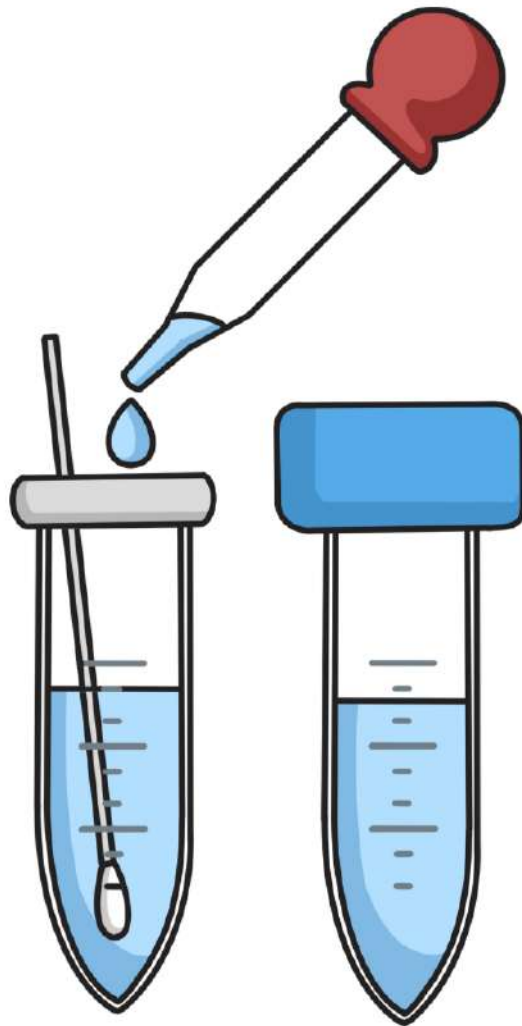


Panduan Bahan Ajar



Farmakologi Dasar Kedokteran

The only way to move forward is to let go of the past and embrace the future. Believe in yourself and all that you are. Know that there is something inside you that is greater than any obstacle. — Avery Davis

WIDHOWATI DESTIATHREE SUPARDI | ANANDITA WINADIRA | HANSON
ALMARISSA AJENG PRAMESHWARA | DIAN WAHYU PRATAMI |
CHANDRA TRIANNA DEWI

BUKU PANDUAN
BAHAN AJAR FARMAKOLOGI DASAR



Disusun oleh :
dr. Widhowati Destiathree Supardi, M.Biomed
dr. Anandita Winadira, M.Biomed
dr. Hanson, M.Biomed
dr. Almarissa Ajeng Prameshwara, Sp.MK
dr. Dian Wahyu Pratami, M.Biomed
dr. Chandra Trianna Dewi, Sp.PK

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ALMA ATA

2025

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	2
PENDAHULUAN.....	5
BAB. 1 FARMAKOLOGI	6
Pendahuluan	6
1. Obat	6
2. Farmakokinetika	6
3. Farmakodinamika	7
4. Interaksi Obat	7
5. Efek Samping dan Toksisitas	8
6. Prinsip Dosis dan Terapi	8
Referensi.....	8
BAB. 2 FARMAKOKINETIKA	10
Pendahuluan	10
1. Absorpsi Obat.....	10
2. Distribusi Obat	11
3. Metabolisme Obat	11
4. Ekskresi Obat	12
5. Parameter Farmakokinetika Penting.....	13
Referensi.....	13
BAB. 3 ABSORPSI DAN DISTRIBUSI OBAT	14
Pendahuluan	14
I. Absorpsi Obat.....	14
1. Rute Pemberian Obat.....	14
2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi.....	15
3. Bioavailabilitas	15
II. Distribusi Obat.....	15
1. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Distribusi	16
2. Volume Distribusi (Vd)	16
III. Hubungan Antara Absorpsi dan Distribusi	16
IV. Contoh Kasus Klinik.....	17
Referensi.....	17
BAB. 4 ELIMINASI OBAT (METABOLISME DAN EKSRESI)	18
Pendahuluan	18
I. Metabolisme Obat.....	18
1. Fase Metabolisme dibagi menjadi dua fase utama:	18
2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme	18

3. Contoh Metabolisme Obat.....	19
II. Ekskresi Obat.....	19
1. Rute Ekskresi.....	19
2. Klirens Obat	20
3. Waktu Paruh ($t_{1/2}$)	20
4. Hubungan Antara Metabolisme dan Ekskresi.....	20
5. Contoh Kasus Klinik	21
Referensi.....	21
BAB. 5 FARMAKODINAMIKA	22
Pendahuluan	22
1. Mekanisme Kerja Obat.....	22
2. Interaksi Obat dengan Reseptor.....	23
3. Efikasi dan Potensi	23
4. Indeks Terapeutik dan Keamanan Obat	24
5. Toleransi, Sensitisasi, dan Efek Farmakodinamik Lainnya	24
6. Farmakodinamik dalam Desain dan Pengembangan Obat	25
Referensi:	25
BAB. 6 PRINSIP AKSI OBAT	27
Pendahuluan	27
1. Mekanisme Dasar Aksi Obat	27
2. Aksi Obat Melalui Reseptor.....	27
3. Aksi Obat Tanpa Melalui Reseptor.....	28
a. Interaksi dengan Enzim	28
b. Interaksi dengan Saluran Ion	28
c. Aksi Fisik dan Kimia.....	29
4. Prinsip Spesifisitas Aksi Obat	29
5. Kurva Dosis-Respon	29
6. Efek Samping dan Toksisitas	30
7. Toleransi dan Desensitisasi.....	30
BAB. 7 RESEPTOR SEBAGAI TEMPAT AKSI OBAT	31
Pendahuluan	31
1. Reseptor.....	31
2. Klasifikasi Reseptor	31
a. Reseptor Ionotropik (Ligand-Gated Ion Channels).....	31
b. Reseptor Metabotropik (G-Protein Coupled Receptors/GPCRs).....	31
c. Reseptor Enzimatis (Tyrosine Kinase Receptors)	32
d. Reseptor Intrakelular (Nuclear Receptors)	32
3. Regulasi Reseptor.....	32
a. Up-Regulation:	32

b. Down-Regulation:	33
4. Kurva Dosis-Respon Reseptor	33
5. Faktor yang Mempengaruhi Interaksi Obat dan Reseptor	33
6. Efek Samping yang Berhubungan dengan Reseptor.....	33
Referensi.....	34
BAB. 8 AGONIS DAN ANTAGONIS.....	35
Pendahuluan	35
1. Definisi Agonis dan Antagonis.....	35
2. Jenis-Jenis Agonis	35
3. Jenis-Jenis Antagonis.....	36
4. Interaksi Antara Agonis dan Antagonis	36
5. Kurva Dosis-Respon	36
6. Penerapan Klinis Agonis dan Antagonis.....	37
Referensi.....	37

PENDAHULUAN

Farmakologi merupakan cabang ilmu biomedik yang mempelajari interaksi antara obat dan sistem biologis, meliputi mekanisme kerja obat (farmakodinamika), perjalanan obat di dalam tubuh (farmakokinetika), efek terapeutik, efek samping, toksisitas, serta prinsip penggunaan obat secara rasional. Dalam praktik kedokteran modern, pemahaman farmakologi tidak hanya berperan dalam pemilihan terapi yang tepat, tetapi juga dalam menjamin keselamatan pasien (patient safety) dan efektivitas pengobatan berbasis bukti (evidence-based medicine).

Sebagai bagian dari ilmu dasar kedokteran, farmakologi menjadi jembatan antara ilmu biomedik seperti fisiologi, biokimia, dan patologi dengan praktik klinis. Seorang dokter dituntut tidak hanya mengetahui jenis obat yang digunakan, tetapi juga memahami dasar ilmiah pemilihan obat, pertimbangan dosis, rute pemberian, interaksi obat, kontraindikasi, serta faktor individual pasien yang memengaruhi respons terapi.

Bahan ajar Farmakologi Dasar ini disusun untuk mahasiswa kedokteran tahap preklinik sebagai fondasi sebelum memasuki pembelajaran farmakologi sistem organ dan praktik klinis. Materi mencakup konsep dasar farmakokinetika dan farmakodinamika, reseptor dan mekanisme kerja obat, prinsip dosis dan kurva respons, efek samping dan toksisitas, interaksi obat, serta pengenalan prinsip penggunaan obat yang rasional.

Pendekatan pembelajaran dalam bahan ajar ini menekankan integrasi konsep dasar dengan penalaran klinis awal melalui ilustrasi kasus sederhana dan contoh aplikasi klinis. Dengan demikian, mahasiswa diharapkan tidak hanya mampu menghafal klasifikasi obat, tetapi juga mampu menganalisis mekanisme kerja dan implikasi klinisnya secara sistematis dan kritis.

