

BUNGA RAMPAI

# FARMAKOLOGI

# DASAR DAN KLINIK



apt. Fahma Shufyani, S.Farm., M.Farm | Bagas Ardiyantoro M. Farm | Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt | Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc. | apt. Nurul Kusumawardani, M. Farm | apt. Septian Maulid Wicahyo, M.Farm | Halimatussa'diyah, S.Farm., M.Kes., Apt | apt. Humaira Fadhilah, M.Farm | Yayah Sya'diah, S.S.T., M.Kes | V.A Irmayanti Harahap, SKM., M.Biomed | apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si | apt. Agusriani, S.Si, M.Kes | Dr. Juliet Tangka, S.Pd., M.Kes | apt. RA. Dewinta Sukma Ananda, M. Biomed | Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS | apt. Supriadi, S.Si.M.Farm

**BUNGA RAMPAI**  
**FARMAKOLOGI DASAR DAN KLINIK**

apt. Fahma Shufyani, S.Farm., M.Farm  
Bagas Ardiyantoro M. Farm  
Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt  
Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc.  
apt. Nurul Kusumawardani, M. Farm  
apt. Septian Maulid Wicahyo, M.Farm  
Halimatussa'diyah, S.Farm., M.Kes., Apt  
apt. Humaira Fadhilah, M.Farm  
Yayah Sya'diah, S.S.T., M.Kes  
V.A Irmayanti Harahap, SKM., M.Biomed  
apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si  
apt. Agusriani, S.Si, M.Kes  
Dr. Juliet Tangka, S.Pd., M.Kes  
apt. RA. Dewinta Sukma Ananda, M. Biomed  
Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS  
apt. Supriadi, S.Si.M.Farm

**Editor :**

La Ode Alifariki, S.Kep., Ns., M.Kes



**BUNGA RAMPAI  
FARMAKOLOGI DASAR DAN KLINIK**

**Penulis:**

apt. Fahma Shufyani, S.Farm., M.Farm  
Bagas Ardiyantoro M. Farm  
Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt  
Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc.  
apt. Nurul Kusumawardani, M. Farm  
apt. Septian Maulid Wicahyo, M.Farm  
Halimatussa'diyah, S.Farm., M.Kes., Apt  
apt. Humaira Fadhillah, M.Farm  
Yayah Sya'diah, S.S.T., M.Kes  
V.A Irmayanti Harahap, SKM., M.Biomed  
apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si  
apt. Agusriani, S.Si, M.Kes  
Dr. Juliet Tangka, S.Pd., M.Kes  
apt. RA. Dewinta Sukma Ananda, M. Biomed  
Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS  
apt. Supriadi, S.Si.M.Farm

**ISBN : 978-623-8669-34-9**

**Editor Buku:**

La Ode Alifariki, S.Kep., Ns., M.Kes

**Cetakan Pertama : 2024**

**Diterbitkan Oleh :**

PT MEDIA PUSTAKA INDO

Jl. Merdeka RT4/RW2 Binangun, Kab. Cilacap, Jawa Tengah

Website: [www.mediapustakaindo.com](http://www.mediapustakaindo.com)

E-mail: [mediapustakaindo@gmail.com](mailto:mediapustakaindo@gmail.com)

**Anggota IKAPI: 263/JTE/2023**

**Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.** Dilarang memperbanyak sebagian karya tulis ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada saya sehingga buku Chapter ini dapat tersusun. Buku Chapter ini diperuntukkan bagi Dosen, Praktisi, dan Mahasiswa Kesehatan sebagai bahan bacaan dan tambahan referensi.

Buku Chapter ini berjudul Farmakologi Dasar dan Klinik mencoba menyuguhkan dan mengemas beberapa hal penting konsep Farmakologi Dasar dan Klinik. Buku Chapter ini berisi tentang segala hal yang berkaitan dengan konsep Farmakologi Dasar dan Klinik serta konsep lainnya yang disusun oleh beberapa Dosen dari berbagai Perguruan Tinggi.

Buku ini dikemas secara praktis, tidak berbelit-belit dan langsung tepat pada sasaran. Selamat membaca.

Kendari, 25 Juli 2024

Penulis

## DAFTAR ISI

BAB 1 Pendahuluan Farmakologi.....	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Sejarah dan Perkembangan Farmakologi .....	3
C. Pentingnya Farmakologi .....	5
D. Aplikasi Farmakologi dalam Praktik Klinis .....	8
E. Pentingnya Farmakologi Klinis dalam Praktik Medis .....	8
F. Komponen Utama dalam Farmakologi Klinis .....	8
G. Tantangan dan Masa Depan Farmakologi Klinis .....	10
BAB 2 Prinsip Dasar Farmakologi Klinis .....	13
A. Pendahuluan.....	13
BAB 3 Farmakokinetika.....	21
A. Pendahuluan.....	21
B. Transpor Obat.....	22
BAB 4 Mekanisme Aksi Obat, Respon Obat dan Dosis-respon .....	32
A. Pendahuluan.....	32
B. Mekanisme Aksi dan Respon Obat .....	33
BAB 5 Sistem Saraf Otonom .....	44
A. Anatomi dan Fisiologi Sistem Saraf Otonom .....	44
B. Obat yang Bekerja pada Sistem Saraf Otonom .....	50
BAB 6 Sistem Saraf Pusat .....	56
A. Anatomi Sistem Saraf Pusat.....	56
BAB 7 Sistem Kardiovaskular.....	67
A. Pendahuluan.....	67
B. Kardiovaskular .....	68
BAB 8 Sistem Pernapasan.....	76
A. Pendahuluan.....	76

B. Obat Obat Yang Mempengaruhi Sistem Pernapasan .....	78
BAB 9 Sistem Gastrointestinal .....	86
A. Pendahuluan.....	86
B. Sistem Gastrointestinal.....	87
BAB 10 Sistem Endokrin .....	98
A. Pendahuluan.....	98
B. Konsep Sistem Endokrin.....	99
BAB 11 Sistem Urogenital .....	115
A. Pendahuluan.....	115
B. Embriogenesis .....	115
C. Pemeriksaan Radiologik .....	115
D. Kelainan Kongenital Pada Sistem Urogenital .....	116
E. Macam-Macam Kelainan Kongenital Pada Sistem Urogenital .....	118
F. Hipoplasia Ginjal .....	119
G. Hidronefrosis.....	120
H. Hipospadia.....	121
I. Hidrokel .....	121
J. Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Kelainan Kongenital Sistem Urogenital Pada Neonatus ....	122
BAB 12 Toksikologi.....	128
A. Pendahuluan.....	128
B. Toksikologi Eksperimental .....	129
BAB 13 Evaluasi Klinis Obat.....	140
A. Pendahuluan.....	140
B. Fase Uji Klinis .....	140
BAB 14 Farmakovigilans dan Keamanan Obat .....	151
A. Pendahuluan.....	151
B. Farmakovigilans dan keamanan obat .....	152

BAB 15 Etika dan Regulasi dalam Penelitian	
Farmakologi Klinis.....	160
A. Pendahuluan .....	160
BAB 16 Kemoterapi.....	171
A. Pendahuluan.....	171
B. Mekanisme Kerja dan Penggolongan Obat Anti Tumor ....	173
C. Dampak Penggunaan Senyawa Antikanker .....	177

# BAB 1

## Pendahuluan Farmakologi

\*apt. Fahma Shufyani, S.Farm., M.Farm\*

### A. Pendahuluan

Dalam upaya untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang hubungan kompleks antara zat kimia dan organisme hidup, kita menemukan bidang ilmu yang mencakup senyawa aktif dan sistem biologis, yang disebut farmakologi. Cabang ilmu ini berfokus pada pemahaman efek besar yang dihasilkan oleh zat-zat tersebut terhadap fungsi organisme hidup. Ini membuka mata kita terhadap keajaiban respons biologis terhadap berbagai zat kimia. Istilah "farmakologi" berasal dari bahasa Yunani, dimana "pharmakon" berarti obat dan "logos" berarti ilmu.

Farmakologi telah berkembang menjadi lebih dari sekadar disiplin ilmiah; itu sekarang merupakan kumpulan ilmu yang menyelidiki, mengurai, dan merangkai kisah tentang obat-obatan. Ini membantu peneliti memahami keindahan dan kompleksitas hubungan antara molekul penyembuh dan kehidupan itu sendiri (Brunton, L. L., Knollmann, B. C., & Hilal-Dandan, R. (2021).

Farmakologi tidak hanya berkaitan dengan kesehatan, tetapi juga dengan bidang lain seperti biologi, kimia, dan neurosains. Dengan demikian, memahami definisi dan ruang lingkup farmakologi sangat penting.

Farmakologi dapat didefinisikan sebagai ilmu pengetahuan yang mempelajari segala sesuatu tentang obat, berdasarkan kata Yunani "pharmakon" (obat) dan "logos" (ilmu pengetahuan). Selain itu, farmakologi dapat didefinisikan

sebagai cabang ilmu yang mempelajari sejarah, sumber, komposisi, sifat kimia dan fisik, sifat-sifat, efek fisiologi dan biokimia, mekanisme kerja, absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi (Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2020).

Menurut pengertian yang lain, farmakologi adalah bidang yang menyelidiki bagaimana obat-obatan berpengaruh pada berbagai organisme. Farmakologi mempelajari tentang tindakan bahan kimia alam dalam tubuh antara lain :

1. Asal dan sumbernya
2. Struktur dan sifat fisik
3. Metabolisme dan ekskresi
4. Efek obat pada seluruh hewan, organ, jaringan, sel, enzim, DNA dan komponen lain sel
5. Penggunaan obat pada manusia.

Beberapa cabang ilmu farmakologi adalah sebagai berikut:

1. Farmasi adalah ilmu yang mempelajari cara membuat, memformulasikan, menyimpan, dan menyediakan obat
2. Biofarmasi adalah ilmu yang mempelajari bagaimana formulasi mempengaruhi efek terapi
3. Farmakognosi adalah ilmu yang mempelajari atau menemukan obat atau zat aktif yang berasal dari tumbuhan, hewan, dan mineral
4. Biofarmasetik adalah ilmu yang mempelajari bagaimana sifat fisika kimia obat, bentuk obat yang diberikan, dan jalur pemberian
5. Proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat adalah bagian dari farmakokinetik.
6. Farmakokinetik klinik adalah metode yang menggabungkan berbagai disiplin untuk mengoptimalkan strategi dosis obat berdasarkan penyakit pasien dan faktor lain.

Setelah obat diminum, tubuh mengalami proses berikut:

1. Fase biofarmasi/farmasetik: Obat diminum dan mengalami fase disintegrasi dan disolusi.

2. Fase disintegrasi melibatkan pemecah tablet atau pil menjadi partikel yang lebih kecil dalam cairan gastrointestinal untuk diabsorpsi.
3. Fase disolusi melibatkan pemecah obat menjadi partikel kecil supaya dapat larut dalam cairan (Neal, M. J., 2021).

## **B. Sejarah dan Perkembangan Farmakologi**

1. Zaman Kuno
  - a. Peradaban Mesir Kuno  
Dokumentasi penggunaan obat-obatan alami, seperti papirus Ebers, yang berisi resep pengobatan dengan tanaman.
  - b. Peradaban Cina Kuno  
Pengetahuan tentang obat-obatan tercatat dalam karya seperti "Shennong Bencao Jing," yang menjelaskan berbagai tanaman obat.
  - c. Peradaban Yunani dan Romawi  
Hippocrates dan Dioscorides menulis tentang penggunaan tanaman dan mineral untuk pengobatan. Dioscorides menulis "De Materia Medica," panduan tentang obat-obatan herbal (Katzung, B. G., Trevor, A. J., & Kruidering-Hall, M., 2021).
2. Abad Pertengahan
  - a. Arab dan Islam  
Pengembangan lebih lanjut farmakologi oleh ilmuwan seperti Avicenna, yang menulis "The Canon of Medicine," yang mencakup pengetahuan farmakologi yang luas.
  - b. Eropa  
Lahirnya apotek sebagai institusi dan peningkatan dokumentasi tentang obat-obatan dalam manuskrip-manuskrip medis.
3. Abad ke-16 hingga ke-18
  - a. Renaisans  
Penemuan kembali teks-teks klasik dan penelitian baru oleh ilmuwan seperti Paracelsus, yang memperkenalkan konsep dosis dan toksisitas.

- b. Penemuan Kimia Modern  
Perkembangan kimia dan metode ilmiah mulai digunakan untuk mempelajari obat, memicu penemuan zat aktif dalam tanaman dan bahan alami lainnya.
- 4. Abad ke-19
  - a. Kemajuan Ilmiah  
Pengembangan teknik laboratorium memungkinkan isolasi dan sintesis senyawa aktif. Penemuan seperti morfin dari opium oleh Friedrich Sertürner menandai awal farmakologi modern.
  - b. Dasar-dasar Farmakologi  
Claude Bernard dan ilmuwan lain mulai menjelaskan mekanisme aksi obat pada tingkat fisiologis dan biokimia.
- 5. Abad ke-20
  - a. Pengembangan Obat Sintetis  
Penemuan dan produksi obat sintetis seperti aspirin (asetilsalisilat) dan antibiotik (penisilin oleh Alexander Fleming).
  - b. Penelitian dan Pengembangan (R dan D)  
Industri farmasi berkembang pesat dengan investasi besar dalam penelitian dan pengembangan obat baru. Metode uji klinis diperkenalkan untuk memastikan keamanan dan efektivitas obat.
- 6. Era Modern
  - a. Bioteknologi dan Genetika  
Kemajuan dalam bioteknologi dan genomika membuka jalan untuk pengembangan terapi berbasis gen dan obat-obatan biologis, seperti antibodi monoklonal.
  - b. Farmakologi Molekuler  
Studi tentang mekanisme molekuler aksi obat menjadi lebih mendalam, memungkinkan desain obat yang lebih spesifik dan efektif.
  - c. Penelitian Personal  
Munculnya farmakogenomik yang mempelajari bagaimana gen individu mempengaruhi respons

terhadap obat, memungkinkan pengobatan yang lebih personal.

