxwell, 2023).

Potensi adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan jumlah obat yang diperlukan untuk respon tertentu. Obat yang lebih manjur menghasilkan efek biologis pada dosis (atau konsentrasi) yang lebih rendah, artinya bahwa mereka memiliki ED_{50} yang lebih rendah (Gambar 2.3). Hal ini tercermin dalam rekomendasi dosis yang bervariasi untuk obat-obatan dalam kelas yang sama yang bekerja pada reseptor yang sama (misalnya antagonis reseptor H_2 , penghambat enzim pengubah angiotensin).



Gambar 2.3: Kurva Respon Dosis untuk Obat dengan Potensi Tinggi, Sedang dan Rendah yang Bekerja pada Target yang Sama

2.5 Respon Pasien Terhadap Obat Berbeda-beda

Para pemberi resep tidak pernah mengetahui hubungan dosis dan respons yang sebenarnya untuk masing-masing pasien yang mereka obati. Mereka harus membuat pemilihan dosis berdasarkan data respons dosis rata-rata yang diperoleh dari pengamatan banyak individu. Variasi farmakodinamik muncul karena berbagai faktor, misalnya perbedaan jumlah dan struktur reseptor, receptor-coupling mekanisme dan perubahan fisiologis yang diakibatkan perbedaan genetika, usia dan kesehatan. Misalnya, efek loop diuretik furosemide seringkali berkurang secara signifikan pada dosis tertentu pada pasien dengan gangguan ginjal. Sumber variabilitas selanjutnya adalah dosis obat yang sama tidak mencapai konsentrasi obat jaringan yang sama pada semua individu karena perbedaan farmakokinetik (misal metabolisme, ekskresi). Dalam praktek klinis, variasi farmakokinetik inilah yang menjelaskan sebagian besar variasi respon obat antar individu (Maxwell, 2023).

2.6 Efek Beberapa Obat Berkurang Seiring Berjalannya Waktu

Desensitisasi mengacu pada situasi umum di mana respons biologis terhadap suatu obat berkurang ketika obat tersebut diberikan terus menerus atau berulang kali. Dimungkinkan untuk memulihkan respons dengan meningkatkan dosis (atau konsentrasi) obat, namun dalam beberapa kasus, jaringan target menjadi sangat refrakter terhadap efeknya. Istilah takifilaksis digunakan untuk menggambarkan desensitisasi itu terjadi sangat cepat, kadang-kadang dengan dosis awal. Istilah toleransi secara konvensional digunakan untuk menggambarkan hilangnya respons obat secara bertahap yang terjadi selama beberapa hari atau minggu. Tidak ada perbedaan yang jelas, namun skala yang berbeda menunjukkan bahwa mekanisme yang berbeda dapat dilibatkan. Desensitisasi cepat menerapkan penipisan bahan kimia yang mungkin diperlukan untuk tindakan farmakologis obat (misalnya neurotransmitter tersimpan yang dilepaskan dari terminal saraf) atau fosforilasi reseptor. Desensitisasi yang lebih lambat menyiratkan perubahan jumlah reseptor target (misalnya down regulasi reseptor sebagai respons terhadap pemberian opioid kronis) atau perkembangan perubahan fisiologis kontra-regulasi yang mengimbangi kerja obat (misalnya akumulasi garam dan air sebagai respons terhadap terapi vasodilator untuk hipertensi). Jika desensitisasi terhadap suatu obat timbul karena adanya perubahan kimia, hormonal, dan fisiologis yang mengimbangi kerja obat, penghentian dapat berarti bahwa perubahan ini menyebabkan efek penghentian 'rebound' (misalnya nitrat, opioid, benzodiazepin) (Schoneberg T., 2008)

2.7 Konsep Farmakodinamik

Beberapa konsep dan istilah kunci digunakan dalam deskripsi farmakodinamik untuk menggambarkan tingkat dan durasi kerja suatu obat.

1. Emax adalah efek maksimal suatu obat pada parameter yang diukur. Misalnya, ini bisa menjadi ukuran penghambatan trombositis sebagai tes *ex-vivo* atau penurunan tekanan darah secara maksimal

2. EC50 adalah konsentrasi obat pada keadaan tunak yang menghasilkan setengah dari efek maksimal
3. Hill coefficient merupakan kemiringan hubungan antara konsentrasi obat dan efek obat. Nilai hill coefficient di atas 2 menunjukkan hubungan yang curam (yaitu, perubahan kecil dalam konsentrasi menghasilkan efek perubahan yang signifikan), dan nilai hill coefficient di atas 3 menunjukkan efek "semua atau tidak ada" yang terjadi hampir seketika (Goutelle S., et al., 2008).

2.8 Mekanisme Umum Kerja Obat

Obat menghasilkan efek melalui interaksi dengan target biologis, namun jangka waktu efek farmakodinamik bergantung pada mekanisme dan jalur biokimia target. Dampaknya dapat diklasifikasikan menjadi langsung atau tidak langsung dan segera atau tertunda. Efek langsung biasanya merupakan hasil interaksi obat dengan reseptor atau enzim yang berperan penting dalam jalur efek. Beta-blocker menghambat reseptor yang secara langsung memodulasi kadar cAMP di sel otot polos di pembuluh darah. Efek tidak langsung adalah hasil dari interaksi obat dengan reseptor dan protein dari struktur biologis lain yang secara signifikan berada di hulu dari proses biokimia akhir yang menghasilkan efek obat. Kortikosteroid berikatan dengan faktor transkripsi inti dalam sitosol sel, yang bertranslokasi ke nukleus dan menghambat transkripsi DNA ke mRNA yang mengkode beberapa protein inflamasi (Ramamoorthy S & Cidlowski JA., 2016).

Efek langsung biasanya merupakan dampak sekunder dari efek obat langsung. Agen penghambat neuromuskular seperti suksinilkolin, yang terdiri dari dua molekul asetilkolin (ACh) yang dihubungkan ujung ke ujung oleh gugus asetilnya, berinteraksi dengan reseptor asetilkolin nikotinat (nAChR) pada sel otot rangka dan meninggalkan saluran dalam keadaan terbuka, mengakibatkan depolarisasi membran dan pembangkitan potensial aksi, kontraksi otot dan kelumpuhan dalam waktu 60 detik setelah pemberian (Jonsson M., et al., 2006). Efek yang tertunda dapat disebabkan oleh efek obat langsung. Agen kemoterapi yang mengganggu sintesis DNA, seperti sitosin arabinosida, yang

digunakan pada leukemia myeloid akut, menyebabkan penekanan sumsum tulang yang terjadi beberapa hari setelah pemberian.

2.9 Prinsip Dosis Berdasarkan Farmakodinamik

Farmakodinamik menekankan hubungan dosis-reseptor; ini adalah interaksi antara konsentrasi obat dan efeknya (Lees P, Cunningham FM, Elliott J., 2004). Misalnya, kita dapat memeriksa interaksi obat-reseptor berdasarkan rumus berikut: Dalam persamaan ini, L mewakili ligan, yaitu konsentrasi obat, R menunjukkan konsentrasi reseptor, dan LR adalah konsentrasi kompleks ligan-reseptor.

Konsep farmakodinamik lainnya meliputi:

1. Kd

Respon farmakologis bergantung pada pengikatan obat pada targetnya serta konsentrasi obat pada lokasi reseptor. Kd mengukur seberapa erat suatu obat berikatan dengan reseptornya. Kd didefinisikan sebagai rasio konstanta laju asosiasi (kon) dan disosiasi (koff) obat ke dan dari reseptor. Pada kesetimbangan, laju pembentukan kompleks reseptor-obat sama dengan laju disosiasi menjadi komponen-komponennya: reseptor + obat. Pengukuran konstanta laju reaksi dapat digunakan untuk menentukan kesetimbangan atau konstanta afinitas ($1/Kd$). Semakin kecil nilai Kd maka semakin besar afinitas antibodi terhadap targetnya. Misalnya, albuterol memiliki Kd 100 nanomolar (nM) untuk reseptor beta-2.

2. Okupansi Reseptor

Dari hukum aksi massa, semakin banyak reseptor yang ditempati oleh obat maka respon farmakodinamik akan semakin besar, namun tidak semua reseptor perlu ditempati agar mendapatkan respon yang maksimal. Prinsip ini adalah konsep reseptor cadangan dan umumnya mencakup reseptor asetilkolin muskarinik dan nikotinat, reseptor steroid, dan reseptor katekolamin. Efek maksimal diperoleh dengan

okupansi reseptor yang kurang dari maksimal melalui penguatan sinyal.

3. Regulasi Naik dan Turun Reseptor

Paparan kronis suatu reseptor terhadap antagonis biasanya menyebabkan peningkatan regulasi, atau peningkatan jumlah reseptor, sedangkan paparan kronis suatu reseptor terhadap agonis menyebabkan penurunan regulasi atau penurunan jumlah reseptor (Dumas EO & Pollack GM, 2008). Mekanisme lain yang melibatkan perubahan sinyal reseptor hilir juga dapat terlibat dalam modulasi naik atau turun tanpa mengubah jumlah reseptor pada membran sel (Cahill CM., et al, 2016). Reseptor insulin mengalami penurunan regulasi terhadap paparan insulin kronis. Jumlah reseptor permukaan insulin secara bertahap berkurang karena internalisasi dan degradasi reseptor yang disebabkan oleh peningkatan ikatan hormonal. Pengecualian reseptor nikotin yang menunjukkan peningkatan regulasi dalam jumlah reseptor pada paparan nikotin yang berkepanjangan, meskipun nikotin bersifat agonis, yang menjelaskan beberapa sifat adiktifnya.

4. Kompartemen efek dan farmakodinamik tidak langsung

Keterlambatan antara munculnya obat dalam plasma dan efek yang diinginkan mungkin disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk transfer ke dalam jaringan atau kompartemen sel dalam tubuh atau kebutuhan untuk menghambat atau menstimulasi sinyal yang akan disalurkan melalui jalur intraseluler. Efek ini dapat digambarkan dengan menggunakan kompartemen efek atau menggunakan model respons farmakodinamik tidak langsung, yang menggambarkan efek obat melalui mekanisme tidak langsung seperti penghambatan atau stimulasi produksi atau eliminasi komponen seluler endogen yang mengontrol jalur efek (Sharma A & Jusko W, 1998).

2.9.1 Signifikansi Klinis

Beberapa permasalahan dalam pemberian dosis obat dapat dijelaskan dalam kaitannya dengan K_d , okupansi reseptor, dan naik/turunnya regulasi. Toleransi

terhadap suatu obat, yang efeknya tampak berkurang jika pemberian dosis dilanjutkan, sering kali terjadi pada penggunaan opioid dalam jangka waktu lama. Aktivasi reseptor opioid merangsang produksi protein intraseluler yang disebut penahan. Arrestin berikatan dengan bagian intraseluler dari reseptor opioid, memblokir sinyal protein G, dan menginduksi reseptor endositosis. Hal ini mengakibatkan berkurangnya “sinyal” atau toleransi. Aktivitas penahan, yang menyebabkan penurunan regulasi reseptor, adalah salah satu dari banyak jalur yang menyebabkan toleransi opioid (Cahill CM., et al, 2016).

Bab 3

Farmakokinetika

3.1 Pengertian Farmakokinetika

Farmakokinetik menggambarkan respon tubuh terhadap konsumsi suatu obat: bagaimana tubuh menyerap obat (absorpsi), bagaimana tubuh mendistribusikan obat ke organ-organ yang memerlukannya (distribusi), bagaimana cara pemberiannya obat yang diproses dan diterima oleh tubuh (metabolisme), dan bagaimana tubuh mengeluarkan zat obat yang diproses (ekskresi) (Astuti et al., 2021; Shargel et al., 2012). Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari reaksi tubuh dalam menerima obat-obatan, yaitu cara tubuh menyerap obat (absorpsi), cara tubuh mengedarkan obat tersebut ke organ yang memerlukan (distribusi), cara tubuh mengolah obat yang masuk (metabolisme) dan cara tubuh mengeluarkan sisa-sisa bahan obat yang telah diolah (ekskresi) (Astuti et al., 2021; Siti et al., 2020).

Farmakokinetik adalah proses pergerakan obat untuk mencapai kerja obat. Empat proses dalam farmakokinetik yang termasuk di dalamnya adalah: absorpsi, distribusi, metabolisme (atau biotransformasi), dan ekskresi atau eliminasi (Astuti et al., 2021; Siti et al., 2020). Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari tentang semua faktor yang bisa berpengaruh pada efektivitas obat. Sebetulnya, fase liberasi adalah pelepasan zat aktif obat pada saat masuk tubuh. Namun dari beberapa sumber lainnya mengatakan jika proses liberasi tergantung di dalam absorpsi (Ohia & Sharif, 2022; Siti et al., 2020).

Farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari perjalanan obat di dalam tubuh, mulai dari absorpsi, distribusi obat ke seluruh tubuh, metabolisme dan eliminasi. Farmakokinetika akan mempelajari perubahan konsentrasi obat dan metabolitnya di dalam sirkulasi sistemik dan jaringan sebagai fungsi dari waktu (Campbell, 1999; Tjay & Rahardja, 2007).

Selama proses pengembangan obat, sejumlah besar pasien diuji untuk menentukan rejimen dosis optimal yang direkomendasikan oleh produsen untuk mencapai respons farmakologis yang diinginkan pada sebagian besar populasi pasien yang diharapkan. Farmakokinetik secara klinis diperlukan dalam pemantauan obat terapeutik (TDM) untuk mengoptimalkan efektivitas terapi obat dan mencegah efek samping yang tidak diinginkan (Shargel et al., 2012; Siti et al., 2020; Yuniike et al.).

Suatu obat yang diminum peroral akan melalui tiga fase, yaitu farmasetik, farmakokinetik dan farmakodinamik, agar kerja obat dapat terjadi. Dalam fase farmasetik, obat berubah menjadi larutan sehingga dapat menembus membran biologi. Jika obat diberikan melalui rute subkutan, intramuskuler atau intravena maka tidak terjadi fase farmasetik. Fase kedua yaitu farmakokinetik yang meliputi 4 fase, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme atau biotransformasi dan ekskresi. Dalam fase farmakodinamik, atau fase ketiga, terjadi respons biologis atau fisiologis (Bertol & Favretto, 2022; Parfati; Siti Lestari, 2016).

Sekitar 80% obat diberikan secara oral, oleh karena itu farmasetika adalah fase pertama dari kerja obat. Dalam saluran gastrointestinal, obat-obat perlu dilarutkan agar dapat diabsorpsi. Obat dalam bentuk padat (tablet atau pil) harus didisintegrasi menjadi partikel-partikel kecil supaya dapat larut ke dalam cairan, dan proses ini dikenal dengan disolusi. Ada dua fase farmasetik, yaitu disintegrasi dan disolusi. Disintegrasi adalah pemecahan tablet atau pil menjadi partikel-partikel yang lebih kecil, dan disolusi adalah melarutnya partikel-partikel yang lebih kecil itu dalam cairan gastrointestinal untuk diabsorpsi. *Ratelimiting* atau batasan laju adalah waktu yang dibutuhkan oleh sebuah obat untuk berdisintegrasi dan sampai menjadi siap untuk diabsorpsi oleh tubuh. Obat-obat dalam bentuk cair lebih cepat siap diserap oleh saluran gastrointestinal daripada obat dalam bentuk padat. Obat dengan *enteric coated* (EC) atau obat salut enterik tidak dapat didisintegrasi oleh asam lambung, tetapi dalam suasana basa, sehingga disintegrasi akan terjadi di usus halus. Makanan dalam saluran gastro intestinal dapat mengganggu pengenceran dan absorpsi obat tertentu. Beberapa obat mengiritasi mukosa lambung, sehingga

cairan atau makanan diperlukan untuk mengencerkan konsentrasi obat (Shargel et al., 2012; Siti Lestari, 2016).

3.2 Fase Farmakokinetika

Fase farmakokinetika terdiri dari 4 proses, yang seringkali disingkat sebagai ADME, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.

1. Absorpsi

Absorpsi adalah pergerakan partikel-partikel obat dari saluran gastrointestinal ke dalam cairan tubuh melalui absorpsi pasif, absorpsi aktif atau pinositosis. Absorpsi pasif umumnya terjadi melalui difusi. Absorpsi aktif membutuhkan karier (pembawa) untuk bergerak melawan perbedaan konsentrasi. Pinositosis berarti membawa obat menembus membran dengan proses menelan (Campbell, 1999; Siti Lestari, 2016). Kebanyakan obat oral diabsorpsi di usus halus melalui kerja permukaan vili mukosa yang luas. Jika sebagian dari vili ini berkurang, karena pengangkatan sebagian dari usus halus, maka absorpsi juga berkurang. Obat-obat yang mempunyai dasar protein, seperti insulin dan hormon pertumbuhan, dirusak di dalam usus halus oleh enzim-enzim pencernaan (Bertol & Favretto, 2022; Ohia & Sharif, 2022; Siti Lestari, 2016).

Absorpsi obat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu aliran darah, rasa nyeri, stres, kelaparan, makanan dan pH. Sirkulasi yang buruk akibat syok, obat-obat vasokonstriktor, penyakit yang merintangi absorpsi. Rasa nyeri, stres, dan makanan yang padat, pedas, dan berlemak dapat memperlambat masa pengosongan lambung, sehingga obat lebih lama berada di dalam lambung. Latihan dapat mengurangi aliran darah dengan mengalihkan darah lebih banyak mengalir ke otot, sehingga menurunkan sirkulasi ke saluran gastrointestinal (Siti Lestari, 2016; Tjay & Rahardja, 2007).

Absorpsi adalah perpindahan obat dari tempat pemberian menuju sirkulasi sistemik. Untuk memasuki aliran sistemik, obat harus dapat melintasi membran sel/barrier (sel usus halus, pembuluh darah, sel glia di otak, sel saraf). Membran ini dapat dilewati dengan mudah oleh zat-zat tertentu, namun ada juga zat yang sukar dilewati, sehingga membran ini seringkali disebut sebagai membran semipermeable (Siti et al., 2020; Tjay & Rahardja, 2007).

Pada umumnya sistem transport obat melintasi membrane (mekanisme absorpsi) terjadi dengan difusi pasif, difusi terfasilitasi atau transport aktif (Shargel et al., 2012; Siti et al., 2020).

- a. Difusi Pasif adalah perpindahan obat dari kompartemen yang berkonsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah (merupakan mekanisme transport sebagian besar obat).
- b. Difusi terfasilitasi adalah proses difusi yang dibantu oleh protein pembawa, namun tidak memerlukan energi.
- c. Transport aktif adalah perpindahan obat dari kompartemen yang berkonsentrasi rendah ke konsentrasi tinggi, membutuhkan energi dan protein pembawa atau carrier (mekanisme transport obat-obat tertentu).

2. Distribusi

Distribusi adalah proses di mana obat menjadi berada dalam cairan tubuh dan jaringan tubuh. Distribusi obat dipengaruhi oleh aliran darah, afinitas (kekuatan penggabungan) terhadap jaringan, dan efek pengikatan dengan protein. Ketika obat di distribusi di dalam plasma, kebanyakan berikatan dengan protein (terutama albumin) dalam derajat (persentase) yang berbeda-beda. Salah satu contoh obat yang berikatan tinggi dengan protein adalah diazepam (Valium): yaitu 98% berikatan dengan protein. Aspirin 49% berikatan dengan protein dan termasuk obat yang berikatan sedang dengan protein. Bagian obat yang berikatan bersifat inaktif, dan bagian obat selebihnya yang tidak berikatan dapat bekerja bebas. Hanya obat-obat yang bebas atau yang tidak berikatan dengan protein yang bersifat aktif dan dapat menimbulkan respons farmakologik. Perawat harus memeriksa kadar

protein plasma dan albumin plasma, karena penurunan protein atau albumin menurunkan pengikatan sehingga memungkinkan lebih banyak obat bebas dalam sirkulasi. Tergantung dari obat yang diberikan (Campbell, 1999; Siti Lestari, 2016; Tjay & Rahardja, 2007).

Distribusi obat adalah proses obat dihantarkan dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh. Distribusi obat tergantung pada beberapa faktor, salah satunya aliran darah. Pada awal distribusi, obat mengikuti aliran darah menuju jaringan/organ yang memiliki perfusi tinggi dengan darah seperti jantung, paru-paru, ginjal dan hati. sehingga cepat terjadi keseimbangan dengan sirkulasi sistemik (Bertol & Favretto, 2022; Campbell, 1999; Tjay & Rahardja, 2007).

Pada tahap selanjutnya, obat akan terdistribusi ke jaringan lemak, tulang, otot, kulit dan jaringan ikat lain yang mempunyai perfusi lebih rendah. Pada tahapan ini, obat dapat terakumulasi dalam jaringan akibat perbedaan pH, ikatan dengan komponen intraseluler atau partisi ke dalam lemak. Obat yang terakumulasi di dalam jaringan ini dapat digunakan sebagai cadangan dalam jumlah besar dan akan mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma, karena sifatnya yang reversible (Siti et al., 2020; Tjay & Rahardja, 2007).

Selain aliran darah, ikatan obat dengan protein plasma juga memengaruhi besarnya distribusi obat. Di dalam darah, obat dapat berbentuk bebas atau berada dalam bentuk terikat dengan protein plasma. Hanya obat bebas yang dapat berikatan dengan reseptor targetnya dan dapat memberikan efek farmakologi, sedangkan obat yang terikat dengan protein plasma tidak aktif secara farmakologis dan tidak dapat berdifusi ke jaringan, sehingga banyak terdapat dalam sirkulasi sistemik. Ikatan obat dengan protein plasma umumnya bersifat reversible, sehingga selanjutnya dapat berubah menjadi obat bebas untuk kemudian terdistribusi ke seluruh tubuh dan mampu berikatan dengan reseptor untuk memberikan efek farmakologi. Obat yang sifatnya asam lemah banyak terikat dengan albumin, sedangkan

obat yang sifatnya basa lemah dengan globulin (Bertol & Favretto, 2022; Campbell, 1999; Ohia & Sharif, 2022).

3. Metabolisme

Metabolisme adalah suatu biotransformasi obat secara kimia menjadi metabolitnya di dalam tubuh. Organ metabolisme utama adalah liver. Metabolisme obat memiliki tujuan dasar yaitu mengubah zat aktif menjadi tidak aktif, dan zat yang tidak larut air menjadi lebih larut air, sehingga dapat dengan mudah diekskresikan melalui urine (Campbell, 1999; Ohia & Sharif, 2022; Tjay & Rahardja, 2007). Hati merupakan tempat utama untuk metabolisme. Kebanyakan obat dinaktifkan oleh enzim-enzim hati dan kemudian diubah atau ditransformasikan oleh enzim-enzim hati menjadi metabolit inaktif atau zat yang larut dalam air untuk diekskresikan. Tetapi, beberapa obat ditransformasikan menjadi metabolit aktif, menyebabkan peningkatan respons farmakologik. Penyakit-penyakit hati, seperti sirosis, hepatitis, memengaruhi metabolisme obat (Siti Lestari, 2016; Tjay & Rahardja, 2007).

Waktu paruh, dilambangkan dengan $t_{1/2}$ dari suatu obat adalah waktu yang dibutuhkan oleh separuh konsentrasi obat untuk di eliminasi. Metabolisme dan eliminasi memengaruhi waktu paruh obat, contohnya pada kelainan fungsi hati atau ginjal, waktu paruh obat menjadi lebih panjang dan lebih sedikit obat dimetabolisasi dan di eliminasi. Jika suatu obat diberikan terus menerus, maka dapat terjadi penumpukan obat. Suatu obat akan melalui beberapa kali waktu paruh sebelum lebih dari 90% obat itu dieliminasi. Jika seorang klien mendapat 650 mg aspirin (miligram) dan waktu paruhnya adalah 3 jam, maka dibutuhkan 3 jam untuk waktu paruh pertama untuk mengeliminasi 325 mg, dan waktu paruh kedua (atau 6 jam) untuk mengeliminasi 162 mg berikutnya, dan seterusnya, sampai pada waktu paruh keenam (atau 18 jam) di mana tinggal 10 mg aspirin terdapat dalam tubuh. Waktu paruh selama 4-8 jam dianggap singkat, dan 24 jam atau lebih dianggap panjang. Jika suatu obat memiliki waktu paruh yang panjang (seperti digoksin, 36 jam), maka

diperlukan beberapa hari agar tubuh dapat mengeliminasi obat tersebut seluruhnya (Luu et al., 2021; Siti Lestari, 2016).

Tabel 3.1: Presentasi Pengikatan dengan Protein dan Waktu Paruh obat-obat tertentu (Siti Lestari, 2016)

Obat	Pengikatan dengan Protein (%)	Waktu Paruh (t _{1/2}) (jam)
Aspirin	49	0,25 - 2
Klorpromazin	95	30
Diazepam	98	30-80
Digitoxin	90	8
Digoksin	25	36
Furosemid	95	1,5
Lidokain	50	1
Fenitoin	88	10-40
Propofol	92	4
Teofilin	60	9

Faktor yang memengaruhi metabolisme suatu obat adalah fungsi hati, termasuk usia yang berhubungan dengan fungsi enzim hati (bayi dan manula); adanya perbedaan generic karena genetik polimorfism, yang berhubungan dengan kecepatan metabolisme obat: dan penggunaan obat lain.

Obat yang diberikan secara oral dan rektal, akan diserap ke sirkulasi sistemik melalui saluran gastrointestinal. Obat akan diangkut oleh vena portae dari daerah lambung-usus ke hati. Dalam hati, seluruh atau sebagian obat mengalami metabolisme sebelum masuk ke sirkulasi sistemik, sehingga seringkali disebut sebagai metabolisme presistemik, atau sering juga disebut first pass metabolisme atau metabolisme lintas pertama. Karena proses ini maka bioavailabilitas obat pada pemberian obat oral dan rektal lebih rendah dari pada rute pemberian lainnya (Bertol & Favretto, 2022; Campbell, 1999; Siti et al., 2020).

4. Ekskresi

Ekskresi adalah pengeluaran obat dari tubuh terutama melalui ginjal, ginjal bersama urine, melalui empedu ke dalam usus bersama tinja, melalui keringat, kulit dan air susu ibu, serta dikeluarkan dalam bentuk metabolit maupun bentuk asalnya. Mekanisme ekskresi melalui ginjal terjadi melalui 3 tahap, yaitu filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubuler dan sekresi aktif tubuler (Dowd & Mariotti, 2023; Siti Lestari, 2016; Siti et al., 2020).

Turunnya kadar plasma obat tergantung pada kecepatan metabolisme dan ekskresi. Kedua faktor ini menentukan kecepatan eliminasi obat yang dinyatakan dengan pengertian masa paruh ($T_{1/2}$) eliminasi. Waktu paruh ($T_{1/2}$) adalah waktu yang diperlukan obat untuk turunnya kadar obat dalam plasma pada fase eliminasi menjadi separuhnya (Bertol & Favretto, 2022; Siti et al., 2020).

Obat yang memiliki waktu paruh yang panjang umumnya merupakan tidak mengalami metabolisme dan memiliki persentase pengikatan yang tinggi dengan protein plasma. Parameter farmakokinetika yang dapat menggambarkan eliminasi suatu obat adalah klirens. Klirens adalah ukuran bersihan obat setiap satuan waktu yang dinyatakan dengan volume per waktu. Klirens obat merupakan ukuran eliminasi obat dari tubuh tanpa mempermasalahkan mekanisme prosesnya. Klirens dipengaruhi berat badan, umur, kelamin, zat yang digunakan dalam test, luas permukaan tubuh (Campbell, 1999; Siti et al., 2020; Tjay & Rahardja, 2007).

Klirens bekerja seiring proses ekskresi dan dapat dibedakan menjadi 3 hal, yakni:

- a. Klirens yang berasal dari kerja hepar sebagai organ metabolisme utama
- b. Klirens yang berasal dari kerja ginjal sebagai organ ekskresi utama
- c. Klirens yang berasal dari organ-organ lain

$$Cl (\text{tubuh total}) = Cl \text{ hepar} + Cl \text{ ginjal} + Cl \text{ lain-lain}$$

Cl hepatic = Klirens obat melalui jalur metabolisme
Cl ginjal = Klirens obat melalui jalur ginjal

Cl lain-lain = Klirens obat yang berasal dari organ lain

Ginjal adalah organ yang paling penting untuk ekskresi obat dan metabolitnya. Mekanisme ekskresi ginjal meliputi filtrasi oleh glomerulus, sekresi dan reabsorpsi oleh tubuler. Fungsi ginjal dapat dilihat dengan mengukur klirens kreatinin dalam ginjal. Kreatinin terbentuk sebagai hasil metabolisme otot. Kreatinin difiltrasi oleh glomerulus ginjal dan tidak direabsorpsi oleh tubuler pada kondisi normal. Kreatinin serum dan klirens kreatinin memberikan gambaran filtrasi glomerulus (Langman & Jannetto, 2024; Parfati; Siti et al., 2020; Yunike et al.).

Fungsi ginjal berkurang dan perlu penyesuaian dosis apabila:

1. Kreatinin dalam darah lebih besar dari nilai normal
2. Kreatinin klirens lebih kecil dari nilai normal

Selain kreatinin klirens, Glomerular Filtration Rate (GFR) juga dapat dijadikan nilai rujukan untuk melihat fungsi ginjal seseorang. GFR adalah laju rata-rata penyaringan darah yang terjadi di glomerulus, yaitu 25 % dari total curah jantung per menit. Nilai ini digunakan sebagai indikator menilai fungsi ginjal. Untuk obat-obat yang larut dalam air, menurunnya laju filtrasi glomerulus menyebabkan obat lama berada di dalam tubuh, akibatnya akan menyebabkan reaksi efek samping obat yang tidak diharapkan. Pada pasien lansia, fungsi ginjal mengalami penurunan, hal ini disebabkan karena perubahan faktor anatomis, fisiologis dan klinis. Pada usia 70 tahun sekitar 30-50% jaringan glomerulus pada ginjal mengalami penurunan, sehingga untuk setiap dekade di atas 40 tahun Glomerular Filtration Rate (GFR) menurun sekitar 10 ml/menit. Pada usia 70 tahun GFR telah menurun sekitar 30 ml/menit (Bertol & Favretto, 2022; Ohia & Sharif, 2022).

Dua sediaan dikatakan bioekivalen apabila nilai parameter-parameter farmakokinetika yang dibandingkan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik, terutama C_{max}, T_{max} dan AUC, ataupun kalau ada perbedaan tersebut tidak lebih dari 20 % (Campbell, 1999; Dowd & Mariotti, 2023; Siti et al., 2020).

Rute utama dari eliminasi obat adalah melalui ginjal, rute-rute lain meliputi empedu, feses, paru-paru, saliva, keringat, dan air susu ibu. Obat bebas, yang

tidak berikatan, yang larut dalam air, dan obat-obat yang tidak diubah, difiltrasi oleh ginjal. Obat-obat yang berikatan dengan protein tidak dapat difiltrasi oleh ginjal. Sekali obat dilepaskan ikatannya dengan protein, maka obat menjadi bebas dan akhirnya akan diekskresikan melalui urin (Shargel et al., 2012; Siti Lestari, 2016; Yunike et al.).

pH urin memengaruhi ekskresi obat. pH urin bervariasi dari 4,5 sampai 8. Urin yang asam meningkatkan eliminasi obat-obat yang bersifat basa lemah. Aspirin, suatu asam lemah, diekskresi dengan cepat dalam urin yang basa. Jika seseorang meminum aspirin dalam dosis berlebih, natrium bikarbonat dapat diberikan untuk mengubah pH urin menjadi basa. Juice cranberry dalam jumlah yang banyak dapat menurunkan pH urin, sehinggaterbentuk urin yang asam (Langman & Jannetto, 2024; Luu et al., 2021; Siti Lestari, 2016).

Bab 4

Obat-obatan Antiinflamasi dan Analgesik

4.1 Pendahuluan

Nyeri adalah salah satu masalah medis yang sering dikeluhkan oleh pasien saat berobat. Nyeri bisa ditemukan dalam hampir setiap penyakit. Karena pentingnya, nyeri dianggap sebagai tanda vital kelima. Penanganan nyeri yang buruk dapat mengganggu kualitas hidup seseorang. Berbagai cara telah dilakukan untuk membantu mengurangi nyeri, salah satunya adalah dengan terapi obat-obatan. Obat yang paling sering digunakan untuk mengatasi hal tersebut adalah obat antiinflamasi analgetik, yang tidak hanya membantu mengurangi intensitas nyeri namun menurunkan peradangan yang mungkin menjadi penyebab nyeri tersebut.



Gambar 4.1: Skala nyeri

Pada bab ini, kita akan mengeksplorasi farmakologi dari obat antiinflamasi dan analgesik, dua kelas obat yang sangat penting dalam pengobatan modern. Obat antiinflamasi digunakan secara luas untuk mengurangi peradangan dan gejala yang menyertainya, seperti pembengkakan dan nyeri, yang merupakan respon biologis tubuh terhadap cedera atau infeksi. Sementara itu, obat analgesik memainkan peran utama dalam manajemen nyeri, membantu mengurangi atau menghilangkan rasa sakit tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran.

Bab ini akan membahas secara rinci mekanisme kerja, jenis-jenis, dan indikasi penggunaan masing-masing kelompok obat tersebut. Pemahaman yang mendalam tentang aspek-aspek ini sangat penting bagi mahasiswa farmasi maupun jurusan kesehatan lainnya, karena membantu dalam memberikan pengobatan yang efektif dan tepat kepada pasien. Melalui bab ini, diharapkan para pembaca dapat memahami cara kerja obat-obatan ini serta aplikasi klinisnya, sehingga mampu mengaplikasikan pengetahuan tersebut dalam praktik sehari-hari.

4.2 Inflamasi dan Mekanisme Jalurnya

4.2.1 Inflamasi

Inflamasi adalah suatu respon yang timbul dari jaringan di mana mekanismenya sangat kompleks karena adanya rangsangan berbahaya seperti luka bakar, cedera, maupun infeksi bakteri.

Tanda-tanda klasik terjadi inflamasi antara lain:

1. Kemerahan (Rubor): Akibat peningkatan aliran darah.
2. Panas (Calor): Juga disebabkan oleh peningkatan aliran darah.
3. Pembengkakan (Tumor): Karena akumulasi cairan.
4. Nyeri (Dolor): Disebabkan oleh pelepasan mediator inflamasi yang merangsang reseptor nyeri.
5. Hilangnya fungsi (Functio laesa): Disebabkan oleh pembengkakan dan nyeri

Inflamasi menimbulkan pelepasan senyawa yang berperan sebagai mediator nyeri, sitokin, maupun kemokin yang berfungsi dalam pengaturan infiltrasi

seluler, yang kemudian mengarah pada resolusi respons inflamasi dan pemulihan jaringan. Namun, rangsangan inflamasi yang terus-menerus dapat menyebabkan peradangan kronis.

Inflamasi dapat terjadi secara akut maupun kronis. Respon awal terhadap cedera melibatkan hiperemi aktif, yaitu peningkatan aliran darah ke area yang terluka, diikuti oleh pelebaran arteri dan kapiler. Proses ini difasilitasi oleh prostaglandin, leukotrien, dan oksida nitrat (Das and Sharma, 2018). Pelebaran arteri dan kapiler menyebabkan darah terkumpul dan aliran melambat di area cedera, yang mengakibatkan peradangan, rasa hangat, dan kemerahan pada area tersebut.

4.2.2 Prostaglandin dan Leukotrien

Cedera, termasuk infeksi bakteri, dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel. Terbuat dari apa membran sel itu? Sel memiliki membran sel yang terdiri dari dua lapisan fosfolipid. Definisi fosfolipid adalah molekul yang terdiri dari gliserol (yang memiliki rantai tiga karbon), dua rantai asam lemak, dan satu molekul fosfat. Rantai asam lemak ini bersifat hidrofobik (tidak larut dalam air), sementara kepala fosfat bersifat hidrofilik (mudah larut dalam air). Kombinasi fosfat, gliserol, dan rantai asam lemak ini memberi fosfolipid bentuknya yang unik.

Ketika membran sel terluka, mereka mengaktifkan enzim yang disebut 'fosfolipase'. Enzim ini mengubah beberapa fosfolipid menjadi prostaglandin. Prostaglandin berperan dalam mengatur rasa sakit, peradangan, dan demam. Prostaglandin adalah jenis eikosanoid. Apa itu eikosanoid? Eikosanoid adalah hormon parakrin, yang bekerja di dekat tempat sintesisnya, bukan beredar melalui darah ke lokasi yang jauh. Eikosanoid adalah turunan asam lemak dan semua eikosanoid berasal dari asam arakidonat, yaitu asam lemak tak jenuh ganda dengan 20 karbon. Dari sinilah mereka mendapatkan nama umumnya. Dalam bahasa Yunani, "Eikosi" berarti dua puluh.

Ada tiga kelas eikosanoid yaitu Prostaglandin (PG), Tromboxan, Leukotrien. Prostaglandin pertama kali ditemukan di kelenjar prostat (oleh ilmuwan Swedia), sehingga dinamakan 'prostaglandin'. Awalnya, prostaglandin dibagi menjadi dua jenis, yaitu PGE (larut dalam eter) dan PGF (larut dalam fosfat; 'fosfat' dalam bahasa Swedia berarti fosfat, yang berarti larut dalam buffer). Ada berbagai sub tipe seperti PGE1, PGE2, PGF1, dll, yang memiliki berbagai fungsi.

Tromboxan diproduksi oleh trombosit dan berperan dalam proses pembekuan darah. Obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) akan menghambat pembentukan prostaglandin dan tromboxan dari asam arakidonat dengan menghambat enzim siklooksigenase (prostaglandin H2 sintase).

Leukotrien pertama kali ditemukan pada leukosit. Mereka adalah mediator peradangan dan mengandung tiga ikatan rangkap konjugasi (oleh karena itu dinamakan 'trien'). Leukotrien menyebabkan kontraksi otot polos di saluran napas yang mengakibatkan bronkokonstriksi, serta kontraksi otot polos di usus dan uterus. Produksi leukotrien yang berlebihan dapat menyebabkan serangan asma. Sintesis leukotrien adalah target obat anti asma seperti prednisolon. Sel mast dan eosinofil melepaskan leukotrien dan menjadi mediator anafilaksis.

4.2.3 Jalur Asam Arakidonat

Asam arakidonat berada di dalam membran sel, di mana asam arakidonat menyumbang 5 hingga 15% dari asam lemak dalam fosfolipid. Setelah asam arakidonat diproduksi dari fosfolipid oleh aksi fosfolipase A₂, aktivitas siklooksigenase (COX) dan peroksidase dari COX (juga disebut prostaglandin H₂ sintase) mengkatalisis produksi PGH₂, yang merupakan prekursor prostaglandin dan tromboxan lainnya.



Gambar 4.2: Jalur asam arakidonat

Mamalia memiliki dua isoenzim prostaglandin H₂ sintase, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 bertanggung jawab atas sintesis prostaglandin yang mengatur sekresi mukus lambung, sedangkan COX-2 untuk prostaglandin yang memediasi peradangan, nyeri, dan demam (Sala et al., 2018). Nyeri dapat diredakan dengan menghambat COX-2. Aspirin adalah obat pertama yang dipasarkan secara luas untuk tujuan ini. Aspirin secara irreversibel

menginaktivasi aktivitas siklooksigenase dari kedua isoenzim COX, sehingga menghambat sintesis prostaglandin dan tromboksan. Ibuprofen juga menghambat kedua enzim ini. Namun, penghambatan COX-1 dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan, termasuk iritasi lambung dan kondisi yang lebih serius. Oleh karena itu, inhibitor selektif COX-2 seperti Rofecoxib dan Celecoxib dikembangkan untuk mengatasi nyeri parah, tetapi studi kemudian menunjukkan peningkatan risiko serangan jantung dan stroke dengan penggunaan obat tersebut.

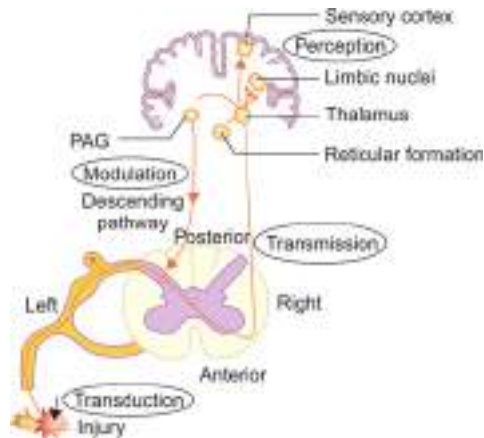
4.3 Nyeri dan Mekanisme Jalurnya

4.3.1 Definisi Nyeri

Nyeri adalah sensasi tidak menyenangkan yang biasanya menandakan adanya kerusakan atau potensi kerusakan jaringan. Nyeri bersifat subjektif dan bisa bervariasi dalam intensitas dan sifatnya. Inflamasi adalah respons biologis tubuh terhadap cedera atau infeksi yang bertujuan untuk menghilangkan penyebab kerusakan dan memulai penyembuhan. Walaupun nyeri dan inflamasi sering terjadi bersama, seperti pada cedera, keduanya melibatkan mekanisme dan proses yang berbeda. Nyeri berfokus pada persepsi sensorik, sedangkan inflamasi adalah respons imunologis yang melibatkan berbagai sel dan molekul dalam tubuh.

4.3.2 Fisiologi Nyeri

Nyeri muncul melalui berbagai proses, yaitu nosisepsi, sensitisasi perifer, perubahan fenotip, sensitisasi sentral, eksitabilitas ektopik, reorganisasi struktural, dan penurunan inhibisi. Antara stimulus cedera jaringan dan pengalaman nyeri subjektif, terdapat empat proses utama: transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Transduksi yaitu ujung saraf aferen mengubah stimulus menjadi impuls nosiseptif, melibatkan serabut A-beta, A-delta, dan C, serta silent nociceptor yang merespons mediator inflamasi. Transmisi adalah penghantaran nyeri disalurkan ke kornu dorsalis medula spinalis dan sepanjang traktus sensorik menuju otak, melibatkan neuron aferen primer yang berakhir di kornu dorsalis dan berhubungan dengan neuron spinal.



Gambar 4.3: Mekanisme nyeri

Modulasi adalah proses penghantaran sinyal neural terkait nyeri diperkuat terutama di kornu dorsalis medula spinalis, dengan peran reseptor opioid dan jalur desending dari otak yang dapat menguatkan atau menghambat sinyal nosiseptif. Persepsi nyeri adalah kesadaran akan pengalaman nyeri, hasil dari interaksi transduksi, transmisi, modulasi, aspek psikologis, dan karakteristik individu. Reseptor nyeri, atau nociceptor, adalah ujung saraf bebas dalam kulit yang merespons stimulus kuat yang potensial merusak, dan bisa bermielin atau tidak bermielin (Bahrudin, 2018).

4.4 Klasifikasi Obat Antiinflamasi dan Analgesik

4.4.1 Antiinflamasi dan Analgesik

Anti-inflamasi, juga dikenal sebagai anti peradangan, adalah zat yang digunakan untuk mencegah atau mengurangi peradangan. Peradangan adalah bagian dari mekanisme pertahanan tubuh yang berperan dalam proses penyembuhan, tetapi terkadang dapat menyebabkan berbagai penyakit. Oleh karena itu, agen anti-inflamasi diperlukan untuk mengatasi dan menyembuhkan peradangan. Analgesik, atau yang sering dikenal sebagai pain killer atau obat pereda nyeri, adalah obat yang digunakan untuk mengurangi

atau menghilangkan rasa sakit di dalam tubuh. Obat ini biasanya digunakan untuk meredakan berbagai jenis nyeri seperti nyeri otot, sakit gigi, sakit kepala, radang sendi, nyeri menstruasi, nyeri akibat cedera, atau dalam perawatan pascaoperasi.

Obat antiinflamasi dan analgesik dapat diberikan dalam beberapa bentuk, termasuk diminum (seperti tablet, larutan, atau kapsul), dioleskan (seperti salep atau gel), atau dimasukkan melalui anus (supositoria). Banyak obat telah dikembangkan untuk membantu meredakan nyeri dan radang, dan peneliti terus berusaha mengembangkan obat baru. Untuk memudahkan studi tentang berbagai obat tersebut, biasanya dibagi berdasarkan aktivitas jalur hambatannya. Pada bab ini dibahas obat antiinflamasi dan analgesik yang paling umum digunakan yaitu parasetamol, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), obat antiinflamasi steroid (SAID). Penggunaan obat tersebut sangat bermanfaat untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Selain itu, dapat membantu dalam pemulihan pascaoperasi dengan mengurangi rasa sakit yang dapat menghambat proses penyembuhan.