Akhirnya, bahan ajar ini diharapkan dapat menjadi landasan kuat bagi mahasiswa kedokteran dalam memahami terapi farmakologis secara komprehensif, aman, dan bertanggung jawab, sebagai bagian dari kompetensi profesional seorang dokter.

BAB. 1 FARMAKOLOGI

Pendahuluan

Farmakologi merupakan ilmu yang mempelajari efek obat pada tubuh manusia serta cara kerja obat untuk mencapai efek tersebut. Farmakologi tidak hanya penting, tetapi juga relevan dalam penelitian, pengembangan obat, serta dalam memastikan keselamatan penggunaan obat di masyarakat. Farmakologi dibagi menjadi dua cabang utama, yaitu, farmakokinetika yang mempelajari tentang aktivitas tubuh terhadap obat dan farmakodinamika yang mempelajari tentang aktivitas obat terhadap tubuh.

1. Obat

Obat didefinisikan sebagai setiap zat kimia yang jika dimasukkan ke dalam tubuh akan memodifikasi fungsi fisiologis atau biokimia. Penggunaan obat memiliki tujuan diagnostik (misalnya, agen kontras dalam pencitraan), terapeutik (seperti antibiotik untuk infeksi), dan pencegahan (seperti vaksinasi).

2. Farmakokinetika

Farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari tentang aktivitas obat di dalam tubuh dan terdiri dari empat tahap: absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME).

- a. Absorpsi** merupakan proses saat obat memasuki sirkulasi sistemik dari tempat pemberian. Rute pemberian obat (oral, intravena, sublingual) mempengaruhi tingkat dan jumlah obat yang diabsorpsi. Faktor lain seperti pH lambung dan interaksi dengan makanan juga mempengaruhi absorpsi.
- b. Distribusi:** Setelah diabsorpsi, obat didistribusikan ke jaringan tubuh. Distribusi dipengaruhi oleh aliran darah ke organ, kelarutan obat dalam lemak atau air, serta pengikatan obat dengan protein plasma (seperti albumin). Obat yang larut dalam lemak (lipofilik) cenderung lebih mudah menembus membran sel dibanding obat yang larut dalam air.
- c. Metabolisme:** Obat diubah menjadi metabolit oleh enzim, terutama di hepar. Proses ini dapat mengubah obat menjadi bentuk aktif (prodrug) atau inaktif. Metabolisme hepar sering melibatkan enzim sitokrom P450 (CYP450)
- d. Ekskresi:** Sebagian besar obat diekskresikan melalui ginjal (urin), tetapi dapat juga melalui empedu (feses), paru-paru (napas), atau

kelenjar keringat. Fungsi ginjal yang terganggu akan memperpanjang waktu paruh obat dan meningkatkan risiko toksisitas.

3. Farmakodinamika

Farmakodinamika mempelajari interaksi antara obat dan target biologisnya (misalnya reseptor, enzim, atau saluran ion). Konsep dasar farmakodinamika meliputi:

- a. **Reseptor:** Obat bekerja dengan berikatan pada reseptor spesifik di dalam tubuh. Reseptor ini bisa berupa protein yang mengontrol proses biokimia penting, seperti enzim atau saluran ion. Misalnya, β -bloker bekerja dengan menghambat reseptor β -adrenergik untuk menurunkan tekanan darah.
- b. **Agonis dan Antagonis:** Agonis adalah obat yang mengaktifkan reseptor dan menghasilkan respons, sedangkan antagonis adalah obat yang menghambat aksi reseptor. Contoh agonis adalah morfin, yang menstimulasi reseptor opiat untuk menghilangkan rasa sakit. Contoh antagonis adalah nalokson, yang menghambat reseptor opiat dan digunakan untuk membalikkan overdosis opiat.
- c. **Efikasi dan Potensi:** **Efikasi** adalah ukuran dari kemampuan obat untuk menghasilkan efek maksimal, sedangkan **potensi** merujuk pada dosis yang diperlukan untuk menghasilkan efek tertentu. Misalnya, obat dengan potensi tinggi membutuhkan dosis yang lebih kecil untuk memberikan efek yang sama dibandingkan obat dengan potensi rendah.

4. Interaksi Obat

Interaksi obat dapat mempengaruhi farmakokinetika atau farmakodinamika suatu obat. Beberapa jenis interaksi yang perlu diketahui meliputi:

- a. **Interaksi Farmakokinetika:** Ketika satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain. Contoh: Cimetidine (obat untuk mengurangi asam lambung) dapat menghambat enzim sitokrom P450 di hati, memperlambat metabolisme obat lain dan meningkatkan risiko toksisitas.
- b. **Interaksi Farmakodinamika:** Ketika dua obat berinteraksi di tempat kerja (reseptor) yang sama atau berbeda. Contoh: Penggunaan simultan obat antihipertensi dan diuretik dapat meningkatkan efek penurunan tekanan darah secara sinergis.

5. Efek Samping dan Toksisitas

Efek samping adalah konsekuensi yang tidak diinginkan dari penggunaan obat, yang dapat berkisar dari gejala ringan seperti pusing atau mual hingga reaksi berat seperti anafilaksis. **Toksisitas** terjadi ketika konsentrasi obat dalam tubuh melebihi batas aman, seringkali akibat overdosis atau gangguan metabolisme/ekskresi.

Misalnya, **paracetamol** yang digunakan dalam dosis tinggi dapat menyebabkan toksisitas hati. Obat kemoterapi sering memiliki efek samping berat seperti immunosupresi atau kerusakan jaringan non-target.

6. Prinsip Dosis dan Terapi

Penentuan dosis obat bergantung pada banyak faktor, termasuk berat badan, usia, fungsi ginjal/hati, serta interaksi obat. Beberapa prinsip penting dalam terapi obat meliputi:

- a. **Dosis Loading dan Dosis Maintenance:** Dosis loading adalah dosis awal yang tinggi untuk mencapai kadar obat yang diinginkan dengan cepat, diikuti oleh dosis maintenance yang lebih rendah untuk mempertahankan kadar obat dalam rentang terapeutik.
- b. **Konsentrasi Efektif dan Toksik: Konsentrasi efektif minimum (CEM)** adalah kadar obat terendah yang diperlukan untuk menghasilkan efek terapeutik, sementara **konsentrasi toksik minimum (CTM)** adalah kadar obat terendah yang menimbulkan efek samping berbahaya. Terapi obat bertujuan untuk menjaga konsentrasi obat di antara CEM dan CTM, yang dikenal sebagai rentang terapeutik.

Referensi:

Brunton, L., Knollmann, B., & Hilal-Dandan, R. (2018). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* (2nd ed.). McGraw-Hill Education.

Goodman, L. S., & Gilman, A. (2017). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill Education.

Hansten, P. D., & Horn, J. R. (2019). *Drug Interactions Analysis and Management*. Wolters Kluwer.

Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2020). *Basic & Clinical Pharmacology* (14th ed.). New York: McGraw-Hill Education.

Rang, H. P., Dale, M. M., & Ritter, J. M. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology* (7th ed.). Elsevier.

Stockley, I. H. (2010). *Stockley's Drug Interactions* (9th ed.). Pharmaceutical Press.

BAB. 2 FARMAKOKINETIKA

Pendahuluan

Farmakokinetika adalah cabang ilmu farmakologi yang mempelajari reaksi tubuh berinteraksi dengan obat, mulai dari saat obat dimasukkan ke dalam tubuh hingga dikeluarkan. Pemahaman tentang farmakokinetika sangat penting dalam menentukan dosis obat, frekuensi pemberian, dan memprediksi efek obat pada pasien. Farmakokinetika terdiri dari empat proses utama yang sering disingkat dengan akronim **ADME**: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi. Pemahaman tentang farmakokinetika membantu dalam memilih dosis yang tepat, rute pemberian yang sesuai, serta meminimalkan efek samping atau toksisitas. Farmakokinetika juga membantu dalam mengantisipasi interaksi obat dan memberikan perawatan yang lebih aman serta efektif bagi pasien.

1. Absorpsi Obat

Absorpsi adalah proses perpindahan obat dari tempat pemberian ke dalam sirkulasi darah. Cara pemberian obat sangat mempengaruhi proses ini, di mana ada dua jenis rute utama: rute enteral (melalui saluran pencernaan, seperti oral) dan parenteral (seperti intravena atau intramuskular).