## 7. Masa Depan Farmakologi

### a. Terapi Gen dan Sel

Penelitian tentang terapi gen dan penggunaan sel punca untuk pengobatan berbagai penyakit terus berkembang.

### b. Obat Pintar dan Nanoteknologi

Pengembangan obat pintar yang bisa menargetkan lokasi spesifik dalam tubuh dan penggunaan nanoteknologi untuk penghantaran obat yang lebih efektif.

### c. Kecerdasan Buatan (AI)

Pemanfaatan AI untuk mempercepat penemuan obat baru dan menganalisis data besar untuk memahami lebih baik efek obat dan interaksinya.

Sejarah farmakologi mencerminkan evolusi dari penggunaan obat tradisional berbasis pengalaman menuju ilmu yang berbasis bukti dengan pendekatan yang sangat ilmiah. Dengan terus berkembangnya teknologi dan pengetahuan, farmakologi memainkan peran yang semakin penting dalam meningkatkan kualitas hidup dan kesehatan manusia (Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Gatto, G. J., 2022).

## C. Pentingnya Farmakologi

### 1. Pengembangan dan Penemuan Obat Baru

#### a. Inovasi Terapi

Farmakologi adalah dasar dari penelitian dan pengembangan obat baru. Melalui pemahaman mendalam tentang mekanisme penyakit dan target molekuler, farmakolog dapat merancang obat yang lebih efektif.

#### b. Penemuan Obat yang Aman

Proses penemuan obat melibatkan uji laboratorium dan uji klinis untuk memastikan keamanan dan efektivitas sebelum obat tersebut disetujui untuk digunakan pada manusia.

2. Penggunaan Obat secara Tepat dan Efektif
  - a. Dosis yang Tepat

Farmakologi membantu dalam menentukan dosis yang tepat berdasarkan pengetahuan farmakokinetika dan farmakodinamik, sehingga obat dapat mencapai efek terapeutik tanpa menyebabkan efek samping yang berlebihan.
  - b. Terapi Individual

Melalui farmakogenomik, terapi dapat disesuaikan dengan profil genetik individu, memungkinkan pengobatan yang lebih personal dan efektif.
3. Memahami Mekanisme Aksi dan Interaksi Obat
  - a. Mekanisme Aksi

Farmakologi memberikan pemahaman tentang bagaimana obat bekerja pada tingkat molekuler dan seluler, termasuk interaksi dengan reseptor dan jalur sinyal dalam tubuh.
  - b. Interaksi Obat

Memahami interaksi antara berbagai obat dan antara obat dengan makanan atau suplemen penting untuk mencegah interaksi yang dapat mengurangi efektivitas atau meningkatkan toksisitas.
4. Pengelolaan Efek Samping dan Toksikologi
  - a. Efek Samping

Farmakologi membantu dalam memprediksi, mengidentifikasi, dan mengelola efek samping obat. Pengetahuan ini penting untuk memastikan keselamatan pasien.
  - b. Toksikologi

Mempelajari efek berbahaya dari obat dan zat kimia lainnya, serta cara menangani keracunan dan overdosis, sangat penting dalam praktik klinis dan kesehatan masyarakat.

5. Pengembangan Kebijakan Kesehatan dan Regulasi Obat
  - a. Regulasi Obat

Farmakologi berperan penting dalam proses regulasi obat oleh badan pengawas seperti FDA (Food and Drug Administration) di Amerika Serikat dan BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan) di Indonesia.
  - b. Kebijakan Kesehatan

Data farmakologis digunakan untuk mengembangkan pedoman penggunaan obat dan kebijakan kesehatan masyarakat, termasuk program imunisasi dan pengendalian penyakit.
6. Pendidikan dan Pelatihan Tenaga Medis
  - a. Pendidikan Medis

Farmakologi adalah komponen penting dalam kurikulum pendidikan kedokteran, farmasi, dan profesi kesehatan lainnya. Pengetahuan farmakologi membantu tenaga medis dalam meresepkan obat dengan bijak.
  - b. Pelatihan Berkelanjutan

Dengan terus berkembangnya pengetahuan dan teknologi dalam farmakologi, pelatihan berkelanjutan diperlukan untuk memastikan tenaga medis tetap up-to-date dengan terapi terbaru dan praktek terbaik.
7. Kontribusi terhadap Kesehatan Masyarakat
  - a. Peningkatan Kesehatan

Melalui pengembangan dan penggunaan obat yang aman dan efektif, farmakologi berkontribusi besar dalam peningkatan kesehatan dan kesejahteraan masyarakat.
  - b. Pencegahan dan Pengobatan Penyakit

Farmakologi memainkan peran kunci dalam pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit, mulai dari infeksi hingga penyakit kronis seperti diabetes dan hipertensi (Brunton, L. L., & Chabner, B. A., 2020).

#### **D. Aplikasi Farmakologi dalam Praktik Klinis**

Farmakologi klinis adalah cabang farmakologi yang berfokus pada aplikasi pengetahuan farmakologi dalam praktik medis untuk memastikan penggunaan obat yang aman, efektif, dan rasional pada pasien. Ini mencakup berbagai aspek mulai dari penentuan dosis, pemantauan terapi, hingga manajemen efek samping obat (Tripathi, K. D. (2020).

#### **E. Pentingnya Farmakologi Klinis dalam Praktik Medis**

##### **1. Keamanan Pasien**

Memastikan bahwa obat yang diberikan aman untuk pasien, meminimalkan risiko efek samping dan interaksi obat yang berbahaya.

##### **2. Efektivitas Terapi**

Menjamin bahwa obat yang diberikan efektif dalam mengobati kondisi medis pasien, dengan dosis dan regimen yang tepat.

##### **3. Personalized Medicine**

Menyesuaikan pengobatan dengan karakteristik individu pasien, termasuk faktor genetik, usia, berat badan, dan kondisi kesehatan lainnya (Stanton, B. F., Behrman, R. E., & Kliegman, R. M, 2020).

#### **F. Komponen Utama dalam Farmakologi Klinis**

##### **1. Penentuan Dosis Obat**

###### **a. Farmakokinetika**

Studi tentang bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan oleh tubuh. Informasi ini digunakan untuk menentukan dosis yang tepat.

###### **b. Farmakodinamik**

Studi tentang efek biologis obat dan mekanisme aksinya. Memahami hubungan antara konsentrasi obat dan respons tubuh membantu dalam menentukan dosis efektif.

2. Pemantauan Terapi Obat
  - a. Monitoring Terapeutik  
Pemantauan konsentrasi obat dalam darah untuk memastikan bahwa kadar obat berada dalam jangkauan terapeutik yang aman dan efektif.
  - b. Evaluasi Respons Pasien  
Pemantauan efek terapi pada pasien, termasuk pengukuran parameter klinis dan biomarker untuk menilai efektivitas dan mendeteksi efek samping.
3. Manajemen Efek Samping
  - a. Identifikasi Efek Samping  
Mengenali tanda dan gejala efek samping obat sejak dini untuk intervensi yang cepat.
  - b. Strategi Mitigasi  
Mengembangkan strategi untuk mengurangi risiko efek samping, seperti penyesuaian dosis atau pergantian obat.
4. Interaksi Obat
  - a. Interaksi Farmakokinetik  
Perubahan dalam absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat yang disebabkan oleh obat lain.
  - b. Interaksi Farmakodinamik  
Perubahan dalam efek obat yang disebabkan oleh obat lain yang mempengaruhi reseptor atau jalur sinyal yang sama.
5. Farmakogenomik
  - a. Variabilitas Genetik  
Studi tentang bagaimana variasi genetik individu mempengaruhi respons terhadap obat. Ini membantu dalam personalisasi pengobatan untuk mengoptimalkan efektivitas dan mengurangi risiko efek samping.
6. Edukasi dan Konseling Pasien
  - a. Edukasi Pasien  
Memberikan informasi kepada pasien tentang cara penggunaan obat yang benar, termasuk dosis, frekuensi, dan durasi.

b. **Konseling tentang Efek Samping**

Memberi tahu pasien tentang potensi efek samping dan apa yang harus dilakukan jika mereka mengalami efek samping (Mayangsari, E. et al, 2017).

**G. Tantangan dan Masa Depan Farmakologi Klinis**

1. **Resistensi Obat**

Mengatasi masalah resistensi terhadap antibiotik dan obat lainnya yang memerlukan pengembangan strategi baru.

2. **Terapi Baru**

Inovasi dalam terapi gen dan sel serta penggunaan teknologi baru seperti nanoteknologi dan AI dalam pengembangan obat.

3. **Data Besar dan AI**

Pemanfaatan analisis data besar dan kecerdasan buatan untuk memahami pola penggunaan obat, efek samping, dan mengembangkan panduan klinis yang lebih baik (Wisnu, A. A. N. and Putra, N, 2017).

## DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L. L., Knollmann, B. C., & Hilal-Dandan, R. (2021). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Education.
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2020). *Rang & Dale's Pharmacology* (9th ed.). Elsevier.
- Neal, M. J. (2021). *Medical Pharmacology at a Glance* (9th ed.). Wiley-Blackwell.
- Katzung, B. G., Trevor, A. J., & Kruidering-Hall, M. (2021). *Basic and Clinical Pharmacology* (15th ed.). McGraw-Hill Education.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Gatto, G. J. (2022). *Biochemistry* (9th ed.). Macmillan Learning.
- Brunton, L. L., & Chabner, B. A. (2020). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* (2nd ed.). McGraw-Hill Education.
- Tripathi, K. D. (2020). *Essentials of Medical Pharmacology* (8th ed.). Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Stanton, B. F., Behrman, R. E., & Kliegman, R. M. (2020). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed.). Elsevier.
- Mayangsari, E. et al. (2017). *Buku Ajar Farmakologi Dasar*. Malang: UB Press.
- Wisnu, A. A. N. and Putra, N. (2017). *Prinsip dasar farmakologi*. Bali: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

## BIODATA PENULIS



**apt. Fahma Shufyani, S.Farm., M.Farm** lahir di Medan, pada 23 Desember 1988. Pendidikan Sarjana Farmasi (S-1) di Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah Medan pada tahun 2006, kemudian melanjutkan Pendidikan Double Degree Profesi Apoteker dan S-2 Farmasi Peminatan Farmasi Klinis Pada tahun 2012 Universitas Andalas. Fahma Shufyani dengan panggilan Yani merupakan anak dari pasangan Fauzi Rasyid, S.PdI (ayah) dan Huriyenti (ibu). Saat ini penulis merupakan seorang dosen Farmasi di Institut Kesehatan Helvetia Medan.

# BAB 2

# Prinsip Dasar Farmakologi Klinis

\*Bagas Ardiyantoro M. Farm\*

## A. Pendahuluan

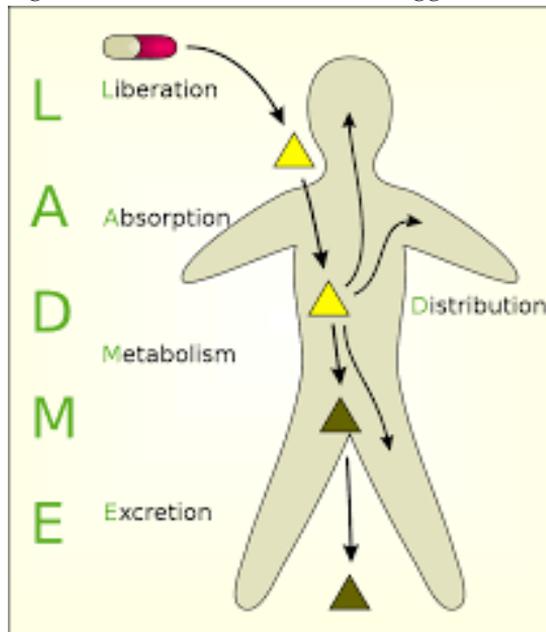
1. Farmakologi adalah cabang ilmu yang mempelajari interaksi antara zat kimia, yang sering disebut obat, dengan organisme hidup. Dalam konteks ini, farmakologi mempelajari bagaimana obat mempengaruhi tubuh manusia atau hewan, termasuk mekanisme kerja obat, reaksi fisiologis yang dihasilkan, serta efek terapi dan efek sampingnya.
2. Farmakologi dapat dibagi menjadi beberapa subdisiplin utama:
  - a. Farmakokinetik: Studi tentang bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan oleh tubuh. Proses ini sering disebut dengan singkatan ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion).
  - b. Farmakodinamik: Studi tentang bagaimana obat mempengaruhi tubuh, termasuk mekanisme kerja obat pada tingkat molekuler dan seluler, serta efek fisiologis dan biokimia yang dihasilkan.

Farmakologi juga menyelidiki interaksi antara obat-obatan dan bagaimana interaksi tersebut dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanan pengobatan. Ilmu ini sangat penting untuk pengembangan obat baru dan pengoptimalan terapi obat yang ada untuk berbagai kondisi medis.