4.4.2 Parasetamol (Asetaminophen)

N-acetyl-p-aminophenol, yang dikenal sebagai acetaminophen atau parasetamol tersedia dalam berbagai merek dagang maupun generik. Sejarah dan Mekanisme Kerja: Acetaminophen adalah metabolit aktif dari phenacetin, yang berasal dari tar batubara. Obat ini menghambat enzim COX-1 dan COX-2 secara tidak sempurna dan memiliki efek antiinflamasi yang minimal. Ada kemungkinan bahwa enzim COX-3 di otak dihambat oleh acetaminophen, atau efeknya mungkin karena aktivasi jalur serotonin desendens atau reseptor cannabinoid. Namun, mekanisme kerja pasti acetaminophen masih belum sepenuhnya dipahami meskipun telah digunakan selama bertahun-tahun. Menurut label FDA-nya, mekanisme kerja yang tepat dari acetaminophen belum sepenuhnya diketahui. Meskipun demikian, seringkali dikategorikan bersama NSAID (obat antiinflamasi nonsteroid) karena kemampuannya menghambat jalur siklooksigenase (COX). Dipercaya bahwa acetaminophen berperan secara sentral yang akhirnya mengurangi gejala nyeri (Ayoub, 2021).

Teori menyatakan bahwa acetaminophen meningkatkan ambang nyeri dengan menghambat isoform siklooksigenase COX-1 dan COX-2, yang berperan dalam sintesis prostaglandin penyebab nyeri. Karena tidak menghambat siklooksigenase di jaringan perifer, acetaminophen tidak memiliki efek antiinflamasi di area tersebut. Penelitian juga menunjukkan bahwa

acetaminophen mungkin menghambat varian enzim COX lain, yaitu COX-3. Efek antipiretiknya kemungkinan terjadi karena aksi langsung pada pusat pengaturan panas di otak, yang menyebabkan vasodilatasi perifer, keringat, dan penurunan suhu tubuh (Das and Sharma, 2018). Mekanisme kerja obat ini belum sepenuhnya dipahami saat ini, tetapi penelitian masa depan mungkin akan memberikan kontribusi pada pengetahuan yang lebih mendalam.

Efek Terapeutik dan Keamanan: Acetaminophen adalah antipiretik dan efek analgesiknya tampak menambah efek dari NSAID. Obat ini memiliki dampak minimal pada kejadian penyakit ulkus peptikum atau fungsi ginjal, tetapi cenderung menyebabkan gangguan pada hati apabila digunakan dengan dosis tinggi. Dosis maksimum yang dianggap aman adalah 4000 mg per hari. Untuk pasien dengan insufisiensi hati ringan, dosis harian harus dikurangi hingga tidak lebih dari 2000 mg per hari.

Penggunaan Klinis: Karena rendahnya insiden efek samping, acetaminophen sering menjadi pilihan pertama sebagai analgesik. Obat ini dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan NSAID dan opioid.

4.4.3 Antiinflamasi nonsteroid

Sejarah: Penggunaan obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) telah dimulai sejak ribuan tahun yang lalu. Era modern NSAID dimulai dengan penemuan salisin sebagai bahan aktif dalam tanaman willow, diikuti oleh pengenalan asam asetilsalisilat oleh Perusahaan Bayer sekitar dua abad kemudian. Saat ini, selain aspirin, NSAID nonselektif seperti piroksikam, asam mefenamat, diklofenak, dan naproksen, serta NSAID penghambat siklooksigenase-2 (COX-2) selektif seperti celecoxib dan rofecoxib, tetap menjadi obat utama dalam terapi nyeri dan gangguan inflamasi.

Tabel 4.1: Klasifikasi NSAID berdasarkan struktur kimia

No	Golongan struktur kimia	Obat
1	<i>Salicylates</i>	<i>Acetylsalicylic acid (aspirin), methyl salicylate, magnesium salicylate</i>
2	<i>Arylalkanoic acids</i>	<i>Diclofenac, indomethacin, oxametacin, sulindac</i>
3	<i>2-Arylpropionic acids (profens)</i>	<i>Ibuprofen, alminoprofen, ketorolac, indoprofen, ibuproxam</i>
4	<i>N-Arylanthranilic acids (fenamic acids)</i>	<i>Mefenamic acid, flufenamic acid, meclofenamic acid</i>
5	<i>Pyrazolidine derivatives</i>	<i>Phenylbutazone, metamizole, amyprone</i>

No	Golongan struktur kimia	Obat
6	<i>Oxicams</i>	<i>Piroxicam, meloxicam</i>
7	<i>Sulfonamides/sulfones</i>	<i>Celecoxib, lumiracoxib, etoricoxib</i>
8	<i>Sulfonanilides</i>	<i>Nimesulide</i>

NSAID merupakan salah satu obat yang paling banyak dikonsumsi, baik melalui resep dokter maupun dijual bebas. Efek penurun demamnya telah terbukti sejak pertama kali ditemukan, dan efektif dalam mengendalikan nyeri serta kondisi inflamasi selama bertahun-tahun. NSAID sangat efektif dalam mengatasi nyeri ortopedi akut dan kronis seperti osteoarthritis, spondilitis ankilosa, arthritis reumatoid, serta nyeri pascaoperasi. Penelitian juga menunjukkan potensinya dalam menangani penyakit Alzheimer, kanker, dan Parkinson, dengan memanfaatkan manfaat pengendalian mekanisme inflamasi dasar dari penyakit-penyakit tersebut.

NSAID adalah kelompok agen terapeutik dengan profil struktur dan farmakodinamik yang beragam tetapi memiliki cara kerja yang serupa. NSAID umumnya dibagi menjadi aspirin dan NSAID nonaspirin. Meskipun memiliki kesamaan dalam mekanisme kerja dan profil toksisitas, terdapat perbedaan kecil dalam cara masing-masing berinteraksi dengan enzim siklooksigenase. Klasifikasi yang lebih populer didasarkan pada perbedaan dan kesamaan struktural. sehingga obat NSAID dikelompokkan sebagai berikut, contohnya: salisilat (aspirin), asam aril alkanooat (diklofenak, indometasin, nabumeton, sulindak), asam 2-arilpropionat atau profen (ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, dan naproksen), asam n-arilantranilat atau asam fenamat (asam mefenamat, asam meklofenamat), derivatif pirazolidin (misalnya, fenilbutazon), oksikam (piroksikam, meloksikam), dan sulfonamida (nimesulid).

Mekanisme Kerja: Mekanisme utama kerja NSAID adalah menghambat enzim siklooksigenase (COX), yang diperlukan untuk mengubah asam arakidonat menjadi tromboksan, prostaglandin, dan prostasiklin. Penghambatan ini mengurangi eikosanoid, yang menghasilkan efek terapeutik NSAID. Tromboksan berperan dalam adhesi platelet, prostaglandin menyebabkan vasodilatasi, meningkatkan suhu di hipotalamus, dan berperan dalam antinosepsi.

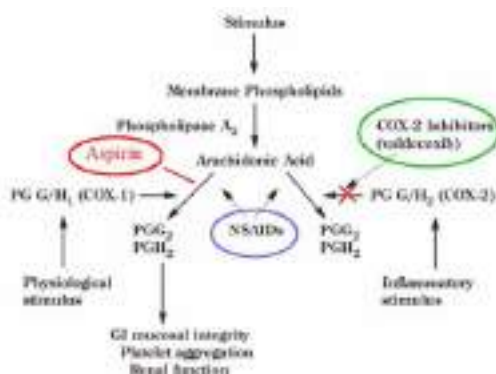
Ada dua isoenzim siklooksigenase: COX-1 dan COX-2. COX-1 diekspresikan secara konstitutif di tubuh dan penting untuk menjaga lapisan mukosa gastrointestinal, fungsi ginjal, dan agregasi platelet. COX-2 diekspresikan selama respon inflamasi. Kebanyakan NSAID menghambat COX-1 dan

COX-2, tetapi NSAID selektif COX-2 (seperti celecoxib) menargetkan COX-2, memberikan efek antiradang tanpa merusak mukosa lambung (Chen et al., 2018) (Williams, 2018).

Rute Pemberian: NSAID umumnya tersedia dalam bentuk tablet oral. Menurut petunjuk penggunaan, dosis untuk NSAID yang paling umum dijual bebas adalah sebagai berikut:

1. Ibuprofen: Untuk tablet 200 mg, 1 hingga 2 tablet setiap 4 hingga 6 jam selama gejala masih ada. Batas harian ibuprofen adalah 1200 mg.
2. Aspirin: Untuk tablet dosis 325 mg, 1 hingga 2 tablet setiap 4 jam, atau 3 tablet setiap 6 jam. Batas harian aspirin adalah 4000 mg.

NSAID topikal juga tersedia, seperti larutan topikal natrium diklofenak, dan gel natrium diklofenak. Sediaan ini sangat berguna untuk mengobati nyeri akibat cedera jaringan lunak dan osteoarthritis.



Gambar 4.4: Mekanisme kerja NSAID. PG GH = prostaglandin synthetase G/H, PG: prostaglandin, COX; cyclooxygenase, Broken arrow: inhibitor effects

Beberapa NSAID juga dapat diberikan secara parenteral. Misalnya, ibuprofen intravena tersedia dalam bentuk infus 30 menit dan dapat digunakan sebagai analgesik non-opioid untuk mengelola nyeri serta mengurangi demam. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan ibuprofen intravena bersama dengan morfin pada pasien dewasa pascaoperasi dapat mengurangi total penggunaan morfin. Untuk mengobati demam, dosis awal 400 mg, kemudian 400 atau 100 hingga 200 mg setiap 4 hingga 6 jam sesuai kebutuhan. Pada

pengobatan nyeri, dosis yang dianjurkan adalah 400 hingga 800 mg setiap 6 jam sesuai kebutuhan (Williams, 2018).

Efek Samping: NSAID memiliki beberapa efek samping yang memengaruhi berbagai sistem tubuh:

1. **Gastrik**
Penghambatan COX-1 mengurangi prostaglandin pelindung mukosa lambung, meningkatkan risiko kerusakan terutama pada pasien dengan riwayat ulkus peptik. NSAID selektif COX-2 lebih aman untuk lambung.
2. **Ginjal**
NSAID mengurangi prostaglandin yang penting untuk fungsi ginjal, menyebabkan komplikasi seperti disfungsi ginjal akut dan gangguan elektrolit pada pasien dengan masalah ginjal.
3. **Kardiovaskular**
Risiko efek samping seperti infark miokard, tromboemboli, dan fibrilasi atrium meningkat, terutama dengan diklofenak.
4. **Hepatik**
Risiko hepatotoksitas jarang, tetapi diklofenak memiliki tingkat efek hepatotoksik yang lebih tinggi.
5. **Hematologis**
NSAID nonselektif dapat mengganggu aktivitas platelet, berisiko pada pasien dengan riwayat ulkus GI atau gangguan platelet.
6. **Minor**
Reaksi anafilaktoid seperti urtikaria dan penyakit pernapasan yang diperburuk oleh aspirin.

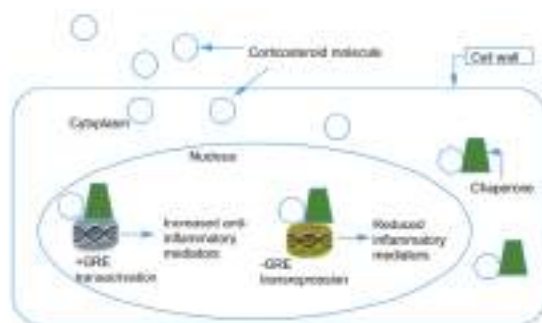
NSAID selektif COX-2 umumnya memiliki profil efek samping yang lebih baik dibandingkan NSAID nonselektif (Del Grossi Moura et al., 2018) (Maniar et al., 2018).

4.4.4 Antiinflamasi steroid

Kortikosteroid adalah hormon steroid yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal sebagai respons terhadap hormon adrenokortikotropik dari kelenjar pituitari, yang diatur oleh hormon pelepas kortikotropin dari hipotalamus. Hormon ini

mengatur fungsi penting dalam sistem endokrin, termasuk manajemen stres dan pemeliharaan homeostasis. Kortisol dan aldosteron adalah kortikosteroid utama, dengan aldosteron mengatur keseimbangan natrium dan air, sementara kortisol mencegah pelepasan zat yang menyebabkan peradangan. Kortikosteroid digunakan untuk mengobati kondisi seperti artritis, kolitis, asma, bronkitis, reaksi alergi, dan ruam kulit.

Mekanisme Kerja: Kortikosteroid adalah terapi esensial yang menyelamatkan nyawa dengan efek anti-inflamasi dan immunosupresif. Kortikosteroid bekerja dengan memengaruhi banyak langkah dalam jalur inflamasi, dimulai dengan berdifusi ke dalam sel dan mengikat reseptor glukokortikoid, yang kemudian mengalami perubahan bentuk.



Gambar 4.5: Mekanisme aksi kortikosteroid. GRE: reseptor glucoid

Kompleks ini bergerak ke inti sel dan mengikat elemen respons glukokortikoid, memengaruhi gen yang mengatur transkripsi untuk mengurangi atau meningkatkan sintesis RNA dan protein. Hasilnya adalah penghambatan faktor transkripsi yang mengendalikan mediator inflamasi seperti makrofag dan limfosit, serta penghambatan fosfolipase A2 yang menghasilkan mediator inflamasi. Kortikosteroid juga menghambat gen untuk siklooksigenase-2 dan sitokin pro-inflamasi, dan meningkatkan lipokortin dan aneksin A1 yang mengurangi sintesis prostaglandin dan leukotrien. Efek kortikosteroid bertahan di dalam, meskipun tidak terdeteksi dalam plasma (Samuel, Nguyen and Choi, 2017).

Rute Pemberian dan Penggunaan Klinis: Kortikosteroid digunakan untuk mengobati berbagai kondisi seperti rheumatoid arthritis, IBD, asma, alergi, dan mencegah penolakan organ pada penerima transplantasi dengan menekan sistem kekebalan tubuh. Kortikosteroid digunakan di dalam terapi penyakit Addison, di mana kelenjar adrenal tidak menghasilkan cukup kortikosteroid.

Kortikosteroid dapat diberikan dengan berbagai cara sesuai kondisi yang diobati:

1. Oral: Tablet, kapsul, atau sirup untuk mengobati peradangan dan nyeri kronis seperti pada rheumatoid arthritis dan lupus.
2. Inhaler dan semprotan intranasal: Mengontrol peradangan pada asma dan alergi hidung.
3. Tetes mata: Mengobati pembengkakan pasca operasi mata.
4. Topikal: Krim dan salep untuk kondisi kulit.
5. Parenteral: Mengobati nyeri dan peradangan pada otot dan sendi seperti tendinitis.

Tabel 4.2: Obat antiinflamasi steroid

No	Obat kortikosteroid	Penggunaan klinis
1	Betamethasone	Dermatitis
2	Budesonide	Asma, rinitis alergi
3	Cortisone	Alergi
4	Dexamethasone	Radang, reumatoid arthritis
5	Hydrocortisone	Dermatitis
6	Methylprednisolone	Arthritis, inflamasi pada bronkus
7	Prednisolone	Asma, reumatoid arthritis, ulcerative colitis, Crohn's disease
8	Prednisone	Sistemik lupus erythematosus, Bell's palsy, asma, dermatitis
9	Triamcinolone	Eksim, diabetes retinopati

Efek samping: Kortikosteroid dapat menyebabkan berbagai efek samping, baik ringan maupun serius, terutama ketika digunakan dalam dosis tinggi atau untuk waktu yang lama. Efek samping termasuk retensi garam dan cairan yang menyebabkan pembengkakan dan kenaikan berat badan, tekanan darah tinggi, kehilangan kalium, sakit kepala, kelemahan otot, wajah bengkak (moon face), pertumbuhan rambut di wajah, penipisan dan mudah memar pada kulit, penyembuhan luka yang lambat, serta kondisi mata seperti glaukoma dan katarak. Ulkus perut, kehilangan kontrol diabetes, ketidakteraturan menstruasi, dan "buffalo hump" juga dapat terjadi.

Penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan obesitas, keterlambatan pertumbuhan pada anak-anak, kejang, dan gangguan psikiatri seperti depresi

dan perubahan kepribadian. Kortikosteroid juga meningkatkan risiko infeksi dan mengurangi efektivitas vaksin serta antibiotik. Osteoporosis dan atrofi kelenjar adrenal adalah risiko lain dari penggunaan jangka panjang, yang dapat mengakibatkan ketidakmampuan tubuh memproduksi kortisol saat kortikosteroid dihentikan. Nekrosis adrenal pada sendi pinggul adalah kondisi serius lain yang mungkin membutuhkan pembedahan. Kortikosteroid tidak boleh dihentikan secara tiba-tiba untuk menghindari krisis adrenal, yang dapat menyebabkan mual, muntah, dan syok (Williams, 2018).

Bab 5

Obat-Obatan Antihipertensi

5.1 Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit yang tergolong penyakit kronis karena pengobatan yang dilakukan berjalan dalam jangka panjang bahkan bisa sampai seumur hidup pasien. Hipertensi menempati salah satu penyakit tidak menular terbanyak yang diderita oleh manusia di dunia. Tekanan arteri yang meningkat menyebabkan perubahan patologis pada pembuluh darah dan hipertrofi ventrikel kiri. Hipertensi adalah penyebab utama stroke, merupakan faktor risiko utama untuk penyakit arteri koroner dan komplikasinya, dan penyebab utama dari gagal jantung dan gagal ginjal. Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah yang berkelanjutan $\geq 140/90$ mmHg, kriteria di mana risiko penyakit kardiovaskular terkait hipertensi cukup tinggi untuk mendapat perhatian medis (Goodman et al., 2008).

Banyak faktor-faktor risiko terjadinya hipertensi baik yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko hipertensi yang dapat dimodifikasi di antaranya merokok, tingkat stres atau emosional, pola makan yang tidak sehat. Faktor risiko hipertensi yang tidak dapat dimodifikasi di antaranya umur, jenis kelamin, keturunan. Hipertensi dikenal sebagai penyakit yang berbahaya karena dikenal sebagai “silent killer”. Hipertensi pada tingkat keparahan yang rendah biasanya tidak menunjukkan gejala-gejala apapun. Hal ini yang menyebabkan pasien tidak sadar atau aware terhadap kondisi

medisnya sebagai penderita hipertensi. Apabila kejadian ini tidak mendapatkan penanganan atau pengobatan apapun atau perubahan gaya hidup maka dikhawatirkan tingkat keparahan hipertensi pasien tersebut dapat meningkat dan semakin parah.

Hipertensi dapat menunjukkan gejala-gejala tertentu seperti sakit kepala, gelisah, jantung berdebar, dan sebagainya. Gejala-gejala ini biasanya tampak pada penderita dengan hipertensi parah atau pada penderita yang sensitif.

5.2 Antihipertensi

Tujuan terapi antihipertensi yaitu penurunan tekanan darah ke dalam kisaran normal. Ketika hipertensi sekunder akibat penyakit organik yang diketahui, seperti penyakit renovaskular atau pheochromocytoma, terapi diarahkan pada koreksi penyakit yang mendasarinya. Sayangnya, sekitar 90% kasus hipertensi tidak diketahui etiologinya. Terapi hipertensi primer, atau esensial, seperti kasus-kasus ini umumnya empiris. Terapi nonfarmakologis merupakan komponen penting dari pengobatan semua pasien dengan hipertensi. Dalam beberapa hipertensi stage 1, tekanan darah mungkin cukup dikontrol oleh kombinasi penurunan berat badan (pada individu kelebihan berat badan), membatasi asupan natrium, meningkatkan latihan aerobik, dan konsumsi alkohol secukupnya. Perubahan gaya hidup ini juga dapat memfasilitasi kontrol farmakologis tekanan darah (Goodman et al., 2008).

Obat-obatan menurunkan tekanan darah dengan tindakan pada resistensi perifer, curah jantung, atau keduanya. Pada pasien dengan hipertensi sistolik terisolasi, hemodinamik kompleks dalam sistem arteri yang kaku berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah. Efek obat dapat dimediasi oleh perubahan resistensi perifer tetapi juga melalui efek pada kekakuan arteri besar (Goodman et al., 2008). Obat antihipertensi dapat diklasifikasikan menurut tempat atau mekanisme kerjanya. Efek hemodinamik dari obat antihipertensi memberikan alasan untuk efek komplementer potensial dari terapi bersamaan dengan dua atau lebih obat. Penggunaan obat secara bersamaan dari kelas yang berbeda adalah strategi yang efektif untuk mencapai kontrol tekanan darah yang efektif sambil meminimalkan efek samping terkait dosis (Goodman et al., 2008).

Tabel 5.1: Klasifikasi obat antihipertensi berdasarkan tempat aksi utama atau mekanisme kerjanya (Goodman et al., 2008)

Golongan Antihipertensi	Contoh Obat
Diuretik	
1 Tiazid	hidroklorotiazid, klortalidon
2 Diuretik loop	furosemid, bumetanid, torsemid, asam etakrinat
3 Diuretik hemat kalium	amilorid, triamteren, spironolakton
Obat Simpatolitik	
1 Antagonis beta adrenergik	metoprolol, atenolol
2 Antagonis alfa adrenergik	prazosin, terazosin, doksasozin, fenoksibenzamin, fentolamin
3 Antagonis adrenergik campuran	labetalol, karvedilol
4 Obat efek sentral	metildopa, klonidin, guanabenz, guanfacin
5 Obat penghambat neuron adrenergik	guanadrel, reserpin
Penghambat Saluran Kalsium	
1 penghambat saluran kalsium	amlodipin, isradipin, felodipin, nikardipin, nimodipin, diltiazem, verapamil
Penghambat ACE	
1 Penghambat ACE	kaptopril, enalapril, lisinopril, kuinapril, ramipril, benazepril, fosinopril, perindopril, trandolapril
Antagonis Reseptor Angiotensin II	
1 Antagonis Reseptor Angiotensin II	losartan, kandesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan
Vasodilator	
1 Vasodilator arteri	hidralazin, minoksidil, diazoksid, fenoldopam
2 Vasodilator arteri dan vena	nitroprussida

5.2.1 Diuretik

Mekanisme yang tepat di mana diuretik menurunkan tekanan darah tidak sepenuhnya dipahami. Awalnya, diuretik menghasilkan tingkat penurunan kadar Na⁺ ringan, yang mengarah pada penurunan volume cairan ekstraseluler dan curah jantung. Efektivitas terapi diuretik pada hipertensi ringan juga dapat melibatkan gangguan pada refleks kardiovaskular. Terlepas dari itu, ada

kesepakatan umum bahwa efek penurunan tekanan darah dari diuretik pada akhirnya tergantung pada produksi diuresis. Asupan garam yang tinggi atau tingkat rendah atau filtrasi glomerulus akan menghilangkan efek antihipertensi obat (Craig & Stitzel, 2004).

Nilai diuretik terletak pada kemampuannya untuk membalikkan retensi Na^+ yang umumnya terkait dengan banyak obat antihipertensi yang mungkin menyebabkan retensi Na^+ dan ekspansi volume cairan sebagai akibat respon kompensasi terhadap penurunan tekanan darah (Craig & Stitzel, 2004). Agen diuretik memiliki efek antihipertensi bila digunakan sendiri dan meningkatkan efektivitas hampir semua obat antihipertensi lainnya; dengan demikian, obat ini sangat penting dalam pengobatan hipertensi (Goodman et al., 2008). Ketika terapi diuretik diindikasikan untuk pengobatan hipertensi primer, senyawa tipe tiazid (misalnya, klorotiazid, hidroklorotiazid) umumnya merupakan obat pilihan. Mereka dapat digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan agen antihipertensi lainnya. Sekitar 30% pasien dengan hipertensi ringan dapat diobati secara efektif hanya dengan terapi tiazid.

Benzothiadiazines ('thiazides') dan diuretik terkait adalah kelas antihipertensi yang paling sering digunakan di Negara AS. Thiazides memblokir $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ symporter dan mempunyai efek farmakologis yang sama dan umumnya dapat dipertukarkan dengan penyesuaian dosis yang tepat. Karena farmakokinetik dan farmakodinamiknya berbeda, obat ini belum tentu memiliki efikasi klinis yang sama dalam mengobati hipertensi (Goodman et al., 2008).

Mekanisme yang tepat untuk menurunkan tekanan darah arteri oleh diuretik thiazide belum diketahui secara pasti. Tiazid mengurangi volume ekstraseluler dengan menghambat simporter $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ di tubulus distal, yang menyebabkan penurunan curah jantung. Namun begitu, efek hipotensi dipertahankan selama terapi jangka panjang karena berkurangnya resistensi pembuluh darah. Kemungkinan tiazid secara langsung menyebabkan vasodilatasi. Hidroklorotiazid dapat membuka saluran K^+ yang diaktifkan Ca^{2+} . Hal ini yang menyebabkan hiperpolarisasi sel otot polos pembuluh darah, menurunkan masuknya Ca^{2+} melalui saluran Ca^{2+} tipe-L yang sensitif terhadap tegangan, dan pada akhirnya mengurangi vasokonstriksi (Goodman et al., 2008).

Diuretik tiazid (benzothiadiazines) termasuk hydrochlorothiazide, benzothiazide, trichlormethiazide, dan cyclothiazide. Analog long-acting adalah chlorthalidone. Obat-obatan ini memengaruhi segmen menengah dari

tubulus distal, di mana mereka menghambat kotransport Na/Cl . Dengan demikian, reabsorpsi NaCl dan air terhambat. Ekskresi ginjal Ca^{2+} menurun dan Mg^{2+} meningkat. Indikasinya adalah hipertensi, gagal jantung, dan mobilisasi edema (Lüllmann, 2000).

Kehilangan K^+ dalam urin bisa menjadi masalah pada penggunaan diuretik tiazid. Inhibitor Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) dan Antagonis Reseptor Angiotensin (ARB) sebagian akan mengurangi hilangnya K^+ yang diinduksi diuretik, dan ini merupakan pertimbangan jika obat kedua diperlukan untuk mengontrol tekanan darah secara memadai. Karena efek diuretik dan hipotensi obat ini sangat meningkat ketika mereka diberikan dalam kombinasi, perawatan harus diambil untuk memulai terapi kombinasi dengan dosis rendah masing-masing obat. Pemberian inhibitor ACE atau antagonis reseptor angiotensin bersama-sama dengan agen penghemat Kalium lainnya atau dengan suplemen Kalium perlu hati-hati penggunaannya. Hal ini karena mengkombinasikan agen obat penghemat Kalium satu sama lain atau dengan suplementasi Kalium dapat menyebabkan hiperkalemia yang berpotensi berbahaya pada beberapa pasien (Goodman et al., 2008).

Pada pasien yang memiliki fungsi ginjal normal, diuretik tiazid adalah agen antihipertensi yang lebih efektif daripada diuretik loop misalnya furosemide dan bumetanide. Efek diferensial ini kemungkinan besar terkait dengan durasi pendek aksi diuretik loop, sehingga dosis harian tunggal tidak menyebabkan hilangnya bersih Na^+ yang signifikan sepanjang hari. Memang, diuretik loop sering dan tidak tepat diresepkan sebagai obat sekali sehari dalam pengobatan hipertensi, gagal jantung kongestif, dan ascites. Efikasi diuretik loop dalam menghasilkan natriuresis yang cepat dan mendalam dapat mengganggu pengobatan hipertensi. Ketika diuretik loop diberikan dua kali sehari, diuresis berlebihan dapat menyebabkan lebih banyak efek samping daripada yang terjadi dengan diuretik tiazide yang bekerja lebih lambat. Diuretik loop mungkin sangat berguna pada pasien dengan azotemia atau edema berat yang terkait dengan vasodilator seperti minoksidil (Goodman et al., 2008).

Diuretik loop termasuk furosemide, piretanide, dan bumetanide. Dengan pemberian oral, diuresis yang kuat terjadi dalam 1 jam tetapi bertahan hanya sekitar 4 jam. Efeknya cepat, intens, dan singkat (high ceiling diuretics). Tempat kerjanya adalah bagian tebal dari ekstremitas menaik lengkung Henle, di mana mereka menghambat kotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}$. Akibatnya, elektrolit ini bersama air diekskresikan dalam jumlah yang lebih besar. Ekskresi Ca^{2+}

dan Mg^{2+} juga meningkat. Efek toksik khusus meliputi gangguan pendengaran (reversibel), peningkatan sensitivitas terhadap agen renotoksik. Indikasi penggunaannya yaitu untuk edema paru, tidak adekuat terhadap diuretik tiazide misalnya pada gagal hipovolemik ginjal dengan pengurangan bersih kreatinin (<30 mL/menit), profilaksis gagal hipovolemik ginjal akut, hiperkalsemia. Asam etakrinat digolongkan dalam kelompok ini meskipun bukan termasuk sulfonamida (Lüllmann, 2000).

Diuretik lain yang dapat digunakan untuk antihipertensi di antaranya amilorid, triamteren, dan spironolakton. Agen ini bekerja di bagian distal tubulus distal dan bagian proksimal dari duktus kolektivus di mana Na^+ diserap kembali dengan imbalan K^+ atau H^+ . Efektivitas diuretik mereka relatif kecil. Berbeda dengan diuretik sulfonamida, tidak ada peningkatan sekresi K^+ . Sebaliknya, ada risiko hiperkalemia. Obat-obatan ini cocok untuk pemberian oral (Lüllmann, 2000).

Triamterene dan amiloride mengalami filtrasi glomerulus dan sekresi di tubulus proksimal. Mereka bekerja pada membran luminal sel tubulus. Keduanya menghambat masuknya Na^+ , dengan pertukaran dengan K^+ dan H^+ . Mereka sebagian besar digunakan dalam kombinasi dengan diuretik tiazide karena efek berlawanan pada ekskresi K^+ mengantagonis satu sama lain, sedangkan efek pada sekresi $NaCl$ sinergis satu sama lain (Lüllmann, 2000).

Antagonis aldosteron termasuk di antaranya spironolakton banyak digunakan untuk antihipertensi. Aldosteron mineralokortikoid merangsang reabsorpsi Na^+ (Cl^- dan H_2O mengikuti) dengan reabsorpsi K^+ . Efek hormonalnya pada sintesis protein menyebabkan augmentasi kapasitas reabsorptif sel tubulus. Spironolactone, serta canrenone metabolitnya, adalah antagonis pada reseptor aldosteron dan menurunkan efektivitas hormon tersebut. Efek diuretik spironolactone berkembang sepenuhnya hanya dengan pemberian terus-menerus selama beberapa hari. Dua penjelasan yang mungkin adalah konversi spironolactone dan akumulasi canrenone metabolit yang lebih lambat dihilangkan, penghambatan sintesis protein yang dirangsang aldosteron akan menjadi nyata hanya jika protein yang ada telah menjadi tidak berfungsi dan perlu diganti dengan sintesis *de novo*. Efek samping tertentu dihasilkan dari gangguan pada hormon gonad, sebagaimana dibuktikan oleh perkembangan ginekomastia (pembesaran payudara pria). Penggunaan klinis termasuk kondisi peningkatan sekresi aldosteron, misalnya sirosis hati dengan asites (Lüllmann, 2000).

5.2.2 Obat Simpatolitik

β -blocker awalnya menghasilkan penurunan tekanan darah dengan mengurangi curah jantung. Dengan perawatan lanjutan, curah jantung kembali normal, tetapi tekanan darah tetap rendah karena dengan mekanisme yang tidak diketahui, resistensi pembuluh darah perifer 'diatur ulang' pada tingkat yang lebih rendah. Penghambatan reseptor β_1 dalam sel granula juxtaglomerular ginjal yang mengeluarkan renin mungkin terlibat dan mekanisme semacam itu dapat menjelaskan mengapa β -blocker kurang efektif pada pasien yang lebih tua yang mungkin memiliki kadar renin rendah. Kerugian dari penghambatan reseptor β adalah efek samping seperti tangan dingin dan kelelahan dan efek samping yang kurang umum tetapi serius, seperti provokasi asma, gagal jantung atau blok konduktansi. β -blocker juga cenderung meningkatkan serum trigliserida dan menurunkan kadar lipoprotein-kolesterol densitas tinggi. Semua β -blocker menurunkan tekanan darah, tetapi setidaknyanya beberapa efek samping dapat dikurangi dengan menggunakan obat hidrofilik kardioselektif seperti atenolol (Neal, 2016).

Antagonis reseptor β memiliki efek antihipertensi. Antagonisme reseptor β adrenergik memengaruhi tekanan darah melalui sejumlah mekanisme, termasuk mengurangi curah jantung. Antagonis reseptor β adrenergik juga bekerja pada kompleks juxtaglomerular untuk mengurangi sekresi renin dan dengan demikian mengurangi produksi angiotensin II yang bersirkulasi. Mekanisme lain di mana antagonis reseptor β dapat menurunkan tekanan darah termasuk perubahan kontrol sistem saraf simpatik pada tingkat SSP, sensitivitas baroreseptor berubah, fungsi neuron adrenergik perifer berubah, dan peningkatan biosintesis prostasilin (Goodman et al., 2008).

Penghambat β bervariasi dalam kelarutan lipidnya, selektivitas untuk subtype reseptor adrenergik β_1 , adanya aktivitas simpatomimetik agonis parsial atau intrinsik, dan sifat menstabilkan membran. Sementara semua antagonis reseptor β efektif sebagai agen antihipertensi. Perbedaan ini memengaruhi farmakokinetik klinis dan spektrum efek samping dari berbagai obat. Obat-obatan tanpa aktivitas simpatomimetik intrinsik menghasilkan pengurangan awal dalam curah jantung dan peningkatan resistensi perifer yang diinduksi refleksi, umumnya tanpa perubahan bersih dalam tekanan arteri. Resistensi perifer secara bertahap kembali ke nilai dasar/base atau kurang. Curah jantung yang terus-menerus berkurang dan kemungkinan penurunan resistensi perifer menyebabkan berkurangnya tekanan arteri. Obat-obatan dengan aktivitas simpatomimetik intrinsik menghasilkan penurunan yang lebih rendah dalam

denyut jantung istirahat dan curah jantung; Penurunan tekanan arteri berkorelasi dengan penurunan resistensi vaskular di bawah tingkat pretreatment/nilai awal, mungkin karena stimulasi reseptor adrenergik β_2 vaskular yang memediasi vasodilatasi (Goodman et al., 2008).

Agen penghambat β adrenergik harus dihindari pada pasien dengan asma, dengan disfungsi nodal sinoatrial atau atrioventrikular (AV), atau dalam kombinasi dengan obat lain yang menghambat konduksi AV, seperti verapamil. Pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 juga lebih baik diobati dengan obat lain (misalnya, ACE inhibitor). Penghentian tiba-tiba β adrenergik blocker dapat menghasilkan sindrom penarikan (withdrawal syndrome) yang kemungkinan disebabkan oleh upregulasi reseptor β selama blokade sehingga menyebabkan peningkatan sensitivitas jaringan terhadap katekolamin endogen. Hal ini dapat memperburuk gejala penyakit arteri koroner. Hasilnya terutama pada pasien aktif, bisa rebound hipertensi. Dengan demikian, β adrenergik blocker harus dikurangi dosisnya selama 10-14 hari (Goodman et al., 2008).

Antagonis reseptor β memberikan terapi yang efektif untuk semua tingkat hipertensi. Meskipun perbedaan mencolok dalam sifat farmakokinetik mereka, efek antihipertensi dari semua β blocker adalah durasi yang cukup untuk memungkinkan pemberian sekali atau dua kali sehari. Populasi yang cenderung memiliki respons antihipertensi yang lebih rendah terhadap agen penghambat β termasuk orang tua dan orang Afrika-Amerika. Namun, ini tidak mencegah penggunaan obat ini pada pasien individu, karena perbedaan intraindividual dalam kemanjuran antihipertensi umumnya jauh lebih besar daripada perbedaan antara kelompok ras atau yang berkaitan dengan usia (Goodman et al., 2008).

Antagonis reseptor β biasanya tidak menyebabkan retensi garam dan air, dan pemberian diuretik tidak diperlukan untuk menghindari edema atau timbulnya toleransi. Namun, diuretik mempunyai efek antihipertensi tambahan bila dikombinasikan dengan β -blocker. Kombinasi antagonis reseptor β , diuretik, dan vasodilator efektif untuk pasien yang memerlukan obat ketiga. Antagonis reseptor adrenergik β adalah obat pilihan untuk pasien hipertensi dengan kondisi seperti infark miokard, penyakit jantung iskemik, atau gagal jantung kongestif (Goodman et al., 2008).

Obat yang secara selektif memblokir reseptor adrenergik α_1 tanpa memengaruhi reseptor adrenergik α_2 juga digunakan pada hipertensi.

Prazosin (MINIPRESS), terazosin (HYTRIN), dan doxazosin (CARDURA) adalah agen yang disetujui di AS untuk indikasi ini. Awalnya, antagonis reseptor adrenergik α 1 mengurangi resistensi arterioler dan meningkatkan kapasitas vena. Hal ini menyebabkan peningkatan refleksi detak jantung dan aktivitas renin plasma yang dimediasi secara simpatik. Selama terapi kronis, vasodilatasi menetap, namun curah jantung, denyut jantung, dan aktivitas renin plasma kembali normal, dan aliran darah ginjal tidak berubah. Penghambat adrenergik α 1 menyebabkan hipotensi postural secara bervariasi, bergantung pada volume plasma. Retensi garam dan air terjadi pada banyak pasien, sehingga melemahkan hipotensi postural. Antagonis reseptor α 1 mengurangi konsentrasi trigliserida plasma dan kolesterol total, LDL dan meningkatkan kolesterol HDL. Efek yang berpotensi menguntungkan pada lipid ini tetap ada ketika diuretik thiazide diberikan secara bersamaan (Goodman et al., 2008).

Methyldopa (ALDOMET) adalah agen antihipertensi yang bekerja secara terpusat yang memberikan efek antihipertensinya melalui metabolit aktif. Efek samping yang signifikan dari methyldopa saat ini membatasi penggunaannya untuk pengobatan hipertensi pada kehamilan, karena obat ini mempunyai catatan keamanan yang baik untuk kehamilan. Methyldopa (*a*-methyl-3,4 - dihydroxy - L-phenylalanine), analog dari 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA), dimetabolisme oleh dekarboksilase asam amino L-aromatik di neuron adrenergik menjadi *a*-methyldopamine, yang kemudian diubah menjadi *a*-metil-NE. *a*-metilnorepinefrin disimpan dalam vesikel sekretorik neuron adrenergik, menggantikan NE. Jadi, ketika neuron adrenergik mengeluarkan neurotransmitter, *a*-metil-NE dilepaskan, bukan NE. Karena *a*-metil-NE sama kuatnya dengan vasokonstriktor seperti NE, substitusi NE dalam vesikel neurosekretori adrenergik perifer tidak mengubah respon vasokonstriktor terhadap transmisi neurotransmisi adrenergik perifer. Sebaliknya, *a*-metilnorepinefrin bekerja di SSP untuk menghambat aliran keluar saraf adrenergik dari batang otak. Methylnorepinefrin mungkin bertindak sebagai agonis pada reseptor adrenergik α 2 presinaptik di batang otak, melemahkan pelepasan NE dan dengan demikian mengurangi keluaran sinyal adrenergik vasokonstriktor ke sistem saraf simpatis perifer (Goodman et al., 2008).

Agonis adrenergik α 2 yaitu clonidine (CATAPRES), guanabenz (WYTENSIN), dan guanfacine (TENEX) merangsang sub tipe α 2A dari reseptor adrenergik α 2 di batang otak, mengurangi aliran simpatis dari SSP. Pasien yang menjalani transeksi sumsum tulang belakang di atas tingkat

saluran keluar simpatis tidak menunjukkan respons hipotensi terhadap klonidin. Pada dosis yang lebih tinggi dari yang diperlukan untuk merangsang reseptor α_2A sentral, obat ini dapat mengaktifkan reseptor α_2 sub tipe α_2B pada sel otot polos pembuluh darah. Efek ini menyebabkan vasokonstriksi awal yang terlihat ketika overdosis obat ini dikonsumsi dan mungkin bertanggung jawab atas hilangnya efek terapeutik yang diamati pada dosis tinggi. Agonis adrenergik α_2 menurunkan tekanan arteri melalui efek pada curah jantung dan resistensi perifer. Pada posisi terlentang, ketika tonus simpatis vaskular rendah, efek utamanya adalah menurunkan denyut jantung dan volume sekuncup. Namun pada posisi tegak, ketika aliran simpatis ke pembuluh darah meningkat secara normal, obat ini mengurangi resistensi pembuluh darah dan dapat menyebabkan hipotensi postural. Penurunan tonus simpatis jantung menyebabkan berkurangnya kontraktilitas miokard dan denyut jantung, yang kemungkinan menyebabkan gagal jantung kongestif pada pasien yang rentan (Goodman et al., 2008).

Guanadrel (HYLOREL) secara spesifik menghambat fungsi neuron adrenergik postganglionik perifer di mana merupakan neurotransmitter palsu eksogen yang terakumulasi, disimpan, dan dilepaskan seperti NE tetapi tidak aktif pada reseptor adrenergik. Obat secara aktif diangkut ke dalam neuron melalui transporter yang sama (NET) yang memediasi pengambilan kembali NE. Ketika diberikan secara intravena, guanadrel awalnya melepaskan NE dalam jumlah yang cukup untuk meningkatkan tekanan darah arteri. Hal ini tidak terlihat pada pemberian oral, karena NE dilepaskan secara perlahan dari vesikel dalam keadaan ini dan didegradasi di dalam neuron oleh monoamine oksidase. Meskipun demikian, karena potensi pelepasan NE, guanadrel dikontraindikasikan pada pasien dengan pheochromocytoma. Selama blokade neuron adrenergik dengan guanadrel, sel efektor menjadi supersensitif terhadap NE. Supersensitivitas serupa dengan yang dihasilkan oleh denervasi simpatis postganglionik. Pada dasarnya semua efek terapeutik dan efek samping guanadrel disebabkan oleh blokade simpatis fungsional. Efek antihipertensi dicapai dengan penurunan resistensi pembuluh darah perifer akibat penghambatan vasokonstriksi yang dimediasi reseptor. Akibatnya, tekanan arteri sedikit berkurang pada posisi terlentang ketika aktivitas simpatis biasanya rendah, namun tekanan dapat turun drastis ketika aktivasi refleks simpatis diperlukan untuk mempertahankan tekanan arteri, seperti postur tegak, olahraga, dan penurunan volume plasma. Volume plasma sering meningkat, yang dapat mengurangi kemanjuran antihipertensi guanadrel dan

memerlukan pemberian diuretik untuk mengembalikan efek antihipertensi (Goodman et al., 2008).

Reserpin adalah alkaloid yang berikatan erat dengan vesikel penyimpanan adrenergik di neuron adrenergik pusat dan perifer dan menghambat transporter monoamina vesikuler (VMAT-2) yang memfasilitasi penyimpanan NE. Dengan demikian, ujung saraf kehilangan kapasitasnya untuk berkonsentrasi dan menyimpan NE dan DA. Katekolamin bocor ke dalam sitoplasma, di mana mereka dimetabolisme oleh MAO intraneuronal, sehingga sedikit atau tidak ada pemancar aktif yang dilepaskan dari ujung saraf saat depolarisasi. Hasil keseluruhannya adalah simpatektomi farmakologis. Proses serupa terjadi di tempat penyimpanan 5-hydroxytryptamine. Pemulihan fungsi simpatis memerlukan sintesis vesikel penyimpanan baru, yang memerlukan waktu sehari-hari hingga berminggu-minggu setelah penghentian obat. Karena reserpin menghabiskan amina di SSP dan juga di neuron adrenergik perifer, efek antihipertensinya mungkin berhubungan dengan kerja sentral dan perifer. Curah jantung dan resistensi pembuluh darah perifer berkurang selama terapi jangka panjang dengan reserpin. Hipotensi ortostatik dapat terjadi tetapi biasanya tidak menimbulkan gejala. Denyut jantung dan sekresi renin menurun. Garam dan air tertahan, yang biasanya mengakibatkan “toleransi semu” (Goodman et al., 2008).

5.2.3 Penghambat Saluran Kalsium

Tonus otot polos pembuluh darah ditentukan oleh konsentrasi Ca^{2+} di sitosol. Hal ini ditingkatkan oleh aktivasi α_1 -adrenoseptor (akibat dari tonus simpatik) yang memicu pelepasan Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma melalui second messenger inositol-1,4,5-trisphosphate. Ada juga saluran kation yang dioperasikan oleh reseptor yang penting karena masuknya kation melalui saluran tersebut mendepolarisasi sel, membuka saluran Ca^{2+} yang bergantung pada tegangan (tipe L) dan menyebabkan Ca^{2+} tambahan masuk ke dalam sel. Antagonis kalsium (misalnya nifedipine, amlodipine) berikatan dengan saluran tipe L dan dengan menghalangi masuknya Ca^{2+} ke dalam sel, menyebabkan relaksasi otot polos arteriolar. Hal ini mengurangi resistensi perifer dan mengakibatkan penurunan tekanan darah. Khasiat antagonis kalsium mirip dengan tiazid dan inhibitor ACE. Efek samping yang paling umum disebabkan oleh vasodilatasi berlebihan dan termasuk pusing, hipotensi, kemerahan, dan edema pergelangan kaki (Neal, 2016).