- a. Rute oral:** Obat yang diberikan secara oral harus melewati saluran pencernaan. Proses absorpsi dimulai di lambung dan usus, di mana pH, kelarutan obat, dan interaksi dengan makanan mempengaruhi seberapa cepat dan seberapa banyak obat yang diabsorpsi. Setelah diabsorpsi, obat pertama-tama harus melewati hati (first-pass metabolism) sebelum mencapai sirkulasi sistemik.
- b. Rute intravena (IV):** Obat yang diberikan melalui suntikan IV langsung masuk ke sirkulasi sistemik, sehingga menghindari proses absorpsi. Ini memungkinkan obat mencapai efek lebih cepat dan memastikan bioavailabilitas 100%.
- c. Faktor yang mempengaruhi absorpsi**
 - i Kelarutan obat:** Obat yang larut dalam lemak (lipofilik) lebih mudah diserap daripada obat yang larut dalam air (hidrofilik).
 - ii Aliran darah ke tempat pemberian:** Semakin tinggi aliran darah ke jaringan tempat pemberian obat, semakin cepat obat akan diabsorpsi.

- iii **Permukaan absorpsi:** Luas permukaan tempat obat diabsorpsi (misalnya, usus kecil memiliki luas permukaan yang besar) juga mempengaruhi laju absorpsi.

2. Distribusi Obat

Distribusi adalah proses di mana obat yang sudah berada dalam sirkulasi darah menyebar ke jaringan dan organ di seluruh tubuh. Distribusi obat dipengaruhi oleh beberapa faktor:

- a. **Aliran darah ke organ:** Organ dengan aliran darah tinggi seperti hati, ginjal, dan otak mendapatkan obat lebih cepat dibandingkan dengan jaringan dengan aliran darah rendah seperti otot atau jaringan lemak.
- b. **Ikatan dengan protein plasma:** Banyak obat yang berikatan dengan protein plasma, terutama albumin. Hanya obat bebas yang tidak terikat yang dapat menembus dinding kapiler dan berinteraksi dengan reseptor target. Pengikatan obat dengan protein juga mempengaruhi durasi aksi obat, karena obat yang terikat akan dilepaskan secara perlahan ke sirkulasi.
- c. **Kelarutan obat:** Obat lipofilik cenderung menembus membran sel lebih mudah daripada obat hidrofilik. Obat lipofilik juga cenderung tersimpan di jaringan adiposa, yang dapat bertindak sebagai reservoir untuk pelepasan obat secara bertahap.
- d. **Penghalang biologis:** Penghalang darah-otak (blood-brain barrier, BBB) merupakan contoh penghalang biologis yang sangat selektif, hanya memungkinkan obat-obatan tertentu untuk mencapai sistem saraf pusat. Obat-obatan lipofilik lebih mudah menembus BBB dibanding obat hidrofilik.

3. Metabolisme Obat

Metabolisme adalah proses biokimia di mana obat diubah menjadi bentuk lain, biasanya lebih mudah diekskresikan. Sebagian besar metabolisme obat terjadi di hati melalui dua fase utama:

- a. **Fase I (modifikasi):** Obat mengalami reaksi oksidasi, reduksi, atau hidrolisis, yang melibatkan enzim-enzim seperti sitokrom P450. Tujuan fase ini adalah untuk membuat obat lebih polar (hidrofilik), sehingga lebih mudah diekskresikan. Namun, kadang-kadang fase ini juga menghasilkan metabolit aktif yang lebih poten daripada obat aslinya.

- b. Fase II (konjugasi):** Di fase ini, obat atau metabolit dari fase I bergabung dengan molekul polar lain seperti glukuronida atau sulfat, sehingga menghasilkan senyawa yang sangat larut dalam air dan mudah diekskresikan.
- c. First-pass metabolism:** Ini adalah proses metabolisme obat yang pertama kali terjadi di hati setelah absorpsi (untuk obat yang diberikan secara oral). Beberapa obat kehilangan sebagian besar efeknya melalui first-pass metabolism sebelum mencapai sirkulasi sistemik.

Faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme obat termasuk usia, genetik (misalnya, varian enzim CYP450), dan kondisi kesehatan seperti penyakit hati.

4. Ekskresi Obat

Ekskresi adalah proses di mana obat atau metabolitnya dikeluarkan dari tubuh, biasanya melalui urin (ginjal), feses (empedu), atau paru-paru (gas volatil). Ginjal adalah organ utama dalam ekskresi obat, dan proses ekskresi ginjal melibatkan tiga mekanisme utama:

- a. Filtrasi glomerulus:** Obat yang tidak terikat dengan protein plasma dapat difiltrasi di glomerulus dan masuk ke dalam urin. Obat dengan berat molekul rendah atau sedang cenderung diekskresikan lebih mudah melalui filtrasi ini.
- b. Sekresi tubular aktif:** Proses ini melibatkan transportasi aktif obat dari darah ke dalam tubulus ginjal melalui protein transpor. Ini memungkinkan ekskresi obat yang tidak terfiltrasi melalui glomerulus, seperti obat yang terikat dengan protein.
- c. Reabsorpsi tubular:** Obat-obat yang bersifat lipofilik dapat diabsorpsi kembali dari tubulus ginjal ke dalam darah. Oleh karena itu, obat hidrofilik cenderung diekskresikan lebih cepat dibanding obat lipofilik.

Faktor yang mempengaruhi ekskresi obat termasuk pH urin (dapat mempengaruhi kelarutan obat) dan fungsi ginjal. Gangguan ginjal dapat memperlambat ekskresi obat dan menyebabkan akumulasi obat dalam tubuh, yang meningkatkan risiko toksisitas.

5. Parameter Farmakokinetika Penting

Beberapa parameter farmakokinetika digunakan untuk menggambarkan perilaku obat dalam tubuh dan membantu dalam penentuan dosis yang tepat:

- a. **Waktu paruh ($t_{1/2}$):** Waktu yang dibutuhkan untuk mengurangi konsentrasi obat dalam plasma menjadi setengahnya. Waktu paruh berkaitan erat dengan frekuensi pemberian obat, karena obat dengan waktu paruh pendek memerlukan dosis lebih sering dibanding obat dengan waktu paruh panjang.
- b. **Klarens (clearance):** Volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu. Clearance mencerminkan seberapa cepat obat diekskresikan dan dipengaruhi oleh fungsi ginjal, hati, serta aliran darah.
- c. **Volume distribusi (V_d):** Volume teoretis di mana obat tersebar dalam tubuh. Volume distribusi yang tinggi menunjukkan bahwa obat cenderung terdistribusi luas di jaringan tubuh, sedangkan volume distribusi yang rendah menunjukkan obat lebih banyak berada di dalam sirkulasi darah.

Referensi:

- Brunton, L., Knollmann, B., & Hilal-Dandan, R. (2018). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* (2nd ed.). McGraw-Hill Education.
- Goodman, L. S., & Gilman, A. (2017). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2020). *Basic & Clinical Pharmacology* (14th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology* (7th ed.). Elsevier.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A. B. C. (2012). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* (6th ed.). McGraw-Hill.

BAB. 3 ABSORPSI DAN DISTRIBUSI OBAT

Pendahuluan

Dalam farmakokinetika, dua fase awal yang penting dalam perjalanan obat di dalam tubuh adalah absorpsi dan distribusi. Proses-proses ini menentukan seberapa cepat dan seberapa banyak obat mencapai targetnya untuk menghasilkan efek terapeutik. Memahami mekanisme dasar absorpsi dan distribusi obat penting bagi mahasiswa farmasi dan kedokteran untuk mengoptimalkan pemberian obat dan memprediksi respons pasien.

I. Absorpsi Obat

Absorpsi adalah proses perpindahan obat dari tempat pemberian menuju ke sirkulasi sistemik (darah). Efektivitas absorpsi dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk rute pemberian obat, sifat kimia obat, dan kondisi fisiologis tubuh.

1. Rute Pemberian Obat

Cara pemberian obat dapat mempengaruhi kecepatan dan jumlah obat yang diserap ke dalam darah. Rute pemberian obat yang umum adalah:

- a. Oral (melalui mulut):** Obat diserap melalui mukosa gastrointestinal (GI). Keuntungan rute ini adalah kenyamanan, tetapi memiliki keterbatasan dalam hal bioavailabilitas karena efek first-pass di hati.
Contoh: Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) seperti ibuprofen.
- b. Intravenous (IV):** Obat langsung dimasukkan ke dalam sirkulasi darah, memberikan bioavailabilitas 100%. Rute ini digunakan untuk respons yang cepat atau saat pemberian oral tidak memungkinkan.
Contoh: Antibiotik seperti ceftriaxone.
- c. Inhalasi:** Obat dihirup dan diabsorpsi melalui paru-paru. Cara ini memungkinkan obat mencapai sirkulasi dengan cepat dan efektif, terutama untuk penyakit saluran pernapasan.
Contoh: Salbutamol untuk asma.
- d. Sublingual (di bawah lidah):** Obat diserap langsung melalui mukosa mulut ke dalam sirkulasi sistemik, melewati hati.
Contoh: Nitrogliserin untuk angina.