Farmakologi adalah ilmu yang mempelajari interaksi antara obat dan organisme hidup, dan mencakup beberapa aspek penting, yaitu:

a. Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah studi tentang bagaimana obat diserap (absorpsi), didistribusikan (distribusi), dimetabolisme (metabolisme), dan diekskresikan (eksresi) oleh tubuh. Proses ini sering disebut dengan singkatan ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion). Farmakokinetik membantu memahami bagaimana tubuh menangani obat dari saat diminum hingga dieliminasi.



Farmakokinetik mempelajari bagaimana tubuh menangani obat melalui proses berikut:

**Absorpsi:** Proses masuknya obat ke dalam aliran darah setelah diberikan. Absorpsi dapat terjadi melalui berbagai rute seperti oral, intravena, dan intramuskular.

**Distribusi:** Proses penyebaran obat dari aliran darah ke jaringan dan organ tubuh. Distribusi dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti aliran darah, kemampuan obat untuk

melewati membran sel, dan pengikatan obat dengan protein plasma.

Metabolisme (Biotransformasi): Proses perubahan kimiawi obat dalam tubuh, terutama di hati, untuk membuatnya lebih mudah diekskresikan. Enzim hati memainkan peran penting dalam metabolisme obat.

Ekskresi: Proses pengeluaran obat dari tubuh, terutama melalui ginjal (urin), tetapi juga melalui empedu, keringat, dan napas.

b. Farmakodinamik

Farmakodinamik adalah studi tentang bagaimana obat bekerja dalam tubuh, termasuk mekanisme aksi pada tingkat molekuler dan seluler. Ini mencakup efek fisiologis dan biokimia yang dihasilkan oleh obat, serta hubungan antara konsentrasi obat dan efek terapinya. Farmakodinamik juga melibatkan studi tentang reseptor obat dan interaksi obat-reseptor.

Farmakodinamik mempelajari efek obat pada tubuh dan mekanisme kerjanya, mencakup hal-hal berikut:

Interaksi Obat dengan Reseptor: Obat berinteraksi dengan reseptor spesifik pada sel target untuk menghasilkan efek terapeutik.

Efek Fisiologis dan Biokimia: Efek yang dihasilkan oleh obat dapat berupa perubahan dalam aktivitas enzim, kanal ion, atau fungsi selular lainnya.

Efek Terapi dan Toksisitas: Efek positif dan negatif dari obat yang dapat diamati dan diukur pada organisme hidup.

c. Toksikologi

Toksikologi adalah cabang farmakologi yang mempelajari efek merugikan obat dan bahan kimia lainnya pada organisme hidup. Toksikologi bertujuan untuk mengidentifikasi dan memahami mekanisme keracunan, serta mengembangkan strategi untuk mencegah dan mengobati keracunan. Aspek ini sangat penting untuk

memastikan keamanan penggunaan obat dan bahan kimia lainnya dalam kehidupan sehari-hari.

Farmakologi merupakan ilmu yang sangat luas dan melibatkan berbagai disiplin ilmu lainnya seperti biokimia, genetika, dan fisiologi, untuk memahami sepenuhnya interaksi obat dengan tubuh dan efeknya terhadap kesehatan.

### 3. Klasifikasi Obat

Obat-obatan dapat diklasifikasikan berdasarkan sumbernya menjadi tiga jenis utama: obat alami, obat sintetis, dan obat biologis.

#### a. Obat Alami

Obat alami berasal dari bahan-bahan yang ditemukan di alam, termasuk tanaman, hewan, dan mineral. Contoh obat alami meliputi ramuan herbal, ekstrak tanaman, dan produk hewani. Obat tradisional seringkali menggunakan bahan-bahan alami ini dalam bentuk rajangan atau serbuk.

#### b. Obat Sintetis

Obat sintetis adalah obat yang dibuat melalui proses kimia di laboratorium. Pengembangan obat sintetis menjadi lebih umum pada awal abad ke-19 seiring dengan kemajuan dalam pengetahuan dan peralatan farmasi [1]. Obat sintetis biasanya dirancang untuk meniru atau meningkatkan efek bahan alami dengan memperbaiki struktur kimia.

#### c. Obat Biologis

Obat biologis dibuat dari sumber biologis, seperti mikroorganisme, tumbuhan, atau jaringan hewan. Ini termasuk vaksin, antibodi monoklonal, dan terapi gen.

Obat biologis seringkali digunakan untuk mengobati penyakit kompleks seperti kanker dan penyakit autoimun, di mana obat sintetis mungkin kurang efektif.

Obat-obatan dapat diklasifikasikan berdasarkan kegunaannya menjadi beberapa kategori utama: obat antiinflamasi, antibiotik, analgesik, dan lain-lain.

d. Obat Antiinflamasi

Obat antiinflamasi, seperti Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID), digunakan untuk mengurangi peradangan, nyeri, dan demam. NSAID bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam proses peradangan.

e. Antibiotik

Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Mereka bekerja dengan membunuh bakteri atau menghambat pertumbuhannya. Contoh antibiotik termasuk penisilin, amoksisilin, dan tetrasiklin. Penggunaan antibiotik harus tepat untuk mencegah resistensi antibiotik.

f. Analgesik

Analgesik adalah obat yang digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit. Ada beberapa jenis analgesik, termasuk analgesik non-opioid seperti parasetamol dan analgesik opioid seperti morfin.

Penggunaan analgesik harus diperhatikan dosis dan efek sampingnya untuk menghindari risiko ketergantungan.

g. Obat Lain-lain

Selain ketiga kategori di atas, ada juga obat-obatan lain yang memiliki kegunaan spesifik, seperti obat antihipertensi untuk menurunkan tekanan darah, obat antidiabetik untuk mengontrol kadar gula darah, dan obat antidepresan untuk mengatasi gejala depresi.

Berikut adalah beberapa konsep dasar yang penting dalam toksikologi:

**Dosis dan Respon:** Prinsip utama dalam toksikologi adalah hubungan antara **dosis** zat kimia dan **respon** organisme. Konsep ini menjelaskan bahwa efek zat kimia

tergantung pada **jumlah** yang terpapar dan **respon** biologis organisme.

**Dosis:** Jumlah bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh.

**Respon:** Efek atau dampak yang ditimbulkan oleh bahan kimia pada tubuh, seperti keracunan atau efek samping.

**Paparan dan Efek:** **Paparan** adalah cara dan frekuensi zat kimia memasuki tubuh, sedangkan **efek** adalah perubahan fisiologis atau patologis yang ditimbulkan oleh zat tersebut **Paparan:** Meliputi inhalasi, kontak kulit, atau konsumsi.

**Efek:** Termasuk efek akut (segera) dan kronis (jangka panjang).

**Biotransformasi:** Proses di mana bahan kimia diubah oleh tubuh menjadi bentuk yang lebih aman atau lebih berbahaya melalui reaksi metabolisme .

**Metabolisme:** Transformasi zat kimia di hati dan organ lainnya.

**Ekskresi:** Pengeluaran zat kimia dari tubuh melalui urin, feses, atau pernapasan.

**Toksisitas dan Kesehatan:** **Toksisitas** mengacu pada potensi bahan kimia untuk menyebabkan kerusakan. Evaluasi toksisitas melibatkan studi laboratorium dan klinis untuk menentukan dampak jangka pendek dan Panjang.

### **Toksikologi Obat**

Toksikologi obat adalah cabang dari toksikologi yang fokus pada efek merugikan dari **obat-obatan**. Aspek utama dalam toksikologi obat meliputi:

**Keamanan Obat:** Evaluasi untuk mengidentifikasi efek samping dan potensi toksik.

**Efektivitas Terapi:** Menilai apakah obat memberikan manfaat lebih besar daripada risiko yang terkait.

## DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L. L., Knollmann, B. C., & Hilal-Dandan, R. (2021). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Education.
- Ardiyantoro, B., & Mardiyono, M. (2024). Teratogenic Test of Brotowali Stem Extract (*Tinospora Crispa*) And Temulawak Rhizome Extract (*Curcuma Xanthorrhiza*) On Fetus Mencit Putih (*Mus musculus*). *Eduvest-Journal of Universal Studies*, 4(1), 78-92.
- Gordon, A. E., & Edwards, D. A. (2018). *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Education.
- Goodman, L. S., & Gilman, A. (2017). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Education.
- Rang, H. P., Dale, M. M., & Ritter, J. M. (2015). *Rang & Dale's Pharmacology*. Elsevier.
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2017). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Education.
- Katzung, B. G., Trevor, A. J. (2020). *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Education.
- Meyer, M. C., & Miller, R. W. (2020). *Basic Pharmacology for Nurses*. Elsevier.
- Niederer, J. P., & McGrew, S. (2016). *Pharmacology: A Brief Introduction*. Springer.
- Snyder, S. H., & Green, A. R. (2014). *Basic Pharmacology*. Cambridge University Press.

## BIODATA PENULIS



**Bagas Ardiyantoro M. Farm** lahir di Sukoharjo, Jawa tengah, pada 10 November 1997. Menyelesaikan, S1 Farmasi di universitas setia budi surakarta (2020), S2 Farmasi di universitas setia budi surakarta (2023), Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Universitas Duta Bangsa Surakarta.

# BAB 3

## Farmakokinetika

\*Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt\*

### A. Pendahuluan

Farmakokinetika adalah cabang ilmu yang mempelajari bagaimana tubuh memproses atau mengolah obat setelah obat tersebut diberikan, termasuk proses-proses seperti penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Absorpsi adalah proses perpindahan obat dari lokasi pemberian ke dalam sirkulasi sistemik. Untuk menghasilkan efek terapeutik, obat harus mencapai konsentrasi yang memadai di tempat kerjanya. Parameter yang mengukur efisiensi proses absorpsi obat disebut bioavailabilitas atau ketersediaan hayati. Bioavailabilitas merujuk pada jumlah obat yang mencapai tempat kerja dan tersedia untuk melakukan efek farmakologisnya. Ketika obat diberikan secara oral, obat dapat mengalami metabolisme sebelum mencapai sirkulasi sistemik, tergantung pada obatnya, di tempat-tempat seperti usus halus, darah, atau hati. Proses ini dikenal sebagai efek lintas pertama (*first pass effect*) atau metabolisme pra sistemik. Istilah lain yang digunakan untuk efek ini adalah *first pass (presystemic) metabolism*. Setelah mengalami absorpsi, obat kemudian didistribusikan ke seluruh tubuh.

Proses akhir dari jalur obat dalam tubuh adalah ekskresi. Ini merujuk pada proses dimana obat dipindahkan dari sirkulasi sistemik, atau darah, ke organ-organ yang bertanggung jawab untuk pengeluaran. Ekskresi penting untuk menghilangkan obat dari tubuh, karena jika tidak, obat dapat tetap berada di dalam tubuh dalam jangka waktu yang lama

dan menyebabkan toksisitas. Organ utama yang terlibat dalam proses ekskresi adalah ginjal, di mana obat diekskresikan bersama dengan urin. Selain ginjal, organ-organ lain yang berperan dalam ekskresi obat meliputi hati, paru-paru, dan kulit. Obat yang diekskresikan bersama dengan feses adalah obat yang tidak diserap di saluran pencernaan, atau obat dan metabolitnya yang diekskresikan melalui empedu dan tidak diabsorpsi oleh usus (Endro Nugroho, 2015).

## **B. Transpor Obat**

Perjalanan obat di dalam tubuh mencakup berbagai peristiwa yang dialami oleh obat tersebut. Beberapa obat memerlukan waktu dan proses tertentu untuk mencapai konsentrasi yang efektif di jaringan target mereka. Dua proses krusial yang menentukan konsentrasi obat dalam tubuh pada suatu waktu adalah (Endro Nugroho, 2014):

1. Translokasi dari molekul obat
2. Transformasi senyawa obat

### **Membran sel**

Membran sel berfungsi sebagai barier antara dua kompartemen dalam tubuh, memisahkan antara ekstraseluler dan intraseluler. Membran sel adalah struktur seluler yang memungkinkan perpindahan zat antara isi sel dan lingkungan sekitarnya (Endro Nugroho, 2014).

Mekanisme transpor:

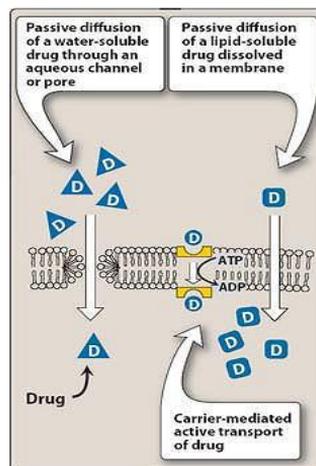
1. Difusi pasif

Difusi pasif merupakan transpor yang menembus membran semipermeabel.

2. Transpor pasif

Proses transpor pasif tidak memerlukan energi karena obat dapat bergerak melalui proses difusi dari daerah dengan konsentrasi tinggi ke daerah dengan konsentrasi rendah. Proses ini terjadi saat molekul-molekul kecil berdifusi melintasi membran dan berhenti ketika konsentrasi mencapai keseimbangan di kedua sisi membran.