Selain tindakannya terhadap jantung, obat ini juga menyebabkan vasodilatasi arteri umum. Meskipun masing-masing zat menunjukkan pola potensi regional yang berbeda. Dihydropyridines (misalnya nifedipine) bekerja secara istimewa pada otot polos pembuluh darah, sedangkan verapamil bekerja secara langsung pada jantung (efek kronotropik dan inotropik negatif) selain menyebabkan vasodilatasi. Diltiazem memiliki spesifisitas menengah. Akibatnya, dihydropyridines yang bekerja cepat biasanya menghasilkan refleks takikardia, sedangkan verapamil dan diltiazem tidak (Rang et al., 2011).

Antagonis saluran Ca^{2+} adalah obat penting untuk pengobatan hipertensi. Kelas terbesar dari penghambat saluran kalsium adalah dihidropiridin yaitu amlodipine, felodipine, isradipine, dan nifedipine. Diltiazem dan verapamil adalah penghambat saluran kalsium kelas non-dihidropiridin. Semua penghambat saluran Ca^{2+} menurunkan tekanan darah dengan menghambat masuknya Ca^{2+} melalui saluran kalsium tipe L yang sensitif terhadap tegangan pada otot polos arteriol, yang pada akhirnya menyebabkan relaksasi otot polos dan penurunan resistensi pembuluh darah perifer. Karena penurunan resistensi pembuluh darah perifer, penghambat saluran Ca^{2+} membangkitkan pelepasan simpatis yang dimediasi oleh baroreseptor. Dalam kasus dihidropiridin, takikardia dapat terjadi akibat stimulasi adrenergik pada nodus sinoatrial. Respon ini umumnya cukup sederhana kecuali bila obat diberikan dengan cepat. Takikardia biasanya minimal atau tidak ada pada penggunaan verapamil dan diltiazem karena efek kronotropik negatif langsung dari kedua obat ini. Semua penghambat saluran Ca^{2+} efektif bila digunakan sendiri untuk pengobatan hipertensi ringan hingga sedang. Namun, obat ini dianggap tidak sesuai untuk monoterapi hipertensi, kecuali pada situasi tertentu seperti hipertensi sistolik terisolasi (Goodman et al., 2008).

Dibandingkan dengan kelas obat antihipertensi lainnya, terdapat frekuensi yang lebih besar untuk mencapai kontrol tekanan darah dengan penghambat saluran Ca^{2+} sebagai monoterapi pada subjek lanjut usia dan pada pasien dengan penyakit ginjal kronik. Orang Afrika-Amerika, kelompok populasi dengan status renin rendah lebih umum terjadi. Penghambat saluran Ca^{2+} efektif dalam menurunkan tekanan darah dan menurunkan kejadian kardiovaskular pada lansia dengan hipertensi sistolik terisolasi (Goodman et al., 2008).

5.2.4 Penghambat ACE

Angiotensin II adalah vasokonstriktor sirkulasi yang kuat dan penghambatan sintesisnya pada pasien hipertensi menyebabkan penurunan resistensi perifer dan penurunan tekanan darah. Inhibitor ACE tidak mengganggu refleks kardiovaskular dan tidak mempunyai efek samping seperti diuretik dan β -blocker. Efek umum yang tidak diinginkan dari ACE inhibitor adalah batuk kering yang mungkin disebabkan oleh peningkatan bradikinin (ACE juga memetabolisme bradikinin). Efek samping yang jarang terjadi namun serius dari ACE inhibitor meliputi angioedema, proteinuria, dan neutropenia. Dosis pertama dapat menyebabkan penurunan tajam tekanan darah, misalnya pada pasien yang menggunakan diuretik (karena mereka kekurangan Na^+). Inhibitor ACE dapat menyebabkan gagal ginjal pada pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral, karena pada kondisi ini angiotensin II tampaknya diperlukan untuk menyempitkan arteriol postglomerular dan mempertahankan filtrasi glomerulus yang memadai. Penghambatan pembentukan angiotensin II sedikit mengurangi sekresi aldosteron, dan retensi K^+ yang berlebihan hanya terjadi pada pasien yang memakai suplemen kalium atau diuretik hemat kalium (aldosteron meningkatkan reabsorpsi Na^+ dan ekskresi K^+) (Neal, 2016).

Penghambat ACE, seperti kaptopril dan enalaprilat, metabolit aktif enalapril, menempati enzim sebagai substrat palsu. Afinitas secara signifikan memengaruhi efektivitas dan kecepatan eliminasi. Enalaprilat memiliki efek yang lebih kuat dan tahan lama dibandingkan kaptopril. Indikasinya adalah hipertensi dan gagal jantung. Penurunan tekanan darah tinggi sebagian besar disebabkan oleh berkurangnya produksi angiotensin II. Gangguan degradasi kinin yang menyebabkan tindakan vasodilatasi mungkin berkontribusi terhadap efek tersebut. Pada gagal jantung, curah jantung meningkat lagi karena afterload ventrikel berkurang akibat penurunan resistensi perifer. Kongesti vena menurun akibat (1) peningkatan curah jantung dan (2) penurunan aliran balik vena (penurunan sekresi aldosteron, penurunan tonus pembuluh kapasitansi vena) (Lüllmann, 2000).

Besarnya efek antihipertensi dari ACE inhibitor bergantung pada keadaan fungsional sistem RAA. Jika ACE inhibitor diaktifkan oleh hilangnya elektrolit dan air (akibat pengobatan dengan obat diuretik), gagal jantung, atau stenosis arteri ginjal, pemberian ACE inhibitor pada awalnya dapat menyebabkan penurunan tekanan darah yang berlebihan. Pada stenosis arteri ginjal, sistem RAA mungkin diperlukan untuk mempertahankan fungsi ginjal dan inhibitor ACE dapat memicu gagal ginjal. Batuk kering merupakan efek

samping yang cukup sering terjadi, kemungkinan disebabkan oleh berkurangnya inaktivasi kinin pada mukosa bronkus. Jarang terjadi gangguan sensasi rasa, eksantema, neutropenia, proteinuria, dan edema angioneurotik. Dalam kebanyakan kasus, ACE inhibitor dapat ditoleransi dengan baik dan efektif. Analog yang lebih baru termasuk lisinopril, perindopril, ramipril, quinapril, fosinopril, benazepril, cilazapril, dan trandolapril (Lüllmann, 2000).

Penghambat ACE hanya menyebabkan sedikit penurunan tekanan arteri pada subjek manusia sehat yang mengonsumsi sejumlah garam yang terkandung dalam pola makan orang Barat, namun penurunan yang jauh lebih besar pada pasien hipertensi, terutama pada pasien dengan peningkatan sekresi renin (misalnya pada pasien yang menerima diuretik). ACEI memengaruhi kapasitas dan resistensi pembuluh darah, dan mengurangi beban jantung serta tekanan arteri. Mereka bekerja secara baik pada lapisan pembuluh darah yang sensitif terhadap angiotensin, termasuk pada ginjal, jantung dan otak. Selektivitas ini mungkin penting dalam mempertahankan perfusi yang memadai pada organ-organ vital dalam menghadapi penurunan tekanan perfusi. Stenosis arteri ginjal kritis merupakan pengecualian untuk hal ini, di mana penghambatan ACE menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (Rang et al., 2011).

Kemampuan untuk menurunkan kadar angiotensin II (AngII) dengan penghambat enzim pengonversi angiotensin (ACE) yang efektif secara oral merupakan kemajuan penting dalam pengobatan hipertensi. Captopril (CAPOTEN), enalapril (VASOTEC), lisinopril (PRINIVIL), quinapril (ACCUPRIL), ramipril (ALTACE), benazepril (LOTENSIN), moexipril (UNIVASC), fosinopril (MONOPRIL), trandolapril (MAVIK), dan perindopril (ACEON) telah terbukti sangat berguna untuk pengobatan hipertensi karena kemanjurannya dan profil efek samping yang sangat menguntungkan, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Goodman et al., 2008).

5.2.5 Antagonis Reseptor Angiotensin II

ARB (misalnya losartan) menurunkan tekanan darah dengan memblokir reseptor angiotensin 1 (AT1). Obat ini mempunyai sifat serupa dengan ACE inhibitor, namun tidak menyebabkan batuk, mungkin karena tidak mencegah degradasi bradikinin (Neal, 2016). Dua subtipe reseptor dapat dibedakan: AT1, yang memediasi tindakan AT II dan AT2, yang peran fisiologisnya masih belum jelas. Kelompok sartan (candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan,

dan valsartan) adalah antagonis AT1 yang andal menurunkan tekanan darah tinggi. Obat ini tidak menghambat degradasi kinin dan batuk bukanlah efek samping yang sering terjadi (Lüllmann, 2000).

Losartan, candesartan, valsartan dan irbesartan (sartans) adalah antagonis reseptor AT1 (ARB) non-peptida yang aktif secara oral. ARB berbeda secara farmakologis dari ACEI tetapi tampaknya berperilaku mirip dengan ACEI selain tidak menyebabkan batuk – konsisten dengan penjelasan ‘akumulasi bradikinin’ mengenai efek samping ini, yang disebutkan di atas, namun ACE inhibitor memiliki dasar bukti yang lebih kuat dibandingkan ARB, dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (termasuk stroke) dibandingkan dengan plasebo pada hipertensi. Karena alasan etis dan historis, data hasil terkontrol plasebo tidak tersedia untuk ARB, yang diperkenalkan setelah tersedia bukti yang tidak dapat disangkal mengenai kemanjuran golongan obat lain. Situasi ini semakin dikaburkan oleh bukti data uji klinis yang dibuat-buat pada beberapa penelitian valsartan, dan masih belum ada penilaian mengenai hal ini (Rang et al., 2011).

Antagonis nonpeptida dari reseptor AT1 angiotensin II yang disetujui untuk pengobatan hipertensi termasuk losartan (COZAAR), candesartan (ATACAND), irbesartan (AVAPRO), valsartan (DIOVAN), telmisartan (MICARDIS), dan eprosartan (TEVETEN). Dengan melawan efek AngII, agen ini mengendurkan otot polos dan dengan demikian meningkatkan vasodilatasi, meningkatkan ekskresi garam dan air ginjal, mengurangi volume plasma, dan menurunkan hipertrofi seluler (Goodman et al., 2008).

5.2.6 Vasodilator

Hydralazine (APRESOLINE) menyebabkan relaksasi langsung otot polos arteriolar, kemungkinan akibat penurunan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler. Obat ini tidak melebarkan arteri koroner epikardial atau mengendurkan otot polos vena. Vasodilatasi yang diinduksi hidralazin dikaitkan dengan stimulasi kuat pada sistem saraf simpatis, kemungkinan besar disebabkan oleh refleks yang dimediasi baroreseptor, yang mengakibatkan peningkatan detak jantung dan kontraktilitas, peningkatan aktivitas renin plasma, dan retensi cairan. Semua efek ini melawan efek antihipertensi hidralazin. Meskipun sebagian besar aktivitas simpatis disebabkan oleh refleks yang dimediasi baroreseptor, hidralazin dapat merangsang pelepasan NE dari terminal saraf simpatis dan secara langsung meningkatkan kontraktilitas miokard. Sebagian besar efek hidralazin terbatas pada sistem kardiovaskular. Penurunan tekanan darah

setelah pemberian dikaitkan dengan penurunan selektif resistensi pembuluh darah pada sirkulasi koroner, otak, dan ginjal, dengan efek yang lebih kecil pada kulit dan otot. Karena pelebaran arteriol yang dominan, hipotensi postural tidak umum terjadi, dan hidralazin menurunkan tekanan darah secara merata pada posisi terlentang dan tegak (Goodman et al., 2008).

Minoxidil (LONITEN) berkhasiat pada pasien dengan bentuk hipertensi yang paling parah dan resistan terhadap obat. Sebagian kecil minoksidil dimetabolisme oleh sulfotransferase hati menjadi molekul aktif, minoksidil N-O sulfat. Minoksidil sulfat mengaktifkan saluran K⁺ yang dimodulasi ATP pada otot polos, menyebabkan hiperpolarisasi dan relaksasi otot polos arteriol. Minoksidil menghasilkan vasodilatasi arteriol tanpa efek pada pembuluh kapasitansi. Minoksidil secara istimewa meningkatkan aliran darah ke kulit, otot rangka, saluran pencernaan, dan jantung. Peningkatan aliran darah ke jantung yang tidak proporsional mungkin disebabkan oleh metabolisme, karena pemberian minoksidil dikaitkan dengan peningkatan refleks kontraktilitas miokard dan curah jantung. Curah jantung dapat meningkat sebanyak tiga hingga empat kali lipat, terutama karena peningkatan aliran balik vena ke jantung. Peningkatan aliran balik vena mungkin disebabkan oleh peningkatan aliran di dasar pembuluh darah dengan respons cepat terhadap aliran balik vena ke jantung. Peningkatan kontraktilitas miokard adrenergik berkontribusi terhadap peningkatan curah jantung, namun bukan merupakan faktor utama. Efek ginjal dari minoxidil sangat kompleks; obat ini melebarkan arteri ginjal, tetapi hipotensi sistemik yang disebabkan oleh obat sebenarnya dapat menurunkan aliran darah ginjal. Fungsi ginjal biasanya membaik pada pasien yang menggunakan minoksidil untuk pengobatan hipertensi, terutama jika disfungsi ginjal disebabkan oleh hipertensi. Minoksidil berpotensi merangsang sekresi renin, efek yang dimediasi oleh stimulasi simpatis ginjal (Goodman et al., 2008).

Sodium nitroprusside digunakan untuk pengendalian hipertensi berat jangka pendek dan dapat meningkatkan fungsi jantung pada pasien dengan gagal ventrikel kiri. Nitroprusside bertindak dengan melepaskan oksida nitrat (NO). NO mengaktifkan jalur guanylyl cyclase-cyclic GMP-PKG, menyebabkan vasodilatasi. Mekanisme pelepasan NO kemungkinan besar melibatkan jalur enzimatis dan nonenzimatis. Toleransi tidak berkembang menjadi nitroprusside. Nitroprusside melebarkan arteriol dan venula. Respons hemodinamik dihasilkan dari kombinasi pengumpulan vena dan penurunan impedansi arteri. Pada subjek dengan fungsi ventrikel kiri normal,

pengumpulan vena lebih memengaruhi curah jantung dibandingkan dengan pengurangan afterload sehingga curah jantung cenderung turun. Pada pasien dengan gangguan fungsi ventrikel kiri berat dan distensi ventrikel diastolik, penurunan impedansi arteri menyebabkan peningkatan curah jantung. Natrium nitroprusside adalah vasodilator nonselektif, dan distribusi aliran darah regional sedikit dipengaruhi oleh obat tersebut. Secara umum, aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus dipertahankan, dan aktivitas renin plasma meningkat. Tidak seperti vasodilator arteriolar lainnya, natrium nitroprusida biasanya hanya menyebabkan sedikit peningkatan denyut jantung dan penurunan kebutuhan oksigen miokard secara keseluruhan (Goodman et al., 2008).

Diazoxide (HYPERSTAT IV) digunakan dalam pengobatan darurat hipertensi hanya jika pompa infus yang akurat tidak tersedia dan/atau pemantauan tekanan darah secara ketat tidak dapat dilakukan (Goodman et al., 2008).

Bab 6

Obat-obatan Antimikroba

6.1 Pendahuluan

6.1.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah obat terapeutik yang digunakan untuk mencegah atau mengobati infeksi. Obat-obatan tersebut antara lain bahan pengawet, antibiotik, antivirus, antijamur, dan agen antiparasit. Antibiotik membunuh mikroorganisme atau mencegah pertumbuhannya dengan menargetkan langkah-langkah penting dalam metabolisme sel, seperti sintesis biopolimer, aktivitas enzim seluler, dan struktur seluler seperti dinding dan membran sel. Kehadiran agen antimikroba dalam suatu ekosistem, baik alami maupun buatan, selalu mempunyai dampak ekologis (Di Martino, 2022).

Agen antimikroba adalah salah satu obat yang paling umum digunakan dan disalahgunakan dari semua obat. Konsekuensi yang tidak dapat dihindari dari meluasnya penggunaan agen antimikroba adalah munculnya patogen yang resisten terhadap antibiotik, sehingga memicu peningkatan kebutuhan akan obat-obatan baru. Namun, laju pengembangan obat antimikroba telah melambat secara dramatis, dengan hanya segelintir agen baru, hanya sedikit di antaranya yang baru, yang diperkenalkan ke dalam praktik klinis setiap tahunnya. Mengurangi penggunaan antibiotik yang tidak tepat dianggap

sebagai cara terbaik untuk mengendalikan resistensi. Meskipun kesadaran akan konsekuensi penyalahgunaan antibiotik semakin meningkat, pemberian resep yang berlebihan masih banyak terjadi, sebagian besar disebabkan oleh permintaan pasien, tekanan waktu pada dokter, dan ketidakpastian diagnosis. Jika kemajuan dalam pengobatan penyakit menular ingin dipertahankan, dokter harus lebih bijak dan selektif dalam penggunaan agen antimikroba (Brunton, Lazo and Parker, 2005).

Perkembangan obat antimikroba mewakili salah satu kemajuan terpenting dalam terapi, baik dalam pengendalian atau penyembuhan infeksi serius dan dalam pencegahan dan pengobatan komplikasi infeksi dengan modalitas terapi lain seperti kemoterapi kanker, imunosupresi, dan pembedahan. Namun, terdapat banyak bukti bahwa obat antimikroba banyak diresepkan secara berlebihan pada pasien rawat jalan di AS, dan ketersediaan obat antimikroba tanpa resep di banyak negara berkembang dengan memfasilitasi berkembangnya resistensi sudah sangat membatasi pilihan terapi dalam pengobatan penyakit seumur hidup. infeksi yang mengancam (Di Martino, 2022) (Cheng et al., 2016).

Ancaman resistensi antimikroba dan dampaknya terhadap pengobatan infeksi parah sangatlah mendesak. Bakteri yang resistan terhadap antibiotik, terutama patogen “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan spesies *Enterobacteriaceae* lainnya) telah diidentifikasi sebagai patogen spesifik MDR (multidrug-resisten) oleh Pusat Penyakit AS Pengendalian dan Pencegahan, dan Organisasi Kesehatan Dunia (KATZUNG, 2020).

Agen antimikroba adalah salah satu obat terapeutik yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, dan seringkali secara tidak bijaksana. Pertimbangan penting ketika meresepkan terapi antimikroba termasuk mendapatkan diagnosis infeksi yang akurat; memahami perbedaan antara terapi empiris dan definitif; mengidentifikasi peluang untuk beralih ke agen oral berspektrum sempit dan hemat biaya untuk jangka waktu sesingkat-singkatnya; memahami karakteristik obat yang khas dari agen antimikroba (seperti farmakodinamik dan kemanjuran di tempat infeksi); memperhitungkan karakteristik inang yang memengaruhi aktivitas antimikroba; dan pada gilirannya, mengenali efek buruk dari agen antimikroba pada inangnya. Penting juga untuk memahami pentingnya pengelolaan antimikroba, mengetahui kapan harus berkonsultasi dengan spesialis penyakit menular

untuk mendapatkan panduan, dan mampu mengidentifikasi situasi ketika terapi antimikroba tidak diperlukan (Leekha, Terrell and Edson, 2011).

6.1.2 Jenis Antimikroba

Agen antimikroba dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis organisme yang menjadi aktifnya agen tersebut dan dalam buku ini kami mengikuti urutannya:

1. Obat antibakteri.
2. Obat antivirus.
3. Obat antijamur.
4. Obat antiprotozoa.
5. Obat anthelmintik.

Beberapa antimikroba mempunyai aktivitas yang bermanfaat pada beberapa kelompok ini. Misalnya, metronidazol menghambat bakteri anaerob obligat serta beberapa protozoa yang bergantung pada jalur metabolisme anaerobik (seperti *Trichomonas vaginalis*) (Samuelson, 1999).

Istilah antimikroba, antibiotik, dan antiinfeksi mencakup berbagai macam agen farmasi yang mencakup obat antibakteri, antijamur, antivirus, dan antiparasit. Pedoman praktik berbasis bukti dari *Infectious Diseases Society of America* dapat membantu mengarahkan terapi yang tepat untuk sindrom penyakit menular tertentu serta infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme tertentu (Leekha, Terrell and Edson, 2011). Pada topik ini kita lebih membahas pada tiga bagian utama antimikroba yaitu anti bakteri, anti virus dan anti jamur.

Obat antimikroba juga telah diklasifikasikan secara luas menjadi (Kapoor, Saigal and Elongavan, 2017):

1. Bakteriostatik, yaitu obat yang bekerja terutama dengan menghambat penggandaan bakteri, seperti sulfonamid, tetrasiklin, dan kloramfenikol.
2. Bakterisida, yaitu obat yang bertindak terutama dengan membunuh bakteri, seperti penisilin, aminoglikosida, dan rifampisin.

6.2 Pengobatan Antimikroba dan Aplikasi Klinis

6.2.1 Antibiotik

Antibiotik banyak digunakan dalam pengobatan modern. Itu tidak selalu terjadi. Sejak dahulu kala, orang telah mencari cara untuk mengobati penyakit menular. Pewarna, jamur, dan bahkan logam berat dianggap memiliki potensi penyembuhan. Berbagai mikroorganisme penting secara medis, termasuk bakteri, virus, jamur, dan parasit. Antibiotik adalah senyawa yang bertindak melawan bakteri dan oleh karena itu ditujukan untuk pengobatan dan pencegahan infeksi bakteri (Gould, 2016).

Farmakologi di balik antibiotik melibatkan penghancuran sel bakteri dengan mencegah reproduksi sel atau mengubah fungsi atau proses seluler yang diperlukan di dalam sel. Agen antimikroba secara klasik dibagi menjadi dua kategori utama (bakterisida dan bakteriostatik) berdasarkan efek *in vitro* terhadap bakteri. Untuk menentukan setiap kategori secara akurat, maka perlu diketahui konsentrasi hambat minimum (MIC) dan konsentrasi bakterisida minimum (MBC) dari antibiotik. MIC adalah konsentrasi terendah yang menghambat pertumbuhan bakteri yang terlihat setelah 24 jam (Patel et al., 2024).

Tipe Antibiotik berdasarkan kelas dan spesifikasinya dapat dilihat pada tabel 6.1 (Nemeth, Oesch and Kuster, 2015).

Tabel 6.1: Tipe Antibiotik (Nemeth, Oesch and Kuster, 2015)

Bakteriostatik	Bakteriosidal
Glikosiklin: Tigesiklin	Aminoglikosida: Tobramisin, gentamisin, amikasin
Tetrasiklin: Doksisisiklin, minosiklin	Beta-laktam (penisilin, sefalosporin, karbapenem): Amoksisilin, cefazolin, meropenem
Lincosamides: Klindamisin	Fluoroquinolones: Ciprofloxacin, levofloxacin, moksifloksasin
Makrolida: Azitromisin, Klaritromisin, Eritromisin	Glikopeptida: Vankomisin
Oksazolidinon: Linezolid	Lipopeptida siklik: Daptomisin
Sulfonamida: Sulfametoksazol	Nitroimidazol: Metronidazol

Terapi Antibiotik Empiris

Agen antimikroba sering digunakan sebelum patogen yang menyebabkan penyakit tertentu atau kerentanan terhadap agen antimikroba tertentu diketahui. Penggunaan agen antimikroba ini disebut terapi empiris (atau dugaan) dan didasarkan pada pengalaman dengan entitas klinis tertentu. Pembeneran umum untuk terapi empiris adalah harapan bahwa intervensi dini akan meningkatkan hasil; dalam kasus terbaik, hal ini ditentukan melalui uji klinis prospektif terkontrol plasebo, tersamar ganda. Sebagai contoh, pengobatan episode demam pada pasien kanker neutropenia dengan terapi antimikroba empiris telah terbukti memberikan manfaat morbiditas dan mortalitas yang mengesankan meskipun agen bakteri spesifik yang menyebabkan demam hanya ditentukan pada sebagian kecil dari episode tersebut (KATZUNG, 2020) (Dirga et al., 2021).

Pilihan agen Antimikroba untuk terapi empiris tergantung pada faktor pejamu (KATZUNG, 2020), termasuk:

1. Penyakit penyerta (misalnya AIDS, neutropenia akibat penggunaan kemoterapi sitotoksik, transplantasi organ, penyakit hati atau ginjal kronis yang parah), atau penggunaan immunosupresan.
2. Efek samping dari pengobatan sebelumnya.
3. Gangguan ekskresi atau detoksifikasi obat (yang mungkin bersifat genetik tetapi lebih sering dikaitkan dengan gangguan fungsi ginjal atau hati akibat penyakit yang mendasarinya).
4. Usia pasien;
5. Status kehamilan.
6. Paparan epidemiologis (misalnya paparan terhadap anggota keluarga atau hewan peliharaan yang sakit, baru dirawat di rumah sakit, baru saja bepergian, paparan di tempat kerja, atau paparan terhadap pasangan seksual baru);

Tabel 6.2: Terapi antimikroba empiris berdasarkan etiologi mikrobiologi (KATZUNG, 2020).

Dugaan atau Penyakit yang terdiagnosis dan Patogen	Obat Pilihan Pertama	Obat Alternatif
Kokus gram negatif (aerobik)		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxone, Cefixim	Spectinomycin, azithromycin
E coli, Klebsiella, Proteus	Sefalosporin (pertama atau generasi kedua).	Quinolone, Aminoglikosida
<i>Shigella</i>	Quinolone	Ampisilin, Azitromisin, Ceftriaxone.
<i>Salmonela</i>	Quinolone, Ceftriaxone	Chloramphenicol, ampicillin.
<i>Helicobacter pylori</i>	Proton pump inhibitor + amoxicillin + clarithromycin	Bismut + metronidazol + tetrasiklin + penghambat pompa proton
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antipseudomonal penicillin + Aminoglycoside	Penisilin antipseudomonal ± kuinolon, sefepime, seftazidime, karbapenem antipseudomonal
kokus gram-positif (aerobik)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penisilin	Doxycycline, ceftriaxone, quinolone, macrolida,
<i>Staphylococcus aureus</i> (β -Lactamase negative)	Penisilin	Sefalosporin generasi tiga, vankomisin.
<i>Staphylococcus aureus</i> (β -Lactamase positive)	Resisten Penisilin	Sefalosporin generasi tiga, vankomisin.
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistant)	Vankomisin	minocycline, linezolid, daptomycin
Mikobakteri		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazid + rifampin + ethambutol + pyrazinamide	Isoniazid + rifampin + ethambutol + pyrazinamide
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Azithromycin, clarithromycin, quinolone
Chlamydia		
<i>C pneumoniae</i>	Tetracycline, erythromycin	Clarithromycin, azithromycin

Selain itu dapat terapi antimikroba empiris berdasarkan lokasi infeksi yang dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 6.3: Terapi Antimikroba Empiris Berdasarkan Lokasi Infeksi

Dugaan Tempat Infeksi	Patogen Umum	Obat Pilihan Pertama	Obat Alternatif
Endokarditis bakterial			
Acute	<i>Staphylococcus aureus</i>	Vankomisin + seftriakson	Penisilin I + gentamisin yang resisten terhadap penisilinase
Subacute	<i>Streptokokus viridans, enterokokus</i>	Penicillin + gentamicin	Vancomycin + gentamicin
Acute otitis media, sinusitis	<i>H influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilin	Amoxicillin-clavulanate, cefuroxime axetil, TMP-SMZ
Selulitis	<i>S aureus, group A streptococcus</i>	penisilin yang resisten terhadap penisilinase, sefalosporin (generasi pertama)	Vancomycin, clindamycin, linezolid, daptomycin
Meningitis			
Neonatus	<i>Streptokokus grup B, Escherichia coli, Listeria</i>	Ampisilin + sefalosporin (generasi ketiga)	Ampisilin + aminoglikosida, kloramfenikol, meropenem
Anak-Anak	<i>H influenzae, pneumokokus, meningokokus</i>	Ceftriaxone atau sefotaksim ± vankomisin	Kloramfenikol, meropenem
Dewasa	<i>Pneumokokus, meningokokus</i>	Ceftriaxone, cefotaxime	Vankomisin + seftriakson atau sefotaksim
Pneumonia			
Anak-Anak	<i>Pneumococcus, S. Aureus, H, Influenzae</i>	Ceftriaxone, cefuroxime, cefotaxime	Ampicillin-sulbactam
Dewasa (didapat dari komunitas)	<i>Pneumococcus, Mycoplasma, Legionella, H influenzae, S aureus, Chlamydomphila pneumonia, coliforms</i>	Rawat Jalan: Amoxicil, Tetrasiiklin	Rawat Jalan: Quinolone

Semua obat-obatan, termasuk antibiotik, dapat menimbulkan efek samping. Satu dari lima pasien yang dirawat di rumah sakit dilaporkan mengalami reaksi

merugikan terhadap antibiotik, dan proporsi kunjungan unit gawat darurat terkait obat yang hampir sama disebabkan oleh reaksi merugikan terhadap antibiotik. Reaksi yang dimediasi kekebalan atau hipersensitivitas diklasifikasikan sebagai alergi. Ini termasuk anafilaksis yang dimediasi IgE dan angioedema. Obat-obatan seringkali mencapai tingkat yang berbahaya di dalam tubuh karena penurunan metabolisme dan ekskresi, dan pengobatan dosis tinggi dapat menyebabkan toksisitas karena konsentrasi obat supratherapeutik. Ketika terjadi reaksi yang tidak dimediasi oleh kekebalan tubuh dan tidak berhubungan dengan kadar obat (Patel et al., 2024).

6.2.2 Terapi Antiviral

Pengembangan obat antivirus merupakan proses yang panjang dan mencakup banyak langkah seperti identifikasi dan penyaringan target, pembuatan dan optimalisasi prospek, uji klinis dan registrasi obat³. Jumlah kematian (jumlah kematian) di seluruh dunia selama era peradaban manusia. Obat antivirus pertama "idoxuridine" disetujui pada bulan Juni 1963, menandai dimulainya era baru dalam pengembangan obat antivirus Banyak obat dengan potensi antivirus telah dikembangkan untuk penggunaan klinis dalam pengobatan jutaan orang di seluruh dunia⁴. Obat antivirus digunakan secara khusus untuk mengobati infeksi virus.

Sama seperti antibiotik yang digunakan untuk mengobati bakteri, obat antivirus tertentu juga digunakan untuk mengobati virus tertentu. Tidak seperti kebanyakan antibiotik, antivirus tidak menghancurkan patogen targetnya. Hal ini justru menghambat perkembangannya. Mengembangkan obat antivirus yang aman dan efektif sulit dilakukan karena virus menggunakan sel inang untuk bereplikasi. Oleh karena itu, sulit menemukan target obat yang dapat menghancurkan virus tanpa merusak sel inang. Selain itu, mutasi virus menimbulkan tantangan besar terhadap pengembangan obat antivirus dan vaksin. ⁵ Salah satu cara terpenting untuk menemukan obat antivirus adalah penemuan obat dengan bantuan komputer (Vardanyan and Hruby, 2016) (Kausar et al., 2021).

Tabel 6.4: Terapi Antivirus Herpes (KATZUNG, 2020).

Agen	Pengobatan Episode Pertama	Pengobatan Episode Berulang	Penekanan
Genital Herpes			
Aksiklovir, Oral	400 mg 3xSehari atau 200 mg 5x sehari selama	800 mg 3 x 2 hari atau 800 mg 2 x 5 hari atau	400-800 mg 2-3 kali sehari

	7-10 hari	400 mg 3 x 5 hari	
Oralabial Herpes			
Aksiklovir oral	400 mg tiga kali sehari selama 7-10 hari atau 200 mg 5 kali sehari	200-400 mg 5 kali sehari selama 5 hari	400-800 mg 2-3 kali sehari.
Infeksi Zoster			
Acyclovir Oral	800 mg 5 kali sehari selama 7-10 hari		
Famciclovir oral	500 mg tiga kali sehari selama 7 hari		

6.2.3 Terapi Antifungal

Secara klinis, infeksi jamur paling baik diklasifikasikan berdasarkan lokasi dan luasnya infeksi, kemudian berdasarkan jalur infeksi, dan terakhir berdasarkan virulensi organisme penyebab. Klasifikasi ini penting untuk menentukan rencana pengobatan yang paling efektif untuk penyakit jamur tertentu. Mikosis diklasifikasikan menjadi lokal (dangkal, kulit, subkutan) atau sistemik (dalam, ditularkan melalui darah). Penularan infeksi jamur dapat terjadi melalui proses eksogen (udara/inhalasi, paparan kulit, inokulasi perkutan) atau proses endogen (flora residen atau infeksi reaktivasi). Patogenisitas organisme dapat dibagi menjadi infeksi primer (penyakit yang terjadi pada inang yang sehat) dan infeksi oportunistik (penyakit yang terjadi pada manusia yang sistem kekebalannya lemah dan pertahanan lainnya) (McKeny, Nessel and Zito, 2024).

Obat antijamur mewakili kelompok obat yang beragam secara farmakologis yang merupakan bagian penting dari pengobatan medis modern untuk mikosis. Meskipun kemajuan signifikan telah dicapai dalam farmakologi antijamur, khususnya dalam 30 tahun terakhir, infeksi jamur invasif yang umum masih memiliki angka kematian yang tinggi, termasuk *Candida albicans* (4,444 kematian (sekitar 20-40% kematian)), *Aspergillus fumigatus* (sekitar 50-90%), *Cryptococcus neoformans* (sekitar 50-90%), *Cryptococcus neoformans* (sekitar 50-90%), *Cryptococcus neoformans* (sekitar 20-40%) (Lai et al., 2008) (Park et al., 2009).

Tabel 6.5: Terapi Anti fungi (KATZUNG, 2020).

<i>Fungi</i>		
<i>Aspergillus species</i>	Voriconazole	Amphotericin B, itraconazole, caspofungin
Spesies <i>Blastomyces</i>	Amphotericin B	Itraconazole, fluconazole
Spesies <i>Candida</i>	Amphotericin B, Echinocandin	Fluconazole, Itraconazole

Perawatan praktis untuk mikosis bergantung pada tim medis multidisiplin untuk mengkarakterisasi infeksi jamur dan memilih rejimen pengobatan antijamur yang paling efektif, seperti yang dijelaskan dalam pendahuluan. Hal ini memerlukan pemahaman mendalam tentang kesehatan masyarakat/epidemiologi, mikrobiologi/mikologi medis, farmakologi klinis, dan infrastruktur medis yang menentukan penerapan ketiga hal pertama. Saat ini terdapat berbagai macam obat antijamur yang efektif. Namun, meningkatnya jumlah jamur yang resistan terhadap obat di seluruh dunia memerlukan peresepan obat antijamur yang bijaksana oleh dokter, strategi kombinasi, penggunaan bahan pembantu anti jamur, dan penemuan/pengembangan agen antijamur yang berkelanjutan (McKeny, Nessel and Zito, 2024).

Bab 7

Obat-obatan Psikotropika

7.1 Psikotropika

Psikotropika adalah obat yang memengaruhi dan merangsang sistem saraf pusat (otak), mengubah persepsi, pemikiran, kesadaran, suasana hati, dan perilaku seseorang. Psikotropika diatur dalam Undang Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika. Dalam Pasal 1 undang-undang tersebut dinyatakan bahwa psikotropika adalah zat atau obat, baik alamiah maupun sintetis bukan narkotika, yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku.

Psikotropika digolongkan menjadi 4 kategori, yaitu:

1. Psikotropika golongan I (hanya dapat digunakan untuk tujuan ilmu pengetahuan dan tidak digunakan dalam terapi serta mempunyai potensi amat kuat, mengakibatkan sindroma ketergantungan), Contohnya: Ekstasi, shabu, metilendioksi metamfetamin, Lisergid Acid Diethylamine (LAD), brolamfetamine, DMA, MDMA (ekstasi), meskalin
2. Psikotropika golongan II (berkhasiat pengobatan dan dapat digunakan dalam terapi dan/atau untuk tujuan ilmu pengetahuan serta

- mempunyai potensi kuat mengakibatkan sindroma ketergantungan); Contohnya: amfetamin, metamfetamin (shabu), metakualon
3. Psikotropika golongan III (berkhasiat pengobatan dan banyak digunakan dalam terapi dan/atau untuk tujuan ilmu pengetahuan serta mempunyai potensi sedang, mengakibatkan sindroma ketergantungan) Contoh: Fulitrazepam, pentobarbital, amobarbital, fenobarbital, flunitrazepam, pentazosine.
 4. Psikotropika golongan IV (berkhasiat pengobatan dan sangat luas digunakan dalam terapi dan/atau untuk tujuan ilmu pengetahuan serta mempunyai potensi ringan mengakibatkan sindroma ketergantungan). Berdasarkan efek yang ditimbulkannya, dapat dibedakan adanya tiga kategori psikotropika, yaitu: stimulan (obat perangsang), penenang, dan menimbulkan halusinasi. Contoh: Aprazolam, diazepam, klobazam, klorazepam, bromazepam, lorazepam, klordiazepoxide dan nitrazepam (Marliani et al.,2020).

7.2 Penggolongan Obat-Obatan Psikotropika

Golongan obat keras berbahaya jika pemakaiannya tidak berdasarkan resep dokter, tidak memperhatikan dosis, aturan pakai dan peringatan. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 31 Tahun 2023 Tentang Penetapan Dan Perubahan Penggolongan Psikotropika (Permenkes, 2022)

Tabel 7.1: Daftar Psikotropika Golongan 1 dan Nama Kimia

No	Nama Obat	Nama Kimia
1	Deskloroketamin termasuk campura rasemat dan semua stereoisomernya.	
2	2f-Deskloroketamin, nama lain 2-FDCK,2-Fluorodeskloroketamin, 2-Fluoro-2'-Okso-PCM	2-(2-Fluorofenil)-2(metilamino)sikloheksan-1-on
3	Flubromazolam	8-Bromo-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo [4,3-

		a][1,4]benzodiazepina
4	Flualprazolam	8-Kloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo [4,3-a][1,4]benzodiazepina
5	Klonazolam	6-(2-Klorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
6	Fluorexetamin, nama lain FXE	2-(etilamino)-2-(3-fluorofenil)sikloheksan-1-on, termasuk campuran rasematdan semua stereoisomernya

Tabel 7.2: Daftar Psikotropika Golongan II dan Nama Kimia

No	Nama Obat	Nama Kimia
1	Amineptina	Asam 7-[(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-siklohepten-5-il)amino]heptanoat
2	Metilfenidat	Metil-alfa-fenil-2-piperidina asetat
3	Sekobarbital	Asam 5-alil-5-(1-metilbutil) barbiturat
4	Etilfenidat	Etil-2-fenil-2-piperidina-2-ilasetat
5	Etizolam	4-(2-Klorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno [3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3- α][1,4]diazepina
6	Diclazepam	7-Kloro-5-(2-klorofenil)-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2-on

Tabel 7.3: Daftar Psikotropika Golongan III dan Nama Kimia

No	Nama Obat	Nama Kimia
1	Amobarbital	Asam 5-etil-5-isopentilbarbiturat
2	Butalbital	Asam 5-alil-5-isobutilbarbiturat
3	Flunitrazepam	5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
4	Glutetimida	2-etil-2-fenilflutarimida
5	Katina, nama lain (+)-norpseudo-efedrina	(+)- β - α -[β -1-aminoetil]benzilalkohol
6	Pentazosina	(2R*,6R*,11R*)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-6-11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazosin-8-ol
7	Pentobarbital	Asam 5-etil-5-(1-metilbutil)barbiturat
8	Siklobarbital	Asam 5-(1-sikloheksen-1-il)-5-etilbarbiturat

Tabel 7.4: Daftar Psikotropika Golongan IV dan Nama Kimia

No	Nama Obat	Nama Kimia
1	Allobarbital	Asam 5,5-dialilbarbiturat
2	Alprazolam	8-Kloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
3	Amfepramona, nama lain Dietilpropion	2-(Dietilamino)propiofenon
4	Aminoreks	2-Amino-5-fenil-2-oksazolina
5	Barbital	Asam 5,5-dietilbarbiturat
6	Benzfetamina	N-Benzil-N- α -dimetilfenetilamina
7	Bromazepam	7-Bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
8	Brotizolam	2-Bromo-4-(o-klorofenil)-9-metil-6H-tienol[3,2-1]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina
9	Butobarbital	Asam 5-butil-5-etilbarbiturat
10	Delorazepam	7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
11	Diazepam	7-Kloro-1,3-dihidro-1-metil-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
12	Estazolam	8-Kloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
13	Etil Amfetamina, nama lain N-Etilamfetamina	N-Etil- α -metilfenetilamina
14	Etil Loflazepat	Etil 7-kloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-okso-1H-1,4-benzodiazepina-3-karboksilat
15	Etinamat	1-Etinilsikloheksanolkarbamat
16	Etklorvinol	1-Kloro-3-etil-1-penten-4-in-3-ol
17	Fencamfamina	N-Etil-3-fenil-2-norbornanamina
18	Fendimetrazina	(+)-(2S,3S)-3,4-Dimetil-2-fenilmorfolina
19	Fenobarbital	Asam 5-etil-5-fenilbarbiturat
20	Fenproporeks	(\pm)-3-[(α -Metilfeniletil)amino]propionitril
21	Fentermina	α,α -Dimetilfenetilamina
22	Fludiazepam	7-Kloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
23	Flurazepam	7-Kloro-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepina-2-on
24	Halazepam	7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-1,4 benzodiazepina-2-on
25	Haloksazolam	10-Bromo-11b-(o-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooksazolo[3,2d][1,4]benzodiazepina-6-(5H)-on

26	Kamazepam	7-Kloro-1,3-dihidro-3-hidroksi-1-metil-5-fenil-2H-4-benzodiazepina-2-on dimetikarbamat(ester)
27	Ketazolam	11-Kloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oksazino[3,2-d][1,4] benzodiazepina-4,7(6H)-dion
28	Klobazam	7-Kloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepina-2,4(3H,5H)-dion
29	Kloksazolam	10-Kloro-11b-(o-klorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro-oksazolo[3,2d][1,4]benzodiazepina-6-(5H)-on
30	Klonazepam	5-(o-Klorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
31	Klorazepat	Asam 7-kloro-2,3-dihidro-2-okso-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-3-karboksilat
32	Klordiazepoksida	7-Kloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-oksida
33	Klotiazepam	5-(o-Klorofenil)-7-etil-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3e]-1,4-diazepin-2-on
34	Lefetamina, nama lain SPA	(-)-N,N-Dimetil-1,2-difeniletamina
35	Loprazolam	6-(o-Klorofenil)-2,4-dihidro-2-[(4-metil-1-piperazinil)metilen]-8-nitro-1H-imidazol[1,2-a][1,4]benzodiazepina-1-on
36	Lorazepam	7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroksi-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
37	Lormetazepam	7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroksi-1-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
38	Mazindol	5-(p-Klorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazol[2,1-a]isoindol-5-ol
39	Medazepam	7-Kloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina
40	Mefenoreks	N-(3-Kloropropil)- α -metilfenetilamina
41	Meprobramat	2-Metil-2-propil-1,3 propanadioldikarbamat
42	Mesokarb	3-(α -Metilfenetil)-N-(fenilkarbamoil) sidnonimina
43	Metilfenobarbital	Asam 5-etil-1-metil-5-fenilbarbiturat
44	Metiprilon	3,3-Dietil-5-metil-2,4-piperidina-dion
45	Midazolam	8-Kloro-6-(o-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina
46	Nimetazepam	1,3-Dihidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
47	Nitrazepam	1,3-Dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
48	Nordazepam	7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on

49	Oksazepam	7-Kloro-1,3-dihidro-3-hidroksi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
50	Oksazolam	10-Kloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloksazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepina-6(5H)-on
51	Pemolina	2-Amino-5-fenil-2-oksazolin-4-on
52	Pinazepam	7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-(2-propinil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
53	Pipradrol	1,1-Difenil-1-(2-piperidil)metanol
55	Pirovalerona	4'-Metil-2-(1-pirolidinil)valerofenon
55	Prazepam	7-Kloro-1-(siklopropilmetil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
56	Sekbutabarbital	Asam 5-sek-butil-5-etilbarbiturat
57	Temazepam	7-Kloro-1,3-dihidro-3-hidroksi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
58	Tetrazepam	7-Kloro-5-(1-sikloheksen-1-il)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
59	Triazolam	8-Kloro-6-(o-klorofenil)-1-metil-4H-s triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
60	Vinilbital	Asam 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbiturat
61	Zolpidem	N,N,6-Trimetil-2-p-tolilimidazo[1,2-a]piridina-3-asetamida
62	Fenazepam	7-Bromo-5-(2-klorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-on

Dibawah ini adalah penjabaran tentang dua contoh obat Psikotropika yaitu Amfetamin dan Alprazolam (Deglin & Vallerand, 2005)

7.3 Amfetamin

1. Indikasi: pengobatan narkolepsi, penatalaksanaan adjuvan pada gangguan defisit perhatian
2. Kerja obat: menyebabkan pelepasan norepinefrin dari ujung-ujung saraf. Efek farmakologi: stimulasi sistem saraf pusat dan pernapasan, vasokonstriksi, midriasis (dilatasi pupil)
3. Efek terapeutik: meningkatkan aktivitas motorik, kesiagaan mental, dan mengurangi kelelahan pada pasie-pasien narkolepsi, meningkatkan rentang perhatian pada gangguan defisit perhatian.