2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi

Beberapa faktor yang mempengaruhi kecepatan dan efektivitas absorpsi obat meliputi:

a. Sifat Fisikokimia Obat:

- i **Kelarutan:** Obat yang lebih larut dalam lipid akan lebih mudah diserap melalui membran sel yang bersifat lipofilik.
- ii **Ukuran Molekul:** Obat dengan ukuran molekul kecil cenderung lebih cepat diserap dibandingkan molekul yang lebih besar.
- iii **Derajat ionisasi:** Obat dalam bentuk tidak terionisasi lebih mudah menembus membran lipid sel dibandingkan bentuk terionisasi.

b. pH Lingkungan:

Absorpsi obat dipengaruhi oleh pH dari cairan tubuh di tempat absorpsi. Misalnya, obat asam lemah akan lebih mudah diabsorpsi di lambung yang memiliki pH rendah.

c. Kadar Aliran Darah di Lokasi Absorpsi:

Peningkatan aliran darah di tempat absorpsi, seperti pada otot atau paru-paru, dapat meningkatkan laju absorpsi obat.

d. Interaksi dengan Makanan:

Beberapa obat mungkin berinteraksi dengan makanan, sehingga mempengaruhi absorpsi. Contohnya, makanan berlemak tinggi dapat meningkatkan absorpsi obat lipofilik.

3. Bioavailabilitas

Bioavailabilitas adalah persentase obat yang mencapai sirkulasi sistemik setelah pemberian. Pada rute oral, bioavailabilitas dipengaruhi oleh metabolisme hati (efek first-pass). Obat yang mengalami metabolisme ekstensif di hati akan memiliki bioavailabilitas rendah.

Contoh: Nitroglycerin memiliki bioavailabilitas oral yang rendah, sehingga sering diberikan melalui rute sublingual.

II. Distribusi Obat

Distribusi adalah proses pergerakan obat dari sirkulasi sistemik menuju jaringan-jaringan di dalam tubuh. Obat tidak hanya bertujuan mencapai jaringan target, tetapi juga dapat terdistribusi ke jaringan lain yang bukan target, yang dapat menimbulkan efek samping.

1. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Distribusi

- a. **Aliran Darah ke Jaringan:** Jaringan yang memiliki suplai darah tinggi, seperti hati, ginjal, dan otak, akan menerima obat lebih cepat dibandingkan jaringan dengan suplai darah rendah seperti otot dan jaringan adiposa.
- b. **Kelarutan Lipid dan Kemampuan Menembus Membran:** Obat lipofilik dapat menembus membran sel lebih mudah dan mencapai jaringan dengan cepat. Obat yang lebih hidrofobik cenderung terdistribusi lebih luas dalam tubuh.
- c. **Pengikatan dengan Protein Plasma:** Banyak obat yang berikatan dengan protein plasma seperti albumin. Hanya obat bebas (tidak terikat protein) yang aktif secara farmakologis dan dapat menembus membran sel untuk mencapai jaringan target. Tingkat pengikatan obat dengan protein mempengaruhi distribusi dan durasi aksinya.
Contoh: Warfarin, antikoagulan, sangat terikat dengan albumin, sehingga hanya sebagian kecil yang tersedia dalam bentuk aktif.
- d. **Penghalang Fisiologis:** Beberapa bagian tubuh memiliki penghalang fisiologis yang membatasi distribusi obat. Penghalang darah-otak (blood-brain barrier) adalah contoh yang melindungi otak dari zat asing. Hanya obat lipofilik atau obat dengan transportasi khusus yang dapat menembus penghalang ini.
Contoh: Diazepam (obat golongan benzodiazepin) mampu menembus blood-brain barrier karena sifat lipofiliknya.

2. Volume Distribusi (Vd)

Volume distribusi adalah ukuran teoretis yang menggambarkan seberapa luas obat terdistribusi ke seluruh tubuh dibandingkan jumlah obat dalam plasma. Volume distribusi yang tinggi menunjukkan bahwa obat banyak terdistribusi ke jaringan di luar plasma. Obat dengan Vd rendah, biasanya lebih banyak terkonsentrasi di plasma, seperti heparin, sedangkan obat dengan Vd tinggi, biasanya akan tersebar luas dalam jaringan, seperti digoksin.

III. Hubungan Antara Absorpsi dan Distribusi

Absorpsi yang baik tidak selalu menjamin distribusi yang efektif. Setelah obat diabsorpsi, bagaimana obat tersebut terdistribusi ke jaringan target akan mempengaruhi efek klinisnya. Misalnya, obat yang diserap dengan baik melalui rute oral tetapi memiliki distribusi yang buruk ke jaringan target dapat menghasilkan efek terapi yang kurang memadai.

IV. Contoh Kasus Klinik

- a. **Diazepam:** Obat ini digunakan untuk mengatasi kecemasan dan kejang. Setelah pemberian oral, diazepam diabsorpsi dengan baik dan cepat masuk ke sistem saraf pusat karena sifat lipofiliknya dan kemampuannya menembus blood-brain barrier. Distribusi luas diazepam ke jaringan adiposa menyebabkan efek sedatif jangka panjang.
- b. **Warfarin:** Warfarin adalah obat antikoagulan yang diberikan secara oral dan memiliki tingkat pengikatan protein plasma yang sangat tinggi. Oleh karena itu, hanya sedikit fraksi obat yang tersedia untuk memberikan efek klinis, dan perubahan kecil dalam pengikatan protein (misalnya, karena interaksi obat) dapat meningkatkan risiko perdarahan.

Referensi

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., & Flower, R.J. (2007). Rang & Dale's Pharmacology (6th ed.). Edinburgh: Elsevier.

Goodman, L.S., & Gilman, A. (2011). The Pharmacological Basis of Therapeutics (12th ed.). New York: McGraw-Hill.

Brunton, L., Chabner, B., & Knollmann, B. (2011). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (12th ed.). McGraw-Hill.

Benet, L.Z., Kroetz, D.L., & Sheiner, L.B. (2004). Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, and Elimination. In G. Hardman, L. Limbird, & A.G. Gilman (Eds.), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (10th ed.). McGraw-Hill.

BAB. 4 ELIMINASI OBAT (METABOLISME DAN EKSRESI)

Pendahuluan

Eliminasi obat adalah proses obat dikeluarkan dari tubuh, baik dalam bentuk asli maupun setelah mengalami perubahan kimiawi (metabolisme). Proses eliminasi mencakup dua mekanisme utama: metabolisme (biotransformasi) dan ekskresi. Metabolisme obat terjadi terutama di hepar, sedangkan ekskresi utamanya melalui ginjal. Pemahaman tentang eliminasi obat sangat penting karena mempengaruhi durasi aksi obat, dosis yang tepat, serta risiko toksisitas.

I. Metabolisme Obat

Metabolisme obat adalah proses perubahan kimia obat di dalam tubuh, yang bertujuan untuk mengubah obat menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan. Proses ini terutama terjadi di hati, meskipun organ lain seperti ginjal, paru-paru, dan usus juga dapat berperan dalam metabolisme.

1. Fase Metabolisme dibagi menjadi dua fase utama:

- a. **Fase I (Reaksi Fungsionalisasi):** Pada fase ini, obat diubah menjadi bentuk yang lebih polar melalui reaksi oksidasi, reduksi, atau hidrolisis. Reaksi ini melibatkan enzim-enzim dari sistem sitokrom P450 (CYP450) di hati. Obat yang dihasilkan dari fase I biasanya masih aktif secara farmakologis atau toksik.

Contoh Reaksi Fase I: Oksidasi parasetamol menjadi NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine), metabolit yang berpotensi hepatotoksik.

- b. **Fase II (Reaksi Konjugasi):** Pada fase ini, obat atau metabolit dari fase I dikonjugasi dengan molekul endogen seperti asam glukuronat, sulfat, atau glisin. Konjugasi ini meningkatkan kelarutan air obat, sehingga lebih mudah diekskresikan oleh ginjal atau empedu.

Contoh Reaksi Fase II: Glukuronidasi morfin menjadi morfin-6-glukuronida, yang lebih mudah diekskresikan oleh ginjal.

2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme

- a. **Genetik:** Variasi genetik dapat mempengaruhi aktivitas enzim metabolik. Contoh klasik adalah variasi pada gen CYP2D6, yang mempengaruhi metabolisme banyak obat, termasuk antidepresan dan obat opioid.
- b. **Usia:** Fungsi metabolisme hati menurun pada bayi baru lahir dan lansia, sehingga dosis obat harus disesuaikan.

- c. **Interaksi Obat:** Beberapa obat dapat menginduksi atau menghambat enzim CYP450, mempengaruhi metabolisme obat lain. Misalnya, rifampisin dapat menginduksi enzim CYP450, mempercepat metabolisme obat lain.
- d. **Kondisi Fisiologis dan Patologis:** Penyakit hati, seperti sirosis, dapat menurunkan kemampuan hati untuk memetabolisme obat, yang dapat meningkatkan risiko toksisitas.