3. **Transpor aktif**  
 Transpor aktif mengharuskan penggunaan energi untuk memindahkan obat dari daerah dengan konsentrasi obat rendah ke daerah dengan konsentrasi obat tinggi.
4. **Transpor konvektif**  
 Dalam proses transportasi konvektif, obat perlu terlarut dalam cairan sebelum dapat melewati membran melalui sebuah pori.
5. **Transpor fasilitatif**  
 Transpor fasilitatif adalah mekanisme transportasi yang menggabungkan prinsip difusi pasif dengan komponen-komponen dari transpor aktif.
6. **Transpor pasangan ion**  
 Proses transportasi pasangan ion melibatkan pembentukan kompleks antara senyawa anion organik dan senyawa kation di dalam medium atau membran.
7. **Pinositosis**  
 Pinositosis adalah bentuk transfer aktif yang khas dimana sel "menelan" partikel obat. Proses ini biasanya terjadi pada obat-obatan yang larut dalam lemak, seperti vitamin A, D, E, dan K.



**Gambar 1.** Pinositosis

Bagian dari farmakokinetika (Moh. Anief, 1990):

a. Absorpsi (diserap ke dalam darah)

Absorpsi obat adalah proses yang membuat obat tersedia dalam cairan tubuh untuk didistribusikan. Proses ini melibatkan pergerakan obat dari saat dimasukkan ke dalam tubuh hingga masuk ke sirkulasi sistemik. Pada tingkat seluler, obat diabsorpsi melalui berbagai metode, terutama transportasi aktif dan pasif. Proses absorpsi sangat penting dalam menentukan efek obat. Secara umum, obat yang tidak diabsorpsi tidak akan memberikan efek, kecuali antasida dan obat yang memiliki efek lokal.

Absorpsi sangat tergantung pada :

1) Kelarutan obat

Untuk dapat diabsorpsi, obat harus dalam bentuk larutan. Obat yang diberikan dalam bentuk larutan akan diabsorpsi lebih cepat dibandingkan dengan obat yang harus terlebih dahulu larut dalam cairan tubuh. Obat yang sukar larut akan sukar diabsorpsi oleh saluran gastrointestinal (GI).

2) Kemampuan difusi melalui sel membran

Semakin mudah obat berdifusi dan semakin cepat melintasi membran sel, semakin cepat obat tersebut diabsorpsi.

3) Konsentrasi obat

Semakin tinggi konsentrasi obat dalam larutan, semakin cepat obat tersebut diabsorpsi.

4) Sirkulasi pada letak absorpsi

Absorpsi obat akan lebih cepat dan lebih besar di area absorpsi yang memiliki lebih banyak pembuluh darah.

5) Luas permukaan kontak obat

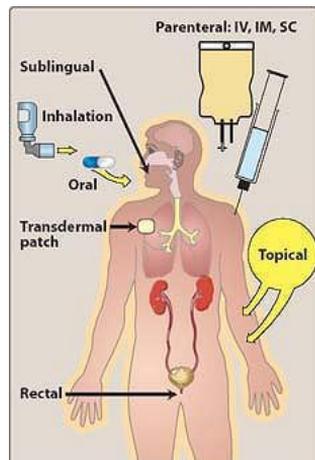
Obat akan lebih cepat diabsorpsi oleh tubuh jika strukturnya memiliki luas permukaan yang besar, seperti endotelium paru-paru, rongga perut, dan mukosa usus.

6) Bentuk obat

Kecepatan absorpsi obat tergantung pada kecepatan pelepasan obat dari bahan pembawa serta kecepatan kelarutan obat.

7) Rute pemberian obat

- a) Melalui oral (mulut)
- b) Melalui sublingual (dibawah lidah)
- c) Melalui bucal (antara gusi – pipi)
- d) Melalui rectal (anus)
- e) Melalui parenteral (suntikan)
- f) Melalui endotel paru-paru
- g) Melalui topical pada kulit (efek lokal)
- h) Melalui urogenital
- i) Melalui vaginal
- j) Transdermal patch



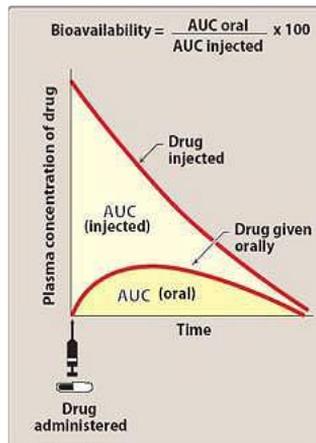
**Gambar 2.** Rute Pemberian Obat

Bioavailabilitas merupakan persentase atau fraksi dari dosis obat yang diberikan yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk kimia aslinya. Faktor-faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas meliputi:

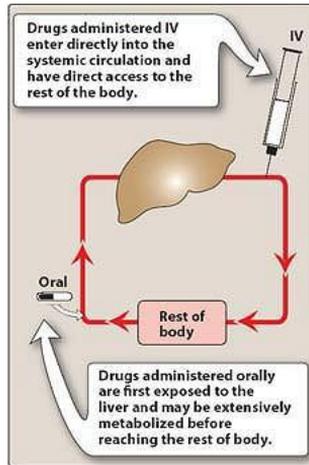
1. Metabolisme lintas pertama di hati (*first-pass metabolism hepatic*)

2. Kelarutan obat (*drug solubility*)
3. Stabilitas kimia (*chemical stability*)
4. Formulasi obat (*drug formulation*)

Obat yang diserap oleh usus halus diangkut ke hati sebelum menyebar ke seluruh tubuh. Di hati, banyak obat mengalami metabolisme sebelum masuk ke dalam sistem peredaran darah. Proses ini dikenal sebagai efek *first-pass*. Metabolisme di hati dapat menyebabkan obat menjadi tidak aktif, yang mengurangi jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik, sehingga dosis obat yang diberikan perlu ditingkatkan.



**Gambar 3.** Bioavailabilitas



**Gambar 4.** Metabolisme Hepar

- b. Distribusi obat merupakan proses perjalanan obat ke seluruh tubuh, di mana obat dibawa dari sistem peredaran darah ke berbagai jaringan dan cairan tubuh.

Proses ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain:

- 1) Pengikatan obat pada protein plasma
  - 2) Kelarutan obat dalam obat
  - 3) Afinitas obat terhadap jaringan
  - 4) Peredaran darah ke organ dan kondisi sirkulasi
  - 5) Kondisi penyakit
- c. Metabolisme (diubah menjadi bentuk yang dapat dikeluarkan dari tubuh)

Metabolisme atau biotransformasi obat adalah proses tubuh memetabolisme obat melalui proses di mana tubuh mengubah komposisi obat sehingga lebih mudah larut dalam air sehingga dapat dikeluarkan dari tubuh. Proses ini melibatkan detoksifikasi benda asing, mengubah metabolit obat yang bersifat toksik menjadi yang tidak berbahaya, yang kemudian akan diekskresikan. Metabolisme dapat terjadi di hati, ginjal, dan membran usus. Sebagian besar obat mengalami biotransformasi sebelum diekskresikan dari tubuh.

Biotransformasi obat mengubah obat menjadi senyawa yang lebih larut dalam air, lebih mudah terionisasi, memiliki kemampuan ikatan dengan protein plasma dan jaringan, dapat disimpan dalam jaringan lemak, serta dapat menembus membran sel. Hal ini mengakibatkan senyawa menjadi kurang aktif dan kurang toksik, sehingga lebih mudah diekskresikan dari tubuh. Terdapat empat reaksi kimia utama yang terlibat dalam metabolisme obat, yaitu oksidasi, reduksi, hidrolisis, dan konjugasi.

Obat dapat mengalami metabolisme melalui beberapa mekanisme:

- 1) Obat berubah menjadi metabolit yang tidak aktif dan kemudian dikeluarkan dari tubuh.
- 2) Obat berubah menjadi metabolit yang aktif, memiliki efek farmakologis sendiri, dan kemudian dapat mengalami metabolisme lanjutan.
- 3) Beberapa obat diberikan dalam bentuk tidak aktif dan baru menjadi aktif setelah mengalami metabolisme (=prodrugs).

Faktor yang mempengaruhi proses metabolisme obat dalam tubuh adalah:

- 1) Gangguan fungsi hati (ibu hamil yang malnutrisi, sirosis hati, hepatitis, bayi dengan kekurangan gizi)
  - 2) Genetik
  - 3) Usia (bayi lebih lambat memetabolime obat)
- d. Ekskresi (dikeluarkan dari tubuh)

Proses pengeluaran (ekskresi) metabolit yang bersifat toksik merupakan bagian dari mekanisme detoksifikasi tubuh untuk melindungi diri. Sebagian besar eliminasi terjadi melalui ginjal dalam bentuk urin. Terdapat juga jalur pengeluaran melalui organ tubuh lainnya seperti kulit (melalui keringat), hati (melalui empedu), paru-paru (melalui pernapasan), ASI (melalui alkohol, nikotin, obat tidur), dan usus (melalui sulfa dan preparat besi).

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses ekskresi:

- 1) Kecepatan filtrasi glomerulus

- 2) Sekresi tubular
- 3) Kecepatan reabsorpsi tubular
- 4) Aliran darah di ginjal
- 5) Ikatan dalam darah
- 6) pH urin dan aliran urin

Semakin tinggi kecepatan filtrasi glomerulus dan sekresi tubular, semakin besar ekskresi obatnya. Namun, semakin tinggi reabsorpsi tubular, ekskresi suatu obat akan menurun.

Kegunaan farmakokinetika:

1. Bidang farmakologi
  - a. Mekanisme kerja suatu obat dalam tubuh, terutama untuk menentukan apakah yang benar-benar aktif adalah senyawa aslinya, metabolitnya, atau keduanya.
  - b. Menentukan hubungan antara konsentrasi atau jumlah obat dalam tubuh dengan intensitas efek yang dihasilkannya. Hal ini memungkinkan penentuan rentang terapeutik efektif obat (*therapeutic window*).
2. Bidang farmasi klinik
  - a. Untuk memilih cara atau metode pemberian obat yang paling sesuai.
  - b. Dengan mengidentifikasi farmakokinetika, dapat dihitung aturan dosis yang tepat untuk setiap individu (*individualization of dosage regimen*).
  - c. Informasi farmakokinetika suatu obat diperlukan dalam pengembangan aturan dosis yang rasional.
  - d. Dapat membantu menjelaskan mekanisme interaksi obat, baik antara obat dengan obat maupun antara obat dengan makanan atau minuman.
3. Bidang toksikologi  
Farmakokinetika dapat membantu mengidentifikasi penyebab terjadinya efek toksik dari penggunaan suatu obat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Endro Nugroho, A. (2014). *Prinsip Aksi dan Nasib Obat dalam Tubuh*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Endro Nugroho, A. (2015). *Farmakologi Obat-obat Penting dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Moh. Anief. (1990). *Perjalanan dan Nasib Obat dalam Badan*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.

## BIODATA PENULIS



**Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt** lahir di Jambi, pada 22 Oktober 1980. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Perintis Padang (UPERTIS), dan Pendidikan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas, serta S2 di Fakultas Ekonomi dan Bisnis Universitas Jambi. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Jambi.

# BAB 4

## Mekanisme Aksi Obat, Respon Obat dan Dosis- respon

\*Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc.\*

### A. Pendahuluan

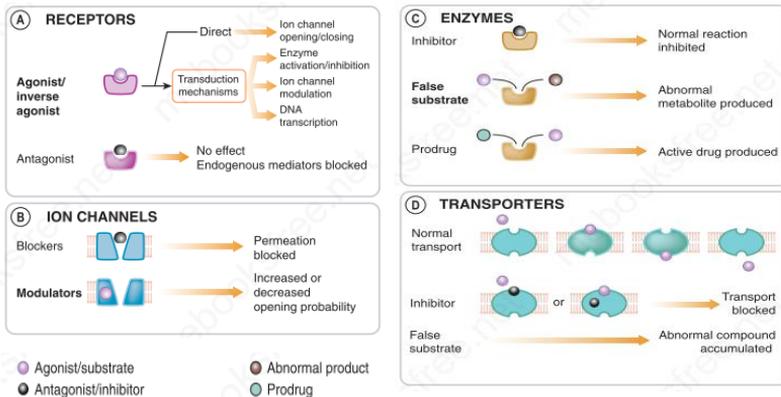
Studi farmakologi terus berkembang untuk meningkatkan pemahaman tentang mekanisme aksi dan respon obat. Hal tersebut yang sangat penting dalam praktik klinis sebagai dasar pemilihan obat yang tepat, menentukan dosis yang sesuai, dan mengantisipasi efek samping atau interaksi obat yang merugikan. Obat-obatan memberikan efek terapeutiknya berdasarkan interaksinya dengan reseptor, enzim, saluran ion atau target obat yang terdapat pada tubuh manusia (Neal, 2016).

Farmakologi adalah ilmu yang mempelajari tentang interaksi zat (misalnya, obat-obatan) dengan sel, jaringan, dan organisme. Khasiat suatu obat secara *in vivo* berpedoman pada dua prinsip farmakologi, yaitu farmakokinetik dan farmakodinamik. Farmakokinetik berkaitan dengan proses konsentrasi obat dalam kompartemen jaringan yang akan mengalami proses penyerapan, distribusi, biotransformasi, dan ekskresi; farmakodinamik meliputi mekanisme kerja obat. (Bhosle, 1998). Parameter farmakokinetik dan farmakodinamik obat akan memberikan gambaran mengenai profil obat, meliputi absorpsi, bioavailabilitas, distribusi, metabolisme, dan eliminasinya, serta mekanisme aksi dan hubungan dosis-respon untuk mengoptimalkan terapi (Ralston, 2018).