Farmakokinetik

Absorpsi: Diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral.

Distribusi: Distribusi secara luas dalam jaringan tubuh dengan konsentrasi tinggi di otak dan CSS. Menembus plasenta dan memasuki ASI.

Metabolisme dan Ekskresi: Sebagian dimetabolisme oleh hati. Ekskresi melalui urin tergantung pH. Urin yang bersifat basa akan meningkatkan reabsorpsi dan memperpanjang kerja obat.

Waktu Paruh: 10-30 jam (tergantung pH urin).

Kontraindikasi dan perhatian

Dikontraindikasikan pada:

1. Kehamilan atau laktasi (potensial embriotoksik)
2. Keadaan hipereksitasi termasuk hipertiroidisme
3. Kepribadian psikotik
4. Kecenderungan bunuh diri atau membunuh
5. Ketergantungan kimiawi
6. Glaukoma

Gunakan secara hati hati pada:

1. Penyakit kardiovaskuler
2. Hipertensi
3. Diabetes melitus
4. Pasien lansia atau pasien yang sangat lemah.

Reaksi merugikan dan efek samping

SSP: gelisah, tremor, hiperaktif, insomnia, iritabilitas, pusing dan sakit kepala.

KV: takikardia, palpitasi, hipertensi, hipotensi

Kulit: urtikaria

GI: mual, muantah, anoreksia, mulutkering, kram, diare, konstipasi, rasa logam.

GU: impotensia peningkatan libido

Lain lain: ketergantungan psikologis

Interaksi

1. Obat-Obat:
2. Efek tambahan bila digunakan bersama agens adrenergik lain (simptomimetik) atau tiroid.
3. Penggunaan bersama inhibitor MAO atau perindolol dapat mengakibatkan krisis hipertensi.
4. Alkalinisasi urin (natrium bikarbonat, asetazolamid) akan mengurangi ekskresi dan memperkuat efek obat ini.
5. Asidifikasi urin (amonium klorida asam askorbat dosis tinggi) akan menurunkan efek obat
6. Meningkatkan risiko hipertensi dan bradikardia bila digunakan bersama beta bloker.
7. Meningkatkan risiko aritmia bila digunakan bersama glikosida jantung.
8. Antidepresan trisiklik dapat memperkuat efek amfetamin namun juga meningkatkan risiko aritmia, hipertensi, atau hiperpireksia.
9. Obat-Makanan: Makanan yang membasakan urin (jus cranberry) dapat memperkuat efek amfetamin.

Rute dan dosis

Narkolepsi

1. PO (Dewasa): 5-60 mg/hari dalam 1-3 dosis terbagi
2. PO (anak-anak >12 tahun): 10mg/hari dalam 2 dosis terbagi dapat dikurangi menjadi 10 mg/hari dengan interval satu minggu.
3. Anak-anak (6-12 tahun): 5 mg/hari dalam dua dosis terbagi, dinaikkan 5 mg dengan jarak satu minggu.

Gangguan Defisit Perhatian

1. PO (Anak-anak >6 tahun): 5 mg/hari 1-2 kali sehari, dinaikkan 5 mg dengan jarak satu minggu.
2. PO (Anak-anak 3-6 tahun): 2.5 mg/hari dinaikkan 2,5 mg dengan jarak satu minggu.

3. Sediaan
4. Tablet: 5 mg, 10 mg

Implikasi Keperawatan

Pengkajian

1. Kaji tekanan darah, nadi, dan pernapasan sebelum dan secara periodik selama terapi.
2. Pantau berat badan setiap dua minggu beritahu dokter bila terjadi penurunan yang bermakna. Pantau tinggi badan secara periodik pada anak-anak; beri tahu dokter bila terjadi hambatan pertumbuhan
3. Observasi dan dokumentasikan frekuensi episode narkolepsi.
4. Kaji rentang perhatian, pengendalian implus, dan interaksi dengan orang lain pada anak dengan gangguan defisit perhatian.
5. Dapat menyebabkan perasaan euforia. Berikan waktu istirahat yang sering dan observasi pasien untuk adanya depresi diluar batas setelah efek obat hilang
6. Mempunyai potensial ketergantungan dan penyalahgunaan yang tinggi. Toleransi terhadap obat terjadi dengan cepat, jangan meningkatkan dosis.

Diagnosis Keperawatan Potensial

1. Gangguan proses berpikir (efek samping)
2. Kurang pengetahuan sehubungan dengan program pengobatan (penyuluhan pasien/keluarga)
3. Implementasi
4. Gunakan dosis efektif terendah

Penyuluhan pasien/keluarga

1. Instruksikan pasien untuk meminum obat setidaknya 6 jam sebelum tidur untuk menghindari gangguan tidur. Dosis yang terlupa harus segera diminum 6 jam sebelum tidur. Instruksikan pasien untuk tidak mengubah dosis tanpa berkonsultasi dengan dokter. Penghentian

mendadak pada dosis tinggi dapat menyebabkan keletihan berat dan depresi mental.

2. Informasikan pada pasien bahwa efek mulut kering karena obat dapat diminimalkan dengan mencuci mulut dengan sering menggunakan air mengunyah permen karet atau permen tanpa gula.
3. Anjurkan pasien untuk membatasi asupan kafein.
4. Dapat mengganggu pengambilan keputusan. Anjuran pasien untuk berhati-hati saat mengemudi atau melakukan aktivitas-aktivitas lain yang memerlukan kesiagaan.
5. Beritahu pasien bahwa pemberhentian obat sementara dapat dilakukan untuk mengkaji kemajuan dan mengurangi ketergantungan.
6. Anjurkan pasien untuk memberitahu dokter bila kecemasan, gelisah, insomnia, mengantuk, anoreksia, atau mulut kering menjadi semakin berat

Evaluasi

Efektivitas terapi ditunjukkan dengan

1. Berkurangnya gejala narkoleptik
2. Meningkatnya rentang perhatian.

7.4 Alprazolam

Indikasi

1. Pengobatan ansietas
2. Adjuvan dalam pengobatan depresi
3. Penatalaksanaan serangan panik.

Kerja obat

1. Bekerja di berbagai tingkat SSP untuk menghasilkan efek ansiolitik

2. Menekan SSP kemungkinan dengan mempotensialkan asam gamma aminobutirat(GABA), suatu neurotransmitter imhibisi.Efek Teraprutik:
3. Ansietas berkurang.

Farmakokinetik

Absorpsi: lambat namun diabsorpsi sempurna oleh saluran pencernaan.

Distribusi: didistribusi secara luas, menembus barier darah-otak.

Metabolisme dan ekskresi: Dimetabolisme oleh hati menjadi senyawa aktif yang kemuadian dimetabolisme dengan cepat.Akumulasi minimal.

Waktu paruh: 12-15 jam

Kontra indikasi dan peringatan

Dikontraindikasikan pada:

1. Hipersensitivitas.
2. Sensitivitas-silang dangan benzodiazepin lain.
3. Pasien dengan depresi SSP yang sudah ada sebelumnya.
4. Nyeri hebat tak terkendalikan.
5. Glukoma sudut sempit.
6. Kehamilan dan laktasi.
7. Gunakan secara hati-hati pada:
8. Disfungsi hati (perlu pengurangan dosis)
9. Pasien dengan kecenderungan bunuh diri atau yang sudah ketergantungan obat sebelumnya
10. Lansia atau pasien yang sangat lemah (perlu pengurangan dosis)

Reaksi merugikan dan efek samping

SPP: pusing, mengantuk, letargi, konfusi,depresi mental sakit kepala

Mata dan THT: pandangan kabur.

GI: mual, muntah, diare, kostipasi

Lain-lain: toleransi, ketergantungan psikologis, ketergantungan fisik.

Interaksi

Obat-obat:

1. Alkohol, antidepresan, antihistamin, dan analgesik opioid pemakaian bersama mengakibatkan peningkatan depresi SSP
2. Simetidin kontrasepsi oral, disulfiram, eritromisin, fluoksetin, isoniazid, ketokonazol, metoprolol, propoksifen, propranolol, atau asam valproat dapat menurunkan metabolisme alprazolam, memperkuat aslinya.
3. Dapat mengurangi efektivitas levodopa
4. Rifampin atau barbiturat dapat meningkatkan metabolisme dan mengurangi efektivitasnya
5. Teofilin dapat mengurangi efek sedatifnya.

Rute dan dosis

Ansietas

PO (dewasa): 0,25-05 mg 2-3 kali sehari sesuai kebutuhan (tidak >4 mg\hari; dimulai dengan 0,25 mg 2-3 kali sehari pada pasien lansia yang sangat lemah).

Serangan panik

PO (Dewasa): 0,5 mg tiga kali sehari, dapat ditingkatkan sesuai kebutuhan (tidak >10 mg\hari).

Sediaan

Tablet: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg.

Kerja Obat (sedasi)**Implikasi Keperawatan**

Pengkajian

1. Kaji derajat dan manifestasi ansietas serta status mental sebelum dan secara periodik selama terapi.
2. Kaji pasien untuk adanya ngantuk, berkunang-kunang dan pusing. Gejala tersebut biasanya hilang sejalan dengan berjalannya terapi. Dosis harus dikurangi bila gejala menetap.

3. Terapi dosis tinggi jangka panjang dapat mengakibatkan ketergantungan psikologis dan fisik. Batasi jumlah obat yang ada pada pasien.
4. Pertimbangan Tes Lab: Pantau fungsi hati serta ginjal secara periodik selama terapi jangka panjang. Dapat menyebabkan penurunan hematokrit dan neutropenia.

Diagnosis Keperawatan Potensial

1. Ansietas (indikasi)
2. Risiko tinggi cedera (efek samping).
3. Kurang pengetahuan sehubungan dengan program pengobatan (penyuluhan pasien\keluarga).

Implementasi

1. PO: Dapat diberikan bersama makanan bila terjadi gangguan GI.
2. Tablet boleh digerus dan diminum bersama makanan atau cairan bila pasien mengalami kesulitan menelan.

Penyuluhan Pasien \Keluarga

1. Intruksikan pasien untuk meminum obat sesuai petunjuk; jangan menunda atau menggandakan dosis bila ada yang terlupa. Bila ada dosis yang terlupa dapat diminum dalam 1 jam: dari jadwal sebenarnya atau lewati saja dosis tersebut dan kembali ke jadwal yang teratur. Bila obat kurang efektif setelah beberapa minggu, periksakan ke dokter, jangan menaikkan dosis. Penghentian mendadak alprazolam dapat mengakibatkan berkeringat, muntah, kram otot, tremor, demam kejang.
2. Dapat menyebabkan kantuk atau pusing. Peringatkan pasien untuk tidak mengendarai atau melakukan kegiatan lain yang memerlukan kesiagaan sampai respons terhadap obat ini diketahui.
3. Anjurkan pasien untuk menghindari penggunaan alkohol atau depresan SSPlain bersama obat ini. Instruksikan pasien untuk

berkonsultasi dengan dokter atau apoteker sebelum memakai obat bebas bersama obat ini.

Evaluasi

Efektivitas terapi ditunjukkan dengan:

Berkurangnya ansietas dan meningkatnya kemampuan koping. Pengobatan dengan obat ini tidak boleh lebih dari 4 bulan tanpa evaluasi ulang kebutuhan pasien.

Bab 8

Obat-Obatan Endokrinologi

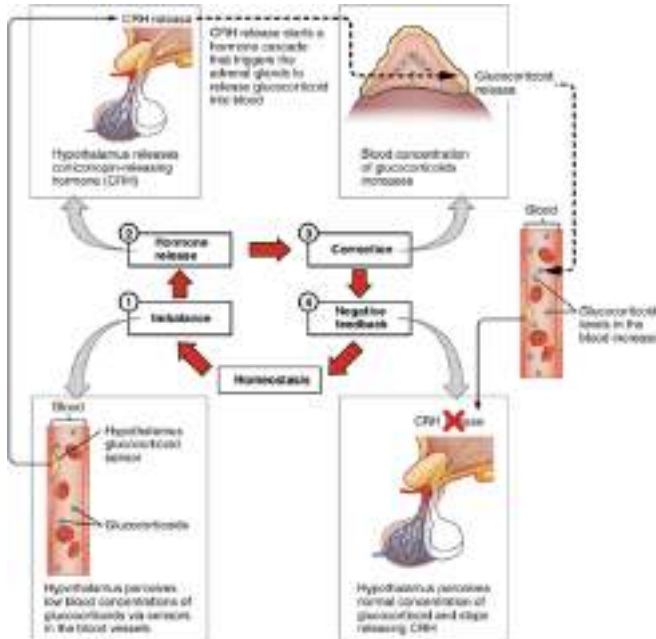
8.1 Sistem Endokrin

Di dalam tubuh manusia terdapat beberapa sistem, dua di antaranya adalah sistem kelenjar dan sistem regulator. Sistem kelenjar terdiri dari sistem eksokrin dan sistem endokrin. Sedangkan sistem regulator terdiri dari sistem endokrin dan sistem saraf. Dari dua hal tersebut, maka dapat diketahui bahwa sistem endokrin masuk ke dalam sistem kelenjar maupun sistem regulator. Peran dan fungsi sistem endokrin di dalam tubuh manusia adalah menjaga atau mempertahankan homeostasis tubuh manusia dengan cara memproduksi dan melepaskan hormon ke dalam tubuh (Campbell & Jialal, 2022).

Sistem Endokrin juga disebut sebagai sistem hormonal karena fungsinya dalam mengatur produksi dan pelepasan hormon. Hormon-hormon yang dilepaskan tersebut merupakan pengatur utama fungsi di dalam tubuh manusia (metabolisme, pertumbuhan, reproduksi), perkembangan, respon terhadap stress, suasana hati, dan banyak proses lainnya (Suharto & Nuseskasatmata, 2020). Selain itu, hormon-hormon tersebut merupakan alat komunikasi, koordinasi dan kontrol antar sel jarak jauh dalam sistem endokrin (Campbell & Jialal, 2022; Hiller-Sturmhöfel & Bartke, 1998). Hormon-hormon yang masuk dalam sistem endokrin dibagi menjadi hormon hipotalamus dan hipofisis, Hormon tiroid, hormon paratiroid, hormon adrenal.

8.2 Regulasi pada Sekresi Hormon

Regulasi sekresi hormon merupakan salah satu upaya tubuh untuk mencegah terjadinya abnormalitas pada kadar hormon yang berpotensi menimbulkan suatu penyakit atau masalah pada tubuh. Umpan balik negatif (Negative feedback) merupakan metode regulasi hormon yang paling umum untuk mengatur sekresi hormon. Umpan balik negatif ditandai dengan terhambatnya sekresi hormon lebih lanjut sebagai respons terhadap kadar hormon tersebut yang memadai. Hal ini memungkinkan kadar hormon dalam darah diatur dalam kisaran yang sempit.



Gambar 8.1: Umpan Balik Negatif Regulasi Hormon Sistem Endokrin (Betts et al., 2013)

Contoh umpan balik negatif adalah pelepasan hormon glukokortikoid dari kelenjar adrenal, sesuai arahan hipotalamus dan kelenjar pituitari. Ketika konsentrasi glukokortikoid dalam darah meningkat, hipotalamus dan kelenjar pituitari mengurangi sinyalnya ke kelenjar adrenal untuk mencegah sekresi glukokortikoid tambahan. Ilustrasi umpan balik negatif pada regulasi hormon dapat dilihat pada gambar 8.1

8.3 Stimulasi Kelenjar Endokrin

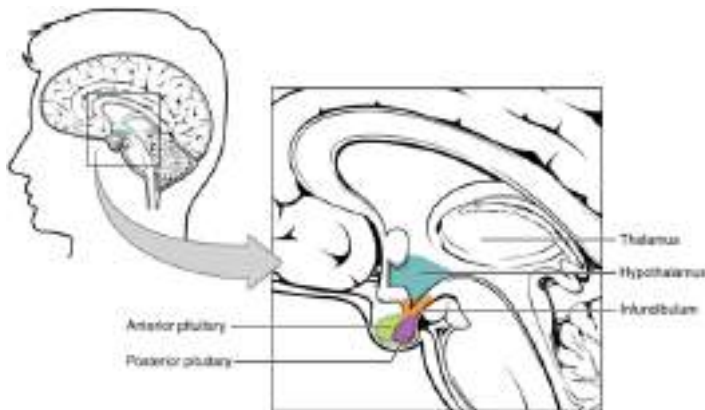
Untuk mensekresikan hormon, kelenjar endokrin dapat dirangsang dengan adanya rangsangan humoral, rangsangan hormon lain, atau dengan rangsangan saraf. Rangsangan humoral adalah perubahan kadar bahan kimia non-hormon dalam darah yang menyebabkan pelepasan atau penghambatan hormon untuk mempertahankan homeostatis. Misalnya, osmoreseptor di hipotalamus mendeteksi perubahan osmolaritas darah (konsentrasi zat terlarut dalam plasma darah). Jika osmolaritas darah terlalu tinggi, artinya darah kurang encer, osmoreseptor memberi sinyal pada hipotalamus untuk melepaskan ADH (hormon antidiuretik). ADH menyebabkan ginjal menyerap kembali lebih banyak air dan mengurangi volume urin yang diproduksi. Reabsorpsi ini menyebabkan penurunan osmolaritas darah dengan mengencerkan darah ke tingkat yang sesuai. Contoh lain dari rangsangan humoral adalah pengaturan glukosa darah. Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan pelepasan insulin dari pankreas, yang meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel dan penyimpanan glukosa di hati sebagai glikogen (Campbell & Jialal, 2022; Hiller-Sturmhöfel & Bartke, 1998).

Kelenjar endokrin juga dapat mengeluarkan hormon sebagai respons terhadap kehadiran hormon lain yang diproduksi oleh kelenjar endokrin yang berbeda. Misalnya, kelenjar tiroid mengeluarkan T₄ ke dalam aliran darah ketika dipicu oleh hormon perangsang tiroid (TSH) yang dilepaskan dari kelenjar hipofisis anterior (Suharto & Nuseskasatmata, 2020). Selain sinyal kimia, hormon juga dapat dilepaskan sebagai respons terhadap rangsangan saraf. Contoh rangsangan saraf adalah aktivasi respon melawan-atau-lari oleh sistem saraf simpatik. Ketika seseorang merasakan bahaya, neuron simpatis memberi sinyal pada kelenjar adrenal untuk mengeluarkan norepinefrin dan epinefrin. Kedua hormon tersebut melebarkan pembuluh darah, meningkatkan detak jantung dan pernapasan, serta menekan sistem pencernaan dan kekebalan tubuh. Respons ini meningkatkan transportasi oksigen tubuh ke otak dan otot, sehingga meningkatkan kemampuan tubuh untuk melawan atau melarikan diri (Campbell & Jialal, 2022).

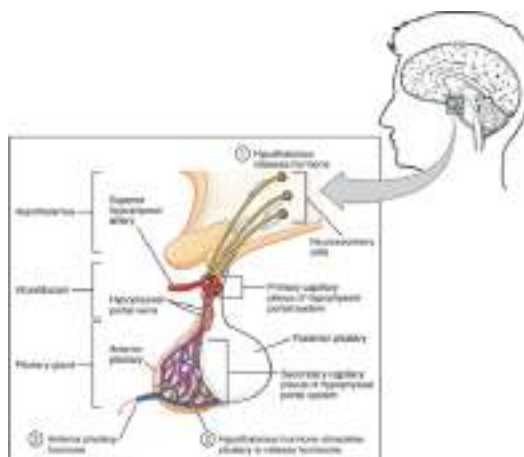
8.4 Obat-obat dalam sistem endokrin

8.4.1 Obat-obat Hormon Hipotalamus dan Hipofisis (Pituitari)

Hipotalamus dan kelenjar hipofisis juga sering disebut "Pusat Komando" dari sistem endokrin. Kompleks hipotalamus-hipofisis (pituitari) ini dapat mengeluarkan beberapa hormon yang secara langsung menghasilkan respons pada jaringan target, serta hormon yang mengatur sintesis dan sekresi hormon kelenjar lain. Selain itu, kompleks hipotalamus-hipofisis mengoordinasikan pesan-pesan sistem endokrin dan saraf. Dalam banyak kasus, stimulus yang diterima oleh sistem saraf harus melewati kompleks hipotalamus-hipofisis untuk diterjemahkan menjadi hormon yang dapat memulai respons. Hipotalamus terhubung ke kelenjar hipofisis melalui infundibulum berbentuk tangkai. Kelenjar pituitari terdiri dari lobus anterior dan posterior, dengan masing-masing lobus mengeluarkan hormon berbeda sebagai respons terhadap sinyal dari hipotalamus (Betts et al., 2013).



Gambar 8.2: Kompleks Hipotalamus-Hipofisis (Pituitari) (Betts et al., 2013)



Gambar 8.3: Hormon pelepas dari Hipotalamus pada regulasi sekresi hormon dari hipofisis anterior (Betts et al., 2013)

Kelenjar hipofisis posterior tidak menghasilkan hormon, tetapi menyimpan dan mengeluarkan dua hormon yang diproduksi oleh hipotalamus: oksitosin dan hormon antidiuretik (ADH). Berbeda dengan hipofisis posterior, hipofisis anterior dapat memproduksi atau mensekresikan hormon. Namun, sekresi hormon dari hipofisis anterior diatur oleh hormon yang disekresi oleh hipotalamus yang disebut hormon pelepas (releasing hormone). Pelepasan hormon pelepas tersebut kemudian merangsang sekresi hormon dari hipofisis anterior (lihat Gambar 8.3). Hipofisis anterior menghasilkan tujuh hormon, yaitu growth hormone (GH), thyroid-stimulating hormone (TSH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), beta endorphin, dan prolaktin. Pada sistem Endokrin kompleks hipotalamus-pituitari, hormon yang disekresi oleh pituitari anterior tersebut (kecuali Prolaktin) dapat merangsang produksi hormon dari kelenjar endokrin yang ada di perifer, hati dan jaringan lainnya

Obat-obatan yang digunakan pada kompleks hipotalamus-hipofisis peran farmakologi sebagai terapi pengganti (sulih) pada kondisi defisiensi hormon, terapi antagonis pada penyakit yang disebabkan oleh kelebihan kadar hormon akibat oversecretion hormon hipofisis dan sebagai alat yang digunakan pada penegakan diagnosa yang digunakan untuk mengidentifikasi beberapa kelainan pada sistem endokrin.

Berikut ini adalah obat atau terapi pada kompleks hipotalamus dan hipofisis (Brinkman et al., 2023):

1. Hormon Pertumbuhan (Somatropin)

Somatropin merupakan terapi sulih hormon yang diberikan untuk mengatasi defisiensi hormon pertumbuhan (GH). Somatropin bekerja melalui reseptor GH untuk meningkatkan produksi IGF-1. Efek yang diharapkan adalah pemulihan pertumbuhan secara normal pada orang dengan defisiensi GH dan peningkatan tinggi badan dewasa akhir pada anak dengan tubuh pendek yang bukan disebabkan oleh defisiensi GH (Deal et al., 2022)

2. Agonis IGF-1 (Mekasermin)

Mekasermin merupakan terapi sulih hormon digunakan untuk pasien dengan kasus defisiensi IGF-1 (insulin like growth factor) yang tidak responsif terhadap GH eksogen akibat adanya mutasi pada reseptor GH. Efek samping yang sering timbul adalah hipoglikemia, hipertensi dan peningkatan enzim di hati.(Plamper et al., 2018)

3. Analog Somatostatin (Okteotid dan Lanreotid)

Okteotid dan Lanreotid merupakan agonis reseptor somatostatin yang dapat menghambat pembentukan growth hormone. Selain itu, obat tersebut pada derajat yang lebih rendah dapat menghambat pelepasan TSH, glukagon, insulin dan gastrin (Debnath & Cheriya, 2023; Wuster et al., 2010).

4. Antagonis Reseptor GH

Obat golongan ini dapat menghambat reseptor GH yang dapat menurunkan efek dari kelebihan produksi GH. Obat golongan ini biasanya digunakan pada pasien akromegali. Contoh obat antagonis reseptor GH adalah Pegvisoman (Giustina et al., 2017).

5. Gonadotropin: Analog FSH.

Contoh obat analog FSH antara lain Folitropin alfa, folitropin beta, urofolitropin dan menotropin. Obat-obat tersebut memiliki mekanisme kerja yaitu mengaktifkan reseptor FSH (Pearl et al., 2010).

6. Analog GnRH (Leuprolid)
Merupakan obat agonis reseptor GnRH. Efek yang ditimbulkan dari obat tersebut adalah peningkatan sekresi FSH dan LH pada pemberian intermiten (Chwalisz, 2022; Swayzer & Gerriets, 2023).
7. Antagonis reseptor GnRH (Ganireliks)
Obat ini memiliki akan mengurangi produksi LH dan FSH endogen akibat dari penghambatan reseptor GnRH. Obat ini dapat digunakan untuk mencegah lonjakan LH prematur selama hiperstimulasi ovarium (Mannaerts, 2023).
8. Agonis Dopamin (Bromokriptin)
Bromokriptin dapat menekan sekresi prolaktin oleh hipofisis dengan cara mengaktifkan reseptor dopamin D2. Obat ini dapat digunakan untuk mengobati hiperprolaktinemia, akromegali dan parkinson (Ozery & Wadhwa, 2022; Shivaprasad & Kalra, 2011).
9. Oksitosin
Obat ini memiliki mekanisme kerja yaitu mengaktifkan reseptor oksitosin. efek yang akan ditimbulkan adalah meningkatkan kontraksi pada uterus. Obat ini dapat digunakan untuk induksi dan penguatan persalinan (Shyken & Petrie, 1995).
10. Antagonis reseptor oksitosin (Otosiban)
Otosiban memiliki mekanisme yang berkebalikan dengan oksitosin. Otosiban akan mengurangi kontraksi uterus dengan cara menghambat reseptor oksitosin. Obat ini biasanya digunakan sebagai tokolisis pada persalinan prematur (Dewan & Shinde, 2023; Fullerton et al., 2011).
11. Agonis reseptor vasopresin (Desmopresin)
Obat ini merupakan agonis reseptor vasopresin V2 yang relatif selektif. Efek yang ditimbulkan pada pemberian obat ini adalah penurunan ekskresi air. Sehingga obat ini dapat digunakan untuk pasien dengan diagnosa diabetes insipidus, enuresis nokturnal primer pada anak (McCarty & Patel, 2023).

12. Antagonis reseptor vasopresin (konivapten)

obat ini merupakan antagonis obat V1a dan V2 yang memiliki aktivitas yaitu mengurangi ekskresi air oleh ginjal dalam kondisi yang berkaitan dengan peningkatan vasopresin (Li-Ng & Verbalis, 2009).

8.4.2 Obat-obat Hormon Tiroid

Aktivitas kelenjar tiroid diatur oleh hormon perangsang tiroid (TSH). TSH dilepaskan dari hipofisis anterior sebagai respons terhadap hormon pelepas tirotropin (TRH) dari hipotalamus dan memicu sekresi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid. Hormon-hormon tiroid yang di sekresi adalah Triiodotironin (T3) dan Tetraiodotironin (T4) yang berperan dalam penormalan pertumbuhan, perkembangan, suhu tubuh dan tingkat energi. Selain kedua hormon tersebut, terdapat kalsitonin yang merupakan jenis kedua dari hormon tiroid (Carvalho & Dupuy, 2017; Shahid et al., 2023).

Efek fisiologis dari hormon tiroid antara lain:

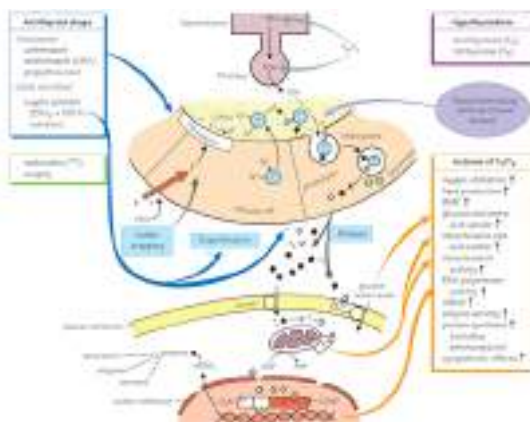
1. Meningkatkan laju metabolisme basal
2. Meningkatkan lipolisis atau sintesis lemak (tergantung pada status metabolisme individu)
3. Menstimulasi metabolisme karbohidrat
4. Anabolisme protein
5. Stimulasi pertumbuhan tulang (pada anak)
6. Pematangan otak janin dan suasana hati (mood) pada dewasa. Kondisi hipotiroidisme akan menyebabkan masalah gangguan daya ingat, bicara lambat dan kantuk.
7. Hormon tiroid memengaruhi kesuburan, ovulasi, dan menstruasi.

Hipertiroidisme

Merupakan salah satu gangguan pada kelenjar tiroid akibat dari produksi berlebih dari T3 dan T4 bersamaan dengan penurunan kompensasi TSH. Hipermetabolisme umum akibat hipertiroidisme menyebabkan peningkatan Na^+/K^+ -ATPase untuk mendorong termogenesis. Terjadi peningkatan sekresi katekolamin, dan reseptor beta-adrenergik juga diregulasi di berbagai jaringan. Akibat keadaan hiperadrenergik, resistensi pembuluh darah perifer menurun.

Di jantung, hipertiroidisme menyebabkan penurunan jumlah fosfolamban, protein yang biasanya menurunkan afinitas kalsium-ATPase terhadap kalsium di retikulum sarkoplasma. Akibat penurunan fosfolamban, terjadi peningkatan pergerakan Ca^{+2} antara retikulum sarkoplasma dan sitosol, yang menyebabkan peningkatan kontraktilitas. Peningkatan reseptor beta di jantung juga menyebabkan peningkatan curah jantung.

Kondisi klinis yang berhubungan dengan kondisi hipertiroidisme antara lain grave disease (Smith & Hegedüs, 2016), Iodine excess (A. M. Leung & Braverman, 2014), struma ovarii (Ang et al., 2017), thyrotropic pituitari adenoma (Vora & Karunakaran, 2017), job-basedow phenomenon (A. Leung et al., 2010), drug induce hyperthyroidism (Bogazzi et al., 2017), Thyrotoxicosis dan thyroid storm (Nayak & Burman, 2006), Toxic multinodular goiter (Siegel & Lee, 1998), thyroid adenoma (Linder & Voigt, 1971).



Gambar 8.4: Obat-obat yang bekerja pada hormon tiroid (Neal, 2012)

Obat yang dapat digunakan untuk mengatasi hipertiroid dibagi menjadi dua, yaitu obat antitiroid yang bekerja pada kelenjar tiroid dan antitiroid yang bekerja pada jaringan perifer (Cooper, 2005; Neal, 2012), obat-obat tersebut antara lain sebagai berikut:

1. Tionamida

Tionamida mempunyai gugus tiokarbamid ($\text{S}=\text{C}-\text{N}$) yang memiliki peran penting pada aktivitas kerjanya. Mekanisme kerja obat golongan tionamida adalah mencegah sintesis hormon tiroid dengan

cara menghambat secara kompetitif reaksi yang dikatalisis peroksidase yang diperlukan dalam organifikasi iodine atau yodium. Selain itu, tionamida juga memiliki mekanisme kerja memblokir penggabungan iodotyrosine, terutama dalam pembentukan diiodothyronine. Obat Antitiroid tionamida antara lain metimazol dan propiltiourasil (PTU) (Amisha & Rehman, 2023; Awosika et al., 2023; Tonacchera et al., 2020).

2. Iodida

Larutan lugol dan kalium iodida digunakan untuk persiapan tiroidektomi bedah. Mekanisme kerja iodida adalah menghambat organifikasi dan pelepasan hormon (melalui penghambatan proteolisis tiroglobulin). Selain itu, iodida dapat menurunkan ukuran dan vaskularisasi kelenjar, efek ini sangat berguna dalam persiapan dilakukannya tiroidektomi bedah (A. Leung et al., 2010; Randle et al., 2018, 2018; U.P et al., 2014)

3. Penghambat Beta (β -blocker)

Penghambat beta digunakan untuk pasien hipertiroidisme, khususnya pada kasus thyroid storm. Selain itu penghambat beta juga digunakan sebagai terapi adjuvan untuk mengatasi takikardi, hipertensi dan atrial fibrilasi. Mekanisme kerja penghambat beta adalah dengan menghambat adrenoreseptor beta, efek tersebut akan menghambat T4 menjadi T3. Obat yang bisa digunakan pada golongan ini adalah propranolol (Abubakar et al., 2017; McDevitt & Nelson, 1978).

4. Iodium Radioaktif (RAI/Radioiodine)

RAI diindikasikan pada pasien hipertiroid yang disebabkan karena adanya kerusakan parenkim tiroid karena paparan radiasi. Sebelum mendapatkan terapi RAI, pasien harus mengkonsumsi obat antitiroid sampai pasien dalam keadaan eutiroid atau mendapatkan obat penghambat beta sebelum RAI digunakan. RAI dikontraindikasikan pada wanita hamil dan menyusui (Mathew et al., 2023).

5. Lithium

Merupakan salah satu obat off label yang biasa digunakan pada kasus thyroid storm. Mekanisme kerja obat litium adalah menghambat

pelepasan pada hormon tiroid (Nayak & Burman, 2006; Shahid et al., 2023).

Hipotiroidisme

Kelelahan dan letargi merupakan gejala yang sering muncul pada pasien hipotiroid. Selain itu, terjadi depresi laju metabolisme basal, penurunan nafsu makan dan curah jantung. Kondisi yang berhubungan dengan hipotiroidisme adalah defisiensi iodine (Zimmermann et al., 2008), kretinisme (Wassner, 2018), wolff-Chikoff effect (Clemens & Neumann, 1989), subacute thyroiditis (Singer, 1991), postpartum thyroiditis (Nguyen & Mestman, 2019), riedel thyroiditis (Gosi et al., 2023), hashimoto thyroiditis (Caturegli et al., 2014), dan obat yang menginduksi hipotiroidisme (Rizzo et al., 2017).

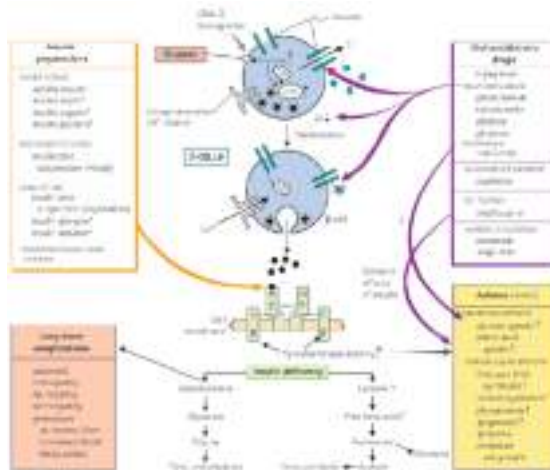
Kekurangan hormon tiroid pada awal kehidupan dapat mengakibatkan keterbelakangan mental yang tidak dapat disembuhkan dan kretinisme (dwarfisme). Upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah kejadian tersebut adalah dilakukannya skrining pada seluruh bayi yang baru lahir dan segera diberikan replacement therapy pada bayi tersebut. Replacement therapy atau preparat tiroid yang dapat diberikan adalah levotiroksin (T4) dan liotironin (T3). levotiroksin (T4) dan liotironin (T3) memiliki mekanisme kerja yaitu dapat mengaktifkan reseptor di nukleus yang menyebabkan ekspresi gen disertai pembentukan RNA dan Protein (Egthedari & Correa, 2022; Neal, 2012).

8.4.3 Obat-obat Hormon Pankreas

Kelenjar pankreas pada pasien dewasa terdiri lebih dari satu juta pulau (islet) langerhans. Dalam pulau-pulau ini terdapat sel-sel yang berfungsi dalam sekresi hormon. Sel sel tersebut antara lain sel alfa (A) langerhans dengan produk sekretorik adalah glukagon dan proglukagon, sel beta (B) langerhans dengan produk sekretoriknya adalah proinsulin, insulin, amilin dan peptida C. Sel delta (D) langerhans memproduksi somatostatin yang merupakan inhibitor universal pada sel sekretorik. Sel G yang akan memproduksi gastrin dan sel F dengan produk sekretorik polipeptida pankreas (Hiller-Sturmhöfel & Bartke, 1998).

Diabetes melitus merupakan keadaan di mana terjadinya peningkatan kadar gula di dalam darah. Keadaan tersebut terjadi karena tidak ada atau kurangnya sekresi insulin pankreas dengan atau tanpa gangguan efek insulin, dan

sensitivitas reseptor insulin yang menurun. Keadaan diabetes melitus tersebut dapat diklasifikasikan menjadi 4 kategori, yaitu: DM-Tipe 1 (diabetes dependen insulin), DM-Tipe 2 (Diabetes Non dependen Insulin), DM-Tipe 3 dan DM-Tipe 4 (Diabetes gestational).



Gambar 8.5: Obat-obat yang bekerja pada Diabetes Melitus (Neal, 2012)

Berikut ini merupakan obat-obat yang bekerja pada diabetes melitus:

1. Insulin

Insulin biasanya digunakan sebagai pilihan utama pada penyakit DM tipe 1, walaupun demikian, insulin juga dapat digunakan untuk terapi diabetes tipe 2. Mekanisme kerja insulin adalah mengaktifkan reseptor insulin. Pengaktifan reseptor insulin ini akan mengurangi kadar gula dalam darah, mendorong transpor dan oksidasi glukosa, sintesis glikogen, lemak dan protein dan regulasi ekspresi gen (Plamper et al., 2018).

2. Sulfonilurea

Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah glipizid, gliburid, glimepirid. Mekanisme obat ini adalah meningkatkan pelepasan hormon insulin dari sel beta langerhans (Basit et al., 2012; Correa et al., 2023; Hardin & Jacobs, 2023; Shuman, 1983; Sola et al., 2015; Trerattanavong & Tadi, 2023).

3. Glitinid

Mekanisme kerja obat golongan ini sama dengan golongan sulfonilurea yaitu meningkatkan sekresi atau produksi dari hormon insulin. Contoh obat golongan glitinid adalah repaglinid (Kawamori et al., 2016).

4. Biguanid

Metformin merupakan salah satu contoh obat golongan biguanid. Obat ini dapat menurunkan produksi glukosa endogen dengan cara mengurangi glukoneogenesis di hati dan ginjal (Corcoran & Jacobs, 2023; Nasri & Rafieian-Kopaei, 2014).

5. Inhibitor alfa-Glukosidase

Obat golongan ini memiliki mekanisme kerja yaitu menghambat reseptor alfa glukosidase di usus. Di mana efek dari penghambatan ini adalah mengurangi perubahan tepung dan disakarida menjadi monosakarida. Akarbosa adalah contoh obat yang masuk dalam golongan ini (Altay, 2022).

6. Tiazolidinedion

Obat golongan tiazolidinedion bekerja mengatur ekspresi gen dengan cara mengikat PPAR- γ dan PPAR- α . Penghambatan ini akan mengurangi resistensi pada hormon insulin. Contoh obat adalah pioglitazon (Desouza & Shivaswamy, 2010).

7. Agonis reseptor Polipeptide Like Glukagon-1 (GLP-1)

Merupakan analog GLP-1 yang memiliki mekanisme kerja yaitu mengikat reseptor GLP-1. Pengikatan reseptor ini akan mengurangi penyimpanan glukosa pasca makan, meningkatkan sekresi insulin, menurunkan sekresi glukagon, mengurangi nafsu makan. Contoh obat adalah eksenatid (Chakraborti, 2010).

8. Inhibitor Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4)

Inhibitor DPP-4 akan menghambat penguraian GLP-1 dan akan meningkatkan kadar GLP-1 dalam darah. Sehingga efek yang ditimbulkan dari obat ini sama dengan obat golongan agonis GLP-1 yaitu mengurangi penyimpanan glukosa pasca makan, meningkatkan sekresi insulin, menurunkan sekresi glukagon, mengurangi nafsu

makan. Contoh obat adalah sitagliptin (Gallwitz, 2007; Kawamori et al., 2016; Mohan Dallumal et al., 2015).

Bab 9

Obat-obat Onkologi

9.1 Pendahuluan dan Sejarah Obat-obatan Onkologi

9.1.1 Pendahuluan

Kanker merupakan penyebab kematian nomor dua secara global, dengan perkiraan 9,6 juta kematian, atau 1 dari 6 kematian, pada tahun 2018. Kanker paru-paru, prostat, kolorektal, lambung, dan hati adalah jenis kanker yang paling umum terjadi pada pria, sedangkan kanker payudara, Kanker kolorektal, paru-paru, serviks, dan tiroid adalah kanker yang paling umum terjadi pada wanita. Kanker adalah sekelompok besar penyakit yang dapat bermula di hampir semua organ atau jaringan tubuh ketika sel-sel abnormal tumbuh tak terkendali, melampaui batas biasanya untuk menyerang bagian tubuh yang bersebelahan dan/atau menyebar ke organ lain. Proses terakhir ini disebut metastasis dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Neoplasma dan tumor ganas adalah nama umum lainnya untuk kanker (WHO, 2023).

Onkologi adalah istilah yang luas. Hal ini mencakup pembedahan, iradiasi, kemoterapi dan hormonoterapi, perawatan paliatif dan suportif, pencegahan dan skrining kanker, studi dasar biologi kanker, dan lain-lain. Tidak diragukan

lagi, kunci keberhasilan pengobatan pasien kanker adalah pendekatan multimodalitas (Wysocki, Komorowski and Aapro, 2005). Obat onkologi adalah terapi yang digunakan untuk mengobati kanker, sekelompok penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan dan pembelahan sel abnormal yang tidak terkendali. Obat onkologi mencakup berbagai jenis obat, seperti agen kemoterapi, terapi bertarget, imunoterapi, dan terapi hormon. Ada juga berbagai jenis obat yang tersedia untuk membantu mengatasi efek samping obat onkologi.

9.1.2 Sejarah Obat Onkologi-kemoterapi

Istilah “kemoterapi” diciptakan oleh ahli kimia yang berasal dari Jerman, Paul Ehrlich yang melakukan penelitian penggunaan obat-obatan untuk mengobati penyakit menular. Dokumen sejarah menunjukkan penggunaan arsenik dimulai pada tahun 1900an. Operasi radioterapi adalah pilihan utama penatalaksanaan kanker pada tahun 1960an. Ketika mikrometastasis dan kekambuhan kanker setelah operasi dan terapi radiasi sudah terbukti, kombinasi kemoterapi mulai menjadi terapi yang signifikan (DeVita and Chu, 2008).

Keberhasilan agen kemoterapi nitrogen mustard dalam pengobatan limfoma mempunyai efek awal yang cukup besar terhadap perkembangan kemoterapi kanker, termasuk turunan oral seperti klorambusil dan siklofosamid. Penemuan aktinomisin D memelopori pencarian lebih banyak antibiotik antitumor, termasuk antrasiklin, mitomisin, dan bleomisin. Farber dkk., pada tahun 1947, menunjukkan keberhasilan dalam pengobatan leukemia pada masa kanak-kanak dengan menggunakan antimetabolit dengan aktivitas antifolat, yang disebut aminopterin, yang kemudian dikenal sebagai metotreksat. Keberhasilan treatment leukemia dengan metotreksat menyebabkan obat-obatan seperti tiopurin (misalnya, 6-mercaptopurine), 5-fluorouracil menjadi yang terdepan dalam pengobatan kanker (DeVita and Chu, 2008; Amjad, Chidharla and Kasi, 2024).