3. Contoh Metabolisme Obat

Paracetamol: Paracetamol dimetabolisme di hati melalui glukuronidasi dan sulfatasi (fase II). Namun, sebagian kecil paracetamol dimetabolisme melalui oksidasi (fase I) menjadi NAPQI, yang bersifat hepatotoksik. Overdosis paracetamol dapat menyebabkan akumulasi NAPQI yang berbahaya.

II. Ekskresi Obat

Ekskresi adalah proses pengeluaran obat atau metabolitnya dari tubuh. Ginjal merupakan organ utama untuk ekskresi obat, tetapi organ lain seperti hati, paru-paru, dan kulit juga dapat berperan dalam ekskresi zat tertentu.

1. Rute Ekskresi

- a. **Ekskresi Renal (Ginjal):** Ginjal adalah organ utama untuk ekskresi obat yang larut dalam air dan metabolitnya. Proses ekskresi ginjal mencakup tiga tahap:
 - i **Filtrasi Glomerulus:** Obat yang tidak terikat protein plasma disaring melalui glomerulus dan masuk ke tubulus ginjal.
 - ii **Sekresi Tubulus:** Beberapa obat dapat disekresikan secara aktif ke dalam tubulus proksimal melalui transport aktif.
 - iii **Reabsorpsi Tubulus:** Obat yang bersifat lipofilik dapat direabsorpsi kembali ke sirkulasi sistemik melalui tubulus distal, sedangkan obat hidrofilik akan diekskresikan ke urin.

Contoh obat yang diekskresikan melalui ginjal adalah penicillin G dan digoksin.

- b. **Ekskresi Hepar (Melalui Empedu):** Hepar dapat mengeluarkan obat atau metabolit yang telah mengalami konjugasi ke dalam empedu, yang kemudian masuk ke saluran gastrointestinal dan diekskresikan melalui feses. Beberapa obat yang diekskresikan melalui empedu dapat mengalami sirkulasi enterohepatik, yaitu reabsorpsi kembali ke dalam sirkulasi sistemik dari usus.

Contoh obat yang diekskresikan melalui empedu adalah rifampisin dan digoksin.

- c. **Ekskresi melalui Paru-Paru:** Obat-obatan volatil atau gas dapat diekskresikan melalui paru-paru. Ini terutama terjadi pada obat anestesi inhalasi seperti halotan.
- d. **Ekskresi melalui Keringat dan Air Liur:** Beberapa obat atau metabolit dapat diekskresikan melalui keringat dan air liur, meskipun dalam jumlah yang kecil.

Contoh: alkohol sebagian kecil diekskresikan melalui keringat dan napas.

2. Klirens Obat

Klirens (clearance) adalah ukuran volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu. Klirens total mencakup klirens ginjal, hati, dan organ lainnya yang terlibat dalam eliminasi obat. Klirens penting untuk menentukan $t_{1/2}$ (waktu paruh eliminasi) obat, yaitu waktu yang dibutuhkan untuk mengurangi konsentrasi obat dalam plasma sebanyak 50%.

- a. **Obat dengan klirens tinggi:** Biasanya cepat diekskresikan dari tubuh, seperti aminofilin.
- b. **Obat dengan klirens rendah:** Biasanya memerlukan waktu lebih lama untuk dihilangkan dari tubuh, seperti warfarin.

3. Waktu Paruh ($t_{1/2}$)

Waktu paruh eliminasi obat adalah waktu yang diperlukan untuk mengurangi konsentrasi obat dalam plasma hingga setengahnya. Obat dengan waktu paruh panjang cenderung terakumulasi dalam tubuh dan mungkin membutuhkan dosis yang lebih jarang, sementara obat dengan waktu paruh pendek memerlukan pemberian dosis lebih sering.

Contoh:

Aspirin memiliki waktu paruh sekitar 4-6 jam.

Digoksin memiliki waktu paruh sekitar 36-48 jam, sehingga sering diberikan sekali sehari.

4. Hubungan Antara Metabolisme dan Ekskresi

Setelah obat dimetabolisme, produk metabolit yang lebih polar dan larut dalam air diekskresikan melalui ginjal atau empedu. Obat yang tidak dimetabolisme secara ekstensif diekskresikan langsung oleh ginjal.

Pemahaman tentang metabolisme dan ekskresi sangat penting dalam menentukan dosis dan interval pemberian obat.

5. Contoh Kasus Klinik

- a. Parasetamol:** Overdosis paracetamol menghasilkan metabolit toksik (NAPQI) yang biasanya dinetralkan oleh glutathione. Namun, jika cadangan glutathione habis, NAPQI dapat menyebabkan kerusakan hati. Pemberian antidot N-asetilsistein dapat membantu mengisi kembali cadangan glutathione dan mencegah kerusakan hati.
- b. Penisillin G:** Obat ini diekskresikan terutama melalui ginjal. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, ekskresi penisillin G akan menurun, sehingga dosis obat harus dikurangi untuk mencegah akumulasi dan toksisitas.

Referensi

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., & Flower, R.J. (2007). Rang & Dale's Pharmacology (6th ed.). Edinburgh: Elsevier.

Goodman, L.S., & Gilman, A. (2011). The Pharmacological Basis of Therapeutics (12th ed.). New York: McGraw-Hill.

Benet, L.Z., Kroetz, D.L., & Sheiner, L.B. (2004).

BAB. 5 FARMAKODINAMIKA

Pendahuluan

Farmakodinamika adalah cabang farmakologi yang mempelajari efek obat pada tubuh dan mekanisme di balik efek tersebut. Secara umum, farmakodinamika mempelajari yang dilakukan obat terhadap tubuh manusia. Hal ini meliputi interaksi antara obat dan target biologis seperti reseptor, enzim, dan protein transport. Pemahaman tentang farmakodinamika sangat penting dalam memahami bagaimana obat-obatan memberikan efek terapeutik serta menghindari efek samping. Pada bab ini akan menjelaskan konsep-konsep dasar farmakodinamika termasuk interaksi obat-reseptor, jenis reseptor, dan parameter farmakodinamik penting seperti potensi, efikasi, dan indeks terapeutik.

1. Mekanisme Kerja Obat

Obat-obatan bekerja dengan berinteraksi dengan komponen spesifik dalam tubuh yang dikenal sebagai **target molekul**. Target ini biasanya berupa reseptor, enzim, saluran ion, atau protein transport.

- a. **Reseptor** adalah molekul protein yang berada di permukaan sel atau di dalam sel. Reseptor ini berfungsi sebagai penghubung antara sinyal kimiawi (misalnya, neurotransmitter atau hormon) dan respons fisiologis. Obat-obatan dapat meniru atau memblokir zat-zat endogen untuk menghasilkan efek.
- b. **Enzim**: Beberapa obat bekerja dengan menghambat atau mengaktifkan enzim tertentu. Misalnya, obat golongan penghambat enzim angiotensin converting enzyme (ACE inhibitors) digunakan untuk menghambat enzim yang terlibat dalam pengaturan tekanan darah.
- c. **Saluran ion**: Obat-obatan tertentu dapat mempengaruhi aliran ion melalui membran sel dengan cara membuka atau menutup saluran ion, yang berpengaruh terhadap eksitasi atau inhibisi aktivitas seluler. Contohnya, lidokain bekerja dengan memblokir saluran ion natrium, yang menghambat transmisi impuls saraf nyeri.
- d. **Transporter**: Beberapa obat bekerja dengan menghambat transporter yang mengatur perpindahan molekul melintasi membran sel. Misalnya, obat antidepresan seperti *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI) menghambat transporter

serotonin, sehingga meningkatkan konsentrasi serotonin di sinaps.

2. Interaksi Obat dengan Reseptor

Interaksi obat dengan reseptor melibatkan pembentukan **kompleks obat-reseptor** yang memicu atau menghambat respons fisiologis. Ada dua jenis utama molekul yang berinteraksi dengan reseptor:

- a. **Agonis:** Obat yang bertindak sebagai agonis mengikat reseptor dan mengaktifkannya, meniru aksi zat alami (endogen). Misalnya, morfin adalah agonis pada reseptor opioid yang menghasilkan efek analgesik dengan mengurangi rasa sakit.
- b. **Antagonis:** Antagonis mengikat reseptor tetapi tidak mengaktifkannya. Sebaliknya, mereka mencegah agonis (baik endogen maupun eksogen) untuk berikatan dengan reseptor tersebut. Contoh antagonis adalah nalokson, yang digunakan untuk membalikkan efek overdosis opioid dengan menghambat reseptor opioid.