## B. Mekanisme Aksi dan Respon Obat

### 1. Mekanisme Aksi 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 (Marino M, Jamal Z, 2023). Gambar 1 mengilustrasikan beberapa target obat. Interaksi obat di tempat aksi tersebut menghasilkan aksi yang berbeda, antara lain agonis, inverse agonis, antagonis, inhibitor, atau modulator.



Gambar 1. Jenis target kerja obat (Hoffman, 2020)

Mekanisme aksi obat dapat dibedakan menjadi:

#### a. Aksi Spesifik

Mekanisme aksi diperantarai interaksi obat dengan target obat spesifik (reseptor). Target obat spesifik adalah:

##### 1) Reseptor

Reseptor merupakan makromolekul seluler yang secara spesifik dan langsung berikatan dengan ligan (obat, hormon, neurotransmitter) untuk memicu sinyal kimia antara dan dalam sel untuk menimbulkan efek

## 2) Enzim

Obat yang bekerja pada enzim dapat dibagi menjadi 2 berdasarkan mekanisme aksinya yaitu

- a) Inhibitor kompetitif: menghambat secara kompetitif kerja enzim sebagai substrat analog. Contoh: neostigmine (organofosfat yang menghambat enzim kolinesterase), aspirin dan NSAID yang menghambat enzim siklooksigenase
- b) Substrat palsu, contoh: fluorourasil mengganti urasil sebagai intermediate pada biosintesis purin.

## 3) Kanal ion

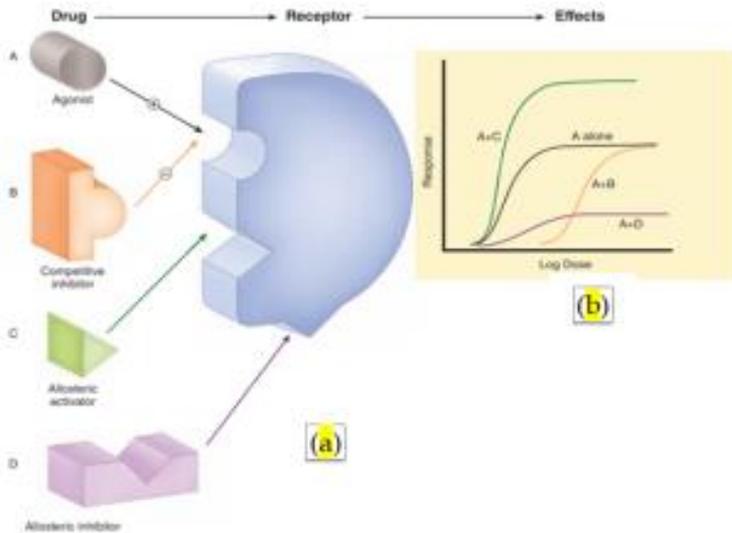
Obat yang bekerja pada kanal ion dibagi menjadi :

- a) Inhibitor kanal, contoh: fenitoin yang mengemblok kanal natrium
- b) Modulator/pembuka kanal, contoh: barbiturate, benzo diazepine

## 4) Molekul Pembawa (transporter)

Protein pembawa pada membran berinteraksi membentuk kompleks dengan substrat kemudian terjadi konformasi protein pembawa. Protein pembawa ini bersifat spesifik. Contoh: hemikolinium beraksi sebagai penghambat pada transporter kolin ujung saraf otonom.

Aksi obat spesifik dengan reseptor diilustrasikan pada gambar 2.(a). dan efek yang dihasilkan dari interaksi tersebut digambarkan pada kurva dosis-respon pada gambar 2.(b).



**Gambar 2.** (a) Aksi Spesifik Obat; (b) Efek obat (Katzung, 2018)

Hasil interaksi obat dan reseptor dapat terjadi beberapa respon yaitu: obat (A) yang merubah respon agonis dapat mengaktivasi pengikatan agonis, bersaing dengan agonis (kompetitif inhibitor, (B)), atau bekerja pada tempat terpisah (alosterik), meningkatkan (C) atau menurunkan (D) respon terhadap agonis. Aktivitas alosterik dapat meningkatkan efikasi dari agonis atau afinitas ikatannya. Kurva yang ditunjukkan (b) mencerminkan meningkatkan efikasi, peningkatan afinitas dapat mengakibatkan pergesaeran kurva ke kiri (Katzung, 2018).

b. Aksi Non Spesifik

Obat bereaksi dengan mekanisme berdasarkan sifat fisika kimia sederhana dan tidak melibatkan target obat spesifik. Mekanisme aksi non spesifik dibedakan menjadi 2 yaitu:

- 1) Berdasarkan sifat fisika seperti osmolaritas, massa fisis, adsorpsi, radioaktivitas, pengendapan protein, barier fisik, rasa dan muatan listrik. Contoh:
  - a) Laktulosa akan mengadsorpsi air jika diberikan secara oral sehingga mengembangkan volume dan memacu peristaltik (massa fisis)
  - b) Kaolin dan karbon aktif dapat mengobati diare dan sebagai antidotum pada keracunan (adsorpsi)
- 2) Berdasarkan sifat kimia yaitu aktivitas asam-basa, oksidasi reduksi dan pembentukan khelat. Contoh :
  - a) Antasida akan menetralkan kelebihan asam lambung (asam-basa)
  - b) Kalium permanganat dalam konsentrasi rendah memiliki aktifitas oksidasi morfin dan strychnin sehingga menurunkan toksisitas

## 2. Respon Obat

Obat yang dimasukkan ke dalam tubuh akan menuju ke tempat aksinya mengikuti peredaran darah, dan setelah berikatan dengan reseptor maka akan dapat menghasilkan respon yang tepat. Proses tersebut dapat direpresentasikan sebagai berikut:

**Obat + reseptor → kompleks obat reseptor → respon**

Evaluasi terhadap efek suatu obat dapat dilakukan terhadap beberapa parameter yaitu: (Farinde, 2023b)

- a. **Potensi** (kekuatan), merupakan ukuran dari kekuatan atau konsentrasi minimum suatu obat untuk dapat menghasilkan efek seperti menghilangkan rasa sakit atau menurunkan tekanan darah. Contoh: jika 10 miligram obat A dapat meredakan nyeri sama efektifnya dengan 20 miligram obat B, maka obat A potensinya lebih kuat dua kali dibandingkan obat B.
- b. **Efikasi** (khasiat), merupakan kemampuan suatu obat untuk menghasilkan respon atau efek (seperti menurunkan kadar gula darah atau menurunkan tekanan darah). Contoh: diuretik furosemid menghilangkan lebih

banyak garam dan air melalui urin dibandingkan diuretik hidroklorotiazid. Dengan demikian, furosemide memiliki kemanjuran yang lebih besar dibandingkan hidroklorotiazid.

- c. **Efektivitas**, menunjukkan sejauh mana suatu obat dapat memberikan hasil yang diharapkan dalam kondisi penggunaan sehari-hari atau populasi. Efektifitas berbeda dengan efikasi, karena efektifitas memperhitungkan seberapa baik suatu obat bekerja dalam penggunaan di dunia nyata. Seringkali, obat yang memiliki efikasi baik dalam uji klinis tidak terlalu efektif dalam penggunaan sebenarnya. Contoh: suatu obat mungkin memiliki khasiat yang tinggi dalam menurunkan tekanan darah, namun mungkin mempunyai efektivitas yang rendah karena menyebabkan begitu banyak efek samping sehingga orang-orang meminumnya lebih jarang dari yang seharusnya atau berhenti meminumnya sama sekali. Dengan demikian efektivitas cenderung lebih rendah dibandingkan efikasi.

Selain ketiga parameter tersebut, ketika menilai manfaat relatif suatu obat perlu mempertimbangkan banyak faktor, seperti efek samping, potensi toksisitas, durasi efek (yang menentukan jumlah dosis yang dibutuhkan setiap hari), dan biaya (Marino M, Jamal Z, 2023)

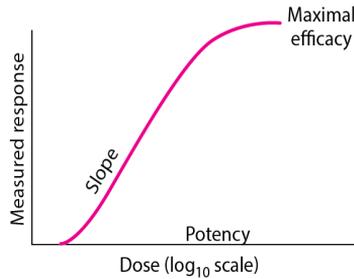
### 3. Dosis Respon

Efek obat pada jaringan disebut sebagai efek farmakodinamik (dampak obat terhadap tubuh). Molekul obat berinteraksi dengan reseptor target untuk memediasi hampir semua aksi obat. Hormon, neurotransmitter, dan sistem transportasi semuanya dapat mempengaruhi interaksi ini, demikian juga dengan sistem saraf pusat serta kardiovaskular yang memegang peranan penting pada tercapainya efek obat atau respon tubuh (Nataaraj & Bharathi, 2019).

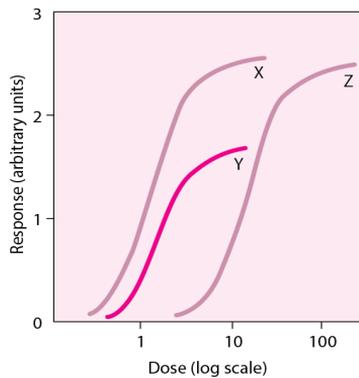
Efek yang timbul merupakan hasil dari berbagai mekanisme aksi obat dan dipengaruhi oleh konsentrasi obat

di tempat kerja tersebut. Namun, respon terhadap konsentrasi sangat bervariasi dan seringkali nonlinier. Hubungan antara dosis obat, apapun rute yang digunakan, dan konsentrasi obat pada tingkat sel bahkan lebih kompleks (Farinde, 2023a).

Respon yang dihasilkan obat dalam jaringan fisiologis tertentu dapat direpresentasikan secara grafis, dengan dosis atau konsentrasi obat diplot pada sumbu x dan efek terukur (sebagai proporsi efek maksimal) diplot pada sumbu y. Representasi ini akan menghasilkan hubungan dosis-respons untuk obat tertentu tanpa bergantung pada waktu. Contoh teoritis diberikan pada Gambar 3 (Banham & Taylor, 2020), sedangkan Gambar 4 menunjukkan perbandingan beberapa obat.



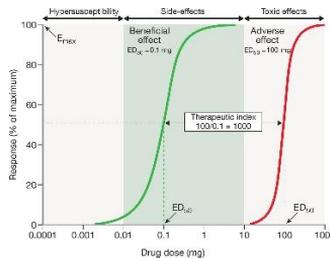
**Gambar 3.** Kurva dosis respon (Banham & Taylor, 2020)



**Gambar 4.** Perbandingan Kurva Dosis-Respon Obat X, Y, dan Z

Berdasarkan Gambar 4, obat X mempunyai aktivitas biologis yang lebih besar per dosis ekuivalen sehingga lebih manjur dibandingkan obat Y atau Z. Obat X dan Z mempunyai efikasi yang sama, ditandai dengan respon maksimal yang dapat dicapai (efek batas atas). Obat Y lebih manjur dibandingkan obat Z, namun efikasi maksimalnya lebih rendah (Farinde, 2023a).

Logaritma dosis obat terhadap respons obat akan menghasilkan kurva dosis-respons sigmoidal telah diilustrasikan pada Gambar 3. Peningkatan dosis obat secara progresif (pada sebagian besar obat, sebanding dengan konsentrasi obat dalam plasma) menghasilkan respon yang meningkat, namun hanya dalam rentang dosis yang relatif sempit; peningkatan dosis lebih lanjut di luar kisaran ini hanya menghasilkan sedikit efek tambahan (gambar 5) (Ralston, 2018).

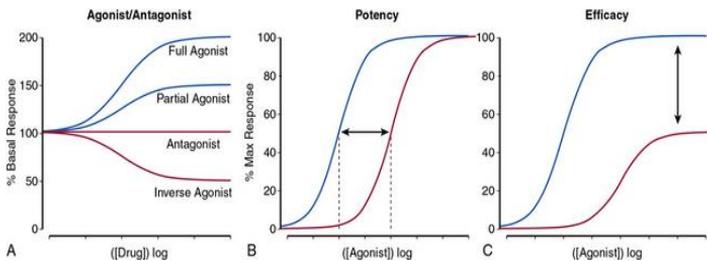


**Gambar 5.** Kurva obat respon(Ralston, 2018)

Kurva hijau (pada gambar 5) menunjukkan efek menguntungkan dari obat tersebut. Respon maksimum pada kurva adalah  $E_{max}$  dan dosis yang menghasilkan setengah nilai ini ( $E_{max}/2$ ) adalah  $ED_{50}$  (atau  $EC_{50}$ ). Kurva merah menggambarkan hubungan dosis-respons untuk efek samping paling penting dari obat ini. Hal ini terjadi pada dosis yang jauh lebih tinggi; Rasio antara  $ED_{50}$  untuk efek merugikan dan efek menguntungkan adalah 'indeks terapeutik', yang menunjukkan berapa banyak margin yang tersedia bagi pemberi resep ketika memilih dosis yang akan memberikan efek menguntungkan tanpa menyebabkan efek merugikan

tersebut. Efek samping yang terjadi pada dosis di atas rentang terapeutik biasanya disebut 'efek toksik', sedangkan efek samping yang terjadi dalam rentang terapeutik disebut 'efek samping' dan yang di bawah rentang tersebut disebut 'efek hipersensitif' (Ralston, 2018).