Nowell dkk. mempelajari hubungan translokasi kromosom 9 dan 22 ke beberapa jenis leukemia, yang kemudian mengarah pada pengembangan pengobatan bertarget molekuler pertama beberapa tahun kemudian (imatinib). Charles Huggins memenangkan Hadiah Nobel pada tahun 1966 untuk penyelidikan terapi hormon pada kanker prostat. Hal tersebut menjadi batu loncatan menuju era baru terapi hormon, dengan diperkenalkannya obat-

obatan seperti tamoxifen dan anastrozole (Nowell and Hungerford, 1960; Huggins and Hodges, 1972).

Dengan meningkatnya pemahaman tentang biologi kanker, kini terdapat beberapa pilhan terapi dari golongan antibodi monoklonal yang tersedia. Rituximab dan trastuzumab disetujui pada akhir tahun 1990an untuk mengobati limfoma dan kanker payudara. Terapi bertarget molekuler adalah pendekatan baru dalam pengobatan kanker. Beberapa agen telah mendapat persetujuan dari U.S. Food and Drug Administration (FDA) dalam dekade terakhir. Para peneliti sedang merancang terapi bertarget molekuler pada jalur ini, secara selektif menghambat pertumbuhan, misalnya menargetkan sinyal sel atau angiogenesis, menghalangi degradasi protein, dll. Inhibitor pos pemeriksaan kekebalan PD1, PDL1, CTLA 4, yang menyebabkan aktivasi kekebalan melawan sel kanker, banyak digunakan pada berbagai jenis kanker (Amjad, Chidharla and Kasi, 2024).

9.2 Agen Kemoterapi

Tujuan kemoterapi adalah untuk menghambat proliferasi sel dan penggandaan tumor, sehingga menghindari invasi dan metastasis. Namun hal ini mengakibatkan efek toksik dari kemoterapi karena efeknya pada sel normal juga. Penghambatan pertumbuhan tumor dapat terjadi pada beberapa tingkatan di dalam sel.

Agen kemoterapi konvensional memiliki mekanisme kerja utama memengaruhi sintesis makromolekul dan fungsi sel neoplastik/sel kanker dengan mengganggu sintesis DNA, RNA, atau protein atau memengaruhi fungsi molekul yang telah terbentuk sebelumnya. Ketika gangguan pada sintesis atau fungsi makromolekul terjadi, hal ini menyebabkan kematian sel akibat efek langsung agen kemoterapi atau dengan memicu apoptosis. Dengan pengobatan kemoterapi ini, kematian sel dapat tertunda karena sebagian sel mati akibat pengobatan yang diberikan. Jadi, pemberian obat kemoterapi mungkin perlu diulang untuk mencapai respons yang optimal. Toksisitas obat sitotoksik paling signifikan selama fase S, karena merupakan fase sintesis DNA dari siklus sel. Golongan obat kemoterapi seperti golongan Alkaloid Vinca dan Taxanes bertindak dalam fase M dan menghalangi pembentukan gelendong mitosis (Amjad, Chidharla and Kasi, 2024).

Kemoterapi kombinasi adalah pilihan umum untuk menghasilkan respons sel kanker yang optimum, mencegah resistensi dengan meningkatkan sitotoksitas pada sel yang sedang berada pada fase istirahat dan membelah. Mekanisme seluler yang menginduksi atau menekan proliferasi dan diferensiasi sel sangatlah rumit, melibatkan beberapa gen, reseptor, dan transduksi sinyal. Penelitian dalam bidang biologi sel kanker telah menghasilkan banyak informasi yang signifikan mengenai mekanisme apoptosis, angiogenesis, metastasis, transduksi sinyal sel, diferensiasi, dan modulasi faktor pertumbuhan. Para peneliti sedang merancang terapi bertarget molekuler pada jalur ini, secara selektif menghambat pertumbuhan sel kanker, menargetkan sinyal sel atau angiogenesis dan lain-lain (Adjei and Hidalgo, 2005; Amjad, Chidharla and Kasi, 2024).

Kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan neoadjuvan, adjuvan, gabungan, dan terapi metastasis. Terapi neoadjuvan adalah pengobatan yang diberikan sebelum pengobatan primer. Terapi adjuvan adalah pengobatan yang diberikan sebagai tambahan terhadap terapi awal, yang dapat menekan atau menghilangkan pertumbuhan sel kanker yang tersembunyi. Terapi adjuvan kini menjadi standar untuk kanker payudara, paru-paru, kolorektal, dan ovarium. Modalitas gabungan seperti kemoterapi dan radiasi digunakan untuk mengecilkan tumor sebelum operasi atau tujuan kuratif pada kanker seperti kepala dan leher, paru-paru, dan anal. Terapi multitarget atau terapi kombinasi lebih unggul dibandingkan terapi agen tunggal pada sebagian besar pengobatan kanker. Selain itu, kombinasi agen kemoterapi dengan mekanisme kerja berbeda dan toksisitas yang tidak tumpang tindih dapat dipilih untuk mengurangi resistensi dan toksisitas. Regimen kuratif seperti bleomycin/vinblastine/cisplatin untuk kanker testis adalah contoh kemoterapi kombinasi.

Agen kemoterapi dapat diberikan secara per oral (PO), intravena (IV), subkutan (SC), intramuskular (IM), intratekal (IT). Sebagian besar agen kemoterapi adalah IV karena tingkat absorpsi 100%. Beberapa senyawa seperti paclitaxel sulit larut, sehingga perlu dicampur dengan pelarut seperti cremophor untuk penyerapan yang lebih baik. Terdapat faktor-faktor yang memengaruhi absorpsi, seperti pembedahan dan motilitas lambung, terutama pada pasien kanker yang menggunakan opioid.

Sebagian besar agen kemoterapi dimetabolisme dan diekskresikan melalui hati atau ginjal. Beberapa obat kemoterapi bersifat toksik bagi hati atau ginjal. Dalam kasus seperti itu, kadar toksin dapat menumpuk sehingga menyebabkan

disfungsi organ. Oleh karena itu, penting untuk mempertimbangkan penyesuaian dosis pada pasien gagal organ ini. Misalnya, dosis capecitabine perlu disesuaikan untuk pasien penyakit ginjal.

Agen kemoterapi umumnya diberikan dengan menggunakan dosis luas permukaan tubuh (BSA). Interaksi obat-obat diharapkan terjadi. Enzim sitokrom P450 (CYP) terlibat dalam metabolisme berbagai obat kemoterapi. Obat-obatan seperti docetaxel, etoposide, imatinib, sunitinib, sorafenib, alkaloid vinca dimetabolisme oleh CYP3A4/5. Sangat penting untuk mewaspadaai beberapa obat dengan sifat penginduksi kuat seperti fenobarbital dan fenitoin serta penghambat enzim CYP seperti jus jeruk bali, ketokonazol karena obat ini dapat mengubah kadar obat dari agen kemoterapi dan dapat menurunkan efikasi atau meningkatkan toksisitas (Amjad, Chidharla and Kasi, 2024).

9.2.1 Klasifikasi Agen Kemoterapi Berdasarkan Mekanisme Aksi

1. Agen Alkilasi

Contoh zat alkilasi adalah sebagai berikut:

- a. Nitrogen mustard-bendamustine, siklofosfamid, ifosfamid
- b. Nitrosourea – carmustine, lomustine
- c. Analog platinum – karboplatin, cisplatin, oxaliplatin
- d. Triazen-Dacarbazine, procarbazine, temozolamida
- e. Alkil sulfonat-Busulfan
- f. Ethyleneimine-Thiotepa

Mekanisme kerja: Obat ini menghasilkan gugus alkil yang tidak stabil, R-CH₂⁺, bereaksi dengan pusat nukleofilik pada protein dan asam nukleat. Menghambat replikasi dan transkripsi DNA. Toksisitas: Toksisitas yang membatasi dosis: mielosupresi (titik nadir neutropenia: 6 hingga 10 hari dengan pemulihan dalam 14 hingga 21 hari). Mucositis, mual dan muntah, neurotoksisitas, alopecia. Toksisitas jangka panjang: fibrosis paru, infertilitas, keganasan sekunder.

2. Antimetabolit

Mekanisme kerja golongan antimetabolit adalah menghambat replikasi DNA

Contoh antimetabolit adalah sebagai berikut:

a. Analog sitidin

Contoh analog sitidin adalah azacitidine, decitabine, cytarabine, gemcitabine.

Mekanisme aksi: Langsung dimasukkan ke dalam DNA dan menghambat DNA methyltransferase (azacitidine, decitabine) atau DNA polimerase (cytarabine, gemcitabine)

Indikasi: Azacitidine dan decitabine untuk AML, cytarabine untuk MDS, AML, dan gemcitabine untuk payudara, NSCLC, ovarium, pankreas, kandung kemih, sarkoma, HL, NHL.

Toksistas: Myelosupresi secara umum. Cytarabine dosis tinggi menyebabkan neurotoksistas, konjungtivitis. Gemcitabine menyebabkan peningkatan enzim hati, pneumonitis interstisial.

b. Antagonis folat

Contoh obat yang termasuk antagonis folat adalah metotreksat, pemetrexed.

Mekanisme aksi: mengurangi folat, yang penting dalam sintesis nukleotida purin dan timidilat

Indikasi: Methotrexate untuk ALL, NHL, CNS, sarcoma, dan pemetrexed untuk mesothelioma pleura maligna, NSCLC (non-squamous)

Toksistas: Myelosupresi, mucositis, hepatotoksistas, nefrotoksistas, reaksi kulit

Pencegahan toksistas: Hidrasi dan alkalisasi urin, pemberian leucovorin

c. Analog purin

Contoh obat yang termasuk analog purin yaitu cladribine, clofarabine, nelarabine.

Mekanisme aksi obat: analog struktural guanin dan bertindak sebagai metabolit palsu

Indikasi: Cladribine untuk leukemia, AML, CLL, NHL. Klofarabin untuk AML. Fludarabine untuk terapi CLL, AML, NHL, BMT. Nelarabine untuk T-ALL, limfoma.

Toksistas: Mielosupresi, immunosupresi (menekan sel CD4+) membuat pasien berisiko terkena infeksi oportunistik

d. Analog pirimidin

Obat yang termasuk golongan analog pirimidin adalah fluorouracil (5-FU), capecitabine (prodrug 5-FU).

MOA: Metabolit aktif (F-dUMP) membentuk kompleks kovalen yang stabil dengan timidin sintetase dengan adanya defisiensi folat, sehingga mengganggu sintesis dan perbaikan DNA.

Indikasi: 5-FU untuk kanker kolorektal, kanker pankreas, kanker lambung. Capecitabine untuk kanker kolorektal, kanker payudara.

Toksistas: Dose limiting hand and foot syndrome, mucositis, diare. Dose limiting myelosupresi. Tingkat toksistas 5FU dapat terjadi pada pasien dengan defisiensi Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) atau overdosis obat. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi jantung, kolitis, neutropenia, dan ensefalopati. Pemberian senyawa uridine triacetate telah disetujui untuk toksistas pasien ini (Amjad, Chidharla and Kasi, 2024; Chidharla, Parsi and Kasi, 2024)

3. Agen Antimikrotubular

Contoh agen antimikrotubular adalah sebagai berikut:

a. Penghambat topoisomerase II

Antrasiklin seperti doxorubicin, daunorubicin, idarubicin

Mekanisme kerja obat: mitoxantrone menghambat sintesis RNA dan DNA. Selain itu, menghambat topoisomerase II sehingga menyebabkan terhambatnya perbaikan DNA sehingga mengakibatkan blokade sintesis DNA dan RNA.

Indikasi: Daunorubicin untuk ALL, AML, APL. Doxorubicin digunakan untuk ALL, AML, tumor Wilms, neuroblastoma,

sarkoma, payudara, ovarium, kandung kemih, tiroid, HL, dan NHL. Doksorubisin liposom memiliki waktu paruh lebih lama dan kurang bersifat kardiotoxik.

Toksisitas: Myelosupresi, kardiotoxikitas (kumulatif), mucositis. Dosis kumulatif adriamycin seumur hidup adalah 550 mg/m^2 . Keganasan sekunder seperti MDS/AML (t-MDS/t-AML) terkait pengobatan adalah komplikasi yang jarang terjadi dengan prognosis buruk yang sering dilaporkan akibat agen alkilasi dan inhibitor topoisomerase II. Pasien dengan kondisi ini biasanya muncul 5 hingga 7 tahun setelah pengobatan. paparan obat.

Epipodophyllotoxins (Etoposide dan Teniposide). Indikasi: kanker testis, CLC, ALL, AML, Payudara, Sarkoma, HL, NHL.

b. Penghambat topoisomerase I

Obat yang termasuk penghambat topoisomerase I yaitu Irinotecan, Topotecan

Mekanisme aksi obat: mencegah degradasi dengan memblokir pelepasan Top I dari kompleks yang dapat dibelah & membentuk kompleks terner

Indikasi: Irinotecan untuk kolorektal, serviks, esofagus, sarkoma, pankreas, paru-paru. topotecan untuk serviks, ovarium, SCLC

Toksisitas: Irinotecan menyebabkan diare yang membatasi dosis. Topotecan menyebabkan neutropenia yang membatasi dosis, trombositopenia.

c. Taxan

Obat yang termasuk golongan taxan adalah paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel

Mekanisme aksi obat: Gangguan keseimbangan polimerisasi dan depolimerisasi mikrotubulus menyebabkan fungsi seluler abnormal dan gangguan replikasi yang menyebabkan apoptosis. Menghambat perakitan mikrotubulus spesifik fase M.

Indikasi: Docetaxel untuk payudara, paru-paru, prostat, ovarium, serviks, sarkoma. paclitaxel untuk payudara, paru-paru, dan

ovarium. Abraxane adalah paclitaxel yang terikat protein. Cabazitaxel untuk kanker prostat.

Toksisitas: Reaksi hipersensitivitas, mielosupresi, neuropati perifer

d. Alkaloid vinca: vinblastine, vincristine, vinorelbine

Obat yang termasuk golongan alkaloid vinca adalah vinblastine, vincristine, vinorelbine.

Mekanisme aksi obat: Mengikat tubulin dan menghambat pembentukan mikrotubulus, menangkap sel dalam metafase. Spesifik bekerja pada fase M.

Indikasi: Vincristine untuk ALL, HL, NHL, Neuroblastoma, SCLC

Toksisitas: Neuropati perifer (fungsi motorik dan sensorik terpengaruh), mielosupresi

4. Antibiotik

Contoh antibiotik yang digunakan sebagai agen kemoterapi adalah actinomycin D, bleomycin, daunomycin:

Mekanisme aksi obat: menghambat sintesis RNA dan DNA

Bleomisin berikatan dengan DNA, menghasilkan pemutusan DNA untai tunggal dan ganda.

Indikasi: Kanker Testis, HL, Kepala dan Leher

Toksisitas: Toksisitas paru kumulatif, hiperpigmentasi

5. Miscelaneous

Hidroksiurea: MOA: menghambat reduktase ribonukleosida difosfat; Spesifik fase S

Indikasi: AML, CML, penyakit sel sabit

Toksisitas: Myelosupresi, reaksi dermatologis

9.3 Hormone Therapy

Hormone Therapy (HT) digunakan untuk mengobati kanker HR-positif (hormon reseptor) seperti kanker payudara ER/PR (+ve). Dalam terapi hormon, ada dua strategi yang digunakan; yang pertama adalah menurunkan kadar estrogen dalam tubuh dan yang kedua adalah memblokir kerja estrogen. Karena estrogen terlibat dalam pertumbuhan kanker payudara, mengurangi kadarnya dan menghalangi kerjanya membantu memperlambat pertumbuhan kanker payudara dan risiko kekambuhan setelah operasi. HT mencakup penggunaan molekul antiestrogen, inhibitor aromatase, modulator ER selektif, dan downregulator ER. Obat antiestrogen (Tamoxifen, Raloxifen, dll.) merupakan agen yang umum digunakan dalam pengobatan kanker payudara ER-positif.

Demikian pula, inhibitor aromatase (Letrozole, Anastrozole, dll.) juga digunakan untuk menurunkan kadar estrogen dengan menghalangi sintesisnya (Gajbe et al., 2022).

1. Antiestrogen (Tamoxifen)

Tamoxifen adalah obat modulator reseptor estrogen selektif (SERM) yang digunakan untuk mengobati kanker payudara pada pria dan wanita dan sebagai agen profilaksis terhadap kanker payudara pada wanita. Obat ini pertama kali disintesis pada tahun 1962 dan pada awalnya dimaksudkan sebagai obat kontrasepsi, namun meskipun gagal memenuhi indikasi tersebut, obat ini telah menjadi obat antikanker yang sangat sukses (Quirke, 2017).

Indikasi tamoxifen yang disetujui FDA: pengobatan kanker payudara pada pria dan wanita, pengobatan adjuvan kanker payudara setelah pasien menyelesaikan pengobatan utama dengan pembedahan dan radiasi, pengobatan pasien wanita dengan karsinoma duktal in situ (kanker payudara non-invasif) setelah operasi dan radiasi untuk mengurangi risiko kanker payudara invasif (Gradishar and Salerno, 2016; Farrar and Jacobs, 2024).

Mekanisme aksi obat: Tamoxifen menunjukkan efek agonis dan antagonis estrogenik di berbagai bagian tubuh. Obat ini secara selektif berikatan dengan reseptor estrogen, menghasilkan efek

estrogenik dan anti-estrogen; karena memiliki dua tindakan, obat ini spesifik untuk pasien sebagai modulator reseptor estrogen selektif (SERM). Di jaringan payudara, ia bersaing secara antagonis dengan estrogen untuk mendapatkan tempat pengikatan dan menyebabkan efek antiestrogenik dan antitumor. Hal ini memperlambat siklus sel melalui proses intraseluler hilir, yang mengklasifikasikan tamoxifen sebagai sitostatik (Wl et al., 2008).

Farmakokinetika obat: Tamoxifen dimetabolisme di hati melalui sistem enzim CYP450; khususnya adalah substrat 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, dan 3A4. Waktu paruhnya adalah antara 5 dan 7 hari sebagai tamoxifen dan 14 hari sebagai metabolit aktifnya N-desmethyl-tamoxifen. Tamoxifen terutama diekskresikan melalui feses (Taniguchi-Takizawa et al., 2021).

Dosis: Tamoxifen tersedia dalam bentuk tablet (10 mg atau 20 mg) atau larutan oral (10 mg/5 mL). dosis 20 mg setiap hari untuk pencegahan kanker payudara setelah selesai kemoterapi. Durasi terapi endokrin tergantung pada status menopause pasien dan dapat bertahan 5 sampai 10 tahun. Untuk mengobati kanker payudara metastatik, dianjurkan 20 hingga 40 mg setiap hari, meskipun manfaat klinis belum ditunjukkan untuk dosis di atas 20 mg setiap hari (Hj et al., 2014; Farrar and Jacobs, 2024)

Efek samping yang paling umum terlihat dalam pengobatan adalah rasa panas, menstruasi tidak teratur, dan keputihan. Efek samping umum lainnya termasuk edema perifer, hipertensi, perubahan mood, nyeri, depresi, perubahan kulit dan ruam kulit, mual dan muntah, kelemahan, arthritis, arthralgia, limfedema, dan faringitis (Yang et al., 2013).

2. Inhibitor aromatase (Anastrozole)

Inhibitor aromatase diindikasikan dalam pengobatan kanker payudara yang reseptif terhadap hormon pada wanita pascamenopause. Penelitian telah menunjukkan bahwa obat ini efektif bila digunakan sebagai terapi tambahan untuk kemoterapi dan pembedahan pada kanker payudara metastatik yang bergantung pada estrogen.

Penggunaannya dalam terapi pencegahan dan adjuvan untuk kondisi lain saat ini sedang banyak diteliti. Anastrozole adalah obat yang digunakan dalam pengelolaan dan pengobatan kanker payudara yang termasuk dalam golongan obat inhibitor aromatase (Peters and Tadi, 2023)

Indikasi: Pengobatan tambahan pada wanita pascamenopause dengan kanker payudara dini dengan reseptor hormon positif, pengobatan lini pertama pada wanita pascamenopause dengan kanker payudara stadium lanjut atau metastatik yang tidak diketahui reseptor hormon atau reseptor hormonnya, pengobatan lini kedua untuk kanker payudara stadium lanjut (Hj et al., 2014; Peters and Tadi, 2023)

Mekanisme aksi obat: Inhibitor aromatase menghambat kerja enzim aromatase. Aromatase (estrogen sintetase) adalah anggota superfamili monooksigenase sitokrom P450 dan mengkatalisis demetilasi karbon 19 androgen, menghasilkan estrogen fenolik 18-karbon. Pada wanita pascamenopause, konversi androgen menjadi estrogen melalui jalur ini di kelenjar adrenal, kulit, otot, dan jaringan adiposa, merupakan sumber utama estrogen. Inhibitor aromatase menghalangi jalur ini dan akibatnya menekan kadar estrogen pada wanita pascamenopause. Sel-sel kanker payudara juga menunjukkan aktivitas aromatase, yang kemungkinan merupakan sumber estrogen lokal untuk sel-sel tumor. Penghambatan atau inaktivasi aromatase menekan kadar estrogen serum, yang menurunkan proliferasi sel kanker yang dimediasi estrogen pada kanker payudara dengan reseptor hormon positif (Nabholtz, 2008; Blakemore and Naftolin, 2016).

Dosis penggunaan: Anastrozole tersedia dalam bentuk tablet 1 mg, yang diminum sekali sehari, dengan atau tanpa makanan. Penyesuaian dosis tidak diperlukan untuk pasien dengan gangguan ginjal atau hati atau pasien lanjut usia. American Society of Clinical Oncology merekomendasikan penggunaan inhibitor aromatase sebagai komponen terapi hormonal adjuvan setelah operasi selama sepuluh tahun pada pasien pascamenopause yang memiliki diagnosis

kanker payudara stadium awal, node-positif, dan reseptif hormon (Peters and Tadi, 2023)

Efek samping yang umum (10%) meliputi: rasa panas (hot flashes), astenia, kelainan sendi seperti artritis atau arthralgia, osteoporosis, patah tulang, nyeri tulang, nyeri punggung, kekeringan pada vagina, dispareunia, disfungsi seksual, atrofi uterus, hipertensi, hiperlipidemia, hiperkolesterolemia, penyakit tromboemboli, kejadian jantung dan serebrovaskular, insomnia, mual (M, 2016; V et al., 2017)

9.4 Targeted Therapy

Targeted therapy bertujuan untuk menghantarkan obat ke gen atau protein tertentu yang spesifik untuk sel kanker atau lingkungan jaringan yang mendorong pertumbuhan kanker. Efektivitas terapi terletak pada pelepasan terapi yang ditargetkan pada lokasi penyakit sambil meminimalkan efek samping yang ditimbulkan pada jaringan normal. Targeted therapy sering digunakan bersamaan dengan kemoterapi dan pengobatan kanker lainnya. Targeted therapy melibatkan pengembangan obat yang menghambat proliferasi sel kanker, meningkatkan regulasi siklus sel atau menginduksi apoptosis atau autophagy dan pengiriman zat beracun yang ditargetkan secara khusus ke sel kanker untuk menghancurkannya. Terapi yang ditargetkan melibatkan penggunaan antibodi monoklonal atau obat-obatan kecil oral (Padma, 2015). Dua jenis terapi bertarget yang paling umum adalah antibodi monoklonal dan inhibitor molekul kecil. Antibodi monoklonal menargetkan protein spesifik, seringkali reseptor, pada permukaan sel kanker atau di lingkungan sekitar tumor. Molekul besar ini tidak dapat masuk ke dalam sel.

Obat golongan ini dapat mencegah proliferasi sel kanker dengan memblokir molekul yang memberi sinyal pertumbuhan sel kanker atau angiogenesis.

1. Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal dapat dikombinasikan dengan kemoterapi atau radionuklida, untuk memberikan terapi pada sel kanker. Brentuximab (digunakan untuk mengobati limfoma Hodgkin dan beberapa

limfoma lainnya) adalah contoh konjugat obat-antibodi monoklonal. Nama antibodi monoklonal sering kali diakhiri dengan-mab (misalnya rituximab, bevacizumab, trastuzumab, pertuzumab, panitumumab) (Shuel, 2022).

Antibodi monoklonal trastuzumab dan pertuzumab dapat digunakan untuk mengobati kanker payudara positif mutasi HER2 dan menargetkan berbagai lokasi HER2. Trastuzumab emtansine adalah contoh konjugat antibodi-obat monoklonal yang digunakan untuk mengobati kanker payudara yang menargetkan HER2 dan menghantarkan obat sitotoksik ke sel tumor (Keating, 2012; Shuel, 2022).

Pengobatan kanker kolorektal mungkin termasuk bevacizumab, antibodi monoklonal yang berikatan dengan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan menghambat pertumbuhan pembuluh darah tumor. Panitumumab, antibodi monoklonal lainnya, menargetkan EGFR (Shih, Shuel). Terapi bertarget lainnya yang perlu disebutkan adalah rituximab, antibodi monoklonal yang menargetkan jalur CD20 dan biasanya digunakan untuk mengobati jenis limfoma tertentu dan leukemia limfositik kronis, daratumumab, yang digunakan dalam pengobatan multiple myeloma dan menargetkan CD38; dan bortezomib, yang digunakan untuk mengobati multiple myeloma dan beberapa limfoma (Shih and Lindley, 2006; Shuel, 2022).

2. Inhibitor Molekul Kecil

Jenis terapi bertarget umum lainnya adalah obat bermolekul kecil, yang karena berat molekulnya rendah, melewati permukaan sel ke target intraseluler untuk memperlambat proliferasi atau menyebabkan kematian sel tumor. Nama obat bermolekul kecil sering kali diakhiri dengan-mib (untuk protease inhibitor) atau-nib (untuk inhibitor kinase), seperti bortezomib, osimertinib, imatinib dan vemurafenib.

Sekitar setengah dari melanoma mengalami mutasi pada proto-onkogen Raf tipe B (BRAF),¹⁴ yang mengakibatkan perubahan protein BRAF yang mendorong pertumbuhan sel kanker. Inhibitor

protein proto-onkogen Raf tipe B (misalnya, vemurafenib, dabrafenib) adalah terapi bertarget molekul kecil yang efektif melawan kanker positif mutasi BRAF. Inhibitor protein kinase yang diaktifkan mitogen (misalnya trametinib) juga dapat bekerja melawan melanoma positif mutasi BRAF dan dapat dikombinasikan dengan inhibitor BRAF.

Pada kanker paru-paru non-sel kecil, tumor positif mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) menunjukkan pembelahan dan pertumbuhan sel yang cepat; Inhibitor tirosin kinase EGFR (misalnya, osimertinib, gefitinib, erlotinib) adalah obat molekul kecil yang menargetkan tumor positif mutasi EGFR. Protein lain yang ditargetkan dalam pengobatan kanker paru-paru non-sel kecil adalah limfoma kinase anaplastik (ALK). Sel dengan mutasi ALK dapat ditargetkan oleh inhibitor ALK (misalnya crizotinib). Ada beberapa target molekuler potensial lainnya yang ditemukan pada kanker paru-paru non-sel kecil (Shuel, 2022).

Efek Samping Targeted therapy

Masalah kulit umumnya terlihat pada penghambat EGFR dan dapat berupa ruam akne, perubahan kuku, perubahan warna rambut, kulit kering, dan perubahan warna kulit menjadi kuning. Gagal jantung kongestif merupakan efek samping trastuzumab yang diketahui. Efek samping yang biasa terlihat dengan inhibitor VEGF dan inhibitor reseptor VEGF termasuk hipertensi, kejadian tromboemboli, gangguan penyembuhan luka, dan peningkatan risiko perdarahan (termasuk perdarahan terkait tumor) (Segaert and Van Cutsem, 2005; Shuel, 2022).

9.5 Efek Samping Obat Onkologi

Penggunaan agen kemoterapi umumnya dikaitkan dengan efek samping. Biasanya, efek samping kemoterapi mencerminkan mekanisme kerjanya. Seringkali kemoterapi sitotoksik menargetkan ekspresi DNA dan protein pada sel kanker dan sel normal. Oleh karena itu, indeks terapeutik yang menyebabkan toksisitas sangat sempit. Selain itu, sebagian besar obat

kemoterapi menunjukkan aktivitas pada sel yang berkembang dengan cepat, sehingga dengan cepat memengaruhi sel sehat yang berkembang, misalnya sumsum tulang, saluran pencernaan, folikel rambut. Toksisitas umum yang terkait dengan agen tersebut termasuk mielosupresi, mucositis, mual, muntah, diare, alopecia, kelelahan, kemandulan, infertilitas, reaksi infus. Selain itu, ada peningkatan risiko infeksi akibat immunosupresi.

Efek samping kemoterapi kanker dapat bersifat akut atau kronis. Selain itu, diperlukan pemantauan multidisiplin karena populasi pasien tertentu yang mungkin berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi, seperti pada pediatri, ibu hamil atau geriatri.

Penatalaksanaan efek samping kemoterapi yang umum:

1. Reaksi infus, dari reaksi hipersensitivitas: Pilihan penatalaksanaan termasuk penggunaan pra-pengobatan seperti diphenhydramine, methylprednisolone, epinefrin
2. Mual dan muntah akibat kemoterapi: Pilihan pengobatan termasuk proklorperazin, haloperidol, metoclopramide, lorazepam, deksametason, ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron, dronabinol, aprepitant, fosaprepitant. Palonosetron memiliki waktu paruh yang lebih lama, kemanjuran yang lebih baik, dan afinitas pengikatan yang lebih tinggi dibandingkan granisetron.
3. Mucositis
4. Kelelahan: Intervensi seperti olahraga, mengoptimalkan kualitas tidur, dan terapi relaksasi dapat membantu mengatasi kelelahan.
5. Diare akibat kemoterapi: Menggunakan obat seperti loperamide, diphenoxylate, atropin, octreotide.
6. Sembelit akibat kemoterapi: Menggunakan agen seperti docusate, senna, milk of magnesia, bisacodyl, laktulosa, polietilen glikol, enema
7. Neurotoksisitas: Menggunakan agen seperti vitamin B6, glutamin, gabapentin, pregabalin, karbamazepin, atau antidepresan trisiklik (amitriptyline).
8. Tingkat toksik 5FU dapat terjadi pada pasien dengan defisiensi Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) atau overdosis obat. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi jantung, kolitis, neutropenia, dan ensefalopati. Uridine triacetate disetujui untuk toksisitas pasien ini (Amjad, Chidharla and Kasi, 2024)

Bab 10

Obat-Obatan Respiratori

10.1 Pendahuluan

Secara keseluruhan, pernapasan normal memerlukan: Udara atmosfer yang mengandung sedikitnya 21% O₂; Ventilasi yang cukup, dengan patensi saluran napas, ekspansi dan kontraksi dada, ekspansi dan kontraksi paru-paru, dan pemeliharaan kisaran normal tekanan intrapulmonal dan intrapleural; Difusi O₂ dan CO₂ yang memadai melalui alveolar– membran kapiler; Dan Perfusi atau sirkulasi darah yang adekuat dan cukup hemoglobin untuk membawa O₂ yang diperlukan. Selain itu, pernapasan yang normal 16 hingga 20 kali per menit, tenang, dan teratur. Sekitar 500 mL udara diinspirasi dan diekspirasikan dengan napas normal. Dalam keadaan demam, olahraga, nyeri, dan emosi seperti kemarahan meningkatkan pernapasan. Tidur atau istirahat dan berbagai obat, seperti obat anticemas, obat penenang, dan analgesik opioid, dapat memperlambat pernapasan.

Berbagai gangguan pada Sistem pernapasan dapat terjadi yang dapat disebabkan oleh agen melalui udara yang dihirup atau melalui aliran darah, gangguan alergi, gangguan peradangan, dan kondisi obstruksi aliran udara (misalnya pernapasan berlebihan sekresi saluran pernapasan, asma, dan penyakit paru obstruktif kronik lainnya). Cedera pada paru-paru karena berbagai kelainan (misalnya, anafilaksis, asma, rangsangan mekanis seperti hiperventilasi, tromboemboli paru, edema paru, sindrom gangguan pernapasan

akut) dikaitkan dengan pelepasan histamin dan bahan aktif biologis lainnya mediator kimia dari paru-paru. Mediator ini sering kali menyebabkan peradangan dan penyempitan saluran pernafasan.

Sel epitel bersilia pada saluran napas besar, sel epitel alveoli dan sel endotel kapiler daerah alveolar sangat rentan terhadap cedera. Sekali terluka, fungsi seluler terganggu (misalnya, penurunan pembersihan mukosiliar). Tanda dan gejala umum gangguan pernafasan antara lain batuk, peningkatan sekret, kongesti mukosa, dan bronkospasme. Gangguan parah atau pengobatan yang tidak memadai dapat menyebabkan nekrosis sel atau kegagalan pernafasan.

Secara umum, terapi obat lebih efektif dalam meredakan gejala gangguan pernafasan dibandingkan menyembuhkan penyakit yang mendasarinya. Kelompok obat utama yang digunakan untuk mengobati gejala pernafasan adalah bronkodilatasi dan antiinflamasi agen, antihistamin, dekongestan, antitusif, dan obat flu. (Ferguson, 2008)

10.2 Obat Asma dan Gangguan Bronkokonstriktif Lainnya

Asma merupakan kelainan saluran napas yang ditandai dengan bronkokonstriksi, inflamasi, dan hiperreaktivitas terhadap berbagai rangsangan. Gejala yang diakibatkannya meliputi dispnea, terdengar wezing, sesak napas, batuk, dan produksi dahak. Whezing adalah suara siulan bernada tinggi yang disebabkan oleh hambatan aliran udara pada jalan napas. Oleh karena itu, kondisi apa pun yang menyebabkan penyumbatan saluran napas secara signifikan dapat menyebabkan suara whezing. Namun, batuk kronis mungkin merupakan satu-satunya gejala bagi sebagian orang. Gejala bervariasi sesuai tingkat keparahan mulai gangguan pernapasan ringan hingga gangguan pernapasan yang persisten, setiap hari, atau terus-menerus. Peradangan dan kerusakan mukosa saluran napas dapat menjadi kronis.

Dua kelompok utama obat yang digunakan untuk mengobati asma, akut dan bronkitis kronis, dan emfisema adalah bronkodilator dan obat anti-inflamasi. Bronkodilator digunakan untuk mencegah dan mengobati bronkokonstriksi; obat anti inflamasi adalah digunakan untuk mencegah dan mengobati radang saluran pernafasan. Mengurangi peradangan juga mengurangi

bronkokonstriksi penurunan edema mukosa dan sekret mukus yang menyempit saluran napas dan dengan mengurangi hiperreaktivitas saluran napas terhadap berbagai rangsangan penyakit. (Ferguson, 2008)

10.2.1 Bronkodilator

Adrenergik

Obat adrenergik merangsang reseptor beta₂-adrenergik pada otot polos bronkus dan bronkiolus. Reseptor, kemudian merangsang enzim adenil siklase untuk meningkatkan produksi siklik AMP. Peningkatan siklus AMP menghasilkan bronkodilatasi. Beberapa obat beta-adrenergik (misalnya epinefrin) juga merangsang reseptor beta₁-adrenergik di jantung yang meningkatkan kecepatan dan kekuatan kontraksi. Stimulasi jantung merupakan efek buruk bila obat diberikan untuk bronkodilatasi. Obat ini dikontraindikasikan pada klien dengan takidisritmia jantung dan penyakit arteri koroner yang parah; obat ini harus digunakan dengan hati-hati pada klien dengan hipertensi, hipertiroidisme, diabetes mellitus, dan gangguan kejang.

Epinefrin dapat diberikan dengan injeksi subkutan, pada serangan bronkokonstriksi akut, dengan efek terapeutik dalam waktu kurang lebih 5 menit dan berlangsung selama kurang lebih 4 jam. Namun, agonis beta₂ selektif yang dihirup adalah obat pilihan dalam situasi tersebut. Epinefrin juga tersedia tanpa resep dalam bentuk aerosol bertekanan (misalnya, Primatene). Hampir semua produk aerosol yang dijual bebas dipromosikan digunakan pada asma mengandung epinefrin. Produk-produk ini sering kali disalahgunakan dan dapat menunda klien untuk mencari pertolongan medis. Penggunaan berlebihan obat tersebut menyebabkan rangsangan jantung yang berbahaya dan efek samping lainnya.

Albuterol, bitolterol, levalbuterol, dan pirbuterol adalah agonis beta₂-adrenergik kerja pendek yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan bronkokonstriksi. Obat-obatan ini, lebih selektif pada reseptor beta₂ dan menyebabkan stimulasi jantung lebih sedikit dibandingkan epinefrin. Merupakan bronkodilator dan pengobatan pilihan pertama yang paling efektif untuk meredakan asma akut. Karena obat bisa dapat diberikan secara efektif melalui aerosol atau nebulisasi, bahkan hingga anak kecil dan pasien yang menggunakan ventilasi mekanis.

Agonis beta₂ biasanya diberikan sendiri melalui metereddose inhaler (MDI). Meskipun sebagian besar referensi obat masih mencantumkan jadwal

pemberian dosis yang teratur (misalnya setiap 4 sampai 6 jam), namun ahli asma menganjurkan agar obat digunakan bila diperlukan (misalnya untuk mengobati dispnea akut atau mencegah dispnea saat berolahraga). Jika obat ini digunakan secara berlebihan, efek bronkodilatasi akan hilang karena reseptor beta₂-adrenergik menjadi tidak responsif.

Formoterol dan salmeterol adalah beta₂-kerja jangka panjang. agonis adrenergik hanya digunakan untuk profilaksis bronkokonstriksi akut. Obat ini tidak efektif pada serangan akut karena obat ini mempunyai permulaan kerja yang lebih lambat dibandingkan obat shortacting (hingga 20 menit untuk salmeterol). Dalam dosis tinggi, metaproterenol hilang beberapa selektivitasnya dan dapat menyebabkan stimulasi jantung dan sistem saraf pusat.

Terbutaline adalah agonis beta₂-adrenergik yang relatif selektif dan merupakan bronkodilator kerja panjang. Bila diberikan secara subkutan, terbutalin kehilangan selektivitasnya dan hanya mempunyai sedikit keuntungan atas epinefrin. Tremor otot merupakan efek yang paling sering terjadi dengan agen ini. (Ferguzon, 2008)

Antikolinergik

Antikolinergik menghambat kerja asetilkolin pada otot polos bronkus bila diberikan melalui inhalasi. Ipratropium diformulasikan melalui inhalasi untuk terapi pemeliharaan terkait bronkokonstriksi pada bronkitis kronis dan emfisema. Peningkatan fungsi paru biasanya terjadi dalam beberapa menit. Ipratropium bekerja secara sinergis dengan bronkodilator adrenergik dan dapat digunakan secara bersamaan. Ini meningkatkan fungsi paru-paru sekitar 10% hingga 15% dibandingkan agonis beta₂ inhalasi saja. Ipratropium juga dapat digunakan untuk mengobati rinorea yang berhubungan dengan rinitis alergi dan flu biasa. Ini tersedia sebagai semprotan hidung untuk penggunaan tersebut. Ipratropium diserap dengan buruk dan menghasilkan sedikit efek sistemik. Namun, penggunaan hati-hati direkomendasikan pada klien dengan glaukoma sudut sempit dan hipertrofi prostat. (Ferguzon, 2008) Efek samping yang paling umum adalah batuk, gugup, mual, gangguan pencernaan, sakit kepala, dan pusing. Ipratropium diberikan tiga atau empat kali sehari dari inhaler atau nebulizer dosis terukur. Tiotropium adalah bronkodilator antimuskarinik kerja panjang yang diberikan melalui inhalasi dalam pengelolaan pasien PPOK. Bukan itu digunakan untuk mengobati bronkospasme akut (Ritter, 2008).

Xantin

Xantin utama yang digunakan secara klinis adalah Teofilin. Teofilin menghambat enzim fosfodiesterase yang memetabolisme siklik AMP, meningkatkan katekolamin endogen, menghambat pergerakan ion kalsium ke otot polos, menghambat sintesis dan pelepasan prostaglandin, atau menghambat pelepasan zat bronkokonstriksi dari sel mast dan leukosit. Selain bronkodilatasi, efek lain yang mungkin terjadi bermanfaat pada asma dan PPOK antara lain menghambat edema paru dengan menurunkan permeabilitas pembuluh darah, meningkatkan kemampuan silia membersihkan lendir dari saluran pernafasan, memperkuat kontraksi diafragma, dan mengurangi peradangan. Teofilin juga meningkatkan curah jantung, menyebabkan vasodilatasi perifer, dan memberikan efek diuretik ringan, serta menstimulasi SSP. Teofilin juga mencegah peningkatan hiperaktivitas, sehingga dapat bekerja sebagai profilaksis. Kombinasi dengan Efedrin praktis tidak memperbesar bronchodilatasi, sedangkan efek tachycardia diperkuat.

Teofilin mempunyai efek samping gastro-intestinal yaitu mual, muntah, anoreksia; Kardiovaskular, dilatasi otot polos pembuluh darah menyebabkan sakit kepala, kemerahan dan hipotensi, takikardia dan, disritmia jantung; Sistem saraf pusat, menyebabkan insomnia, kecemasan, agitasi, hiperventilasi. Oleh karena Kadar obat serum harus dipantau untuk membantu mengatur dosis dan menghindari efek samping (Ritter, 2008). Sediaan teofilin dikontraindikasikan pada klien dengan penyakit maag akut dan penyakit tukak lambung; harus digunakan dengan hati-hati pada pasien yang memiliki gangguan kardiovaskular yang dapat diperburuk oleh penyakit jantung yang disebabkan oleh stimulasi obat.

Teofilin sebelumnya digunakan secara luas dalam pencegahan dan pengobatan bronkokonstriksi yang berhubungan dengan asma, bronkitis, dan emfisema. Sekarang, itu dianggap agen lini kedua yang dapat ditambahkan pada penyakit parah yang tidak dapat dikendalikan secara memadai oleh obat lini pertama. Teofilin etilendiamin (aminofilin) mengandung sekitar 85% teofilin dan merupakan satu-satunya formulasi yang dapat diberikan secara intravena (IV). Namun, aminofilin IV tidak dianjurkan untuk pengobatan darurat asma akut. Sediaan teofilin oral dapat digunakan untuk pengobatan jangka panjang. Kebanyakan formulasi mengandung teofilin anhidrat (100% teofilin) sebagai bahan aktif, dan tablet lebih umum digunakan. Teofilin dimetabolisme di hati; metabolit dan beberapa obat yang tidak berubah diekskresikan melalui ginjal.