Ada juga variasi dalam efek agonis:

- a. **Agonis penuh (full agonist)** menghasilkan respons maksimal saat berikatan dengan reseptor.
- b. **Agonis parsial (partial agonist)** hanya menghasilkan sebagian dari efek maksimal, bahkan ketika semua reseptor terikat.
- c. **Agonis terbalik (inverse agonist)** menurunkan aktivitas reseptor yang secara konstitusional aktif (aktif secara alami tanpa kehadiran ligan).

3. Efikasi dan Potensi

Dua konsep utama dalam farmakodinamika adalah **efikasi** dan **potensi**. Keduanya merujuk pada kemampuan obat untuk menghasilkan efek, tetapi dengan cara yang berbeda.

- a. **Efikasi (Efficacy)** adalah ukuran dari kemampuan obat untuk menghasilkan efek terapeutik maksimum, terlepas dari dosisnya. Efikasi mengacu pada kinerja obat. Obat dengan efikasi tinggi akan menghasilkan efek yang lebih besar dibandingkan obat dengan efikasi rendah, meskipun diberikan pada dosis yang sama. Efikasi merupakan parameter utama dalam memilih obat yang sesuai untuk penyakit tertentu.

- b. **Potensi (Potency)** adalah ukuran dari jumlah obat yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek tertentu. Obat dengan potensi tinggi akan membutuhkan dosis yang lebih rendah untuk menghasilkan efek yang sama dibandingkan obat dengan potensi rendah. Misalnya, obat A yang memerlukan dosis 10 mg untuk menghasilkan efek yang sama dengan obat B yang memerlukan dosis 50 mg dianggap lebih potens.

Kurva dosis-respons digunakan untuk menggambarkan hubungan antara dosis obat dan respon yang dihasilkan. Efikasi tercermin dalam ketinggian kurva (efek maksimum), sedangkan potensi tercermin dalam posisi kurva sepanjang sumbu dosis.

4. Indeks Terapeutik dan Keamanan Obat

Salah satu aspek penting dalam farmakodinamika adalah **indeks terapeutik (therapeutic index)**, yang merupakan indikator keselamatan obat. Indeks terapeutik adalah rasio antara **dosis toksik (TD50)** dan **dosis efektif (ED50)**:

- a. **TD50** adalah dosis obat yang menyebabkan efek toksik pada 50% populasi.
- b. **ED50** adalah dosis obat yang memberikan efek terapeutik pada 50% populasi.

Indeks terapeutik yang tinggi menunjukkan bahwa obat tersebut relatif aman, karena ada jarak yang luas antara dosis yang efektif dan dosis yang menyebabkan toksisitas. Sebaliknya, indeks terapeutik yang rendah berarti bahwa dosis terapeutik dan dosis toksik berdekatan, sehingga penggunaan obat harus dipantau dengan hati-hati.

Contoh obat dengan indeks terapeutik rendah adalah digoksin, yang digunakan untuk mengobati gagal jantung tetapi memerlukan pemantauan ketat karena efek toksisitasnya bisa terjadi pada dosis yang sedikit lebih tinggi daripada dosis terapeutik.

5. Toleransi, Sensitisasi, dan Efek Farmakodinamik Lainnya

Dalam beberapa kasus, respons tubuh terhadap obat dapat berubah seiring waktu karena adaptasi biologis. Ada dua fenomena yang terkait dengan perubahan respons terhadap obat:

- a. **Toleransi:** Penurunan respons terhadap obat setelah penggunaan berulang. Pasien yang mengalami toleransi memerlukan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai efek yang sama. Toleransi sering terjadi dengan obat-obatan seperti opioid atau nitrat.
- b. **Sensitisasi:** Peningkatan respons terhadap obat setelah penggunaan berulang. Dalam beberapa kasus, pasien mungkin menunjukkan efek yang lebih besar dengan dosis yang sama setelah penggunaan jangka panjang. Misalnya, beberapa antidepresan menunjukkan sensitisasi setelah penggunaan yang berkepanjangan.
- c. **Desensitisasi reseptor:** Reseptor dapat mengalami desensitisasi atau "kehilangan kepekaan" setelah stimulasi yang berulang atau berkepanjangan. Proses ini sering kali melibatkan fosforilasi reseptor atau internalisasi reseptor sehingga tidak dapat berinteraksi dengan ligan agonis.

6. Farmakodinamik dalam Desain dan Pengembangan Obat

Pemahaman tentang farmakodinamika memainkan peran penting dalam **desain obat**. Obat harus dirancang untuk mencapai target biologis dengan spesifisitas tinggi, meminimalkan efek samping, dan memiliki efikasi yang diinginkan. Desain obat yang baik melibatkan:

- a. **Selektivitas:** Obat yang selektif hanya berinteraksi dengan target tertentu dan menghindari interaksi yang tidak diinginkan dengan molekul lain. Selektivitas tinggi berarti obat lebih cenderung menghasilkan efek yang diinginkan tanpa efek samping yang signifikan.
- b. **Dosis optimal:** Farmakodinamika juga membantu dalam menentukan dosis optimal yang memberikan efek terapeutik maksimum dengan risiko toksisitas minimal. Ini memerlukan pemahaman mendalam tentang kurva dosis-respons dan indeks terapeutik.

Referensi:

Goodman, L. S., & Gilman, A. (2017). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill Education.

Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2020). *Basic & Clinical Pharmacology* (14th ed.). McGraw-Hill Education.

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology* (7th ed.). Elsevier.

Brunton, L., Knollmann, B., & Hilal-Dandan, R. (2018). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* (2nd ed.). McGraw-Hill Education.

Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A. B. C. (2012). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* (6th ed.). McGraw-Hill.

BAB. 6 PRINSIP AKSI OBAT

Pendahuluan

Prinsip aksi obat adalah konsep dasar dalam farmakologi yang menjelaskan tentang aktivitas obat yang bekerja untuk menghasilkan efek terapeutik di dalam tubuh. Aksi obat tergantung pada interaksi antara obat dengan reseptor atau target biologis lainnya. Pemahaman tentang prinsip aksi obat sangat penting untuk merancang terapi obat yang aman dan efektif.

1. Mekanisme Dasar Aksi Obat

Obat bekerja dengan memodulasi fungsi biologis tubuh melalui dua mekanisme utama:

- a. **Interaksi dengan Reseptor:** Sebagian besar obat bekerja dengan berikatan pada reseptor spesifik yang terletak di permukaan atau di dalam sel. Reseptor ini adalah protein atau molekul khusus yang mengatur fungsi seluler ketika diaktifkan atau dihambat oleh obat.
- b. **Interaksi Non-Reseptor:** Obat juga dapat bekerja melalui mekanisme non-reseptor, misalnya dengan berinteraksi langsung dengan enzim, saluran ion, atau struktur molekul lainnya tanpa melibatkan reseptor.

2. Aksi Obat Melalui Reseptor

Sebagian besar obat menghasilkan efek biologis melalui interaksinya dengan reseptor. Ada dua jenis interaksi obat dengan reseptor, yaitu:

- a. **Agonis:** obat yang berikatan dengan reseptor dan mengaktifkannya untuk menghasilkan efek biologis. Agonis bisa bersifat penuh (agonis penuh) jika mengaktivasi reseptor sepenuhnya, atau sebagian (agonis parsial) jika hanya sebagian mengaktifkan reseptor, sehingga efeknya lebih lemah dibanding agonis penuh.

Contoh:

- i Adrenalin (agonis penuh) yang berikatan dengan reseptor adrenergik untuk meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah.
- ii Buprenorfin (agonis parsial) digunakan untuk pengobatan nyeri, memiliki efek analgesik tetapi lebih lemah dibandingkan agonis penuh seperti morfin.

b. **Antagonis:** obat yang berikatan dengan reseptor tetapi tidak mengaktifkannya. Sebaliknya, antagonis menghalangi aksi agonis pada reseptor tersebut. Antagonis dapat dibagi menjadi dua jenis:

i **Antagonis kompetitif:** Mengikat reseptor pada lokasi yang sama dengan agonis dan bersaing secara langsung.

Contoh: Atenolol, obat beta-blocker yang bersaing dengan adrenalin pada reseptor adrenergik.

ii **Antagonis non-kompetitif:** Mengikat reseptor pada lokasi yang berbeda, mengubah struktur reseptor sehingga agonis tidak dapat mengaktifkan reseptor dengan baik.

Contoh: Fenoksibenzamin.

c. **Invers Agonis:** obat yang berikatan dengan reseptor yang aktif secara konstitusional (aktif tanpa agonis) dan menurunkan aktivitas basal reseptor, menghasilkan efek kebalikan dari agonis.

Contoh: Beberapa obat antipsikotik bekerja sebagai invers agonis pada reseptor serotonin untuk menekan aktivitas berlebihan dari sistem saraf pusat.