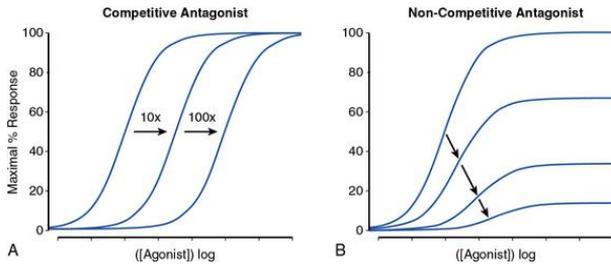
Sifat respon obat dapat digunakan untuk mengklasifikasikan obat menjadi agonis penuh atau parsial, antagonis, atau agonis terbalik (gambar 6A) dan dapat memberikan wawasan tentang mekanisme kerja obat. Untuk obat yang spesifik terhadap konformasi reseptor, antagonis murni menstabilkan konformasi aktif dan tidak aktif secara merata dan tidak mempunyai efek akhir pada aktivitas basal. Agonis terbalik secara khusus menstabilkan bentuk tidak aktif reseptor, dan agonis menstabilkan konformasi aktif (Harrison, 2024). Hal tersebut tergambar pada gambar 6.



**Gambar 6.** Perbandingan aktivitas agonis reseptor (Harrison, 2024)  
A, Agonis reseptor khusus konformasi B, Potensi obat dibandingkan dengan konsentrasi yang diperlukan untuk mencapai 50% respon obat maksimal (EC50). C, Kemanjuran obat dibandingkan dengan respon maksimal yang dicapai.

Potensi suatu obat mengacu pada konsentrasi molar yang diperlukan untuk mencapai respons yang diinginkan (misalnya, stimulasi atau penghambatan maksimal 50%; Gambar 6-B), sedangkan kemanjuran mencerminkan respons maksimal obat dibandingkan dengan agen lain (Gambar 6-C). Perbedaan klinis potensi obat dapat diatasi dengan meningkatkan dosis, sedangkan perbedaan efikasi obat tidak dapat diatasi (Harrison, 2024).

Antagonis reseptor dapat dinilai berdasarkan respon terhadap stimulus yang diketahui dengan adanya peningkatan konsentrasi antagonis (Gbr. 7). Antagonis yang berikatan secara reversibel dengan reseptor dapat diatasi dengan peningkatan konsentrasi agonis (Gambar 7). Antagonis yang mengikat targetnya secara ireversibel akan merusak respons maksimal dengan meningkatnya konsentrasi (Gbr. 7-A). Sejumlah obat bekerja secara alosterik dengan mengikat tempat aksi pada reseptor yang berbeda dari ligan aslinya, sehingga menyebabkan perubahan konformasi. Modulator alosterik dapat meningkatkan atau menurunkan respon agonis dengan mengikat tempat aksi yang berbeda dari tempat aksi pengikatan agonis. Kurva respon dosis antagonis alosterik tampak serupa dengan kurva respon dosis antagonis nonkompetitif. Potensiator alosterik menggeser kurva agonis ke kiri (Gambar 7-B), sedangkan antagonis kompetitif menggeser kurva ke kanan (Harrison, 2024).



**Gambar 7.** Kura Dosis Respon Reseptor Antagonis (Harrison, 2024)

A, Dengan meningkatnya konsentrasi antagonis kompetitif, kurva respon dosis agonis bergeser ke kanan. Potensiator alosterik menghasilkan pergeseran ke kiri kurva ini. B, Antagonis nonkompetitif dan antagonis alosterik menggeser kurva respons agonis ke kanan dan mengganggu respons maksimal secara nonlinier

## DAFTAR PUSTAKA

- Banham, S., & Taylor, D. (2020). *Pharmacodynamics and Pharmacokinetics Stuart Banham and David Taylor* 4.11.
- Bhosle, V. (1998). *Basic Pharmacologic Principles* (Issue 1, p. 187).
- Farinde, A. (2023a). *Dose-Response Relationships*. Columbia Southern University,.  
[https://www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacodynamics/dose-response-relationships?query=drug action](https://www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacodynamics/dose-response-relationships?query=drug%20action)
- Farinde, A. (2023b). *Drug action*. Columbia Southern University,.  
<https://www.msmanuals.com/home/drugs/drug-dynamics/drug-action>
- Harrison, D. G. (2024). *Vascular Pharmacology*. 17, 1–12.  
<https://clinicalgate.com/vascular-pharmacology/>
- Hoffman, D. W. (2020). How drug act : Molecular aspects. In *Rang and Dale's Pharmacology* (9th ed., pp. 23–51).
- Katzung, B. G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology*. In *Mc Graw Hill Education* (Vol. 16). Mc Graw Hill.  
<https://doi.org/10.1016/bs.seda.2019.07.006>
- Marino M, Jamal Z, Z. P. (2023). *Pharmacodynamics*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507791/>
- Nataaraj, G., & Bharathi, D. (2019). a Study on Prescribing Pattern in Geriatric Patients. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(9), 120–123.  
<https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i9.33378>
- Neal, M. J. (2016). *Medical Pharmacology at a Glance*.
- Ralston, S. H. (2018). Clinical therapeutics and good prescribing. In *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. (Vol. 1, pp. 1–43).  
<https://www-clinicalkey-com.ezproxy.ugm.ac.id/#!/content/book/3-s2.0-B9780702083471000028?scrollTo=%23hl0002241>

## BIODATA PENULIS



**Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc.** lahir di Yogyakarta, pada 14 Mei 1971. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada (UGM), Profesi di Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi UGM, S2 di Program Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM dan S3 di Program Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi UGM.

*Area of interest* penelitian adalah bidang farmasi klinik dan farmakologi, khususnya resistansi antibiotic, geriatric dan pengembangan sediaan bahan alam untuk asam urat.

Sampai saat ini penulis sebagai dosen Program Studi Farmasi Universitas Alma Ata Yogyakarta dan diamanati menjadi Kepala Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) UAA

# BAB 5

## Sistem Saraf Otonom

\*apt. Nurul Kusumawardani, M. Farm.\*

### A. Anatomi dan Fisiologi Sistem Saraf Otonom

Sistem saraf tepi (SST) terdiri dari saraf yang bercabang dari otak dan sumsum tulang belakang (Murtazina & Adameyko, 2023). Struktur primer meliputi saraf perifer, ganglia terkait, dan reseptor sensorik. Terdapat 12 pasang CN, masing-masing dengan jalur dan fungsi unik (sensorik, motorik, campuran, atau otonom). Susunan SST tersebut terdiri dari Spinal nerves (31 pasang), 31 pasang saraf tulang belakang (spinal) yang berasal dari sumsum tulang belakang dan **Cranial nerves (12 pasang)**, terdiri dari 12 pasang saraf tengkorak (kranial) (Bayram-Weston, 2022). Fungsi utama SST adalah mengirimkan informasi sensorik (afferent) dari organ tubuh dan kulit ke sistem saraf pusat (SSP), serta mengirimkan informasi motorik (efferent) dari SSP ke otot dan kelenjar di seluruh tubuh (Shahriari *et al.*, 2020).

SST menghubungkan antara SSP dan bagian tubuh, sehingga menyebabkan tubuh bereaksi terhadap rangsangan. Sistem saraf tepi dibagi lagi menjadi sistem saraf somatik dan sistem saraf otonom (Burnstock, 2006). Sistem saraf somatik mengandung neuron sensorik dan motorik. Sistem somatik akan mengirim dan menerima informasi sensorik dan sinyal motorik. Sistem simpatis kemudian akan mempersiapkan tubuh untuk mengeluarkan energi guna merespons ancaman lingkungan. Sistem saraf somatik terdiri dari saraf yang menuju ke kulit dan otot (Hacking, 2022). Prinsip kerjanya, ketika dibutuhkan sistem simpatis akan memicu respons dengan mempercepat detak jantung, meningkatkan laju pernapasan,

meningkatkan aliran darah ke otot, mengaktifkan sekresi keringat, dan melebarkan pupil (Lanigan et al., 2021).

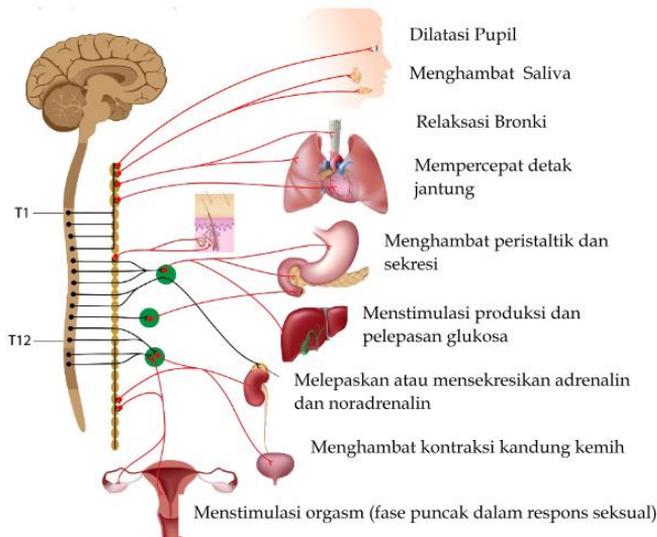
Sedangkan, sistem otonom adalah bagian dari sistem saraf tepi yang bertanggung jawab untuk mengatur fungsi tubuh yang tidak disengaja, seperti aliran darah, detak jantung, pencernaan, pernapasan, dan menjaga homeostasis internal (Waxenbaum JA, Reddy V, 2024). Dengan kata lain, sistem otonom yang akan mengontrol aspek-aspek tubuh yang di bawah kendali. Sistem ini memungkinkan fungsi organ tubuh bekerja tanpa perlu memikirkannya secara sadar. Sistem saraf otonom akan menghubungkan otak dan sumsum tulang belakang dengan anggota tubuh..

Sistem saraf otonom terbagi menjadi tiga bagian yaitu **sistem saraf simpatik** yang memiliki tugas utama mengaktifkan respons "*fight-or-flight*" (akan menggunakan energi (**adrenergik**)) dalam situasi stres atau bahaya, **sistem saraf parasimpatik** bertugas mengaktifkan respons "*rest-and-digest*" (menyimpan energi (**kolinergik**)) untuk memulihkan tubuh setelah stress (Tindle J, 2022), dan **sistem saraf enterik** yang merupakan jaringan saraf lokal untuk mengatur fungsi pencernaan yang terhubung dengan sistem saraf otonom.

Pengendalian efektor otonom akan dilakukan dengan mengendalikan sinyal-sinyal sensorik bawah sadar dari organ viseral kemudian memasuki ganglia otonom, batang otak, atau hipotalamus dan mengembalikan respon refleks bawah sadar langsung ke organ-organ viseral dan mengatur aktivitas organ-organ tersebut untuk menjaga agar kondisi tubuh tetap hemodinamis (Elizabeth Coon, MD, 2023). Pengendalian tersebut melibatkan **sistem limbik** yang akan mengatur dalam keadaan emosional dan dorongan biologis seperti (rasa lapar, senang, rasa sakit) yang terhubung langsung ke hipotalamus. Hipotalamus akan mengatur aktivitas somatik, otonom dan hormonal. Pengaturan tersebut dilakukan dengan mengintegrasikan pikiran dan emosi sehingga menghasilkan respon sistem saraf otonom. Batang otak akan memegang

kendali langsung atas refleks otonom hampir semua respons otonom (Bayram-Weston, 2022).

**Sistem saraf simpatis**, bagian sistem saraf ini adalah pengeluaran energi dan menggunakan norepinefrin sebagai neurotransmitter dalam merangsang atau mempercepat aktivitas. Neurotransmitter "*chemical messenger*" yang memiliki tugas untuk membawa, meningkatkan, dan menyeimbangkan sinyal diantara neuron dan sel target di seluruh tubuh. Sistem saraf simpatis juga sering disebut pengendali dari respons "*fight-or-flight*" sehingga akan mempersiapkan tubuh untuk mengeluarkan energi dalam keadaan stress, atau keadaan gawat darurat. Respon tersebut akan mempersiapkan tubuh mengeluarkan energi untuk merespons keadaan stress, atau keadaan gawat darurat. Sistem saraf simpatis dimulai dari medula spinalis segmen torakolumbal (T1: Torak 1 sampai L2: Lumbal 2), diaktifkan melalui medula spinalis, batang otak, dan hipotalamus. Tiap saraf dari sistem saraf simpatis terdiri dari satu neuron preganglion dan saraf postganglion (Gambar 1).