Tabel 10.1: Obat brokhdilator (Ferguson, etc)

Nama Obat Generik	Dosis dan cara pemberian	
	Dewasa	Anak
Bronkodilator Adrenergik Epinefrin (Adrenalin, Bronkaid)	Injeksi (epinefrin 1:1000), SC 0,2–0,5 mL; dosis dapat diulang setelah 20 menit jika perlu Inhalasi dengan inhaler, satu atau dua inhalasi sebanyak 4–6 kali per hari Inhalasi dengan nebulizer, 0,25–0,5 mL rasemat 2,25% epinefrin dalam 2,5 mL normal saline	injeksi (epinefrin 1:1000), SC 0,01 mL/kg, tiap 4 jam sesuai kebutuhan. Dosis tunggal tidak boleh melebihi 0,5 ml.
Albuterol (Proventil, Ventolin)	Inhalasi aerosol (90 mcg/aktuasi): 1–2 inhalasi oral setiap 4–6 jam; Inhalasi Nobulazer, 2,5 mg 3–4 kali setiap hari (dalam 2,5 mL larutan garam steril, selama 5–15 menit) Tablet biasa: PO 2–4 mg 3–4 kali sehari Tablet jangka panjang: Volmax PO 8 mg tiap 12 jam.	Inhalasi, sama seperti orang dewasa baik untuk inhaler maupun nebulizer erosol inhalasi: 4 tahun ke atas (12 tahun ke atas), sama seperti orang dewasa Larutan nebulizer, 12 tahun ke atas, sama seperti orang dewasa; 2–12 tahun (AccuNeb), 1,25 mg 3–4 kali sehari, sebagai dibutuhkan, lebih dari 5–15 menit Tablet biasa: 12 tahun ke atas, sama seperti orang dewasa; 6–12 tahun, 2 mg 3–4 kali sehari Tablet jangka panjang: 12 tahun ke atas, sama seperti dewasa: 6–12 tahun: PO 4 mg setiap 12 jam pada awalnya; meningkat jika diperlukan hingga maksimum 24 mg/hari, dibagi dosis, q12h (Volmax dan Proventil Repeatab)
Bitolterol (tornalat)	Aerosol, dua inhalasi (0,37 mg/engah) setidaknya 1-3 menit terpisah,	>12 tahun: Sama seperti orang dewasa

Formoterol (Foradil)	<p>diikuti sepertiga jika perlu; nebulasi larutan, 1 mg melalui aliran intermiten, 2,5 mg melalui aliran kontinu</p> <p>Aerosol, profilaksis, dua inhalasi setiap 8 jam; maksimum dosis yang dianjurkan, tiga inhalasi setiap 6 atau dua jam inhalasi setiap empat jam</p> <p>Inhalasi oral dengan inhaler khusus (Aerolizer), 12 mcg (isi 1 kapsul) dua kali sehari, setiap 12 jam</p>	<p><12 tahun: Dosis belum ditetapkan</p> <p>5 tahun ke atas, sama seperti orang dewasa</p>
Isoproterenol (Isuprel)	<p>Inhalasi dengan nebulizer, 0,25–0,5 mL Isuprel 1:200 larutan dalam 2,5 mL saline</p> <p>Inhalasi dengan inhaler,* satu atau dua inhalasi (0,075– 0,125 mg/engah) empat kali sehari; dosis maksimum, 3 inhalasi per serangan</p>	<p>Sama seperti orang dewasa</p>
Levalbuterol (Xopenex)	<p>bronkospasme</p> <p>Nebulizer, 0,63–1,25 mg 3 kali sehari, tiap 6–8 jam</p>	<p>> 12 tahun: dosis dewasa</p> <p>6–11 tahun: Nebulizer, 0,31 mg 3 kali sehari, setiap 6–8 jam</p>
Metaproterenol (Alupent)	<p>Inhalasi,* 1–3 isapan (0,65 mg/dosis), 4 kali per hari; dosis maksimum, 12 inhalasi/hari</p> <p>PO 10–20 mg setiap 6–8 jam</p>	<p>Inhalasi, tidak dianjurkan pada anak <12 tahun</p> <p>9 tahun atau kurang atau BB < 27 kg, PO 10 mg setiap 6–8 jam</p> <p>> 9 tahun atau BB > 27 kg, PO 20 mg setiap 6–8 jam</p>
Pirbuterol (Maxair)	<p>Inhalasi,* dua isapan (0,4</p>	<p>>12 tahun: dosis dewasa, tidak direkomendasikan untuk</p>

Salmeterol (Serevent)	mg/dosis), 4–6 kali per hari; dosis maksimum, 12 inhalasi/hari Aerosol: 2 inhalasi (42 mcg), setiap 12 jam	anak <12 tahun Aerosol: 12 tahun ke atas, sama seperti orang dewasa; <12 tahun, dosis tidak ditetapkan
Terbutalin (Brethine)	Bubuk inhalasi: 1 inhalasi (50 mcg) setiap 12 jam PO 2,5–5 mg setiap 6–8 jam; dosis maksimum, 15 mg/hari SC 0,25 mg, diulangi dalam 15–30 menit jika perlu, setiap 4–6 jam Inhalasi,* dua inhalasi (400 mcg/dosis) setiap 4–6 jam	Bubuk inhalasi: 4 tahun ke atas, sama seperti orang dewasa PO 2,5 mg 3 kali sehari untuk anak usia 12 tahun ke atas; dosis maksimum, 7,5 mg/hari Dosis SC belum diketahui
Antikholonergik Ipratropium bromida (Atrovent)	Dua inhalasi (36 mcg) dari inhaler dosis terukur 4 kali sehari	inhalasi, sama seperti orang dewasa untuk anak >12 tahun Dosis tidak ditetapkan
Xantin Teofilin kerja pendek (Aminofilin)	PO, awalnya 500 mg, kemudian 200–300 mg setiap 6–8 jam; Infus IV, 6 mg/kg selama 30 menit, kemudian 0,1–1,2 mg/kg/jam	PO, 7,5 mg/kg pada awalnya, kemudian 5–6 mg/kg setiap 6–8 jam; Infus IV, 6 mg/kg selama 30 menit, kemudian 0,6–0,9 mg/kg/jam
Teofilin kerja panjang (Theo-Dur)	PO, 150–300 mg tiap 8–12 jam; dosis maksimal 13 mg/kg atau 900 mg setiap hari, mana yang lebih kecil	PO, 100–200 mg tiap 8–12 jam; dosis maksimal, 24 mg/kg/hari

10.2.2 Agen Anti-inflamasi

Kortikosteroid

Kortikosteroid digunakan dalam pengobatan asma akut dan kronis serta gangguan bronkokonstriksi lainnya, yang memiliki dua efek utama. Pertama, menekan peradangan di saluran pernapasan dengan menghambat proses pergerakan cairan dan protein ke dalam jaringan; migrasi dan fungsi neutrofil

dan eosinofil; sintesis histamin dalam sel mast; dan menghambat produksi zat proinflamasi (prostaglandin, leukotrien, beberapa interleukin, dan lain-lain). Efek menguntungkan dari penekanan peradangan saluran napas tersebut meliputi: penurunan sekresi mukus, penurunan edema mukosa saluran napas, dan perbaikan epitel yang rusak, dengan penurunan reaktivitas saluran napas selanjutnya. Efek kedua, adalah meningkatkan jumlah dan sensitivitas reseptor beta2-adrenergik, yang memulihkan atau meningkatkan efektivitas bronkodilator beta2-adrenergik. Jumlah reseptor beta2 meningkat dalam waktu sekitar 4 jam, dan peningkatan respons terhadap agonis beta2 terjadi dalam waktu sekitar 2 jam.

Pada asma akut dan berat, kortikosteroid sistemik dalam dosis yang relatif tinggi diindikasikan pada pasien yang gangguan pernafasan yang tidak berkurang dengan beberapa dosis beta2 agonis inhalasi. (misalnya, setiap 20 menit selama 3 sampai 4 dosis). Kortikosteroid dapat diberikan secara IV atau oral, dan pemberian IV tidak ada keuntungan terapeutik dibandingkan pemberian oral. Sekali obat dimulai, fungsi paru biasanya membaik 6 hingga 8 jam. Kebanyakan pasien mencapai manfaat besar pada 48 sampai 72 jam dan obat biasanya dilanjutkan selama 7 sampai 10 hari. Dosis ganda biasanya diberikan karena penelitian menunjukkan bahwa mempertahankan konsentrasi obat pada reseptor steroid di paru lebih efektif dibandingkan dosis tunggal yang tinggi. Dosis tunggal atau dosis tinggi tidak meningkatkan efek terapeutik; namun hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya miopati dan efek samping lainnya. Pada beberapa bayi dan anak kecil dengan asma akut dan berat, prednison oral selama 3 sampai 10 hari meringankan gejala dan mencegah rawat inap.

Pada asma kronis, kortikosteroid biasanya dikonsumsi melalui inhalasi, setiap hari. Hal ini sering diberikan secara bersamaan dengan satu atau lebih bronkodilator dan dapat diberikan bersama obat antiinflamasi. Dalam beberapa kasus, dosis kortikosteroid dapat diberikan pada dosis yang lebih kecil. Apabila terjadi peningkatan gejala selama pengobatan asma kronis, kortikosteroid sistemik mungkin diperlukan sementara.

Pada pasien COPD, pada tahap awal penyakit progresif, pasien kemungkinan tidak memerlukan terapi kortikosteroid. Namun, biasanya memerlukan ketika terjadi gangguan pernafasan akut. Bila diperlukan, itu kortikosteroid diberikan secara oral atau parenteral karena efektivitas kortikosteroid inhalasi belum diketahui pada COPD. Pada COPD stadium akhir, pasien seringkali menjadi “ketergantungan steroid” dan memerlukan dosis harian karena segala upaya

untuk mengurangi dosis atau menghentikan obat akan mengakibatkan gangguan pernapasan. Pasien seperti ini mengalami banyak efek samping yang serius akibat terapi kortikosteroid sistemik jangka panjang.

Kortikosteroid harus digunakan dengan hati-hati pada klien dengan penyakit tukak lambung, penyakit radang usus, hipertensi, gagal jantung kongestif, dan gangguan tromboemboli. Namun, dampak buruknya lebih sedikit dan tidak terlalu parah ketika digunakan saat terjadi serangan atau melalui inhalasi daripada bila diminum secara sistemik untuk jangka waktu lama.

Beklometason, budesonida, flunisolida, flutikason, dan triamcinolone adalah kortikosteroid untuk inhalasi. Pemberian inhalasi meminimalkan penyerapan sistemik dan dampak buruk. Pada orang dengan asma yang memakai kortikosteroid oral, dosis oralnya berkurang perlahan (selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan) ketika kortikosteroid inhalasi diberikan. Tujuannya adalah untuk memberikan dosis terendah yang diperlukan untuk mengendalikan gejala. Beclomethasone, flunisolide, dan fluticasone juga tersedia dalam larutan hidung untuk pengobatan rinitis alergi, yang mungkin berperan dalam bronkokonstriksi. Karena penyerapan sistemik terjadi di klien yang menggunakan kortikosteroid inhalasi (sekitar 20% dari dosis), dosis tinggi harus disediakan bagi mereka yang memerlukannya kortikosteroid oral.

Hidrokortison, prednison, dan metilprednisolon diberikan kepada klien yang membutuhkan kortikosteroid sistemik. Prednison diberikan secara oral; hidrokortison dan metilprednisolon dapat diberikan secara IV kepada pasien yang tidak dapat diberikan secara oral. (Freguson, 2008)

Pengubah Leukotrien

Leukotrien merupakan mediator kimia yang kuat terhadap bronkokonstriksi dan inflamasi, yang merupakan gambaran patologis utama dari bronkokonstriksi asma. Leukotrien menyebabkan penyempitan bronkiolus yang berkepanjangan, reaksi hipersensitivitas, dan meningkatkan sekresi lendir dan edema mukosa pada saluran pernafasan sistem. Obat pengubah leukotrien dikembangkan untuk melawannya efek leukotrien dan diindikasikan untuk pengobatan jangka panjang pada asma orang dewasa dan anak-anak. Obat ini, membantu mencegah serangan asma akut yang disebabkan oleh alergen, olahraga, udara dingin, hiperventilasi, iritasi, dan aspirin atau NSAID. Obat ini tidak efektif dalam meredakan serangan akut, namun dapat dilanjutkan bersamaan dengan obat lain selama episode akut.

Pengubah leukotrien mencakup tiga agen dengan dua mekanisme aksi yang berbeda. Zileuton menghambat lipoksigenase dan dengan demikian mengurangi pembentukan leukotrien; montelukast dan zafirlukast adalah antagonis reseptor leukotrien. Zileuton jarang digunakan karena memerlukan dosis harian yang besar, dapat menyebabkan hepatotoksisitas, dan dapat menghambat metabolisme obat yang dimetabolisme oleh sitokrom. Zafirlukast dan montelukast memperbaiki gejala dan tes fungsi paru (PFT), mengurangi gejala malam hari, dan mengurangi penggunaan obat agonis beta2. Mereka efektif bila diminum secara oral dan dapat diminum sekali atau dua kali sehari, dapat digunakan dengan bronkodilator dan kortikosteroid, dan menghasilkan efek yang memuaskan. Montelukast umumnya ditoleransi dengan baik, namun dapat menimbulkan efek samping gangguan gastrointestinal; asthenia dan mengantuk; ruam, demam, arthralgia; dan peningkatan transaminase serum. (Ritter, 2008)

Stabilisator Sel Mast

Cromolyn dan nedocromil menstabilkan sel mast dan mencegah pelepasan zat bronkokonstriksi dan inflamasi ketika sel mast terkena alergen dan rangsangan lainnya. Obat-obatan ini diindikasikan hanya untuk profilaksis serangan asma akut pada klien dengan asma kronis; tidak efektif pada bronkospasme akut atau status asmatikus dan tidak boleh digunakan pada kondisi ini. Penggunaan salah satu obat ini dapat mengurangi dosis bronkodilator dan kortikosteroid.

Obat ini diberikan melalui inhalasi. Cromolyn tersedia dalam aerosol dosis terukur dan larutan untuk digunakan dengan nebulizer. Solusium hidung juga tersedia untuk pencegahan dan pengobatan rinitis alergi. Nedokromil adalah tersedia dalam aerosol dosis terukur. Stabilisator sel mast dikontraindikasikan pada klien yang mengalaminya hipersensitif terhadap obat-obatan tersebut. Obat ini, harus digunakan dengan hati-hati pada klien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati. Juga propelan dalam aerosol dapat memperburuk penyakit arteri koroner atau disritmia. (Ferguson, 2008)

Tabel 10.2: Obat anti-inflamasi dan anti-asmatik (Ferguson, etc)

Nama Obat Generik	Dosis dan cara pemberian	
	Dewasa	Anak
Kortikosteroid Beklometason (Beclovent, Vanceryl)	Inhalasi oral, dua inhalasi (0,84 mg/dosis) tiga atau 4X/hr; maksimum,	6–12 tahun: Inhalasi oral, satu atau dua inhalasi tiga kali atau empat kali sehari;

Budesonida (Pulmocort/Turbuhaler)	20 inhalasi/24 jam Inhalasi oral, 200–400 mcg dua kali sehari	dosis maksimum, 10 inhalasi/24 jam ≥6 tahun: Inhalasi oral 200 mcg dua kali sehari
Flunisolida (AeroBid)	Inhalasi oral, dua inhalasi (0,50 mg/dosis) 2X/hr, pagi dan sore; maksimum, empat inhalasi dua kali sehari	6–15 tahun: Inhalasi oral, dua inhalasi dua kali sehari
Aerosol flutikason (Flovent)	(2 mg) Aerosol, 220–440 mcg dua kali sehari	Dosis tidak ditetapkan
Natrium hidrokortison, fosfat dan natrium suksinat	IV 100–200 mg setiap 4–6 jam pada awalnya, kemudian diturunkan atau beralih ke bentuk sediaan oral	IV 1–5 mg/kg setiap 4–6 jam
Metilprednisolon natrium suksinat	IV 10–40 mg tiap 4–6 jam selama 48–72 jam	IV 0,5 mg/kg setiap 4–6 jam
Prednison Triamsinolon (Azmacort)	PO 20–60 mg/hari Inhalasi oral, dua inhalasi 3 atau 4 kali sehari; dosis maksimum, 16 inhalasi/24 jam	PO 2 mg/kg/hari pada awalnya 6–12 tahun: satu atau dua inhalasi 3 atau 4 kali sehari; dosis maksimum, 12 inhalasi/24 jam
Pengubah leukotrien Montelukast (Singulair)	PO 10 mg sekali sehari pada malam hari atau sebelum tidur	15 tahun ke atas: Sama seperti orang dewasa 6–14 tahun: PO 5 mg sekali sehari di malam hari
Zafirlukast	PO 20 mg dua kali sehari, 1 jam sebelum atau 2 jam sesudah makan	2–5 tahun: 4 mg sekali sehari 12 tahun ke atas: Sama seperti orang dewasa
Zileuton (Zyflo)	PO 600 mg 4 kali sehari	5–11 tahun: PO 10 mg dua kali sehari 12 tahun ke atas: Sama seperti orang dewasa <12 tahun: Dosis belum ditetapkan

Stabilisator Sel Mast Kromolin (Intal)	Larutan nebulizer, inhalasi oral, 20 mg 4 kali sehari	2 tahun ke atas: dosis dewasa
	Semprotan aerosol, inhalasi oral, dua semprotan 4 kali sehari	5 tahun ke atas: Dosis Dewasa
Nedokromil (Tilade)	Inhalasi, 4 mg setiap 6–12 jam	>12 tahun: Sama seperti orang dewasa

10.3 Obat Antihistamin dan Gangguan Alergi

10.3.1 Antihistamin

Antihistamin yang sering disebut antagonis reseptor H₁. Obat ini mencegah atau mengurangi sebagian besar efek fisiologis yang biasanya diinduksi histamin di lokasi reseptor H₁. Antihistamin mempunyai efek; Menghambat penyempitan otot polos pada pembuluh darah dan saluran pernapasan dan GI; Menurunkan permeabilitas kapiler; dan Mengurangi air ludah dan pembentukan air mata. Obat ini memiliki efektivitas yang serupa dengan antagonis histamin tetapi memiliki efek samping yang berbeda.

Antihistamin merupakan golongan obat yang mampu menghambat aksi kerja histamin pada reseptor histamin yang spesifik, kondisi alergi secara umum berkaitan dengan histamin pada reseptor H₁ yang terdapat pada berbagai sel. H₁-antihistamin generasi kedua lebih disukai dari generasi pertama Cetirizine atau loratadine lebih direkomendasikan berdasarkan pada data keamanan yang sangat baik dan telah direkomendasikan dalam banyak pedoman untuk kondisi alergi terutama selama kehamilan (Isman,

Antihistamin dikontraindikasikan atau harus digunakan dengan hati-hati pada klien dengan hipersensitivitas terhadap obat, glaukoma sudut sempit, hipertrofi prostat, stenosing peptikum. maag, dan obstruksi leher kandung kemih, dan selama kehamilan

1. Antagonis Reseptor H₁ Generasi Pertama

Antihistamin juga disebut agen nonselektif atau obat penenang, berikatan dengan reseptor H₁ sentral dan perifer dan dapat

menyebabkan depresi SSP atau stimulasi. Obat-obatan ini biasanya menyebabkan depresi SSP (mengantuk, sedasi) pada dosis terapeutik dan dapat merangsang SSP (kecemasan, agitasi) dengan dosis berlebihan terutama pada anak. Mereka juga memiliki antikolinergik yang efek substansial: mulut kering, retensi urin, sembelit, penglihatan kabur.

Bromfeniramin, klorfeniramin (Klor-Trimeton), dan dexchlorpheniramine (Polaramine) menyebabkan sedikit kantuk. Diphenhydramine (Benadryl), prototipenya antihistamin generasi pertama, menyebabkan mengantuk yang tinggi dan efek antikolinergik. Hidroksizin (Vistaril) dan promethazine (Phenergan) adalah depresan SSP yang kuat dan menyebabkan rasa kantuk yang hebat.

Antihistamin generasi pertama biasanya terserap dengan baik setelah pemberian oral. Dalam pemberian oral, segera bekerja dalam waktu 15 sampai 60 menit dan berlangsung 4 sampai 6 jam. Kebanyakan obat ini, diberikan secara oral; dan beberapa mungkin diberikan secara parenteral. Obat ini terutama dimetabolisme oleh hati, dengan metabolit dan sejumlah kecil obat yang tidak berubah diekskresikan dalam urin dalam 24 jam. Beberapa dari obat ini tersedia tanpa resep dokter. Brompheniramine hanya tersedia dalam berbagai bahan persiapan; klorfeniramin dan difenhidramin tersedia sendiri dan dalam kombinasi dengan dekonjestan hidung adrenergik, analgesik, dan obat alergi.

2. Reseptor Antagonis H1 Generasi Kedua

Antagonis H1 generasi kedua (juga disebut selektif atau agen nonsedasi) dikembangkan terutama untuk menghasilkan lebih sedikit sedasi dibandingkan obat generasi pertama. Mereka menyebabkan lebih sedikit depresi SSP karena selektif terhadap reseptor H1 perifer dan tidak melewati sawar darah-otak.

Azelastine (Astelin) adalah satu-satunya antihistamin yang diformulasikan sebagai semprotan hidung untuk penggunaan topikal. Ketika dioleskan pada mukosa hidung, obat ini menghasilkan kadar

puncak dalam 2 hingga 3 jam dan bertahan 12 hingga 24 jam. Ini dimetabolisme di hati menjadi metabolit aktif dan diekskresikan terutama melalui feses. Obat lain baik-baik saja diserap dengan pemberian oral dan mempunyai onset yang cepat tindakan.

Cetirizine (Zyrtec) adalah metabolit aktif hidroksizin yang menyebabkan lebih sedikit rasa kantuk dibandingkan hidroksizin. Dia mencapai konsentrasi serum maksimal dalam 1 jam dan sekitar 93% terikat protein. Sekitar setengah dari dosis dimetabolisme di hati; separuh lainnya diekskresikan tidak berubah melalui urin.

Fexofenadine (Allegra) mencapai konsentrasi serum puncak di sekitar 2,5 jam, 60% hingga 70% terikat protein, dan 95% terikat diekskresikan dalam bentuk tidak berubah melalui empedu dan urin. Loratadin (Klaritin), efek terjadi dalam 1 hingga 3 jam, mencapai maksimum dalam 8 hingga 12 jam, dan bertahan 24 jam atau lebih. Obat ini, dimetabolisme di hati dan durasi kerjanya yang lama sebagian disebabkan oleh metabolit aktifnya.

Tabel 10.3: Obat antihistamin antialergi (Ferguson, etc)

Nama Obat Generik	indikasi	Dosis dan cara pemberian	
		Dewasa	Anak
Generasi pertama Azelastin (Astelin)	Rinitis alergi	Nasal inhalasi, 2 X per lubang hidung tiap 12 jam	≥12 tahun: dosis dewasa
	Rinitis alergi	PO 4 mg setiap 4–6 jam; dosis maksimal, 24 mg/24 jam	≥12 tahun: Dosis dewasa
Klorfeniramin (Klor-Trimeton)		Jangka panjang PO 8 mg setiap 8–12 jam atau 12 mg setiap 12 jam; dosis maksimal, 24 mg dalam 24 jam	6–12 tahun: PO 2 mg setiap 4–6 jam; maksimal 12 mg dalam 24 jam
			2–6 tahun: PO 1 mg setiap 4–6 jam
Clemastine	Rinitis alergi	Rinitis alergi, PO 1,34	Jangka panjang, ≥12 tahun: PO 8 mg setiap 8–12 jam atau 12 mg setiap 12 jam; dosis

(Tavist)	Urtikaria/ angioedema	mg 2x/sehari, meningkat menjadi maksimum 8,04 mg setiap hari, jika diperlukan Urtikaria/angioedema, PO 2,68 mg satu hingga tiga kali sehari	maksimal, 24 mg dalam 24 jam Rinitis alergi, 6–12 tahun (sirup saja): PO 0,67 mg 2X sehari, meningkat hingga maksimal 4,02 mg setiap hari, jika perlu Urtikaria/angioedema , 6–12 tahun (sirup saja): PO 1,34 mg dua kali sehari
Siproheptadin (Periactin)	Reaksi hipersensitivitas	PO 4 mg setiap 8 jam, Dosis maksimal 0,5 mg/kg/hari	7–14 tahun: PO 4 mg setiap 8–12 jam; maksimal dosis, 16 mg/hari 2–6 tahun: 2 mg tiap 8–12 jam; dosis maksimal, 12 mg/hari ≥12 tahun: dosis dewasa 6–11 tahun: PO 1 mg setiap 4–6 jam 2–5 tahun: PO 0,5 mg setiap 4–6 jam
Deksklorfeniramin (Polaramine)	Reaksi hipersensitivitas	Tablet dan sirup biasa, PO 2 mg setiap 4– 6 jam Tablet pelepasan, PO 4–6 mg pada waktu tidur atau q8–12 jam	Tablet jangka panjang, ≥12 tahun: Sama orang dewasa 6–12 tahun: 4 mg sekali sehari, pada waktu tidur Berat >10 kg (22 pon): PO 12,5– 25 mg setiap 6–8 jam, 5 mg/kg/hari, atau 150 mg/m ² /hari; IV 5 mg/kg/hari, atau 150
Difenhidramin (Benadryl)	Reaksi hipersensitivitas Mabuk Parkinsonisme Insomnia Antitusif	Reaksi hipersensitivitas, gerak penyakit, parkinsonisme, PO 25–50 mg tiap 4–8 jam; IV atau dalam IM 10–50 mg, ditingkatkan jika perlu hingga dosis harian maksimal sebesar 400 mg Insomnia, PO 50 mg sebelum tidur Sirup obat batuk, PO	Tablet jangka panjang, ≥12 tahun: Sama orang dewasa 6–12 tahun: 4 mg sekali sehari, pada waktu tidur Berat >10 kg (22 pon): PO 12,5– 25 mg setiap 6–8 jam, 5 mg/kg/hari, atau 150 mg/m ² /hari; IV 5 mg/kg/hari, atau 150

Hidroksizin (Vistaril, Atarax)	Pruritus Sedasi Antiemetik	25 mg (10 mL) q4h, tidak melebihi 100 mg (40 mL) dalam 24 jam	mg/m ² /hari. Maksimum dosis oral atau parenteral, 300 mg setiap hari Insomnia, ≥12 tahun: Sama seperti orang dewasa Sirup untuk batuk, 6– 12 tahun: PO 12,5 mg (5 mL) setiap 4 jam, jangan sampai melebihi 50 mg (20 mL) dalam 24 jam
Phenindamine (Nolahist)	Rinitis alergi	PO 25 mg setiap 6–8 jam; IM 25–100 mg sesuai kebutuhan	2–6 tahun: PO 6,25 mg (2,5 mL) setiap 4 jam, tidak melebihi 25 mg (10 mL) masuk 24 jam
Prometazin (Phenergan)	Reaksi hipersensitivitas Sedasi Antiemetik	PO 25 mg setiap 4–6 jam; dosis maksimal 150 mg dalam 24 jam	>6 tahun: PO 50–100 mg setiap hari secara terbagi dosis <6 tahun: PO 50 mg setiap hari dalam dosis terbagi
Tripelennamine (PBZ)	Mabuk Reaksi hipersensitivitas	PO, IM, rektal, 25 mg setiap 4–6 jam diperlukan	≥12 tahun: dosis dewasa 6–11 tahun: PO 12,5 mg setiap 4–6 jam; dosis maksimal 75 mg dalam 24 jam ≥2 tahun: 12,5 mg setiap 4–6 jam sesuai kebutuhan
Generasi kedua Setirizin (Zyrtec)	Rinitis alergi Urtikaria idiopatik Kronis	PO 25–50 mg tiap 4– 6 jam Tablet jangka panjang, PO 100 mg setiap 12 jam	PO 5 mg/kg/hari atau
Desloratadin (Clarinet)	Rinitis alergi Urtikaria idiopatik kronis	PO 5–10 mg sekali sehari Gangguan ginjal atau hati:	PO 5 mg/kg/hari atau
Fexofenadine (Allegra)			

Loratadin (Klaritin)	Rinitis alergi	PO 5 mg sekali sehari	150 mg/m ² /hari dalam empat hingga enam dosis terbagi
	Rinitis alergi Urtikaria idiopatik kronis	Gangguan ginjal dan hati: PO 5 mg dua hari sekali PO 60 mg dua kali sehari Gangguan ginjal: PO 60 mg sekali sehari PO 10 mg sekali sehari Gangguan ginjal atau hati: PO 10 mg dua hari sekali	Jangan gunakan tablet jangja panjang. ≥6 tahun: Sama seperti orang dewasa 12 tahun ke atas: dosis dewasa <12 tahun: Dosis belum ditetapkan ≥12 tahun: Sama seperti orang dewasa 6–11 tahun: PO 30 mg dua kali sehari ≥6 tahun: Sama seperti orang dewasa

10.4 Dekongestan Hidung, Antitusif, dan Obat Flu

Obat-obatan ini, terutama digunakan untuk mengobati pada gangguan pernapasan bagian atas dan gejala seperti yang umum terjadi: pilek, sinusitis, hidung tersumbat, batuk, dan sekret berlebihan.

10.4.1 Obat Gangguan Pernapasan

Banyak obat tersedia dan banyak digunakan untuk mengobati gejala gangguan pernafasan. Banyak yang tidak diresepkan obat-obatan dan dapat diperoleh sendiri atau dalam produk kombinasi.

Produk yang tersedia meliputi dekongestan hidung, antitusif, dan ekspektoran.

1. Dekongestan Hidung

Dekongestan hidung digunakan untuk meredakan sumbatan hidung. Obat adrenergik (simpatomimetik) adalah yang terbanyak dan sering digunakan. Agen ini meredakan hidung tersumbat dan bengkak dengan menyempitkan arteriol dan mengurangi aliran darah ke mukosa hidung. Oksimetazolin (Afrin) adalah obat semprot hidung yang umum digunakan; pseudoefedrin (Sudafed) diberikan secara oral. Pembengkakan hidung yang berulang dapat terjadi dengan penggunaan semprotan hidung yang berlebihan atau berkepanjangan (misalnya, >7 hari, atau lebih cepat). Dekongestan hidung paling sering digunakan untuk meredakan rinitis yang berhubungan dengan infeksi saluran pernapasan atau alergi. Juga dapat digunakan untuk mengurangi aliran darah lokal

Obat ini dikontraindikasikan pada klien dengan hipertensi berat atau penyakit jantung koroner, karena mempunyai efek stimulasi kardiovaskuler dan vasokonstriksi. Obat ini juga dikontraindikasikan pada klien dengan glaukoma sudut sempit dan yang menggunakan antidepresan inhibitor trisiklik atau monoamine oksidase. Obat ini juga, harus digunakan dengan hati-hati jika ada disritmia jantung, hipertiroidisme, diabetes melitus, glaukoma, dan hipertrofi prostat.

2. Antitusif

Agen antitusif menekan batuk dengan menekan pusat batuk di medula oblongata atau reseptor batuk di tenggorokan, trakea, atau paru-paru. Antitusif yang bekerja pada pusat batuk meliputi narkotika (misalnya kodein, hidrokodon) dan non-narkotika (misalnya, dekstrometorfan). Agen yang bekerja secara lokal (misalnya tablet hisap, obat batuk) dapat menekan batuk dengan meningkatkannya aliran air liur dan dengan mempunyai efek analgetik atau anestesi lokal serta mengurangi iritasi pada mukosa faring. Indikasi klinis utama penggunaan obat antitusif adalah batuk tidak produktif yang mengganggu istirahat dan tidur. Tidak disarankan untuk menekan batuk produktif karena sekretnya perlu dikeluarkan.

3. Ekspektoran

Ekspektoran adalah agen yang diberikan secara oral untuk mencairkan sekresi pernapasan dan memudahkan pengeluarannya. Guaifenesin adalah ekspektoran yang paling umum digunakan. Obat Ini tersedia tunggal dan sebagai bahan kombinasi obat batuk dan pilek.

4. Mukolitik

Mukolitik diberikan melalui inhalasi untuk mencairkan lendir saluran pernafasan. Larutan obat mukolitik dapat dinebulasi ke dalam masker wajah atau corong atau dimasukkan langsung ke dalam saluran pernapasan melalui trakeostomi. Natrium klorida dan asetilsistein (Mucomyst) adalah satu-satunya agen direkomendasikan untuk digunakan sebagai mukolitik. Acetylcysteine efektif dalam waktu 1 menit setelah inhalasi, dan efeknya maksimal terjadi dalam waktu 5 sampai 10 menit. Asetilsistein oral banyak digunakan dalam pengobatan overdosis asetaminofen.

5. Obat Flu

Banyak produk kombinasi tersedia untuk mengatasi gejala flu biasa. Banyak produk yang mengandung antihistamin, dekongestan hidung, dan analgesik. Beberapa mengandung antitusif, ekspektoran, dan agen lainnya. Bahan yang umum digunakan termasuk klorfeniramin (antihistamin), pseudoefedrin (dekongestan hidung adrenergik), asetaminofen (analgesik dan antipiretik), dekstrometorfan (antitusif), dan guaifenesin (ekspektoran). Meskipun antihistamin dengan sekret hidung kering, tidak dianjurkan karena juga dapat mengeringkan sekret saluran pernapasan bagian bawah dan memperburuk retensi sekret dan batuk.

Tabel 10.4: Obat Dekongestan Hidung, Antitusif, dan obat Flu (Ferguson, Etc)

Nama Obat Generik	Dosis dan cara pemberian	
	Dewasa	Anak
Dekongestan Hidung	Secara topikal, jangan	> 12 tahun: dosis dewasa

Larutan efedrin sulfat 0,25%.	lebih dari 2–3 semprotan di setiap lubang hidung, tiap 4 jam Maksimum, 6 dosis/24 jam	6–11 tahun: 2–3 semprotan di setiap lubang hidung, tiap 4 jam, maksimum 6 dosis/24 jam < 6 tahun: tidak dirberikan
Naphazoline 0,05% semprot atau tetes	Secara topikal, 1–2 semprotan atau tetes, tiap 6 jam, maksimum, 4 dosis/24 jam	12 tahun ke atas: dosis dewasa <12 tahun: Tidak diberikan
Oxymetazoline semprotan 0,05%.	Secara topikal, 2–3 semprotan di setiap lubang hidung, setiap 10–12 jam. Maksimum, 2 dosis/24 jam	6 tahun ke atas: Dosis dewasa < 6 tahun: Tidak direkomendasikan
Fenilefrin	PO 10–20 mg tiap 4 jam. Maksimal 120 mg/24 jam Secara topikal, 2–3 semprotan atau tetes 0,25%, 0,5% atau larutan 1% di setiap lubang hidung tiap 4 jam, maksimum, 6 dosis/24 jam	12 tahun ke atas: dosis dewasa 6–11 tahun: PO 10 mg setiap 4 jam.,maksimal 60 mg/24 jam. Secara topikal, 2-3 semprotan larutan 0,25%, tiap lubang hidung tiap 4 jam, maksimum 6 dosis/24 jam. 2–5 tahun: topikal, 2–3 tetes larutan 0,125%, tiap 4 jam. maksimal 6 dosis/24 jam.
Pseudoefedrin	Tablet biasa, PO 60 mg setiap 4–6 jam Tablet PO 120 mg tiap 12 jam atau 240 mg setiap 24 jam. maksimum, 240 mg dalam 24 jam.	12 tahun ke atas: dosis dewasa 6–12 tahun: 30 mg, tiap 4–6 jam. maksimum, 120mg/hari 2–5 tahun: PO 15 mg tiap 4–6 jam, maksimum, 60 mg/24 jam
Larutan tetrahidrozolin 0,1%.	secara topikal, masing-masing 2–4 tetes atau 3–4 semprotan	< 2 tahun: Konsultasi dengan dokter anak 6 tahun ke atas: dosis dewasa
Xilometazolin	lubang hidung, tiap 3 jam. maksimum, 8 dosis/24	2–5 tahun: Tidak disarankan melakukan penyemprotan

<p>Antitusif narkotika (Kodein)</p>	<p>jam.</p> <p>Secara topikal, larutan 0,1%, 1-3 semprotan atau 2-3 tetes tiap lubang hidung setiap 8-10 jam. maksimum, 3 dosis/24 jam</p>	<p>>12 tahun: Dosis dewasa 2-11 tahun: topikal, 0,05%, 1 semprotan atau 2-3 tetes tiap lubang hidung, tiap 8-10 jam. Maksimum, 3 dosis/24 jam</p>
<p>Antitusif Nonnarkotik (Dekstrometorfan)</p>	<p>PO 10-20 mg tiap 4-6 jam. Maksimum, 120 mg/24 jam</p>	<p>6-12 tahun: PO 5-10 mg tiap 4-6 jam. maksimum, 60mg/24 jam. 2-6 tahun: PO 2,5-5 mg tiap 4-6 jam. Maksimum, 30mg/24 jam.</p>
<p>Ekspektoran Guaifenesin (gliseril guaiakolat)</p>	<p>Sirup, tablet hisap, dan sirup, 10-30 mg setiap 4-8 jam. Maksimum, 120 mg/24 jam, PO 60 mg q12h</p>	<p>>12 tahun: dosis dewasa 6-12 tahun: 5-10 mg setiap 4 jam atau 15 mg, tiap 6-8 jam. maksimum, 60 mg/24 jam. 2-6 tahun: 2,5-7,5 mg setiap 4-8 jam. maksimum, 30mg/24 jam. Sirup berkelanjutan, 6-12 tahun: 30 mg setiap 12 jam 2-5 tahun: 15 mg setiap 12 jam</p>
<p>Mukolitik Asetilsistein</p>	<p>PO 100-400 mg tiap 4 jam. Maksimum, 2400 mg/24 jam.</p> <p>Nebulisasi, 1-10 mL larutan 20% atau 2-20 mL larutan 10% tiap 2-6 jam. Berangsur-angsur, 1-2 mL larutan 10% atau 20%. q1-4 jam Overdosis</p>	<p>>12 tahun: dosis dewasa 6-12 tahun: PO 100-200 mg setiap 4 jam. maksimum, 1200mg/24 jam. 2-6 tahun: PO 50-100 mg setiap 4 jam. maksimum, 600 mg/24 jam.</p>

Bab 11

Peran Farmakologi dalam Praktek Klinis

11.1 Pendahuluan

Pengembangan obat adalah proses yang panjang, kompleks, dan mahal, mulai dari penemuan obat hingga penelitian praklinis dan uji klinis terstruktur. Prinsip utama dalam pengembangan obat dan uji klinis serta pengorganisasiannya adalah memastikan penggunaan obat yang aman dan efektif. Farmakologi klinis memainkan peran penting dalam pengambilan keputusan selama tahap pengembangan obat. Farmakologi klinis mempelajari efek obat pada manusia dan mencakup bidang-bidang seperti farmakokinetik (FK), farmakodinamik (FD), dan farmakogenomik (FGx). Bidang ini telah berkembang pesat selama 20 tahun terakhir (Zineh et al., 2017). Berlaku untuk semua bidang tahap pengembangan obat praklinis dan klinis. Secara khusus, menentukan dosis awal pada manusia, memilih dosis optimal untuk uji coba fase II dan fase III, pemberian pada populasi khusus, studi bioekivalensi dan biosimilar, serta interaksi obat-makanan dalam riset klinikal (Zhu et al., 2018).

Sekitar setengah dari informasi yang terdapat dalam sisipan paket berkaitan dengan farmakologi klinis (Peck, 2017). Merupakan tanggung jawab ahli farmakologi klinis untuk menyetujui obat baru yang dipasarkan. Banyak aspek

farmakologi klinis yang tercakup dalam pemodelan dan simulasi matematika, yang dianggap sebagai bagian integral dari bidang ini dan semakin banyak digunakan dalam pengembangan obat, juga dikenal sebagai pengembangan obat berdasarkan model atau farmakometri (Wang et al., 2019).

Gunakan model pengembangan obat yang terinformasi untuk memanfaatkan data dari berbagai sumber, termasuk data dunia nyata, uji klinis, dan studi praklinis, untuk mendukung pengambilan keputusan selama pengembangan obat (Li et al., 2019). Model pengembangan obat yang terinformasi adalah bagian dari tujuan Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) dalam perubahan biaya obat resep pada tahun 2017 Farmakologi klinis juga dapat digunakan dalam perawatan pasien langsung dengan menyesuaikan obat untuk pasien. Optimalkan dosis pasien pada tingkat individu menggunakan alat seperti pemantauan obat terapeutik/therapeutic drug monitoring (TDM), FGx, dan model pemberian dosis yang akurat dan terinformasi (Polasek et al., 2019a).

Dari sudut pandang peraturan, ilmiah, dan industri, bidang farmakologi klinis ini berfungsi sebagai alat yang ampuh untuk mengoptimalkan keamanan dan kemanjuran obat dalam uji klinis dalam pengembangan obat dan perawatan pasien. Ilmu farmakologi klinis masih kurang dimanfaatkan di Indonesia dan tujuannya adalah untuk mempromosikan dan mendidik para profesional medis dan komunitas ilmiah tentang potensi dan penerapannya.

11.2 Aplikasi Farmakologi Klinis dalam Pengembangan Obat Klinis

Mengembangkan pengobatan baru merupakan proses multistep dengan tantangan etika, ilmiah, dan ekonomi. Kemungkinan keberhasilan pengembangan klinis adalah sekitar 10%, dan hanya sedikit obat yang bertahan dalam uji klinis (Scannell et al., 2012). Uji klinis fase 1 memainkan peran penting dalam menerjemahkan penelitian eksperimental ke dalam aplikasi klinis dan merupakan langkah penting dalam mengambil keputusan apakah akan melanjutkan atau menghentikan pengembangan terapi baru yang menjanjikan. Uji coba fase 1, juga dikenal sebagai uji coba pertama pada manusia, dirancang untuk mempelajari kombinasi baru dan jadwal pemberian dosis obat-obatan baru yang sedang diselidiki dan obat-obatan yang disetujui

FDA. Populasi target uji klinis fase 1 biasanya terdiri dari individu yang sehat dan mandiri. Ini adalah populasi ideal untuk farmakologi klinis, yang memungkinkan profil keamanan obat dievaluasi tanpa pengaruh atau campur tangan kondisi patologis. Uji klinis pada sukarelawan sehat memberikan informasi dasar FK tentang calon obat baru. Bagian ini meningkatkan tingkat pemulihan penelitian dan mengurangi kekhawatiran etika dalam mendaftarkan pasien dalam uji coba obat baru dengan dosis subterapeutik untuk mencapai tujuan keamanan data (Alsultan et al., 2020).

Sebuah studi yang dilakukan oleh British Society of Pharmacology menemukan bahwa mendaftarkan orang sehat dalam uji klinis relatif aman. Meskipun beberapa peserta memang mengalami kejadian yang mengancam jiwa, frekuensinya sangat rendah (0,04%) (Orme et al., 1989). Kondisi ini menimbulkan kekhawatiran etis mengenai paparan risiko pada sukarelawan sehat pada tahap awal pengembangan obat tanpa potensi manfaat kesehatan. Meta-analisis uji coba non-onkologi Fase 1 menemukan bahwa 34 dari 11028 subjek sehat mengalami efek samping yang serius, dan 50% dari kejadian ini tidak disebabkan oleh obat yang diteliti atau prosedur penelitian. Selain itu, tidak ada kematian atau kejadian yang mengancam jiwa yang dilaporkan (Food and Drug Administration, 2005). Hal ini menunjukkan bahwa sukarelawan yang sehat adalah populasi yang cocok untuk uji coba fase 1 non-onkologi dan relatif aman untuk mempelajari keamanan obat pada peserta yang sehat.

Namun, sukarelawan yang sehat bukanlah populasi yang cocok untuk uji coba obat onkologi karena sempitnya indeks terapeutik obat sitotoksik dan potensi kerusakan DNA jangka panjang. Dalam hal ini, pasien dengan kanker stadium lanjut yang tidak responsif terhadap pengobatan lain harus dievaluasi untuk menyebarkan profil dosis-toksisitas, menentukan dosis fase II yang direkomendasikan, memberikan bukti awal kemanjuran, dan menargetkan target spesifik yang dianggap sebagai kelompok kandidat yang lebih baik untuk identifikasi populasi. Tujuan utama termasuk mengevaluasi keamanan dan tolerabilitas, mengkaraktirasi FK dan FD dari kandidat terapi baru atau kombinasi obat baru yang disetujui, dan menetapkan dosis dan jadwal yang tepat untuk uji coba Tahap II (Tabel 1). Uji coba Fase 0 (uji coba Fase 1 awal) melibatkan microdosing, yang melibatkan pemberian dosis subterapeutik suatu obat kepada sukarelawan yang sehat untuk uji coba pertama pada manusia yang lebih aman, lebih cepat, dan hemat biaya (Alsultan et al., 2020).

Tabel 11.1: Uji coba Fase 1 terpilih yang sedang berlangsung di Arab Saudi (Alsultan et al., 2020)

Nomor NCT	Perlakuan	Studi desain	Hasil	Populasi Penelitian
NCT02919371	Sutinib dan bevacizumab	Uji coba tahap I/II, label terbuka	Keamanan, kemanjuran	Pasien dengan karsinoma sel ginjal stadium lanjut
NCT03774680	Nanopartikel cetuximab atau obat antikanker oral yang disetujui	Fase 1, acak, label terbuka, pengugasan paralel	Keamanan, kemanjuran	Pasien dewasa dengan kanker usus besar atau kanker kolorektal
NCT02628132	Paclitaxel dan durvalumab	Uji coba tahap I/II, label terbuka	Keamanan, kemanjuran	Pasien dengan kanker payudara <i>triple</i> negatif metastatik

Pada tahun 2005, FDA AS mengeluarkan panduan, “Memperkirakan Dosis Awal Maksimum/*maximum recommended starting dose (MDRD)* yang Aman untuk Uji Klinis Awal Perawatan pada Relawan Dewasa Sehat”, Hal ini memungkinkan peneliti untuk menentukan tingkat tanpa efek samping/*No-Observed Adverse Effects Level (NOAEL)* dalam studi praklinis dan dosis mg/kg selanjutnya pada spesies hewan yang akan ditransfer ke manusia untuk mendapatkan dosis yang setara dengan manusia (Food and Drug Administration, 2005). Pendekatan lain adalah dengan menggunakan semua data *in vivo* dan *in vitro* yang tersedia untuk menentukan nilai efek biologis minimum yang diharapkan yang dapat diterima EMA untuk pemilihan dosis awal yang aman dan penskalaan dalam uji klinis pertama pada manusia/*Minimal Anticipated Biological Effect Level (MABEL)* (Milton dan Horvath, 2009). Dosis relevan yang diperoleh dari NOAEL atau MABEL untuk manusia disesuaikan untuk menerapkan batas keamanan yang sesuai guna mengurangi risiko yang terkait dengan pemberian awal pada manusia.