3. Aksi Obat Tanpa Melalui Reseptor

Beberapa obat bekerja dengan cara yang tidak melibatkan interaksi dengan reseptor. Aksi ini melibatkan:

a. Interaksi dengan Enzim

Beberapa obat bekerja dengan menghambat atau merangsang aktivitas enzim yang terlibat dalam proses biokimia tubuh. Penghambatan enzim dapat memodifikasi jalur metabolik yang penting bagi perkembangan penyakit.

Contoh:

i. Aspirin menghambat enzim siklooksigenase (COX), mengurangi pembentukan prostaglandin yang menyebabkan inflamasi.

ii. ACE Inhibitors (misalnya, enalapril) menghambat enzim Angiotensin Converting Enzyme (ACE), menurunkan tekanan darah.

b. Interaksi dengan Saluran Ion

Beberapa obat bekerja dengan memblokir atau membuka saluran ion pada membran sel. Saluran ion bertanggung jawab

atas perpindahan ion seperti natrium, kalium, dan kalsium melintasi membran sel, yang memengaruhi potensial listrik dan aktivitas sel.

Contoh:

Lidokain adalah anestesi lokal yang memblokir saluran natrium pada sel saraf, mencegah konduksi impuls saraf dan mengurangi rasa nyeri.

c. Aksi Fisik dan Kimia

Beberapa obat bekerja melalui mekanisme fisik atau kimia, misalnya dengan mengubah pH atau membentuk lapisan pelindung di permukaan tubuh.

Contoh:

Antasida bekerja dengan menetralkan asam lambung secara kimiawi, meredakan gejala asam lambung naik.

4. Prinsip Spesifisitas Aksi Obat

Aksi obat biasanya sangat spesifik karena obat dirancang untuk berinteraksi dengan target tertentu dalam tubuh. Tingkat spesifisitas ini sangat penting karena semakin spesifik aksi obat, semakin kecil kemungkinan obat tersebut menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan.

- a. **Afinitas:** Tingkat kekuatan ikatan obat dengan reseptor. Semakin tinggi afinitas, semakin kuat ikatan dan semakin besar potensinya menghasilkan efek.
- b. **Selektivitas:** Kemampuan obat untuk mempengaruhi target yang diinginkan tanpa mempengaruhi target lain. Obat yang selektif cenderung memiliki lebih sedikit efek samping.

5. Kurva Dosis-Respon

Respon obat terhadap dosis sering diilustrasikan dalam bentuk kurva dosis-respon, yang menggambarkan hubungan antara dosis obat dan efek yang dihasilkan. Kurva ini menunjukkan tiga tahap penting:

- a. **Efek minimum:** Dosis terendah di mana efek mulai muncul.
- b. **Efek maksimum:** Titik di mana peningkatan dosis tidak lagi meningkatkan efek obat.
- c. **Efek toksik:** Dosis di mana efek yang tidak diinginkan atau toksisitas mulai muncul.

6. Efek Samping dan Toksisitas

Efek samping adalah efek yang tidak diinginkan tetapi biasanya tidak berbahaya, yang dapat muncul pada dosis terapeutik. Toksisitas adalah efek berbahaya yang muncul ketika dosis obat melebihi batas aman. Beberapa obat juga memiliki indeks terapeutik, yaitu rasio antara dosis efektif dan dosis toksik. Obat dengan indeks terapeutik yang besar dianggap lebih aman karena memiliki margin keamanan yang lebih lebar.

7. Toleransi dan Desensitisasi

Dalam penggunaan jangka panjang, tubuh dapat mengalami toleransi terhadap obat, yang berarti efek obat menjadi kurang efektif meskipun dosisnya sama. Toleransi ini dapat terjadi karena:

- a. **Desensitisasi reseptor:** Penurunan respons reseptor terhadap obat setelah stimulasi berulang.
- b. **Penurunan jumlah reseptor:** Berkurangnya jumlah reseptor yang tersedia untuk berikatan dengan obat.
- c. **Peningkatan metabolisme obat:** Tubuh menjadi lebih cepat memetabolisme obat, sehingga efeknya berkurang.

BAB. 7 RESEPTOR SEBAGAI TEMPAT AKSI OBAT

Pendahuluan

Dalam dunia farmakologi, obat-obatan bekerja dengan cara mempengaruhi proses biologis di dalam tubuh. Salah satu mekanisme utama bagaimana obat menghasilkan efek terapeutiknya adalah melalui interaksi dengan reseptor. Reseptor adalah protein yang terletak di permukaan sel atau di dalam sel yang berfungsi sebagai "pintu masuk" untuk sinyal kimiawi, seperti obat, hormon, atau neurotransmitter. Interaksi antara obat dan reseptor dapat memicu serangkaian perubahan biokimia yang mengarah pada efek terapeutik atau, dalam beberapa kasus, efek samping.

1. Reseptor

Reseptor adalah molekul protein yang mampu mengenali dan berikatan dengan molekul tertentu (ligan), seperti neurotransmitter, hormon, atau obat-obatan. Setelah ligan berikatan dengan reseptor, ia memicu serangkaian respons seluler yang menghasilkan perubahan fungsional. Reseptor biasanya memiliki afinitas yang tinggi terhadap ligan tertentu, yang memungkinkan interaksi yang spesifik dan terarah.

2. Klasifikasi Reseptor

Reseptor dapat diklasifikasikan berdasarkan cara mereka bekerja dan jenis sinyal yang mereka terima. Secara umum, terdapat empat jenis utama reseptor yang menjadi tempat aksi obat, yaitu:

a. Reseptor Ionotropik (Ligand-Gated Ion Channels)

Reseptor ini berfungsi sebagai saluran ion yang terbuka atau tertutup ketika ligan berikatan dengannya. Saat terbuka, ion seperti Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , atau Cl^- dapat mengalir melintasi membran sel, mempengaruhi potensi aksi dan aktivitas sel. Reseptor ini bekerja sangat cepat, biasanya dalam hitungan milidetik.

Contoh: Reseptor GABA_A , yang mengatur aliran ion klorida di sistem saraf pusat.

b. Reseptor Metabotropik (G-Protein Coupled Receptors/GPCRs)

Reseptor ini bekerja dengan mengaktifkan protein G yang selanjutnya mengaktifkan atau menghambat enzim dan jalur

sinyal intraseluler lainnya. GPCR adalah salah satu kelompok reseptor terbesar dalam tubuh manusia, terlibat dalam berbagai fungsi fisiologis, mulai dari pengaturan tekanan darah hingga persepsi rasa dan bau.

Contoh: Reseptor beta-adrenergik yang berinteraksi dengan hormon adrenalin untuk meningkatkan denyut jantung.

c. Reseptor Enzimatik (Tyrosine Kinase Receptors)

Reseptor ini biasanya terlibat dalam fosforilasi protein dan sinyal transduksi yang mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, dan metabolisme. Setelah ligan berikatan, aktivitas enzimatik dari reseptor diaktifkan, memulai kaskade sinyal.

Contoh: Reseptor insulin yang mengontrol metabolisme glukosa.

d. Reseptor Intrakelular (Nuclear Receptors)

Reseptor ini ditemukan di dalam sitoplasma atau inti sel dan biasanya berinteraksi dengan molekul lipofilik, seperti hormon steroid. Setelah diaktifkan, reseptor ini sering berfungsi sebagai faktor transkripsi, mengatur ekspresi gen yang berhubungan dengan berbagai fungsi seluler.

Contoh: Reseptor estrogen yang berperan dalam regulasi ekspresi gen pada jaringan target hormon estrogen.

3. Regulasi Reseptor

Tubuh memiliki mekanisme untuk menyesuaikan sensitivitas reseptor terhadap obat atau ligan alami. Dua proses penting dalam regulasi reseptor adalah:

a. *Up-Regulation:*

Peningkatan jumlah reseptor di permukaan sel sebagai respons terhadap rendahnya konsentrasi agonis. Hal ini terjadi ketika reseptor jarang terstimulasi, sehingga sel "meningkatkan" jumlah reseptor untuk meningkatkan respons.

Contoh: Peningkatan jumlah reseptor beta pada pasien yang tidak diberi obat beta-agonis dalam waktu lama.

b. Down-Regulation:

Penurunan jumlah reseptor akibat stimulasi agonis yang berlebihan atau jangka panjang. Reseptor yang terlalu banyak terstimulasi dapat diinternalisasi atau dihancurkan oleh sel.

Contoh: Pasien yang menggunakan obat bronkodilator beta-agonis (seperti salbutamol) dalam jangka panjang bisa mengalami penurunan efektivitas karena reseptor beta mengalami down-regulation.