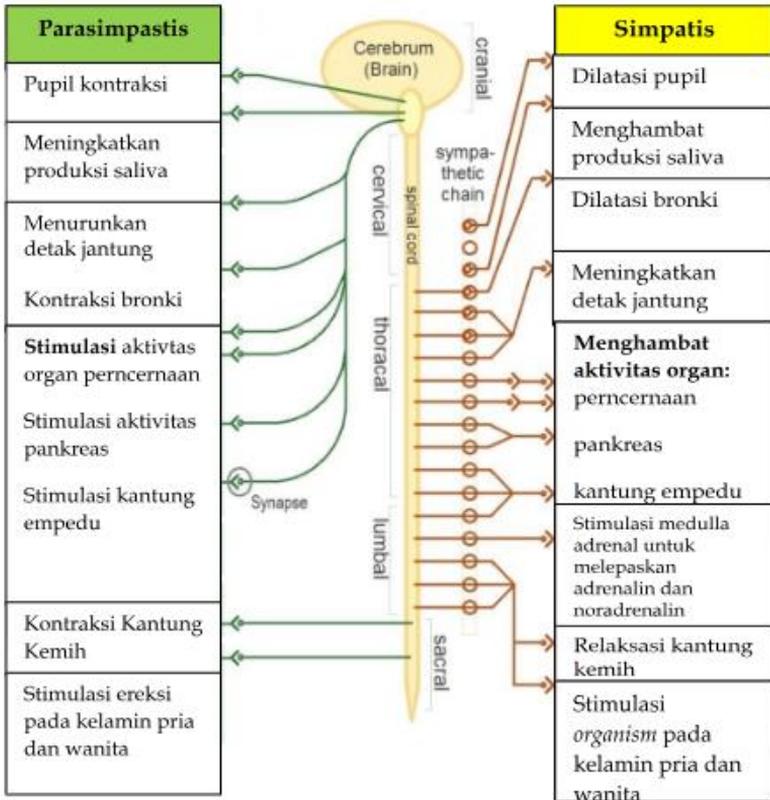
**Gambar 1.** Anatomi dan Fisiologi Sistem Saraf Simpatis (Bayram-Weston, 2022)

Berdasarkan fisiologis dari sistem saraf simpatis pada Gambar 1, respon sistem saraf simpatis terjadi ketika kondisi bahaya seperti kondisi stress. Sistem saraf simpatis mulai menguasai kendali sistem saraf parasimpatis atas jantung, dengan begitu sistem saraf simpatis akan menstimulasi jantung untuk berdetak lebih cepat. Respon lainnya seperti pupil membesar, pada saat bahaya, kulit pucat atau memerah menandakan adanya aliran darah ke area permukaan tubuh berkurang sementara aliran ke otot, otak, kaki, dan lengan meningkat, dan kemampuan tubuh untuk membekukan darah juga meningkat untuk mencegah kehilangan darah berlebih jika terjadi cedera.

Respon dari sistem saraf simpatis di atas akan merangsang atau mempercepat aktivitas sehingga melibatkan pengeluaran energi dan menggunakan norepinefrin sebagai neurotransmitter (Balaban & Kurt, 2023). Serabut post-ganglion sistem saraf simpatis akan mengekskresikan norepinefrin (NE) sebagai neurotransmitter "*to put your body on full alert*" (Bayram-Weston, 2022). Neuron- neuron yang mengeluarkan norepinefrin ini dikenal dengan serabut adrenergik. Setelah pelepasan neurotransmitter tersebut maka organ target akan memberikan respon sesuai dengan kondisinya (Balaban & Kurt, 2023). Selanjutnya tubuh secara otomatis akan kembali dalam kondisi istirahat yang dikendalikan oleh sistem saraf parasimpatis (Gambar 2).

Sistem saraf parasimpatis memberikan lebih banyak kendali salah satu contohnya ritme detak jantung, respon yang diberikan adalah "sistem saraf parasimpatis menurunkan detak jantung". Sistem parasimpatis yang lebih dikenal dalam pengendalian "*rest and digest actions*", berasal dari segmen kraniosakral dari sumsum tulang belakang. Sistem saraf parasimpatis dibentuk oleh neuron di saraf kranial yang terdiri dari bagian saraf III (okulomotor), VII (wajah), IX (glossopharyngeal), dan X (vagus). Selain itu, dibentuk juga oleh serabut di beberapa saraf tulang belakang sakral (S2-S4).

Sistem parasimpatis terdiri dari neuron preganglion panjang dan neuron postganglionik yang pendek. Selain itu, sistem parasimpatis akan menyeimbangkan efek divisi simpatis dengan merangsang atau mempercepat kegiatan vegetatif tubuh seperti pencernaan, urinasi, defekasi dan mengembalikan atau memperlambat aktivitas lainnya. Oleh karena itu, sistem parasimpatis akan lebih aktif dalam keadaan istirahat atau biasa.



**Gambar 2.** Perbedaan respon fisiologis dari sistem Parasimpatis dan simpatis

Sistem saraf otonom dalam melakukan kontrolnya melalui pembawa pesan kimiawi yang dikenal sebagai neurotransmitter. Neurotransmitter yang terlibat adalah asetilkolin, norepinefrin, dan epinefrin (LeBouef T, Yaker Z, 2023). Neuron preganglion dari divisi simpatis dan parasimpatis serta neuron postganglionik dari sistem saraf parasimpatis menggunakan asetilkolin (ACh). Neuron postganglionik dari sistem saraf simpatis menggunakan norepinefrin dan epinefrin. Neurotransmitter yang digunakan oleh sistem saraf otonom tersebut dapat bekerja dan menghasilkan efek secara farmakologis apabila terdapat reseptor.

Reseptor tempat terikatnya neurotransmitter yang dilepas dari terminal presinaps, dimana selanjutnya impuls saraf diteruskan oleh neuron yang terdiri dari serabut saraf aferen. Tugas serabut aferen adalah mentransmisikan impuls dari reseptor pada saraf tepi menuju ke saraf pusat dan serabut saraf eferen merupakan serabut saraf yang mentransmisikan impuls dari saraf pusat menuju ke saraf tepi. Hubungan neurotransmitter dan reseptor dalam saraf otonom yaitu menggunakan pembawa pesan kimiawi atau neurotransmitter untuk berkomunikasi dalam sistem saraf. Asetilkolin dan norepinefrin adalah dua jenis pembawa kimiawi utama yang disekresikan oleh serabut saraf otonom. Sistem saraf otonom memiliki dua jenis reseptor: kolinergik dan adrenergik. Asetilkolin mengaktifkan reseptor kolinergik, sedangkan katekolamin seperti epinefrin dan norepinefrin mengaktifkan reseptor adrenergik.

Reseptor kolinergik dibagi menjadi dua kategori: reseptor nikotinik dan reseptor muskarinik. Reseptor Kolinergik merespon neurotransmitter asetilkolin. Reseptor kolinergik terbagi menjadi dua jenis utama yaitu Reseptor Nikotinik yang terdapat di otot rangka dan neuron postganglionik simpatis dan parasimpatis dan Reseptor Muskarinik, terdapat di efektor utama sistem parasimpatis. Kemudian, neuron yang menghasilkan dan melepaskan neurotransmitter norepinefrin (NE) dikenal sebagai neuron adrenergik.

**Reseptor Adrenergik**, tugas utamanya adalah merespons neurotransmitter katekolamin (epinefrin dan norepinefrin). Reseptor adrenergik terbagi menjadi reseptor alfa dan beta. **Reseptor Alfa ( $\alpha$ ) dan Reseptor Beta ( $\beta$ )** (LeBouef T, Yaker Z, 2023). Reseptor-reseptor sistem saraf otonom berfungsi sebagai tombol on/off yang mengontrol berbagai efek simpatis dan parasimpatis dalam tubuh. Ketika tombol-tombol ini diaktifkan atau dinonaktifkan. Peran reseptor pada sistem saraf otonom. Perbedaan dalam jenis reseptor ini menyebabkan obat-obatan tertentu mempengaruhi sistem saraf otonom dengan cara yang berbeda (Murtazina & Adameyko, 2023).

## B. Obat yang Bekerja pada Sistem Saraf Otonom

### 1. Obat yang bekerja dengan mempengaruhi reseptor simpatis

Obat yang meniru (*mimic simulation*) dan menghambat saraf otonom digunakan secara luas dalam pengobatan untuk mengatasi gangguan kardiovaskular, pernapasan, saluran kemih, dan gastrointestinal. Jenis-jenis reseptor simpatis atau adrenergik adalah alfa, beta-1, dan beta-2. Reseptor alfa terletak pada arteri dan diaktivasi oleh epinefrin atau norepinefrin, sehingga arteri akan mengalami kontraksi. Mekanisme farmakologi tersebut menghasilkan peningkatan tekanan darah dan aliran darah yang kembali ke jantung (LeBouef T, Yaker Z, 2023). Obat-obat yang memiliki aksi farmakologi dengan menghambat reseptor-reseptor alfa ini tersebut akan menyebabkan arteri menjadi dilatasi atau melebar. Oleh karena itu, obat *alpha-blocker* dapat digunakan untuk mengobati hipertensi dengan menurunkan tekanan darah.

Selanjutnya adalah reseptor beta. **Reseptor beta-1 terletak di jantung** yang diaktivasi dengan peningkatan laju jantung dan kekuatan kontraksi atau kontraktilitas jantung. Sedangkan, **reseptor beta-2 terletak di bronkiolus paru-paru dan arteri otot rangka**. Ketika reseptor-reseptor tersebut diaktivasi maka akan menyebabkan pelebaran diameter bronkiolus sehingga akan memberikan efektivitas

efek farmakologis yang baik pada proses keluar dan masuknya udara selama pernapasan dan melebarkan pembuluh darah di otot rangka sehingga aliran darah akan meningkat (Krishnaiyan & Thompson, 2013). Proses mekanisme farmakologi tersebut akan terjadi ketika terdapat *chemical messenger* berupa neurotransmitter norepinephrine atau epinefrin yang akan berinteraksi dengan reseptor alfa dan beta.

- a. **Golongan agonis alfa, agonis beta-1, dan agonis beta-2.** Efek farmakologis dari obat golongan agonis alfa, beta-1, dan beta-2 meliputi peningkatan tekanan darah, peningkatan laju jantung, peningkatan kontraktilitas jantung, dilatasi bronkiolus di paru-paru, dilatasi pembuluh di otot rangka. Kemudian Obat agonis beta-2 seperti inhaler albuterol (salbutamol) yang merangsang reseptor beta-2 di paru-paru, sehingga akan memberikan efek farmakologis berupa pelebaran bronkiolus pada pasien dengan bronkospasme tanpa menyebabkan stimulasi berlebihan pada jantung.
  - b. **Golongan Obat Antagonis beta-1** yang lebih umum disebut beta-blocker seperti metoprolol (atau obat lain yang berakhiran 'olol') yang menghambat reseptor beta-1 sehingga menurunkan laju jantung dan kontraktilitas yang mengurangi tekanan darah bagi pasien hipertensi dan mengurangi kemungkinan disritmia setelah serangan jantung dengan mengontrol laju jantung.
2. **Obat yang bekerja dengan mempengaruhi reseptor parasimpatis**

Reseptor parasimpatik atau kolinergik, hanya ada dua jenis, yaitu **reseptor muskarinik dan reseptor nikotinik**. Reseptor tersebut akan terlibat dalam kontraksi otot. Obat-obatan dengan indikasi sebagai relaksan otot memiliki mekanisme farmakologi dengan menghambat reseptor-reseptor nikotinik sehingga memberikan efek

paralisis yang dibutuhkan dalam tindakan medis tertentu (Krishnaiyan & Thompson, 2013).

Ketika reseptor parasimpatis diaktivasi akan menyebabkan penurunan laju jantung, penurunan kontraktilitas jantung, dan penurunan ukuran bronkiolus. Kondisi tersebut akan terjadi ketika tubuh dalam kondisi sedang istirahat, sehingga akan menyebabkan penyimpanan energi untuk tubuh. Obat yang bekerja dengan mekanisme farmakologis tersebut adalah **atropine** (Becker, 2012). **Atropin adalah parasimpatolitik**, bisa disebut sebagai antagonis parasimpatis atau obat antikolinergik. Golongan obat tersebut akan menghambat kerja dari reseptor asetilkolin pada reseptor parasimpatis. Atropin digunakan sebagai terapi pra bedah untuk mengurangi sekresi salivasi, sebagai obat antispasmodik untuk mengobati tukak peptik karena dapat merelaksasi otot-otot polos saluran gastrointestinal dan mengurangi gerak peristaltic, dan meningkatkan denyut jantung bila terjadi bradikardi akibat penyakit yang melatar belakungnya, over-stimulation saraf vagus atau efek dari keracunan organofosfat.

**Ipratropium** bromide adalah contoh lain dari obat **bloker parasimpatis, sediaan yang beredar di Indonesia dalam bentuk inhaler/dihirup** sehingga efek farmakologis terjadi di paru-paru. Aksi farmakologis dengan menghambat reseptor parasimpatis di paru-paru tersebut akan menyebabkan bronkiolus melebar dan mengurangi produksi sekresi seperti lendir. Pasien yang mengkonsumsi Ipratropium bromida akan membantu dalam meredakan mengi. Efektivitasnya dapat optimal jika dikombinasi dengan albuterol untuk pasien dengan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).

## DAFTAR PUSTAKA

- Balaban, Z., & Kurt, G. (2023). Neurotransmitters of Autonomic Nervous System. In M. E. H. Aguilar (Ed.), *Autonomic Nervous System* (September). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.112007>
- Bayram-Weston, Z. (2022). Nervous system 6: the autonomic nervous system - anatomy and function. *Nursing Times*, 118(8), 1-5.
- Becker, D. E. (2012). Basic and clinical pharmacology of autonomic drugs. *Anesthesia Progress*, 59(4), 159-169.
- Burnstock, G. (2006). Historical review: ATP as a neurotransmitter. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(3 SPEC. ISS.), 166-176. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.01.005>
- Elizabeth Coon, MD, M. C. (2023). *Overview of the Autonomic Nervous System*. <https://www.msmanuals.com>.
- Hacking, C. (2022). Somatic nervous system. *Radiopaedia.Org*, 32388. <https://doi.org/10.53347/rid-154810>
- Krishnaiyan, R., & Thompson, J. P. (2013). Drugs affecting the autonomic nervous system. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 14(12), 548-553. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2013.09.004>
- Lanigan, L. G., Russell, D. S., Woolard, K. D., Pardo, I. D., Godfrey, V., Jortner, B. S., Butt, M. T., & Bolon, B. (2021). Comparative Pathology of the Peripheral Nervous System. *Veterinary Pathology*, 58(1), 10-33. <https://doi.org/10.1177/0300985820959231>
- LeBouef T, Yaker Z, W. L. (2023). *Physiology, Autonomic Nervous System*. StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538516/>
- Murtazina, A., & Adameyko, I. (2023). The peripheral nervous system. *Development (Cambridge)*, 150(9), 1-9. <https://doi.org/10.1242/dev.201164>
- Shahriari, D., Rosenfeld, D., & Anikeeva, P. (2020). Emerging Frontier of Peripheral Nerve and Organ Interfaces. *Neuron*, 108(2), 270-285. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.025>

- Tindle J, T. P. (2022). Neuroanatomy, Parasympathetic Nervous System. In Treasure Island (FL) (Ed.), *In StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Waxenbaum JA, Reddy V, V. M. A. (2024). Autonomic Nervous System. In *[Updated 2023 July 24]*. In: *StatPearls [Internet]*.: Vol. July (Issue January).