Umumnya, studi peningkatan dosis fase 1 dirancang menggunakan pendekatan tradisional 3 + 3 karena kejadian toksisitas pembatas dosis dapat dengan mudah dideteksi dalam kisaran 15% hingga 25% (Iasonos & O'Quigley, 2017). Setiap kelompok terdiri dari tiga peserta yang menerima peningkatan dosis hingga dosis maksimum yang dapat ditoleransi/maximum tolerated dose (MTD) tercapai. Jika tidak ada toksisitas pembatas dosis/dose-limiting toxicities (DLT) yang diamati pada siklus pengobatan pertama pada tiga subjek, dosis ditingkatkan dan dilanjutkan dengan siklus pengobatan kedua pada kelompok tiga subjek. Jika DLT terdeteksi di antara tiga peserta sebelumnya, penelitian ini merekrut tiga peserta tambahan pada tingkat dosis tersebut pada siklus pengobatan pertama. Jika tidak ada DLT tambahan yang ditemukan pada tingkat dosis tersebut, penelitian ditingkatkan ke tingkat dosis yang lebih tinggi. Jika 2 atau lebih DLT diamati dalam kelompok yang terdiri dari 3 atau 6 peserta pada tingkat dosis berapa pun, studi mendefinisikan dosis sebelumnya sebagai MTD. Setelah fase peningkatan dosis selesai dan MTD ditetapkan, peneliti merekrut peserta untuk menjalani MTD. Ini dikenal sebagai kohort perluasan dosis dan dirancang untuk menggambarkan dan menunjukkan keamanan kandidat obat pada dosis maksimum yang dapat ditoleransi dan untuk memperoleh bukti awal kemanjuran. Desain 3+3 memiliki beberapa keterbatasan, termasuk perolehan studi yang relatif lambat dan ukuran sampel yang kecil sehingga membatasi evaluasi FK. Keterbatasan ini menyebabkan munculnya desain alternatif baru seperti desain titrasi dipercepat (Bjornsson et al., 2003).

11.3 Interaksi Obat-Obat (IOO) Dan Studi Bioekivalensi

Studi interaksi obat dilakukan untuk menginduksi interaksi metabolik dan yang dimediasi transporter. Tujuannya adalah untuk menentukan apakah obat yang diteliti mengubah FK obat lain yang diberikan bersamaan, atau sebaliknya, dan apakah interaksi yang diamati signifikan secara klinis (Prueksaritanont et al., 2013). Studi interaksi obat-obat klinis dilakukan setelah penelitian *in vitro* menunjukkan potensi interaksi (Bjornsson et al., 2003). Studi prospektif interaksi obat secaraklinis seringkali merupakan studi independen dan biasanya dilakukan pada sukarelawan sehat. Studi-studi ini

bukan merupakan bagian dari fase tertentu, namun dilakukan pada awal pengembangan obat sebagai bagian dari penelitian Fase I. Sebuah metode untuk menilai interaksi obat adalah dengan menggunakan indikator obat manjur yang diketahui menghambat atau menginduksi enzim atau transporter metabolik tertentu. Besarnya interaksi tergantung pada laju kenaikan atau penurunan konsentrasi plasma atau area under the curve (AUC). Biasanya, perubahan 20% pada AUC dianggap penting secara klinis (Prueksaritanont et al., 2013).

Studi bioekivalensi dilakukan untuk membandingkan profil paparan sistemik dari uji formulasi obat dengan formulasi obat referensi. Untuk dianggap bioekuivalen, laju dan tingkat penyerapan zat aktif dalam produk uji dan produk referensi tidak boleh berbeda secara signifikan dan harus berada dalam kisaran yang ditentukan oleh otoritas pengawas. Desain penelitian yang khas untuk studi bioekivalensi adalah studi crossover dua periode, dua urutan, dua pengobatan, dosis tunggal pada peserta sehat. Jumlah total sampel adalah 12-18 sampel darah untuk mencerminkan AUC secara memadai. Laju penyerapan diukur dengan konsentrasi puncak, dan laju penyerapan diukur dengan AUC. Rasio konsentrasi puncak referensi dan interval kepercayaan 90% dari uji AUC harus berada dalam batas bioekivalensi (80-125%) (Alsultan et al., 2020).

Saat ini, sebagian besar studi bioekivalensi dilakukan di luar negeri. Hal yang sama berlaku untuk interaksi obat dan studi interaksi obat. Operasi ini jarang dilakukan di pusat klinis di Indonesia. Hal ini penting terutama bagi suplemen herbal karena penggunaan suplemen herbal tersebar luas di Indonesia dan jenis produk herbal yang digunakan mungkin berbeda dengan negara lain. Keadaan ini disebabkan kurangnya pusat yang berpengalaman dalam melakukan uji klinis tersebut.

11.4 Populasi Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Penerapan utama populasi FK/FD adalah dalam pengembangan obat klinis sebagai proses transisi dari fase I ke fase II dan fase III. Penggunaannya dalam pengembangan obat telah menjadi standar dan sekarang digunakan di sebagian besar aplikasi obat baru (Lee et al., 2011). Keuntungan utama studi populasi

FK antara lain dilakukan pada populasi pasien sasaran, tidak memerlukan pengambilan sampel yang intensif, dapat mengidentifikasi penyebab variasi FK, dan sensitif terhadap kovariat (misalnya berat badan, usia, genotipe). Untuk parameter FK dan jalankan simulasi skenario menggunakan estimasi parameter (de Velde et al., 2018).

Pengaturan ini berbeda dengan penelitian FK tradisional, yang biasanya memerlukan pengambilan sampel darah secara intensif, sehingga sulit untuk mempelajari beberapa kelompok pasien, seperti: Anak-anak, lansia, dan pasien sakit kritis. Analisis FK tradisional dilakukan dalam dua langkah berturut-turut: penyesuaian FK dan ringkasan statistik. Metode ini tidak membedakan sumber variasi yang berbeda. Populasi FK menggunakan regresi efek campuran nonlinier untuk menganalisis semua data secara bersamaan dalam satu langkah (model obat) dan memberikan estimasi parameter FK yang lebih baik dan variabilitas terkait. Menilai dan memahami sumber variasi penting untuk menilai keamanan dan efektivitas obat. Jika variabilitas antar individu tinggi, pasien mungkin mengalami defisiensi atau konsumsi berlebihan (Kiang et al., 2012).

Kelemahan utama analisis populasi FK adalah analisis ini memerlukan komputasi yang intensif dan memerlukan pelatihan khusus (Tabel 2). Pendekatan populasi FK juga mungkin memiliki kegunaan yang terbatas jika tidak dikaitkan dengan misalnya penyakit Parkinson atau hasil klinis. Studi fase II sering menggunakan model populasi FK/FD gabungan untuk mengkarakterisasi hubungan antara konsentrasi obat dan respon. Hal ini memungkinkan kita untuk menentukan ruang lingkup pengobatan (Chien et al., 2005).

Meskipun uji coba fase II menunjukkan kemanjuran dan keamanan suatu obat pada sejumlah kecil pasien, analisis populasi FK/FD dapat digunakan pada tahap ini untuk memprediksi hasil pada populasi yang lebih besar. Analisis ini digunakan untuk menentukan dosis optimal dan ukuran efek yang diharapkan untuk penelitian selanjutnya dan untuk memperkirakan ukuran sampel dan desain uji coba fase III. Hal ini dicapai dengan memperkirakan variasi FK pada populasi target, menentukan kovariat yang dapat memengaruhi parameter FK, dan melakukan analisis respons paparan dan simulasi uji klinis. Uji klinis dapat disimulasikan menggunakan kombinasi asumsi dan skenario yang berbeda. Dosis yang lebih tinggi dibandingkan yang dipelajari dalam uji coba Tahap II, ukuran sampel yang berbeda, dan desain penelitian yang berbeda untuk menilai kemungkinan keberhasilan (Gal et al., 2017).

Simulasi memberikan prediksi respons untuk memandu pemilihan dosis dan desain penelitian untuk uji coba fase III. Desain ini mengurangi kemungkinan kegagalan obat baru yang sedang dipelajari dalam uji coba Fase III karena desain penelitian yang tidak tepat, ukuran efek yang tidak tepat, dosis yang tidak tepat, atau populasi penelitian yang tidak tepat. Simulasi membantu menjawab skenario “bagaimana jika” dan menghindari kesalahan dengan melakukan simulasi pasien virtual dalam jumlah besar (biasanya 1000 atau lebih untuk setiap rejimen). Simulasi ini memungkinkan untuk memperkirakan kemungkinan pencapaian tujuan terapeutik sambil meminimalkan konsentrasi subterapeutik dan terapeutik (Alsultan et al., 2020).

Studi fase III, yang disebut studi penting, dilakukan dengan ukuran sampel yang lebih besar untuk menentukan kemanjuran dan keamanan obat yang sedang diteliti dalam skala besar (Umscheid et al., 2011). Fase III memungkinkan kemanjuran obat ditentukan pada populasi yang berbeda dan memungkinkan optimalisasi dosis pada populasi tertentu. Pada tahap ini, populasi FK/FD memastikan kesesuaian dosis terapeutik yang dipilih, berpotensi menentukan kisaran terapeutik obat yang diteliti, dan memperkirakan paparan obat serta respons ketika kombinasi obat akan terus digunakan. Kovariat tambahan dapat diidentifikasi untuk meminimalkan variasi yang tidak dapat dijelaskan. Dosis khusus pasien dapat diberikan berdasarkan karakteristik individu seperti berat badan dan genotipe. Studi-studi ini memberikan data pendukung untuk keberhasilan registrasi obat atau penjelasan atas kegagalan uji klinis (Alsultan et al., 2020).

Penerapan lain dari analisis populasi FK mencakup pengembangan obat generik dan biosimilar. Dalam beberapa kasus, analisis non-kompartemen standar tidak cukup untuk mengevaluasi atau merancang studi bioekivalensi untuk obat yang bekerja secara lokal, produk pelepasan segera dan berkelanjutan, produk nanoteknologi, dan obat dengan waktu paruh yang panjang (Fang et al., 2018).

11.5 Analisis Farmakokinetik Berbasis Fisiologis

Setelah suatu obat disetujui, penting untuk memilih dosis yang tepat untuk populasi khusus, seperti anak-anak, orang lanjut usia, pasien dengan gangguan ginjal atau hati, dan pasien hamil. Pendekatan berbasis model menawarkan peluang penting untuk memfasilitasi penentuan dosis yang tepat yang menyeimbangkan manfaat dan risiko untuk berbagai populasi. Model ini dapat menilai hubungan antara paparan obat, hasil pengobatan, dan berbagai faktor terkait pasien, sehingga memudahkan pemilihan dosis yang tepat untuk setiap pasien. Teknik pemodelan farmakokinetik berbasis fisiologis/Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) memberikan dasar untuk memilih dosis yang tepat pada populasi tertentu. Pemodelan PBPK memungkinkan integrasi faktor terkait obat dan faktor individu yang memperhitungkan mekanisme berbeda yang memengaruhi kinetika obat dan dampak keadaan fisiologis dan penyakit yang berbeda pada kinetika dan ekskresi obat. Setelah mengembangkan dan memvalidasi model PBPK pada partisipan sehat, parameter yang relevan dapat digunakan untuk mempelajari FK obat pada populasi berbeda. Dosis dapat diekstrapolasi dari satu populasi ke populasi penelitian lainnya. Model PBPK juga dapat digunakan untuk menguji hubungan antara paparan obat dan efek FD, termasuk hasil dan/atau efek samping yang diinginkan. Pendekatan pemodelan ini penting ketika menentukan dosis aman dalam uji klinis pertama pada manusia berdasarkan data *in vitro* dan *in vivo*, dibandingkan dengan uji klinis awal yang hanya mencakup sejumlah kecil variable. Memberikan keseimbangan yang tepat antara efikasi dan keamanan dengan menggunakan model PBPK, misalnya aktivitas klinis, tolerabilitas, dan biomarker, dengan menggabungkan data klinis dari uji klinis tahap akhir seperti: dosis dapat diidentifikasi dan digunakan pada banyak populasi (Alsultan et al., 2020).

Beberapa penelitian telah berhasil menggunakan pemodelan PBPK untuk memperkirakan dosis yang tepat untuk populasi anak tanpa adanya uji klinis (Templeton et al., 2018). Peran pemodelan PBPK dalam penemuan obat pediatrik telah dijelaskan dalam beberapa aplikasi FDA. Populasi ini merupakan bagian integral dari pengajuan ini dan akan digunakan untuk mengoptimalkan desain penelitian dan merekomendasikan dosis awal untuk kelompok umur yang berbeda (Leong et al., 2012). Selain itu, model ini secara akurat memprediksi perubahan FK dan FD pada pasien dengan gangguan

fungsi ginjal dan hati. Dosis yang tepat dipilih berdasarkan deskripsi perubahan tersebut (Marsousi et al., 2017). Misalnya, PBPK telah digunakan untuk menunjukkan dampak penyakit ginjal terhadap penurunan regulasi beberapa enzim dan protein. Zhao dkk menggunakan model PBPK untuk menggambarkan efek insufisiensi ginjal terhadap FK tiga obat yang tidak diekskresi oleh ginjal, yaitu repaglinide, telithromycin dan sildenafil (Zhao et al., 2012). Mereka mampu memprediksi efek disfungsi ginjal pada ekspresi beberapa enzim metabolik dan memperkirakan pembersihan obat ini secara akurat. Model ini juga telah berhasil digunakan untuk memprediksi dosis yang tepat pada populasi khusus, seperti peserta hamil dan lanjut usia, berdasarkan berbagai perubahan fisiologis selama kehamilan dan penuaan (Howard et al., 2018). Model PBPK digunakan untuk memprediksi dampak IOO terhadap FK pada penyalahgunaan obat/obat yang tidak rasional dan sejenisnya. Yoshida dkk menyelidiki semua obat molekul kecil baru yang disetujui oleh FDA dari Januari 2013 hingga Agustus 2016 untuk menguji penggunaan model PBPK dalam persetujuan dan dampaknya terhadap rekomendasi pelabelan. Sebanyak 18 produk diidentifikasi, dan model ini terutama digunakan untuk memprediksi dampak IOO (Yoshida et al., 2017).

11.6 Penerapan dalam perawatan klinis

Farmakologi klinis meningkatkan perawatan klinis dengan mendistribusikan obat-obatan baru ke apotek institusi dan komite pengobatan, melakukan pemantauan obat terapeutik (TDM), dan menerapkan pemberian dosis berdasarkan genotipe pada populasi khusus. Selain itu, model pemberian dosis presisi berdasarkan bidang yang sedang berkembang yang menggabungkan berbagai fitur farmakologi klinis mempertimbangkan berbagai faktor (seperti faktor demografi, genetik, terkait penyakit, dan informasi lingkungan) untuk menentukan kemanjuran dan memperkecil toksisitas (Polasek et al., 2018) (Darwich et al., 2017a).

11.7 Pemantauan Obat Terapeutik (TDM)

TDM adalah alat klinis untuk perawatan pasien secara individual. Pemantauan ini biasanya diterapkan pada obat dengan indeks terapeutik sempit dan/atau variabilitas antar individu yang tinggi. Faktor penting lainnya yang perlu dipertimbangkan termasuk ketersediaan tes obat yang cepat dan murah serta pemahaman tentang hubungan konsentrasi-respons. TDM secara rutin dilakukan untuk vankomisin, aminoglikosida, tacrolimus, siklosporin, fenitoin, dan asam valproat. Ada peningkatan minat untuk memperluas penggunaan TDM ke obat lain untuk menginformasikan keputusan penyesuaian dosis. Penilaian ini sangat penting untuk obat antibakteri dan antikanker, seperti obat anti-HIV, antijamur, beta-laktam, obat antituberkulosis, penghambat busulfan, dan penghambat tirosin kinase (Alsultan & Peloquin, 2014).

Obat-obatan ini biasanya digunakan untuk penyakit yang mengancam jiwa tanpa parameter klinis yang jelas untuk memperoleh FD atau respons pasien terhadap pengobatan. Meskipun kriteria yang digunakan untuk TDM dapat diterapkan pada beberapa obat tersebut, TDM belum digunakan secara rutin karena tantangan utamanya adalah pengujian ketersediaannya. Pendekatan tradisional adalah dengan menggabungkan konsentrasi sampel tunggal (biasanya konsentrasi terendah) dan membandingkannya dengan rentang referensi. Pendekatan ini mencakup penggunaan model FK sederhana dan informasi pasien lain yang relevan, rendahnya akurasi beberapa tes obat, variabilitas laboratorium dalam pelaporan, dan terdapat beberapa keterbatasan, termasuk kesulitan dalam mengukur metabolit. Pendekatan lain adalah dengan melakukan TDM menggunakan perangkat lunak komputer khusus atau model pemberian dosis yang tepat (Polasek et al., 2019b).

11.8 Farmakogenomik Dalam Praktik Klinis

Perawatan yang dipandu secara farmakogenetik dapat mempersonalisasi obat dan meningkatkan kemanjuran dan keamanannya. Pengobatan yang dipersonalisasi diharapkan dapat mengubah perawatan medis di masa depan

secara mendasar (Haycox et al., 2014). FDA AS telah menyetujui pelabelan menggunakan penanda FGx untuk 213 obat dan mengeluarkan peringatan kotak hitam untuk 9 obat (Tabel 4). Pedoman pemberian dosis FGx harus dipertimbangkan sebelum meresepkannya kepada pasien, karena terdapat banyak bukti mengenai interaksi FGx, khususnya dengan obat-obatan ini. Misalnya, CPIC merekomendasikan agar pembawa HLA-B*57: 01 mempertimbangkan pengobatan alternatif dengan abacavir karena peningkatan risiko hipersensitivitas obat yang signifikan (Martin et al., 2014).

Tabel 11.2: Biomarker Farmakogenomik dalam Pelabelan Obat FDA
(Alsultan et al., 2020)

Obat	Terapi Area	Penanda Biologi	Pelabelan
Abacavir	Penyakit menular	HLA-B	Kotak Peringatan, Dosis dan Cara Pemberian, Kontraindikasi, Peringatan dan Tindakan Pencegahan
Codein	Anestesiologi	CYP2D6	Kotak peringatan, peringatan, Tindakan pencegahan
Karbamazepin	Neurologi	HLA-B	Kotak peringatan, peringatan, Tindakan pencegahan
Klopidogrel	Kardiologi	CYP2C19	Kotak peringatan, peringatan, Tindakan pencegahan, farmakologi klinis
Lenalidomida	Hematologi	Kromosom 5q	Peringatan dalam kotak, indikasi dan penggunaan, reaksi merugikan, penggunaan pada populasi tertentu, studi klinis
Natrium nitrit	Toksikologi	Nonspesifik (metemoglobinemia bawaan)	Kotak peringatan, peringatan, Tindakan pencegahan
Pegloticase	Reumatologi	G6PD	Kotak peringatan, kontraindikasi, peringatan, Tindakan

			pengecegan, informasi konseling pasien
Rasburicase (1)	Onkologi	G6PD	Kotak peringatan, kontraindikasi, peringatan, Tindakan pencegahan
Rasburicase (2)	Onkologi	CYB5R	Kotak peringatan, kontraindikasi, peringatan, Tindakan pencegahan
Tramadol	Anestesiologi	CYP2D6	Peringatan dalam Kotak, Peringatan, Kewaspadaan, Penggunaan pada Populasi Tertentu, Farmakologi Klinis

Tabel didasarkan pada data yang dilaporkan di situs web FDA: <https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.

11.9 Model Memberikan Dosis Presisi yang Diinformasikan

Meskipun FGx dan TDM adalah alat klinis yang berguna untuk optimalisasi dosis, pendekatan optimalnya adalah menganalisis semua aspek FK/FD/FGx suatu obat menggunakan model dosis presisi yang diinformasikan menggunakan pemodelan PKPD modeling and simulation (M&S) menggunakan teknologi simulasi dalam perawatan klinis. Pilih dosis untuk setiap pasien. Dosis optimal ini mungkin dikaitkan dengan peningkatan hasil pengobatan, seperti kemanjuran optimal dan minimalisasi efek samping (Polasek et al., 2018). Kemampuan pemberian dosis presisi berbasis model untuk menghasilkan dosis optimal bergantung pada kemampuan inheren teknik PKPD untuk memperhitungkan variasi antar individu (Collins & Varmus, 2015). Efek dari perbedaan individu terlihat jelas dalam praktik klinis, karena dosis tunggal menghasilkan konsentrasi dan respons obat yang bervariasi dalam suatu populasi (Polasek et al., 2019b). Variasi antar individu

disebabkan oleh faktor terkait obat (seperti interaksi obat dan penggunaan obat secara bersamaan), FGx, faktor fisiologis dan demografi pasien (usia, obesitas, tingkat keparahan penyakit, adanya penyakit penyerta) (Polasek et al., 2018) (Polasek et al., 2019b).

Regimen dosis yang ditetapkan selama pengembangan obat biasanya dimulai dengan uji klinis kecil menggunakan sampel penelitian yang terkontrol dan homogen. Untuk menjaga singkatnya dan menghindari kebingungan dalam praktik klinis, rencana pengobatan ini dikomunikasikan dalam format statistik sederhana sebagai fungsi dari serangkaian variabel prediktor (nomogram, tabel, rumus) (Jadhav et al., 2015). Pendekatan yang terlalu disederhanakan ini membatasi jumlah informasi yang tersedia, mengharuskan dokter untuk mengandalkan pedoman lokal atau membuat kesimpulan (saat memodelkan otak), dan dapat menyebabkan perbedaan dalam penyesuaian dosis berdasarkan jenis kelamin (Darwich et al., 2017b).

Sebuah studi yang meneliti operasi sehari-hari jaringan unit perawatan intensif neonatal Perancis mengungkapkan 25 rejimen dosis sefotaksim yang berbeda. Beberapa cara sederhana untuk menyesuaikan dosis meliputi: Penskalaan berdasarkan berat badan atau luas permukaan tubuh mungkin cukup, namun hal ini sepertinya tidak cukup mengatasi kompleksitas masalah (Standing, 2017).

Berbeda dengan pemberian dosis Cerebro, pemberian dosis presisi didasarkan pada model yang memanfaatkan kemajuan teknologi komputer untuk memanfaatkan data yang tersedia secara akurat seperti data *in vitro*, demografi, dan fisiologis. Pemberian dosis dengan pendekatan pemberian dosis presisi berdasarkan model yang lebih tepat dan menguntungkan (Neely et al., 2018) (Størset et al., 2015). Misalnya, pendekatan ini dapat digunakan untuk merawat populasi khusus seperti pasien anak atau pasien sakit kritis dengan mempertimbangkan maturasi dan/atau perubahan fungsi fisiologis (Roberts et al., 2014). Keuntungan tambahan dari model ini adalah dosis dapat dengan mudah disesuaikan sebagai fungsi dari beberapa variabel prediktor seperti berat badan, bersihan kreatinin, dan usia pasca kelahiran. Model ini juga memberikan peluang untuk mempertimbangkan beberapa skenario simulasi ketika uji klinis tidak mungkin dilakukan karena tantangan etika, waktu, atau biaya (Neely, 2017).

Penerapan model pemberian dosis yang presisi dalam perawatan klinis saat ini dapat dilakukan untuk berbagai obat di berbagai platform, termasuk: Contoh:

InsightRX, BestDose, DoseMe, Precise PK, PK-PD Compass, Virtual Twin. Teknik yang digunakan untuk membuat model yang diterapkan pada platform tersebut bervariasi dan mungkin mencakup prediksi Bayesian, PBPK, farmakologi sistem kuantitatif, dan banyak lagi. Meskipun banyak literatur yang tersedia mengenai kemampuan prediksi Bayesian untuk memprediksi konsentrasi obat yang diamati secara retrospektif pada individu dan populasi, uji klinis prospektif skala besar yang memanfaatkan sepenuhnya manfaat dan efektivitas biaya masih belum dilakukan (Darwich et al., 2017b).

Simpulan

Farmakologi klinis menjanjikan peningkatan perawatan pasien, pengembangan obat, dan regulasi obat. Rekomendasi ahli adalah memperluas peran dan cakupan farmakologi klinis dan melatih lebih banyak ilmuwan di bidang ini. Praktik klinis beralih dari pendekatan universal ke pengobatan yang dipersonalisasi karena kebutuhan untuk melakukan pengobatan individual berdasarkan perbedaan informasi terkait pasien seperti demografi dan variasi genetik. Perawatan klinis modern bergantung pada pengobatan presisi, menjadikan integrasi dan penggunaan FGx dan model pemberian dosis presisi dalam praktik klinis semakin penting. Baik FGx maupun model pemberian dosis presisi yang diinformasikan dapat berkontribusi secara signifikan dalam meningkatkan hasil klinis dan mengurangi biaya pengobatan.

Bab 12

Obat-obatan Antidiabetes

12.1 Pendahuluan

Diabetes melitus terjadi sebagai akibat dari resistensi insulin yang disebabkan oleh pola hidup yang buruk. Kelas utama obat antidiabetes oral meliputi *biguanida*, *sulfonilurea*, *meglitinide*, *thiazolidinedione* (TZD), *inhibitor dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4), *inhibitor sodium-glucose cotransporter* (SGLT-2), dan inhibitor-glucosidase. Pada pasien dengan nilai HbA1C sebesar 7,5% atau 9% pada awal pengobatan, serta ketidaktoleran terhadap monoterapi, biasanya dilakukan terapi dengan dua obat antidiabetes oral berdasarkan algoritma pengobatan antidiabetes. Dalam pengobatan Diabetes Melitus tipe 2 (DM2), metformin umumnya digunakan sebagai obat lini pertama, jika metformin tidak dapat ditoleransi sebagai pengobatan awal, maka dapat dikombinasikan dengan kelas obat antihiperlipidemik lainnya. Golongan antidiabetes oral yang dikombinasikan dengan metformin yaitu sulfonilurea atau meglitinide, acarbose dan thiazolidinedione.

Contoh dari golongan antidiabetes oral yang dikombinasikan dengan metformin meliputi sulfonilurea atau meglitinide, acarbose, dan thiazolidinedione. Dalam terapi menggunakan lini pertama selain metformin, seperti sulfonilurea atau repaglinide, jika tidak dapat ditoleransi, dapat diberikan agen antihiperlipidemik lain seperti acarbose dan thiazolidinedion. Jika lini pertama yang diberikan adalah acarbose dan tidak menunjukkan

penurunan kadar glikemik, maka dapat dikombinasikan dengan golongan sulfonilurea, repaglinide atau metformine. Pengobatan kombinasi metformin dengan sulfonilurea atau acarbose/thiazolidinedione/glinides, dan menyimpulkan bahwa terapi ganda metformin dengan thiazolidinedione merupakan yang paling efektif dengan risiko penyakit kardiovaskular terendah dan hemat biaya.

12.2 Antidiabetes Suntik (Insulin)

Insulin merupakan hormon (substansi kimia) diproduksi di pankreas. Insulin berguna Untuk menjaga kadar gula darah tetap normal dengan jalan membantu perpindahan glukosa dari aliran darah ke sel tubuh. Jika pankreas tidak mensuplai insulin dalam jumlah yang cukup, maka injeksi insulin setiap hari sangat dibutuhkan untuk mengontrol gula darah. Insulin hanya bisa diberikan melalui injeksi peroral akan dirusak oleh cairan lambung.

Berdasarkan lama kerjanya, insulin terbagi menjadi 4 yaitu:

1. Insulin kerja pendek/cepat

Insulin kerja pendek/cepat, dengan durasi kerja 4 -8 jam untuk mengendalikan glukosa darah sesudah makan dan diberikan sesaat sebelum makan. Contoh insulin kategori ini yaitu insulin lispro (humalog), insulin aspart (novorapid) dan insulin glulisin (apidra).

2. Insulin kerja menengah

Insulin kerja menengah, dengan durasi kerja 8-12 jam yang digunakan untuk mengendalikan glukosa darah puasa/saat tidak makan. Contoh insulin kategori ini yaitu insulin humulin, insulin insulatard dan insulin insuman.

3. Insulin kerja panjang

Insulin kerja panjang, dengan durasi kerja 12-24 jam yang digunakan untuk mengendalikan glukosa darah puasa dan digunakan 1 kali pada malam hari sebelum tidur. Contoh insulin kategori ini yaitu insulin glargin (lantus) dan insulin detemir (levemir).

4. Insulin campuran

Insulin campuran terdiri dari insulin kerja pendek/cepat dan insulin kerja menengah. Insulin ini digunakan untuk memenuhi kebutuhan pasien tertentu dan tersedia dengan jumlah spesifik dalam satu botol. Contoh insulin kategori ini yaitu insulin glargin (soliqua) dan insulin degludec (victoza).

Berdasarkan fungsi kontrol glukosa darah, insulin terbagi menjadi 2 yaitu:

1. Insulin prandial

Insulin prandial dikonsumsi sebelum makan dan berguna untuk mengontrol kenaikan kadar glukosa darah setelah makan. Jenis insulin kategori ini yaitu insulin kerja pendek atau cepat.

2. Insulin basal

Insulin basal diberikan sebanyak satu atau dua kali sehari, pada saat di antara waktu makan malam dan tengah malam. Jenis insulin kategori ini yaitu insulin kerja menengah atau lama.

Berdasarkan cara kerjanya, obat antidiabetes oral dibagi menjadi 5 golongan:

1. Pemacu Sekresi Insulin

a. Sulfonilurea

Mekanisme kerja sulfonilurea adalah meningkatkan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Sulfonilurea diserap pada saluran cerna dengan cepat dan mencapai kadar dalam darah dalam waktu 15 menit setelah dikonsumsi. Efek samping dari golongan ini yaitu hipoglikemia dan tidak dapat digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular. Contoh obat golongan ini adalah glibenklamid, glipizid, glimepirid dan gliklazid.

b. Glinid

Mekanisme kerja glinid mirip dengan sulfonilurea tetapi berbeda lokasi reseptor dengan hasil akhir yaitu penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Efek samping penggunaan golongan glinid berupa hipoglikemik tetapi efeknya

lebih rendah dari sulfonilurea. Contoh obat golongan ini yaitu repaglinid dan nateglinid tetapi sudah tidak tersedia di Indonesia.

2. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

a. Biguanid

Mekanisme kerja metformin adalah meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan hati dan perifer (otot) Monoterapi metformin tidak merangsang sekresi insulin sehingga tidak menyebabkan hipoglikemia, peningkatan berat badan serta memperbaiki profil lipid. Efek utama dari obat ini menurunkan kadar glukosa guna menimbulkan penurunan glukoneogenesis hati. Efek samping dari obat golongan ini adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, anoreksia dan dikontraindikasikan pada pasien gagal hati, ginjal, jantung atau pasien dengan riwayat penggunaan alkohol.

b. Tiazolidindion

Mekanisme kerja tiazolidindion adalah mengaktifkan peroksidase poliferase activated gamma (PPAR γ) terletak pada sel otot, lemak dan hati. Aktivasi PPAR γ akan menurunkan resistensi insulin dengan cara meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga dapat meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Efek samping golongan ini dapat memperberat edema/retensi cairan sehingga tidak dapat diberikan pada pasien gagal jantung kelas I sampai IV dan pasien dengan gangguan faal hati. Obat yang termasuk dalam golongan ini yaitu pioglitazon dan rosiglitazon.

3. Penghambat Alfa Glucosidase

Mekanisme kerja obat ini yaitu menghambat kerja enzim alfa glukosida di saluran pencernaan yang mengubah kompleks polisakarida menjadi monosakarida sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Memiliki efek samping penumpukan gas dalam usus sehingga sering menimbulkan flatus dan dikontaindikasikan bagi pasien dengan gangguan ginjal. Contoh obat

yaitu acarbose, voglibose dan miglitol, sangat efektif untuk hiperglikemia postprandial.

4. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4 Inhibitor)

Mekanisme kerja DPP-4 Inhibitor yaitu menghambat tempat pengikatan sehingga mencegah inaktivasi dari glucagon-like peptide (GLP)-1 dan glucose-dependen insulinotropic polypeptide (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respon insulin dan mengurangi sekresi glukagon. Contoh obat golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin.

5. Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2

Mekanisme kerja SGLT-2 inhibitor yaitu menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Manfaat dari obat ini yaitu menurunkan tekanan darah dan berat badan. Pada pasien DM dengan gangguan ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis dan tidak diberikan apabila LFG kurang dari 45 ml/menit. Obat golongan ini terdiri dari canagliflozin, dapagliflozin dan empagliflozin.

Tabel 12.1: Obat Antidiabetes Oral

Golongan	Obat	Mekanisme	Dosis Harian	Onset	Durasi
SULFONILUREA	Glibenclamide Diazepam Glyxize	<ul style="list-style-type: none"> Menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sekresi insulin 	2,5 - 10 mg/hari	1 - 4 jam	24 jam
	Glipizide	<ul style="list-style-type: none"> Dapat meningkatkan sensitivitas perifer terhadap insulin 	2,5 - 20 mg/hari	30 menit	24 jam
	Gliclazide		1 - 4 mg/hari	<1jam	24 jam
MEGLITINIDE	Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"> Meningkatkan sekresi insulin serta onset dan eliminasi yang cepat 	0,5 - 4 mg/hari Maksimal 16 mg	1/4 - 1/2 jam	2 - 3 jam
	Nateglinide	<ul style="list-style-type: none"> Sedikit saja daya kerja hipoglikemia 	60 - 120 mg/hari	20 menit	2 - 3 jam
THIAZOLIDINEDION	Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none"> Mengurangi resistensi insulin Meningkatkan sensitivitas insulin pada otot dan jaringan adiposa 	15 - 45 mg/hari	Tidak diketahui	Tidak diketahui
	Rosiglitazone		4 - 8 mg/hari	Tidak diketahui	Tidak diketahui
BIGUANIDE	Metformin	<ul style="list-style-type: none"> Meningkatkan insulin perifer dan penyerapan glukosa Meningkatkan glukoneogenesis hati 	500 - 3550 mg/hari	Tidak diketahui	Tidak diketahui
α	Acarbose	<ul style="list-style-type: none"> Memperlambat pencernaan 	25 - 100 mg/hari	segera	Kurang lebih

GLUKOSIDASEINHIBITOR	Miglitol	kebobrohan, dan meningkatkan gula darah yang optimal dengan.	20 – 100 mg/hari	Leleh, cepat dari acarbose	6 jam
	Sitagliptin Saxagliptin	<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan sekresi insulin menghambat pelepasan glukosa. • Menekan sekresi glukagon. • Mempercepat pengosongan lambung sehingga mengurangi asupan makanan. 	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg/hari dalam satu dosis • 50 mg/hari untuk gangguan ginjal • 25 mg untuk ESRD • 2,5-5 mg/ hari • Dosis pengganti Gajjal 2,5 mg/hari 	Cepat diserap dan mencapai puncak pada 1-4 jam dan waktu paruh 12 jam	-24 jam
DPP-4 INHIBITOR	Exenatide	<ul style="list-style-type: none"> • Hormon incretin dapat meningkatkan sekresi karnose insulin yang mengatur glukosa • Mempercepat pengosongan lambung • Menekan sekresi glukagon 	Dosis Awal 5 mg sebelum sarapan dan makan malam Dosis Pemeliharaan	Tidak diketahui	Tidak diketahui
INCRETIN HORMONE		<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan jumlah dan fungsi sel beta pankreas 	10 mg sebelum sarapan dan makan malam		
	Liraglutide		Dosis Awal 0,6 mg/hari/1 minggu Dosis Pemeliharaan 1,2–1,8 Hari	Tidak diketahui	Tidak diketahui
AMYLIN	Prandiole acetat	<ul style="list-style-type: none"> • Menekan sekresi glukagon. • Mempercepat pengosongan lambung, mengurangi asupan makanan. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Tipe 1 15mg sebelum makan besar. Digunakan dosis setiap 3 – 7 hari jika tidak efektif sehingga dosis maksimum 10 unit (80 mg). • Diabetes Tipe 2 Mula 	Tidak diketahui	Tidak diketahui

			<p>dan/atau 60 mg sebelum makan besar.</p> <p>Tiaglidin dosis 120 mg dalam 3 - 7 hari jika tidak ada reaksi.</p>		
Sodium-glucocotransporter (SGLT2) inhibitor	<p>Canagliflozin</p> <p>Dapagliflozin</p> <p>Empagliflozin</p>	<p>menublock co-transporter 2 sodium-glucosa yang memfasilitasi reabsorpsi glukosa di ginjal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg/hari dapat ditingkatkan 25 mg/hari • Dapagliflozin 5 mg/hari dapat ditingkatkan 10 mg/hari 	Tidak diketahui	Tidak diketahui

Daftar Pustaka

- Abubakar, H., Singh, V., Arora, A., & Alsunaid, S. (2017). Propranolol-Induced Circulatory Collapse in a Patient With Thyroid Crisis and Underlying Thyrocardiac Disease: A Word of Caution. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 5(4), 2324709617747903. <https://doi.org/10.1177/2324709617747903>
- Adjei, A.A. and Hidalgo, M. (2005) 'Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy', *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(23), pp. 5386–5403. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.23.648>.
- Alsultan, A., & Peloquin, C. A. (2014). Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Tuberculosis: An Update. *Drugs*, 74(8), 839–854. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0222-8>
- Alsultan, A., Alghamdi, W. A., Alghamdi, J., Alharbi, A. F., Aljutayli, A., Albassam, A., Almazroo, O., & Alqahtani, S. (2020). Clinical pharmacology applications in clinical drug development and clinical care: A focus on Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(10), 1217–1227. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.012>
- Altay, M. (2022). Acarbose is again on the stage. *World Journal of Diabetes*, 13(1), 1–4. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i1.1>
- Amisha, F., & Rehman, A. (2023). Propylthiouracil (PTU). In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549828/>
- Amjad, M.T., Chidharla, A. and Kasi, A. (2024) 'Cancer Chemotherapy', in StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/> (Accessed: 16 June 2024).

- Ang, L. P., Avram, A. M., Lieberman, R. W., & Esfandiari, N. H. (2017). Struma Ovarii With Hyperthyroidism. *Clinical Nuclear Medicine*, 42(6), 475–477. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001667>
- Anief, M. (2018). *Prinsip Umum dan Dasar Farmakologi*. GadjahMada University Press.
- Arozal, W. (2023). *Farmakologi Dasar Dalam Pendidikan dan Penelitian Kedokteran: Peran dan Tantangannya dalam Mengatasi Penyakit Kardiovaskular di Indonesia*. UI Publishing.
- Astuti, E. D., Nardina, E. A., Sari, M. H. N., Revika, E., Winarsih, W., Argaheni, N. B., Hutomo, C. S., Azizah, N., Wahyuni, W., & Hastuti, P. (2021). *Farmakologi dalam Bidang Kebidanan*. Yayasan Kita Menulis.
- Awosika, A. O., Singh, G., & Correa, R. (2023). Methimazole. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545223/>
- Ayoub, S. S. (2021) 'Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action', *Temperature*, 8(4), pp. 351–371. doi: 10.1080/23328940.2021.1886392.
- Badan POM RI. (2014). *Buku Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Badan POM RI. <https://pionas.go.id/ioni>
- Bahrudin, M. (2018) 'Patofisiologi Nyeri (Pain)', *Saintika Medika*, 13(1), p. 7. doi: 10.22219/sm.v13i1.5449.
- Bandung." J. Manaj. DAN PELAYANAN Farm. (Journal Manag. Pharm. Pract. Vol. 10. No. 1. p. 56. doi: 10.22146/jmpf.51856.
- Basit, A., Riaz, M., & Fawwad, A. (2012). Glimepiride: Evidence-based facts, trends, and observations. *Vascular Health and Risk Management*, 8, 463–472. <https://doi.org/10.2147/HIV.S33194>
- Bertol, E., & Favretto, D. (2022). Pharmacokinetics: Drug Absorption, Distribution, and Elimination. In *Karch's Drug Abuse Handbook* (pp. 133-178). CRC Press.
- Betts, J. G., Young, K. A., Wise, J. A., Johnson, E., Poe, B., Kruse, D. H., Korol, O., Johnson, J. E., Womble, M., DeSaix, P., Betts, J. G., Young, K. A., Wise, J. A., Johnson, E., Poe, B., Kruse, D. H., Korol, O., Johnson, J. E., Womble, M., & DeSaix, P. (2013, April 25). 17.3 The Pituitary Gland

- and Hypothalamus—Anatomy and Physiology | OpenStax. OpenStax. <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology-2e/pages/17-3-the-pituitary-gland-and-hypothalamus>
- Bjornsson, T. D., Callaghan, J. T., Einolf, H. J., Fischer, V., Gan, L., Grimm, S., Kao, J., King, S. P., Miwa, G., Ni, L., Kumar, G., McLeod, J., Obach, R. S., Roberts, S., Roe, A., Shah, A., Snikeris, F., Sullivan, J. T., Tweedie, D., ... Wrighton, S. A. (2003). THE CONDUCT OF IN VITRO AND IN VIVO DRUG-DRUG INTERACTION STUDIES: A PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA (PhRMA) PERSPECTIVE. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(7), 815–832. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.7.815>
- Blakemore, J. and Naftolin, F. (2016) ‘Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men’, *Physiology (Bethesda, Md.)*, 31(4), pp. 258–269. Available at: <https://doi.org/10.1152/physiol.00054.2015>.
- Bogazzi, F., Tomisti, L., Di Bello, V., & Martino, E. (2017). [Amiodarone-induced thyrotoxicosis]. *Giornale Italiano Di Cardiologia* (2006), 18(3), 219–229. <https://doi.org/10.1714/2674.27399>
- Brinkman, J. E., Tariq, M. A., Leavitt, L., & Sharma, S. (2023). *Physiology, Growth Hormone*. In StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141/>
- Brunton, L., Lazo, J. and Parker, K. (2005) *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eleventh Edition*. McGraw-Hill Education (Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics). Available at: <https://books.google.co.id/books?id=PtWdBgnQdjMC>.
- Cahill CM, Walwyn W, Taylor AMW, Pradhan AAA, Evans CJ. (2016). Allostatic Mechanisms of Opioid Tolerance Beyond Desensitization and Downregulation. *Trends Pharmacol Sci*. Nov;37(11):963-976
- Campbell, D. (1999). A clinical pharmacokinetics service. *HOSPITAL PHARMACIST-LONDON-*, 6, 206-208.
- Campbell, M., & Jialal, I. (2022). *Physiology, Endocrine Hormones*. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538498/>

- Carvalho, D. P., & Dupuy, C. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 458, 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.038>
- Caturegli, P., De Remigis, A., & Rose, N. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
- Chakraborti, C. K. (2010). Exenatide: A New Promising Antidiabetic Agent. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(1), 1–11. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.62228>
- Chen, L. et al. (2018) ‘Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs’, *Oncotarget*, 9(6), pp. 7204–7218. Available at: www.impactjournals.com/oncotarget/.
- Cheng, G. et al. (2016) ‘Antimicrobial Drugs in Fighting against Antimicrobial Resistance’, *Frontiers in Microbiology*, 7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00470>.
- Chidharla, A., Parsi, M. and Kasi, A. (2024) ‘Cetuximab’, in *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459293/> (Accessed: 16 June 2024).
- Chien, J. Y., Friedrich, S., Heathman, M. A., de Alwis, D. P., & Sinha, V. (2005). Pharmacokinetics/pharmacodynamics and the stages of drug development: Role of modeling and simulation. *The AAPS Journal*, 7(3), E544–E559. <https://doi.org/10.1208/aapsj070355>
- Chwalisz, K. (2022). Clinical development of the GnRH agonist leuprolide acetate depot. *F&S Reports*, 4(2 Suppl), 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2022.11.011>
- Cirillo P, Tagliatela V, Pellegrino G, Morello A, Conte S, Di Serafino L, Cimmino G. (2020). Effects of colchicine on platelet aggregation in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis*. Aug;50(2):468-472.
- Clemens, P. C., & Neumann, R. S. (1989). The Wolff-Chaikoff effect: Hypothyroidism due to iodine application. *Archives of Dermatology*, 125(5), 705.