4. Kurva Dosis-Respon Reseptor

Reseptor berperan dalam hubungan antara dosis obat dan respon biologis yang ditimbulkannya. Kurva dosis-respon membantu memahami bagaimana perubahan dosis obat dapat mempengaruhi tingkat aktivasi reseptor dan efek yang dihasilkan.

- a. **ED50 (Effective Dose 50%):** Dosis obat yang menghasilkan 50% dari respons maksimal. ED50 digunakan untuk menilai potensi obat.
- b. **Indeks Terapeutik:** Perbandingan antara dosis yang menghasilkan efek terapeutik dan dosis yang menimbulkan toksisitas. Semakin tinggi indeks terapeutik, semakin aman obat tersebut.

5. Faktor yang Mempengaruhi Interaksi Obat dan Reseptor

Beberapa faktor dapat mempengaruhi efektivitas interaksi obat-reseptor:

- a. **Kondisi Patologis:** Penyakit atau kondisi seperti diabetes atau hipertensi dapat mempengaruhi jumlah atau fungsi reseptor tertentu dalam tubuh, sehingga mempengaruhi efektivitas obat.
- b. **Genetik:** Polimorfisme genetik dapat mempengaruhi struktur reseptor, mengubah afinitas obat dan respons yang dihasilkan.
- c. **Kehadiran Zat Endogen:** Obat harus bersaing dengan ligan alami, seperti hormon atau neurotransmitter, untuk mengikat reseptor. Ini dapat mempengaruhi efektivitas pengobatan.

6. Efek Samping yang Berhubungan dengan Reseptor

Efek samping obat sering kali disebabkan oleh interaksi obat dengan reseptor yang tidak diinginkan atau reseptor di jaringan lain. Misalnya, efek samping beta-blocker seperti propranolol bisa termasuk bronkospasme karena obat ini juga berinteraksi dengan reseptor beta di paru-paru, bukan hanya di jantung.

Referensi:

Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). *Rang and Dale's Pharmacology* (8th ed.). Elsevier.

Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2020). *Basic and Clinical Pharmacology* (15th ed.). McGraw Hill.

Goodman, L. S., & Gilman, A. (2017). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill.

Stryer, L. (2015). *Biochemistry* (8th ed.). W.H. Freeman and Company.

BAB. 8 AGONIS DAN ANTAGONIS

Pendahuluan

Dalam farmakologi, konsep agonis dan antagonis adalah kunci dalam memahami bagaimana obat mempengaruhi tubuh melalui reseptor. Reseptor adalah molekul protein di permukaan atau dalam sel yang berinteraksi dengan molekul obat atau ligan (zat pengikat seperti neurotransmitter atau hormon). Agonis dan antagonis memiliki cara kerja yang berbeda dalam hal bagaimana mereka berinteraksi dengan reseptor dan menghasilkan atau menghambat respons biologis.

1. Definisi Agonis dan Antagonis

- a. **Agonis:** zat yang berikatan dengan reseptor dan mengaktifkannya untuk menghasilkan respons biologis tertentu. Agonis meniru efek zat endogen (seperti hormon atau neurotransmitter) yang biasanya berikatan dengan reseptor tersebut.

Contoh: Adrenalin adalah agonis pada reseptor adrenergik yang meningkatkan denyut jantung dan kontraksi otot jantung.

- b. **Antagonis:** zat yang berikatan dengan reseptor, tetapi tidak mengaktifkannya. Sebaliknya, antagonis menghalangi agonis atau ligan endogen untuk berikatan dengan reseptor dan mencegah aktivasi reseptor tersebut. Antagonis tidak menghasilkan efek langsung, tetapi bekerja dengan menghambat atau memblokir aksi agonis.

Contoh: Propranolol adalah antagonis pada reseptor beta-adrenergik yang mengurangi efek adrenalin, seperti menurunkan denyut jantung.

2. Jenis-Jenis Agonis

- a. **Agonis Penuh (Full Agonist):** mampu mengaktifkan reseptor sepenuhnya sehingga menghasilkan respons maksimal dari reseptor tersebut. Obat jenis ini menghasilkan efek yang sama seperti ligan alami pada reseptor, bahkan terkadang lebih kuat. Contoh: Morfin adalah agonis penuh pada reseptor opioid yang menghasilkan efek analgesik penuh (penghilang rasa sakit).

- b. **Agonis Parsial (Partial Agonist):** berikatan dengan reseptor tetapi hanya menghasilkan respons parsial, bahkan ketika semua reseptor terikat. Efek agonis parsial lebih lemah dibandingkan agonis penuh, meskipun mereka mengikat reseptor dengan baik. Contoh: Buprenorfin adalah agonis parsial pada reseptor opioid, yang menghasilkan efek analgesik yang lebih ringan daripada morfin.

- c. **Agonis Terbalik (Inverse Agonist):** mengikat reseptor dan menurunkan aktivitas reseptor yang secara konstitutif aktif (aktif tanpa adanya ligan atau agonis). Ini menyebabkan reseptor menjadi lebih tidak aktif daripada kondisi basal.
Contoh: Risperidone adalah agonis terbalik pada reseptor serotonin, mengurangi aktivitas reseptor yang secara alami aktif.

3. Jenis-Jenis Antagonis

- a. **Antagonis Kompetitif:** berkompetisi dengan agonis untuk berikatan dengan tempat aktif di reseptor. Jika konsentrasi antagonis lebih tinggi, ia akan menghalangi agonis dan mencegah aktivasi reseptor. Pengaruh antagonis kompetitif dapat diatasi dengan meningkatkan konsentrasi agonis.
Contoh: Nalokson adalah antagonis kompetitif pada reseptor opioid, digunakan untuk mengatasi overdosis opioid.
- b. **Antagonis Non-Kompetitif:** tidak bersaing langsung dengan agonis pada situs pengikatan, tetapi berikatan pada situs yang berbeda (situs allosterik) dan mengubah konformasi reseptor sehingga agonis tidak dapat mengaktifkannya. Efek antagonis non-kompetitif tidak dapat dibalik dengan meningkatkan konsentrasi agonis.
Contoh: Fenoksibenzamin adalah antagonis non-kompetitif pada reseptor adrenergik alfa, digunakan untuk mengurangi tekanan darah pada kondisi tertentu.

4. Interaksi Antara Agonis dan Antagonis

Ketika agonis dan antagonis hadir bersama, interaksi mereka menentukan respons akhir dari reseptor. Jika jumlah **agonis lebih besar** dari antagonis, **reseptor akan teraktivasi** dan menghasilkan respons biologis. Jika jumlah *antagonis lebih besar*, aktivasi *reseptor akan dihambat* dan tidak ada respons yang dihasilkan. Antagonis kompetitif dapat digeser oleh peningkatan dosis agonis, sedangkan antagonis non-kompetitif tidak dapat diatasi oleh peningkatan dosis agonis.

5. Kurva Dosis-Respon

Kurva dosis-respon adalah representasi grafis dari bagaimana dosis obat mempengaruhi tingkat respons biologis. Ada beberapa aspek penting yang harus dipahami terkait dengan agonis dan antagonis:

- a. **Potensi:** Menunjukkan seberapa besar dosis yang diperlukan untuk menghasilkan respons tertentu. Obat yang lebih poten membutuhkan dosis lebih rendah untuk mencapai efek yang sama.
Contoh: Fentanyl lebih poten daripada morfin karena membutuhkan dosis lebih rendah untuk menghasilkan efek analgesik yang sama.
- b. **Efikasi:** Merujuk pada kemampuan maksimal obat untuk menghasilkan efek. Agonis penuh memiliki efikasi yang lebih tinggi dibandingkan agonis parsial.
Contoh: Morfin memiliki efikasi lebih tinggi dibandingkan buprenorfin.
- c. **ED50 (Effective Dose 50%):** Dosis yang menghasilkan 50% dari efek maksimal. Semakin rendah ED50, semakin poten obat tersebut.

6. Penerapan Klinis Agonis dan Antagonis

- a. **Penggunaan Agonis:** digunakan untuk mengaktifkan reseptor yang bertanggung jawab atas kondisi klinis tertentu.
Contoh: Salbutamol (agonis beta-2 adrenergik) digunakan sebagai bronkodilator untuk mengatasi serangan asma.
- b. **Penggunaan Antagonis:** digunakan untuk memblokir efek zat endogen atau obat lain yang berlebih.
Contoh: Antagonis opioid (nalokson) digunakan untuk menyelamatkan pasien dari overdosis opioid dengan memblokir reseptor opioid di otak.

Referensi:

Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). *Rang and Dale's Pharmacology* (8th ed.). Elsevier.

Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2020). *Basic and Clinical Pharmacology* (15th ed.). McGraw Hill.

Goodman, L. S., & Gilman, A. (2017). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill.

Stryer, L. (2015). *Biochemistry* (8th ed.). W.H. Freeman and Company.