- Collins, F. S., & Varmus, H. (2015). A New Initiative on Precision Medicine. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 793–795. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523>
- Colquhoun D. (1998). Binding, gating, affinity and efficacy: the interpretation of structure-activity relationships for agonists and of the effects of mutating receptors. *Br J Pharmacol* 1998; 125:924e47.
- Cooper, D. S. (2005). Antithyroid drugs. *The New England Journal of Medicine*, 352(9), 905–917. <https://doi.org/10.1056/NEJMra042972>
- Corcoran, C., & Jacobs, T. F. (2023). Metformin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>
- Correa, R., Quintanilla Rodriguez, B. S., & Nappe, T. M. (2023). Glipizide. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459177/>
- Craig, C. R., & Stitzel, R. E. (Eds.). (2004). *Modern pharmacology with clinical applications*. Lippincott Williams & Wilkins.
- D. dan R. E. Malihah. (2022). “POLA PENGOBATAN ANTIDIABETES TERHADAP PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II RAWAT JALAN DI RSAU dr. M. SALAMUN.” *J. Delima Harapan*. Vol. 9. No. 1. pp. 83–94.
- D. Hardianto. (2021). “Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, Dan Pengobatan.” *J. Bioteknologi Biosains Indones*. Vol. 7. No. 2. pp. 304–317. doi: 10.29122/jbbi.v7i2.4209.
- D. S. Sopianti. (2020). “Review, Gambaran Efek Samping Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II.” *J. Ilm. Pharm*. Vol. 7, No. 2, pp. 209–221. doi: 10.52161/jjphar.v7i2.169.
- Darwich, A. S., Ogungbenro, K., Vinks, A. A., Powell, J. R., Reny, J., Marsousi, N., Daali, Y., Fairman, D., Cook, J., Lesko, L. J., McCune, J. S., Knibbe, C. A. J., de Wildt, S. N., Leeder, J. S., Neely, M., Zuppa, A. F., Vicini, P., Aarons, L., Johnson, T. N., ... Rostami-Hodjegan, A. (2017a). Why Has Model-Informed Precision Dosing Not Yet Become Common Clinical Reality? Lessons From the Past and a Roadmap for the Future. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(5), 646–656. <https://doi.org/10.1002/cpt.659>

- Darwich, A. S., Ogungbenro, K., Vinks, A. A., Powell, J. R., Reny, J., Marsousi, N., Daali, Y., Fairman, D., Cook, J., Lesko, L. J., McCune, J. S., Knibbe, C. A. J., de Wildt, S. N., Leeder, J. S., Neely, M., Zuppa, A. F., Vicini, P., Aarons, L., Johnson, T. N., ... Rostami-Hodjegan, A. (2017b). Why Has Model-Informed Precision Dosing Not Yet Become Common Clinical Reality? Lessons From the Past and a Roadmap for the Future. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(5), 646–656. <https://doi.org/10.1002/cpt.659>
- Das, G. and Sharma, R. S. (2018) ‘What is the Minimum Knowledge of Pain Medicine needed for Other Specialty?’, *Journal on Recent Advances in Pain*, 4(1), pp. 32–35. doi: 10.5005/jp-journals-10046-0098.
- de Velde, F., Mouton, J. W., de Winter, B. C. M., van Gelder, T., & Koch, B. C. P. (2018). Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacological Research*, 134, 280–288. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.005>
- Deal, C. L., Steelman, J., Vlachopapadopoulou, E., Stawerska, R., Silverman, L. A., Phillip, M., Kim, H.-S., Ko, C., Malievskiy, O., Cara, J. F., Roland, C. L., Taylor, C. T., Valluri, S. R., Wajnrach, M. P., Pastrak, A., & Miller, B. S. (2022). Efficacy and Safety of Weekly Somatrogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(7), e2717–e2728. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac220>
- Debnath, D., & Cheriya, P. (2023). Octreotide. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544333/>
- Deglin, H., H & Vallerand. A., H. (2005). *Pedoman Obat untuk Perawat*. Jakarta: EGC
- Del Grossi Moura, M. et al. (2018) ‘Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol’, *Medicine (United States)*, 97(41). doi: 10.1097/MD.00000000000012658.
- Dermawan, D. (2015). *Farmakologi Untuk Keperawatan*. Gosityen Publishing.
- Desouza, C. V., & Shivaswamy, V. (2010). Pioglitazone in the Treatment of Type 2 Diabetes: Safety and Efficacy Review. *Clinical Medicine Insights. Endocrinology and Diabetes*, 3, 43–51.

- DeVita, V.T. and Chu, E. (2008) 'A history of cancer chemotherapy', *Cancer Research*, 68(21), pp. 8643–8653. Available at: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>.
- Dewan, B., & Shinde, S. (2023). Clinical safety and efficacy of atosiban brief duration 14-hour treatment regimen in delaying preterm labor. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 12(6), 1862–1865. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20231569>
- Di Martino, P. (2022) 'Antimicrobial agents and microbial ecology', *AIMS Microbiology*, 8(1), pp. 1–4. Available at: <https://doi.org/10.3934/microbiol.2022001>.
- Dirga, D. et al. (2021) 'Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Penyakit Dalam RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung', *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, pp. 65–75. Available at: <https://doi.org/10.22435/jki.v11i1.3570>.
- Dowd, F. J., & Mariotti, A. (2023). *Essentials of Pharmacology and Therapeutics for Dentistry-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Dumas EO, Pollack GM. (2008). Opioid tolerance development: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *AAPS J*; 10(4):537-51
- E. K. M. Gusti, K. Kuswinarti, dan A. Dahlan. (2020). "Persepsi Pasien DM Tipe 2
- Eghedari, B., & Correa, R. (2022). Levothyroxine. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539808/>
- Fang, L., Kim, M., Li, Z., Wang, Y., DiLiberti, C. E., Au, J., Hooker, A., Ducharme, M. P., Lionberger, R., & Zhao, L. (2018). Model-Informed Drug Development and Review for Generic Products: Summary of FDA Public Workshop. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 104(1), 27–30. <https://doi.org/10.1002/cpt.1065>
- Farrar, M.C. and Jacobs, T.F. (2024) 'Tamoxifen', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532905/> (Accessed: 17 June 2024).

- Ferguson, S.G., Etc., (2008), *Clinical Drug Therapy - Rationales for Nursing Practice*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Frandsen, G., Etc, (2014). *Abram's Clinical Drugs Therapy Rationalis For Nursing Practice*, 10th edition, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Fullerton, G. M., Black, M., Shetty, A., & Bhattacharya, S. (2011). Atosiban in the Management of Preterm Labour. *Clinical Medicine Insights: Women's Health*, 4, CMWH.S5125. <https://doi.org/10.4137/CMWH.S5125>
- Gajbe, B. et al. (2022) 'Chapter 1 - Breast cancer: introduction', in S.R. Paliwal and R. Paliwal (eds) *Targeted Nanomedicine for Breast Cancer Therapy*. Academic Press, pp. 3–26. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824476-0.00003-6>.
- Gal, J., Milano, G., Ferrero, J.-M., Saâda-Bouzid, E., Viotti, J., Chabaud, S., Gougis, P., Le Tourneau, C., Schiappa, R., Paquet, A., & Chamorey, E. (2017). Optimizing drug development in oncology by clinical trial simulation: Why and how? *Briefings in Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx055>
- Gallwitz, B. (2007). Review of sitagliptin phosphate: A novel treatment for type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management*, 3(2), 203–210.
- Giustina, A., Arnaldi, G., Bogazzi, F., Cannavò, S., Colao, A., De Marinis, L., De Menis, E., Degli Uberti, E., Giorgino, F., Grottole, S., Lania, A. G., Maffei, P., Pivonello, R., & Ghigo, E. (2017). Pegvisomant in acromegaly: An update. *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(6), 577–589. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1>
- Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., & Parker, K. L. (2008). *Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. McGraw-Hill Companies Inc.
- Gosi, S. K. Y., Nguyen, M., & Garla, V. V. (2023). *Riedel Thyroiditis*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537303/>
- Gould, K. (2016) 'Antibiotics: from prehistory to the present day', *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), pp. 572–575. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv484>.

- Goutelle S, Maurin M, Rougier F, Barbaut X, Bourguignon L, Ducher M, Maire P. (2008). The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundam Clin Pharmacol*. Dec;22(6):633-48
- Gradishar, W. and Salerno, K.E. (2016) 'NCCN Guidelines Update: Breast Cancer', *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 14(5 Suppl), pp. 641–644. Available at: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0181>.
- Hardin, M. D., & Jacobs, T. F. (2023). Glyburide. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545313/>
- Haryanto, & Yusuf. (2023). *Toksikologi Dasar*. Eureka Media Aksara.
- Haycox, A., Pirmohamed, M., McLeod, C., Houten, R., & Richards, S. (2014). Through a Glass Darkly: Economics and Personalised Medicine. *PharmacoEconomics*, 32(11), 1055–1061. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0190-6>
- Hiller-Sturmhöfel, S., & Bartke, A. (1998). The Endocrine System. *Alcohol Health and Research World*, 22(3), 153–164.
- Hj, B. et al. (2014) 'Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(21). Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2258>.
- Howard, M., Barber, J., Alizai, N., & Rostami-Hodjegan, A. (2018). Dose adjustment in orphan disease populations: the quest to fulfill the requirements of physiologically based pharmacokinetics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 14(12), 1315–1330. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1546288>
- hu, K.-H. Huang, Tsan, Liou, Wang, Lee and Li. (2017). "The prescribing trend of oral antidiabetic agents for type 2 diabetes in Taiwan An 8-year population-based study." *Medicine*. Vol. 96. No. 43. pp. 1-7.
- Huggins, C. and Hodges, C.V. (1972) 'Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate', *CA: a cancer journal for*

- clinicians, 22(4), pp. 232–240. Available at: <https://doi.org/10.3322/canjclin.22.4.232>.
- Iasonos, A., & O’Quigley, J. (2017). Sequential monitoring of Phase I dose expansion cohorts. *Statistics in Medicine*, 36(2), 204–214. <https://doi.org/10.1002/sim.6894>
- Isman, H., Iskandar, Y., (2023), Penggunaan Antihistamin Dalam Terapi Alergi Pada Mada Kehamilan, jurnal Farmaka Volume 21 Nomor 3 371 <https://jurnal.unpad.ac.id>.
- J. T. Dipiro, B. G. Wells, T. L. Schwinghammer, and C. V. DiPiro. (2015) “35 Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach.”
- Jadhav, P. R., Cook, J., Sinha, V., Zhao, P., Rostami-Hodjegan, A., Sahasrabudhe, V., Stockbridge, N., & Powell, J. R. (2015). A proposal for scientific framework enabling specific population drug dosing recommendations. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 55(10), 1073–1078. <https://doi.org/10.1002/jcph.579>
- James J. Chamberlain. (2016). "Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes." *Annals of Internal Medicine*. Vol. 164. No. 8. pp. 545-546.
- Jangga. (2022). *Farmakologi Dasar* (1st ed.). CV. Cahaya Bintang Cemerlang.
- Jonsson M, Dabrowski M, Gurley DA, Larsson O, Johnson EC, Fredholm BB, Eriksson LI. (2006). Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology*. Apr;104(4):724-33
- K. R. Widiasari, I. M. K. Wijaya, dan P. A. Suputra. (2021). “Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, Dan Tatalaksana.” *Ganesha Med*. Vol. 1, No. 2. p. 114. doi: 10.23887/gm.v1i2.40006.
- Kapoor, G., Saigal, S. and Elongavan, A. (2017) ‘Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians’, *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 33(3), pp. 300–305. Available at: https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15.
- Karch, A. M. (2003). *Buku Ajar Farmakologi Keperawatan* (2nd ed.). Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevir, A. J. (2012). *Farmakologi Dasar dan Klinik* (B. U. Pendit, R. Soeharsono, P. Heriyanto, M. Iskandar, & H. Octavius, Eds.; 12th ed., Vol. 1). Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- KATZUNG, B.G. (2020) *BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY* (1 online resource vol). [S.l.]: MCGRAW-HILL EDUCATION.
- Kausar, S. et al. (2021) 'A review: Mechanism of action of antiviral drugs', *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35, p. 20587384211002621. Available at: <https://doi.org/10.1177/20587384211002621>.
- Kawamori, R., Kaku, K., Hanafusa, T., Ioriya, K., Kageyama, S., & Hotta, N. (2016). Clinical study of repaglinide efficacy and safety in type 2 diabetes mellitus patients with blood glucose levels inadequately controlled by sitagliptin. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(2), 253–259. <https://doi.org/10.1111/jdi.12384>
- Keating, G.M. (2012) 'Pertuzumab: in the first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer', *Drugs*, 72(3), pp. 353–360. Available at: <https://doi.org/10.2165/11209000-000000000-00000>.
- Kee, J. L., Hayes, E. R., & McCuiston, L. E. (2015). *Pharmacology: A Patient-Centered Nursing Process Approach* (8th ed.). Elsevier Saunders.
- Kemenkes RI. (2018). "Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018." Kementerian Kesehatan. RI. Vol. 53. No. 9, pp. 1689–1699.
- Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1176/Menkes/SK/X/1999 Tentang Daftar Obat Wajib Apotek (1999).
- Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 347/MenKes/SK/VII/1990 Tentang Obat Wajib Apotek (1990).
- Kiang, T. K. L., Sherwin, C. M. T., Spigarelli, M. G., & Ensom, M. H. H. (2012). Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(8), 515–525. <https://doi.org/10.2165/11634080-000000000-00000>
- Kothiyal, S. C., Saklani, S., Kothiyal, S., & Kumar, S. (2019). Basic Concepts in Pharmacology. In *Basic Concepts in Pharmacology*, Issue August. <https://doi.org/https://doi.org/10.9734/bpi/mono/978-93-89246-87-2>

- Kowalski, C. B. R. (2017). *Buku Ajar Keperawatan Dasar: Farmakologi dan Pemberian Medikasi* (10th ed.). EGC.
- Kurnianta, D. M. (2023). *Pengantar Farmakologi: Konsep dan Teori*. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Lai, C.-C. et al. (2008) 'Current challenges in the management of invasive fungal infections', *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 14(2), pp. 77–85. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10156-007-0595-7>.
- Langman, L. J., & Jannetto, P. J. (2024). Pharmacodynamic monitoring as an integral part of therapeutic drug monitoring. In *Therapeutic Drug Monitoring* (pp. 499-514). Elsevier.
- Lee, J. Y., Garnett, C. E., Gobburu, J. V. S., Bhattaram, V. A., Brar, S., Earp, J. C., Jadhav, P. R., Krudys, K., Lesko, L. J., Li, F., Liu, J., Madabushi, R., Marathe, A., Mehrotra, N., Tornoe, C., Wang, Y., & Zhu, H. (2011). Impact of Pharmacometric Analyses on New Drug Approval and Labelling Decisions. *Clinical Pharmacokinetics*, 50(10), 627–635. <https://doi.org/10.2165/11593210-000000000-00000>
- Leekha, S., Terrell, C.L. and Edson, R.S. (2011) 'General Principles of Antimicrobial Therapy', *Mayo Clinic Proceedings*, 86(2), p. 156. Available at: <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639>.
- Lees P, Cunningham FM, Elliott J. (2004). Principles of pharmacodynamics and their applications in veterinary pharmacology. *J Vet Pharmacol Ther*. Dec;27(6):397-414.
- Leong, R., Vieira, M. L. T., Zhao, P., Mulugeta, Y., Lee, C. S., Huang, S.-M., & Burckart, G. J. (2012). Regulatory Experience With Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Pediatric Drug Trials. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(5), 926–931. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.19>
- Leung, A. M., & Braverman, L. E. (2014). Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 136–142. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.251>
- Leung, A., Pearce, E. N., & Braverman, L. E. (2010). Role of iodine in thyroid physiology. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 5(4), 593–602. <https://doi.org/10.1586/eem.10.40>

- Li-Ng, M., & Verbalis, J. G. (2009). Conivaptan: Evidence supporting its therapeutic use in hyponatremia. *Core Evidence*, 4, 83–92.
- Li, L., Han, H., Wang, J., Wei, C., Wang, Y., Li, M., Zhou, Y., & Yang, J. (2019). Model Informed Drug Development and Regulation in China: Challenges and Opportunities. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 8(2), 59–61. <https://doi.org/10.1002/psp4.12368>
- Lilley, L. L., Collins, S. R., & Snyder, J. S. (2017). *Pharmacology and The Nursing Process* (8th ed.). Elsevier.
- Linder, M. M., & Voigt, H. G. (1971). [Autonomic thyroid adenoma]. *Medizinische Klinik*, 66(52), 1784–1786.
- Lüllmann, H. (2000). *Color atlas of pharmacology* 2nd Edition. Stuttgart : GeorgThieme Verlag.
- Luu, B. Q., Kayingo, G., & Hass, V. M. (2021). *Advanced Pharmacology for Prescribers*. Springer Publishing Company.
- M, K. (2016) '[Treatment with Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Breast Cancer and the Possibility of Influencing Side Effects]', *Klinicka onkologie : casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti*, 29 Suppl 3. Available at: <https://doi.org/10.14735/amko20163S39>.
- M. P. B. Gumantara dan R. Z. Oktarlina. (2017). "Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2." *Majority*. Vol. 6. No. 1. pp. 55–59.
- Maniar, K. H. et al. (2018) 'Lowering side effects of NSAID usage in osteoarthritis: recent attempts at minimizing dosage', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(2), pp. 93–102. doi: 10.1080/14656566.2017.1414802.
- Mannaerts, B. (2023). Ganirelix and the prevention of premature luteinizing hormone surges. *F&S Reports*, 4(2 Suppl), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2023.02.009>
- Marliani, S., N. (2020). *Survei Prevalensi Penyalahgunaan Narkoba Tahun 2019*. <https://ppid.bnn.go.id/konten/unggah/2020/10/7..Survei-Prevalensi-Penyalahgunaan-Narkoba-Kuantitatif-2019.pdf>

- Marsousi, N., Desmeules, J. A., Rudaz, S., & Daali, Y. (2017). Usefulness of PBPK Modeling in Incorporation of Clinical Conditions in Personalized Medicine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(9), 2380–2391. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.035>
- Martin, M. A., Hoffman, J. M., Freimuth, R. R., Klein, T. E., Dong, B. J., Pirmohamed, M., Hicks, J. K., Wilkinson, M. R., Haas, D. W., & Kroetz, D. L. (2014). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 95(5), 499–500. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.38>
- Mathew, P., Kaur, J., & Rawla, P. (2023). Hyperthyroidism. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537053/>
- Maxwell R.J., (2023). Pharmacodynamics and Pharmacokinetics for the Prescriber, *Medicine*, 52(1), Published by Elsevier
- Mayangsari, E. (2017). *Buku Ajar Farmakologi Dasar*. UB Press.
- McCarty, T. S., & Patel, P. (2023). Desmopressin. In StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554582/>
- McDevitt, D. G., & Nelson, J. K. (1978). Comparative trial of atenolol and propranolol in hyperthyroidism. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 6(3), 233–237.
- McKeney, P.T., Nessel, T.A. and Zito, P.M. (2024) ‘Antifungal Antibiotics’, in StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538168/> (Accessed: 17 June 2024).
- Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H, Liu L, Zhang G, (2020). Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* Dec;9(1):757-760.
- Min Kyong Moon. (2017). "Combination Therapy of Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." *The Korean journal and internal medicine*. Vol. 32. No. 06. pp. 974-983.
- Mohan Dallumal, R., Chua, S. S., Wu, D. B.-C., & Vethakkan, S. R. (2015). Sitagliptin: Is It Effective in Routine Clinical Practice? *International*

- Journal of Endocrinology, 2015, 950571.
<https://doi.org/10.1155/2015/950571>
- Nabholtz, J.-M.A. (2008) 'Long-term safety of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer', *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(1), pp. 189–204. Available at: <https://doi.org/10.2147/tcrm.s1566>.
- Nasri, H., & Rafieian-Kopaei, M. (2014). Metformin: Current knowledge. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(7), 658–664.
- Nayak, B., & Burman, K. (2006). Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 35(4), 663–686, vii. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2006.09.008>
- Neal, M. J. (2012). *Medical Pharmacology at a Glance*.
- Neal, M. J. (2016). *Medical pharmacology at a glance 8th Edition*. John Wiley & Sons.
- Neely, M. (2017). Scalpels not hammers: The way forward for precision drug prescription. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(3), 368–372. <https://doi.org/10.1002/cpt.593>
- Neely, M. N., Kato, L., Youn, G., Kraler, L., Bayard, D., van Guilder, M., Schumitzky, A., Yamada, W., Jones, B., & Minejima, E. (2018). Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(2). <https://doi.org/10.1128/AAC.02042-17>
- Nemeth, J., Oesch, G. and Kuster, S.P. (2015) 'Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis', *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(2), pp. 382–395. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dku379>.
- Nguyen, C. T., & Mestman, J. H. (2019). Postpartum Thyroiditis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 62(2), 359–364. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000430>
- Nowell, P.C. and Hungerford, D.A. (1960) 'Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes', *Journal of the National Cancer Institute*, 25, pp. 85–109.

- Nugroho, A. E. (2018). *Farmakologi Obat-Obat Penting Dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*. Pustaka Pelajar.
- Ohia, S., & Sharif, N. (2022). *Handbook of Basic and Clinical Ocular Pharmacology and Therapeutics*.
- Orme, M., Harry, J., Routledge, P., & Hobson, S. (1989). Healthy volunteer studies in Great Britain: the results of a survey into 12 months activity in this field. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 27(2), 125–133. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1989.tb05342.x>
- Ozery, M., & Wadhwa, R. (2022). Bromocriptine. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555948/>
- Padma, V.V. (2015) ‘An overview of targeted cancer therapy’, *BioMedicine*, 5(4), p. 19. Available at: <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0019-4>.
- Parfati, B. FH, & Tan, CK, 2003, *Farmakokinetik Klinik, Dalam Aslam Farmasi Klinis: Menuju Pengobatan Rasional Dan Penghargaan Pilihan Pasien 2003*, Jakarta, PT. Elek Media Komputindo Gramedia.
- Park, B.J. et al. (2009) ‘Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS’, *AIDS (London, England)*, 23(4), pp. 525–530. Available at: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328322ffac>.
- Patel, P. et al. (2024) ‘Antibiotics’, in StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/> (Accessed: 17 June 2024).
- Pearl, C. A., Jablonka-Shariff, A., & Boime, I. (2010). Rerouting of a Follicle-Stimulating Hormone Analog to the Regulated Secretory Pathway. *Endocrinology*, 151(1), 388–393. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0939>
- Pedoman Penggunaan Obat Bebas Dan Bebas Terbatas (2006).
- Peraturan BPOM No. 24 Tahun 2021 Tentang Pengawasan Pengelolaan Obat Dan Bahan Obat, Narkotika, Psikotropika, Dan Prekursor Farmasi Di Fasilitas Pelayanan Kefarmasian, 1 (2019).
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 Tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia (2016).

- Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 971/MENKES/PER/X/1993 Tentang Wajib Daftar Obat Jadi, Pub. L. No. Nomor: 917/MENKES/PER/X/1993 (1993).
- PERKENI. (2021). "Pedoman Petunjuk Praktis Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Mellitus 2021." Pb Perkeni. pp. 32–39.
- Permenkes. (2022). Penetapan dan Perubahan Penggolongan Psikotropika. <https://peraturan.bpk.go.id/Details/218298/permenkes-no-10-tahun-2022>
- Peters, A. and Tadi, P. (2023) 'Aromatase Inhibitors', in StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557856/> (Accessed: 17 June 2024).
- Plamper, M., Gohlke, B., Schreiner, F., & Woelfle, J. (2018). Mecasermin in Insulin Receptor-Related Severe Insulin Resistance Syndromes: Case Report and Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.*
- Polasek, T. M., Rostami-Hodjegan, A., Yim, D.-S., Jamei, M., Lee, H., Kimko, H., Kim, J. K., Nguyen, P. T. T., Darwich, A. S., & Shin, J.-G. (2019a). What Does it Take to Make Model-Informed Precision Dosing Common Practice? Report from the 1st Asian Symposium on Precision Dosing. *The AAPS Journal*, 21(2), 17. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0286-6>
- Polasek, T. M., Rostami-Hodjegan, A., Yim, D.-S., Jamei, M., Lee, H., Kimko, H., Kim, J. K., Nguyen, P. T. T., Darwich, A. S., & Shin, J.-G. (2019b). What Does it Take to Make Model-Informed Precision Dosing Common Practice? Report from the 1st Asian Symposium on Precision Dosing. *The AAPS Journal*, 21(2), 17. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0286-6>
- Polasek, T. M., Shakib, S., & Rostami-Hodjegan, A. (2018). Precision dosing in clinical medicine: present and future. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11(8), 743–746. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1501271>
- Prueksaritanont, T., Chu, X., Gibson, C., Cui, D., Yee, K. L., Ballard, J., Cabalu, T., & Hochman, J. (2013). Drug–Drug Interaction Studies: Regulatory

- Guidance and An Industry Perspective. *The AAPS Journal*, 15(3), 629–645. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9470-x>
- Quirke, V.M. (2017) ‘Tamoxifen from Failed Contraceptive Pill to Best-Selling Breast Cancer Medicine: A Case-Study in Pharmaceutical Innovation’, *Frontiers in Pharmacology*, 8, p. 620. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00620>.
- R. D. Rudy Bilous. (2014). “Buku Pegangan Diabetes Edisi ke 4.” Jakarta: Bumi Medika.
- Ramamoorthy S, Cidlowski JA. (2016). Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. Feb;42(1):15-31, vii
- Randle, R. W., Bates, M. F., Long, K. L., Pitt, S. C., Schneider, D. F., & Sippel, R. S. (2018). The Impact of Potassium Iodide on Thyroidectomy for Graves’ disease: Implications for Safety and Operative Difficulty. *Surgery*, 163(1), 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.030>
- Rang HP. (2006). The receptor concept: pharmacology's big idea. *Br J Pharmacol*. Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):S9-16.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2011). *Rang & Dale's pharmacology*. Elsevier Health Sciences.
- Ritter, JM., Etc., (2008) *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Oxford University Press, USA.
- Rizzo, L. F. L., Mana, D. L., & Serra, H. A. (2017). Drug-induced hypothyroidism. *Medicina*, 77(5), 394–404.
- Roberts, J. A., Abdul-Aziz, M. H., Lipman, J., Mouton, J. W., Vinks, A. A., Felton, T. W., Hope, W. W., Farkas, A., Neely, M. N., Schentag, J. J., Drusano, G., Frey, O. R., Theuretzbacher, U., & Kuti, J. L. (2014). Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(6), 498–509. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70036-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70036-2)
- Rozaliyani, A., dkk., (2011). Mekanisme resistens kortikosteroid pada asma. *Jurnal Respir Indonesia* . 31(4).
- Sala, A. et al. (2018) ‘Two-pronged approach to anti-inflammatory therapy through the modulation of the arachidonic acid cascade’, *Biochemical Pharmacology*, 158, pp. 161–173. doi: 10.1016/j.bcp.2018.10.007.

- Samuel, S., Nguyen, T. and Choi, H. A. (2017) 'Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids', *Journal of Neurocritical Care*, 10(2), pp. 53–59. doi: 10.18700/jnc.170035.
- Samuelson, J. (1999) 'Why Metronidazole Is Active against both Bacteria and Parasites', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(7), pp. 1533–1541.
- Santiago, M., Davis, E. A., & Hinton, T. (2021). Defining and unpacking the core concepts of pharmacology education. *Pharmacol Res Perspect*, 9, 1–9. <https://doi.org/https://doi.org/DOI: 10.1002/prp2.894>
- Santwana Padhi. (2020). "Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics." *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Vol. 131. No. 01. pp. 1-23.
- Scannell, J. W., Blanckley, A., Boldon, H., & Warrington, B. (2012). Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(3), 191–200. <https://doi.org/10.1038/nrd3681>
- Schoneberg T. (2008). Tolerance and desensitization. In: Offermanns S, Rosenthal W, eds. *Encyclopedia of molecular pharmacology*. Heidelberg: Springer; pp1203e7.
- Segaert, S. and Van Cutsem, E. (2005) 'Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors', *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 16(9), pp. 1425–1433. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi279>.
- Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2023). Physiology, Thyroid Hormone. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
- Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu Andrew, B. (2012). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan Edisi Kelima*. Diterjemahkan oleh: Budi Suprapti. Surabaya: Penerbit Universitas Airlangga.
- Sharma A, Jusko WJ. (1998). Characteristics of indirect pharmacodynamic models and applications to clinical drug responses. *Br J Clin Pharmacol*. Mar;45(3):229-39.

- Shih, T. and Lindley, C. (2006) 'Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies', *Clinical Therapeutics*, 28(11), pp. 1779–1802. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.11.015>.
- Shivaprasad, C., & Kalra, S. (2011). Bromocriptine in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(Suppl1), S17–S24. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83058>
- Shuel, S.L. (2022) 'Targeted cancer therapies: Clinical pearls for primary care', *Canadian Family Physician*, 68(7), p. 515. Available at: <https://doi.org/10.46747/cfp.6807515>.
- Shuman, C. R. (1983). Glipizide: An overview. *The American Journal of Medicine*, 75(5), 55–59. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90254-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90254-1)
- Shyken, J. M., & Petrie, R. H. (1995). Oxytocin to induce labor. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 38(2), 232–245. <https://doi.org/10.1097/00003081-199506000-00006>
- Siegel, R. D., & Lee, S. L. (1998). Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 27(1), 151–168. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70304-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70304-2)
- Singer, P. A. (1991). Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *The Medical Clinics of North America*, 75(1), 61–77. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30472-2](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30472-2)
- Siti Lestari, S. (2016). Farmakologi dalam Keperawatan. In: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Siti, M., Fathiya, L. Y., Meli, D., Leonard Ardiyanto, S. M., Ade, I., Martha, M. K., Alfi, M., Antonetha, R. H., Teguh, A. P., & Maria, K. H. (2020). BUKU AJARAN FARMAKOLOGI. In: Zahir Publishing.
- Smith, T. J., & Hegedüs, L. (2016). Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1552–1565. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
- Sola, D., Rossi, L., Schianca, G. P. C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., Corliano, F., Fra, G. P., Bartoli, E., & Derosa, G. (2015). Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of Medical Science: AMS*, 11(4), 840–848. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>

- Standing, J. F. (2017). Understanding and applying pharmacometric modelling and simulation in clinical practice and research. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(2), 247–254. <https://doi.org/10.1111/bcp.13119>
- Størset, E., Åsberg, A., Skauby, M., Neely, M., Bergan, S., Bremer, S., & Midtvedt, K. (2015). Improved Tacrolimus Target Concentration Achievement Using Computerized Dosing in Renal Transplant Recipients—A Prospective, Randomized Study. *Transplantation*, 99(10), 2158–2166. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000708>
- Suharto, I. P. S., & Nuseskasatmata, S. E. (2020). *Fisiologi Sistem Endokrin*. UNIK Press.
- Swayzer, D. V., & Gerriets, V. (2023). Leuprolide. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551662/>
- Taniguchi-Takizawa, T. et al. (2021) ‘Different substrate elimination rates of model drugs pH-dependently mediated by flavin-containing monooxygenases and cytochromes P450 in human liver microsomes’, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 40, p. 100412. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100412>.
- Templeton, I. E., Jones, N. S., & Musib, L. (2018). Pediatric Dose Selection and Utility of PBPK in Determining Dose. *The AAPS Journal*, 20(2), 31. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0187-8>
- Terhadap Penggunaan Obat Antidiabetes Oral di RSUP Dr. Hasan Sadikin
- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2007). *Obat-obat penting: khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya*. Elex Media Komputindo.
- Tonacchera, M., Chiovato, L., Bartalena, L., Cavaliere, A. F., & Vitti, P. (2020). Treatment of Graves’ hyperthyroidism with thionamides: A position paper on indications and safety in pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(2), 257–265. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01148-w>
- Trerattanavong, K., & Tadi, P. (2023). Glimepiride. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554600/>
- U.P, S., K.B, P., & Karanam, L. (2014). Preoperative Preparation with Lugol’s Iodine in Thyroidectomy of Euthyroid Patients-Is it Really Mandatory?-

- An Otorhinolaryngologist's View. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* : JCDR, 8(8), KC01–KC02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8276.4734>
- Umscheid, C. A., Margolis, D. J., & Grossman, C. E. (2011). Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. *Postgraduate Medicine*, 123(5), 194–204. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2475>
- Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 Tentang Kesehatan (2023).
- V, S. et al. (2017) 'Pharmacogenetics and aromatase inhibitor induced side effects in breast cancer patients', *Pharmacogenomics*, 18(8). Available at: <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0006>.
- Vardanyan, R. and Hruby, V. (2016) 'Antiviral Drugs', *Synthesis of Best-Seller Drugs*, pp. 687–736. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411492-0.00034-1>.
- Vora, T. K., & Karunakaran, S. (2017). Thyrotropic pituitary adenoma with plurihormonal immunoreactivity. *Neurology India*, 65(5), 1162–1164. https://doi.org/10.4103/neuroindia.NI_577_16
- Wang, Y., Zhu, H., Madabushi, R., Liu, Q., Huang, S., & Zineh, I. (2019). Model-Informed Drug Development: Current US Regulatory Practice and Future Considerations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(4), 899–911. <https://doi.org/10.1002/cpt.1363>
- Wassner, A. J. (2018). Congenital Hypothyroidism. *Clinics in Perinatology*, 45(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.004>
- WHO (2023) Cancer. Available at: <https://www.who.int/health-topics/cancer> (Accessed: 16 June 2024).
- Williams, D. M. (2018) 'Clinical pharmacology of corticosteroids', *Respiratory Care*, 63(6), pp. 655–670. doi: 10.4187/respcare.06314.
- Wisnu, A. A. N., & Putra, N. (2017). *Prinsip Dasar Farmakologi*. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- WI, L. et al. (2008) 'The role of selective estrogen receptor modulators on breast cancer: from tamoxifen to raloxifene', *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 47(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(08\)60051-0](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60051-0).

- Wuster, C., Both, S., Cordes, U., Omran, W., & Reisch, R. (2010). Primary treatment of acromegaly with high-dose lanreotide: A case series. *Journal of Medical Case Reports*, 4, 85. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-4-85>
- Wysocki, W.M., Komorowski, A.L. and Aapro, M.S. (2005) 'The new dimension of oncology: Teleoncology ante portas', *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 53(2), pp. 95–100. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.09.005>.
- Yang, G. et al. (2013) 'Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs', *Pharmacology & Therapeutics*, 139(3), pp. 392–404. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.05.005>.
- Yoshida, K., Budha, N., & Jin, J. (2017). Impact of Physiologically Based Pharmacokinetic Models on Regulatory Reviews and Product Labels: Frequent Utilization in the Field of Oncology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(5), 597–602. <https://doi.org/10.1002/cpt.622>
- Yunike, Y., Jawiah, J., Rehana, R., & Vera, A. *Buku Ajar Farmakologi Dalam Konteks Keperawatan*.
- Z. J. Zhai S., Georgy A., Liang Z. (2016). "Pharmacokinetic and pharmacodynamics drug interaction study of piragliatin, a glucokinase activator, and glyburide, a sulfonylurea, in type 2 diabetic patients." *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* Vol. 5. No. 6. pp. 552–556.
- Zhao, P., Vieira, M. de L. T., Grillo, J. A., Song, P., Wu, T., Zheng, J. H., Arya, V., Berglund, E. G., Atkinson, A. J., Sugiyama, Y., Pang, K. S., Reynolds, K. S., Abernethy, D. R., Zhang, L., Lesko, L. J., & Huang, S. (2012). Evaluation of Exposure Change of Nonrenally Eliminated Drugs in Patients With Chronic Kidney Disease Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(S1). <https://doi.org/10.1177/0091270011415528>
- Zhu, P., Sy, S. K. B., & Skerjanec, A. (2018). Application of Pharmacometric Analysis in the Design of Clinical Pharmacology Studies for Biosimilar Development. *The AAPS Journal*, 20(2), 40. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0196-7>
- Zimmermann, M. B., Jooste, P. L., & Pandav, C. S. (2008). Iodine-deficiency disorders. *Lancet (London, England)*, 372(9645), 1251–1262. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3)

Zineh, I., Abernethy, D., Hop, C., Bello, A., McClellan, M., Daniel, G., & Romine, M. (2017). Improving the tools of clinical pharmacology: Goals for 2017 and beyond. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(1), 22–24. <https://doi.org/10.1002/cpt.530>

Biodata Penulis



Yulia Indah Permata Sari, S.Kep., Ners., M.Kep.

Lahir di Bandar Lampung, 12 Juli 1994. Perempuan yang akrab disapa Yulia ini merupakan lulusan S1 Keperawatan tahun 2016 dan Profesi Ners tahun 2017 di Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Kemudian penulis melanjutkan studi di Magister Keperawatan Peminatan Keperawatan Medikal Bedah Tahun 2020 di Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga (Unair). Saat ini bekerja sebagai dosen tetap di Program Studi Ilmu Keperawatan Universitas Jambi. Penulis juga aktif melakukan penelitian dan publikasi

artikel ilmiah baik di jurnal nasional maupun jurnal internasional yang terindeks Scopus.

Mengampu mata kuliah Keperawatan Medikal Bedah, Keperawatan Gawat Darurat, Keperawatan Kritis, Farmakologi Keperawatan, Ilmu Dasar Keperawatan, Ilmu Biomedik Dasar, dan Komunikasi Terapeutik dalam Keperawatan.

E-mail: yuliindahp@unja.ac.id



Ferry Fadli Fratama. Sebelumnya mengikuti Pendidikan Program DIII Keperawatan di Poltekkes Kemenkes Palangkaraya, S1 Terapan Keperawatan di Poltekkes Kemenkes Kaltim dan S2 Terapan Keperawatan di Poltekkes Kemenkes Semarang. Ia adalah dosen tetap Program Studi Diploma Tiga Keperawatan, Jurusan Keperawatan, Poltekkes Kemenkes Banjarmasin.

Mengampu mata kuliah Konsep Dasar Keperawatan, Anatomi dan Fisiologi, Patofisiologi, Farmakologi, Keperawatan Medikal Bedah, Keperawatan Gawat Darurat, Pelayanan Keperawatan Primer dan Keperawatan Kritis.

E-mail: ferryfratama12@gmail.com



Fania Putri Luhurningtyas, lahir pada tanggal 27 April. Penulis telah menyelesaikan pendidikan Magister Ilmu Farmasi di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung tahun 2016, dan pendidikan Profesi Apoteker serta Sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta tahun 2014. Bidang keilmuan penulis adalah Farmakologi Bahan Alam. Penulis mengajar mata kuliah Biokimia, Kimia, Fitokimia, Farmakologi Molekuler, dan

Toksikologi. Penulis aktif melakukan penelitian terkait pemanfaatan bahan alam lokal yang digunakan sebagai terapi komplementer untuk penyakit degeneratif serta imunomodulator. Dan telah menulis berbagai buku referensi serta artikel penelitian di berbagai jurnal ilmiah.

E-mail: faniaputri@untidar.ac.id



Rolando Rahardjoputro. Penulis yang merupakan apoteker ini sehari – harinya mengabdikan sebagai dosen tetap di Universitas Kusuma Husada Surakarta. Penulis juga pernah mengemban tugas sebagai sekretaris prodi pada tahun 2023. Selain itu, penulis juga sebagai apoteker penanggung jawab di salah satu apotek di kota Surakarta hingga sekarang.

Penulis menyelesaikan studi Sarjana Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta tahun 2010 dan Profesi Apoteker di Universitas Sanata Dharma Yogyakarta tahun 2012 serta Magister Farmasi

Klinik di Universitas Muhammadiyah Surakarta tahun 2021.

Penulis aktif mengajar dan membuat jurnal ilmiah nasional dan internasional dengan fokus farmakologi dan farmasi klinik hingga sekarang. Penulis juga aktif

dalam berbagai seminar dan riset ilmiah farmasi serta sebagai narasumber dan moderator dalam event - event ilmiah.

E-mail: rolan.farmasi@gmail.com



Dirga. Lahir di Palu, Sulawesi Tenggara pada 11 Juni 1989. Ia tercatat sebagai lulusan sarjana farmasi pada Universitas Indonesia Timur makasar 2012, profesi apoteker 2013 dan Mendapatkan gelar magister Ilmu Farmasi bidang Farmasi Klinik di Universitas Gadjah Mada 2016. Saat ini penulis bekerja sebagai Dosen Farmasi, Divisi Farmasi Klinik dan Komunitas di Institut Teknologi Sumatera.

Mengampu mata kuliah anatomi fisiologi manusia, Patofisiologi, Farmakologi dasar, Farmakologi dan Toksikologi, Farmakoterapi 1-3, Farmakokinetik, Pelayanan Kefarmasian, Patologi Klinik, undang-

undang dan etika kefarmasian.

Selama ini terlibat aktif dalam kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat di bidang farmasi klinik di beberapa fasilitas kesehatan di wilayah provinsi lampung.

Telah menerbitkan beberapa artikel Ilmiah dengan judul Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Clinical Outcome Nyeri Pada Pasien Diabetes Neuropati, dan mendapatkan hibah simlitabmas pada tahun 2020 untuk penelitian yang berkaitan dengan diabetes melitus tipe 2. Saat ini mendapatkan hibah internal ITERA terkait penelitian multisenter pasien kanker payudara di Provinsi Lampung.

E-mail: dhirgasykr@gmail.com



Cesarina Silaban, S.Kep.,Ns.,MSN lahir 11 Oktober 1987 di Nagatimbul, Kab. Humbang Hasundutan. Sumatera Utara. Menyelesaikan pendidikan Ilmu Keperawatan S1 tahun 2009 & Profesi Ners tahun 2011 di Universitas Advent Indonesia (UNAI) Bandung , Master of Science in Nusing-Adult Health Nursing tahun 2015 di Adventist University of the Philippines (AUP) Filipina . Menjadi Dosen sekaligus Instruktur Klinis Akademi Keperawatan Surya Nusantara dari tahun

2015-sekarang, memiliki pengalaman bekerja sebagai perawat UGD di Rumah Sakit Columbia Asia Medan selama 2 tahun.

Email: cesarina.silaban@suryanusantara.ac.id



Rizky hidayaturohmah . penulis kelahiran Astomulyo, 20 juni 1994 ini memulai karir sebagai dosen sejak tahun 2021. Sebelumnya mengikuti Pendidikan Program S1 Farmasi di Universitas Muhammadiyah Yogyakarta (2012-2016), Profesi Apoteker di Universitas yang sama (2017-2018) dan S2 di Magister farmasi Klinik UGM Yogyakarta (2018-2020). Ia adalah dosen tetap Program Studi

Farmasi, Jurusan Sains, Intitut teknologi Sumatera.

Beberapa matakuliah yang diampu oleh penulis adalah patologi klinik sistem endokrin, Farmakoterapi 1,2 dan 3, Farmakologi dan Toksikologi, Immunologi dan Virologi, Patofisiologi dan Anatomi fisiologi manusia. Penulis juga aktif melakukan penelitian dengan fokus asuhan kefarmasian pada geriatri, pasien dengan penyakit kardiovaskular dan psikofarmakologi.

E-mail: rizkyhr42@gmail.com ; rizky.hidayaturahmah@fa.itera.ac.id



Novrilia Atika Nabila. Menempuh pendidikan di Program S1 Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Ahmad Dahlan dan S2 Magister Farmasi Klinik di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta hingga mendapatkan gelar (M.Clin.Pharm). Ia adalah dosen tetap Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera. Mengampu mata kuliah Anatomi fisiologi manusia, Patofisiologi, Farmakoterapi 1-2-3, Patologi Klinik, Farmakokinetika, dan Pelayanan Kefarmasian.

Terlibat aktif sebagai APA di Apotek dan juga pemilik apotek mandiri. Telah menulis beberapa buku di bidang kefarmasian dan kesehatan.

E-mail: anovrilia@gmail.com , novrilia.nabila@fa.itera.ac.id



Mukhamad Rajin lahir di Jombang Jawa Timur, pada 18 Agustus 1971. Ia menempuh pendidikan Program Studi Pendidikan Ners Fakultas kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta lulus tahun 2023 dan Magister Kesehatan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Mukhamad Rajin adalah Dosen Tetap prodi keperawatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pesantren Tinggi Darul Ulum Jombang sejak tahun 1994 sampai sekarang.



Penulis merupakan dosen di Program Studi Farmasi Fakultas Sains Institut Teknologi Sumatera (Itera), Lampung Selatan. Penulis telah 8 tahun menjadi dosen di Itera (2016-sekarang). Semoga buku ini dapat memberikan tambahan ilmu pengetahuan untuk pembaca. Penulis menyadari masih banyak kekurangan, dan penulis meminta masukan dan saran pembaca.

FARMAKOLOGI DASAR DAN KLINIK

PANDUAN PRAKTIS

Tujuan penulisan dari buku ini untuk membantu mahasiswa maupun pembaca secara umum dalam memahami peran penting farmakologi dasar dan klinis. Kehadiran buku ini juga diharapkan dapat menjadi sumber referensi berdasarkan hasil studi pustaka yang mendalam.

Buku ini membahas terkait:

Bab 1 Dasar-Dasar Farmakologi

Bab 2 Farmakodinamik

Bab 3 Farmakokinetika

Bab 4 Obat-obatan Antiinflamasi dan Analgesik

Bab 5 Obat-Obatan Antihipertensi

Bab 6 Obat-obatan Antimikroba

Bab 7 Obat-obatan Psikotropika

Bab 8 Obat-Obatan Endokrinologi

Bab 9 Obat-obat Onkologi

Bab 10 Obat-Obatan Respiratori

Bab 11 Peran Farmakologi dalam Praktek Klinis

Bab 12 Obat-Obatan Antidiabetes



YAYASAN KITA MENULIS
press@kitamenulis.id
www.kitamenulis.id