## BIODATA PENULIS



**apt. Nurul Kusumawardani, M. Farm.**, lahir di Salatiga, pada 02 Januari 1994. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma dan S2 Farmasi Bidang Farmasi Klinis di Universitas Ahmad Dahlan. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Kefarmasian di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Alma Ata. Bidang fokus pendidikan dan penelitian penulis adalah farmakologi klinis, farmakoterapi, dan farmasi klinis Rumah Sakit (RS). Karya Buku yang telah dihasilkan hingga saat ini “Model promosi kesehatan dan asuhan terintegrasi pada bayi prematur: konsep dan studi kasus pada tatanan klinik, Bunga Rampai Farmakoterapi Sistem Perkemihan, dan Bunga Rampai Pengendalian Vektor”. Selain itu, produk dan prototype yang telah dihasilkan berupa Program Komputer E-menorrhoea, dan Website interaktif yang dapat diakses secara gratis untuk memberikan edukasi pada ibu hamil berbasis kolaborasi lintas profesi yaitu apoteker, ahli gizi, dan bidan <https://www.e-asfarm.com>.

# BAB 6

## Sistem Saraf Pusat

\*apt. Septian Maulid Wicahyo, M.Farm\*

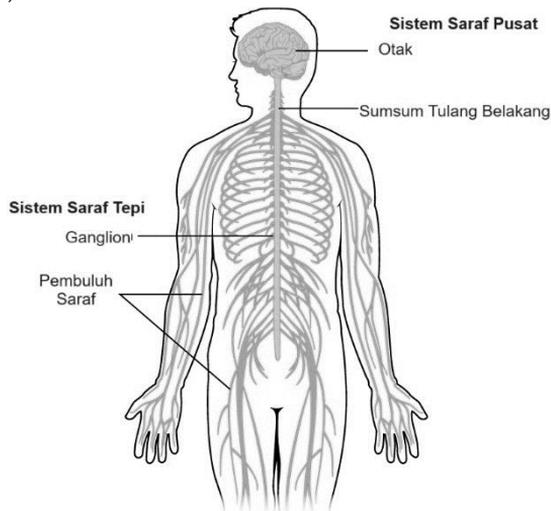
### A. Anatomi Sistem Saraf Pusat

Sistem Saraf Pusat (SSP) merupakan bagian utama dalam sistem saraf pada manusia dan merupakan pusat kendali atas semua hal dalam tubuh manusia. Secara umum, otak mengendalikan fungsi-fungsi dalam tubuh termasuk, kesadaran, pergerakan, berpikir, berbicara dan panca Indera. Seperti di bab sebelumnya, SSP terdiri dari 2 bagian yang berbeda yaitu organ otak dan sumsum tulang belakang (*medulla spinalis*) dimana kedua organ ini saling terhubung dan gambaran letak serta wujud dapat dilihat pada gambar 1. Otak terletak di atas sementara sumsum tulang belakang menjulur ke bawah, bagaikan permen lolipop. Otak sebagai pusat penerima impuls rangsangan, pemroses segala informasi yang masuk dan pengelola reaksi dari rangsangan yang masuk, sedangkan susmsum tulang belakang sebagai saluran utama informasi masuk maupun keluar, begitulah konsep yang dapat digunakan untuk mempermudah memahami SSP secara garis besar.

#### 1. Otak

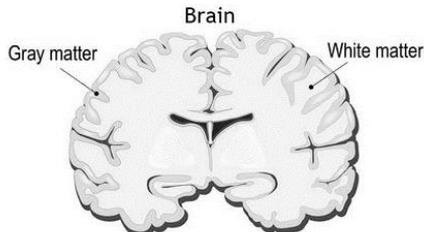
Otak merupakan organ sebagai pusat sistem saraf, dan bersama dengan sumsum tulang belakang menjadi Sistem Saraf Pusat (SSP). Bentuk otak dapat diperhatikan pada gambar 2, jika diamati bentuknya khas dan terdiri dari beberapa bagian-bagian utama yang memiliki fungsi tertentu. Pada seorang dewasa berat otak berkisar 1.3 kg. Otak mengandung 60% lemak sementara 40% merupakan

campuran dari protein, air, karbohidrat dan garam serta adanya pembuluh darah dan neuron-neuron (termasuk sel glial).



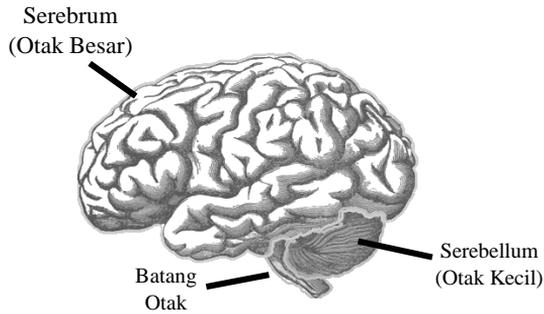
**Gambar 1.** Gambaran Umum Sistem Saraf Manusia

Gambar 2 menunjukkan potongan melintang organ otak dan sumsum tulang belakang. Dapat diperhatikan bahwa terdapat 2 daerah yaitu materi abu-abu (*Grey matter*) dan materi putih (*White Matter*). Daerah abu-abu pada otak terletak di permukaan otak yang sebagian besar menjadi tempat berkumpulnya bagian soma neuron-neuron, sementara itu bagian axon (terselubung mielin) terdapat pada materi putih.



**Gambar 2.** Penampang melintang isi dari otak

Secara garis besar otak manusia dibagi menjadi 3 bagian utama yaitu cerebrum, cerebellum dan batang otak (*brainstem*). Gambar 3 menunjukkan bagian-bagian dari otak.



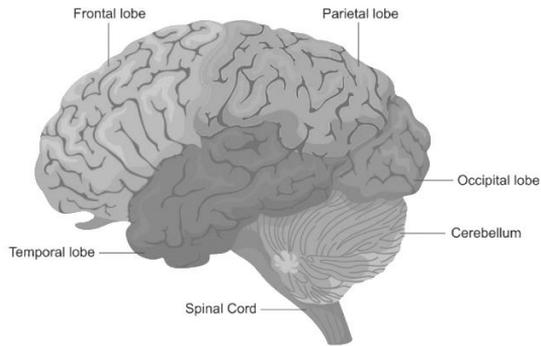
**Gambar 3.** Bagian-bagian Otak

a. Serebrum

Merupakan bagian terbesar dari otak manusia dan terletak di atas batang otak. Bagian ini memiliki fungsi menginisiasi gerakan tubuh dan mengatur suhu tubuh. Area lainnya pada cerebrum bertugas mengatur kemampuan berbicara, pengambilan Keputusan, kemampuan berpikir, *Problem-solving*, emosi dan kemampuan belajar. Korteks serebral adalah bagian lapisan terluar dari serebrum dan disebut juga dengan materi abu-abu. Serebral korteks memiliki lapisan yang luas karena bagian ini terdapat lipatan-lipatan ke arah dalam (sulci) dan permukaan berlekuk (gyri). Bagian tersebut juga dibagi menjadi 2 belahan sama besar (otak kanan dan kiri) yang dipisahkan oleh celah longitudinal. Dimana garis celah dari sisi depan hingga belakang. Masing-masing belahan besar pada serebrum dibagi menjadi 4 bagian yang disebut lobus yakni lobus frontal, lobus parietal, lobus temporal dan lobus oksipital.

**Lobus frontal**, merupakan lobus terbesar dan terletak di bagian depan. Bertugas dalam perkembangan

karakteristik personal seseorang, pengambilan Keputusan dan Gerakan.



**Gambar 4. 4** Lobus serebrum

**Lobus parietal**, berada di bagian Tengah dan berfungsi membantu dalam seseorang dalam mengidentifikasi objek dan memahami posisi dalam suatu ruangan. Lobus ini juga berperan dalam menafsirkan sensasi sentuhan dan rasa sakit serta membantu dalam memahami arti kalimat yang diucapkan.

**Lobus Temporal**, terletak di sisi serebrum dan berperan dalam ingatan jangka pendek, perkataan, ritme music, dan rekognisi aroma.

**Lobus oksipital**, terletak di bagian belakang otak yang berperan dalam penglihatan.

b. Serebellum

Serebellum atau otak kecil adalah bagian otak yang memiliki ukuran hampir seperti kepalan tangan orang dewasa dan berada di belakang bawah lobus oksipital dan lobus temporal dan di atas batang otak (gambar 4). Serebellum memiliki 2 belahan (seperti korteks serebral). Bagian terluar terdapat neuron-neuron dan bagian dalam tersambung berkomunikasi dengan korteks serebral.

Bagian ini berfungsi mengkoordinasikan gerakan otot secara sadar, menjaga postur badan dan keseimbangan.

c. Batang otak

Merupakan bagian yang bentuknya yang rumit tetapi dibagi menjadi 3 bagian yaitu:

**Otak tengah**, atau dikenal mesencefalon memiliki struktur rumit dimana banyak terdapat kumpulan neuron-neuron dengan berbagai fungsi, jalur-jalur neuron dan struktur lainnya. Bagian ini berfungsi dari pendengaran hingga memperhitungkan respon dan perubahan lingkungan. Di dalam terdapat *substantia nigra* suatu area yang kaya akan neuron dopamin yang membantu dalam pergerakan dan koordinasi badan

**Pons**, merupakan awalan 4 saraf kranial (dari 12) yang berperan dalam banyak aktivitas seperti produksi air mata, mengunyah, memfokuskan pandangan, keseimbangan, pendengaran dan ekspresi wajah. istilah "pons" diambil dari Bahasa latin yang artinya "jembatan" Dimana bagian ini menyambungkan antara otak Tengah dan medulla.

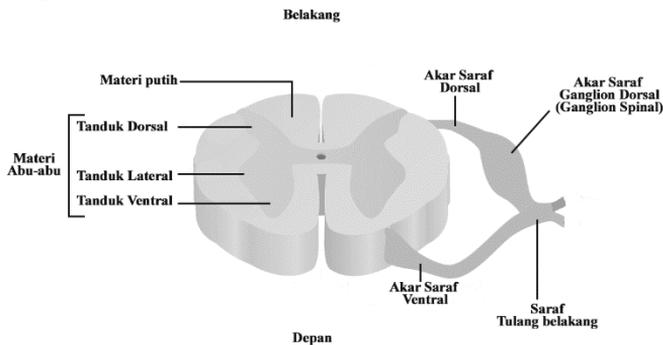
**Medulla oblongata**, terletak di bagian paling bawah pada batang otak yang merupakan bagian yang bertemu dengan sumsum tulang belakang. Memiliki fungsi penting dalam keberlangsungan hidup yakni banyak mengatur aktivitas badan seperti ritme jantung, peredaran darah, bernafas, dan lain-lain. Bagian ini dapat pula memproduksi aktivitas refleks seperti bersin, muntah, batuk dan menelan.

Masuk ke dalam otak, terdapat beberapa organ yang juga berperan dalam SSP yaitu thalamus dan hipotalamus. Thalamus berfungsi dalam meneruskan impuls dari atau menuju lobus dan membantu mengendalikan gerakan tubuh dan ingatan. Hipotalamus berfungsi sebagai pengendali rasa lapar, haus dan temperature tubuh. Hipotalamus juga dapat

memproduksi hormon yang dapat mengendalikan sekresi hormon lain di organ kelenjar pituitari.

## 2. Sumsum Tulang Belakang

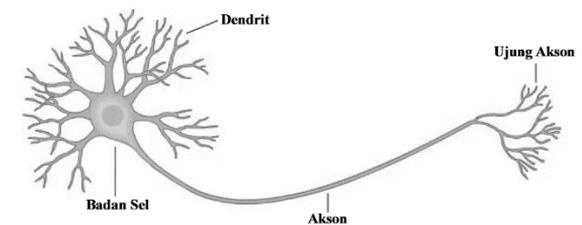
Sumsum tulang belakang merupakan lanjutan dari batang otak yang berbentuk tubular karena kumpulan dari jaringan saraf dan mengisi rongga tulang belakang. Sumsum tulang belakang diselubungi oleh selaput meningen spinal yang berisi cairan serebrospinal. Seperti pada otak, sumsum tulang belakang memiliki materi putih (di luar) dan materi abu-abu (di dalam dengan areanya berbentuk seperti kupu-kupu).



**Gambar 5.** Potongan melintang sumsum tulang belakang

## 3. Neuron

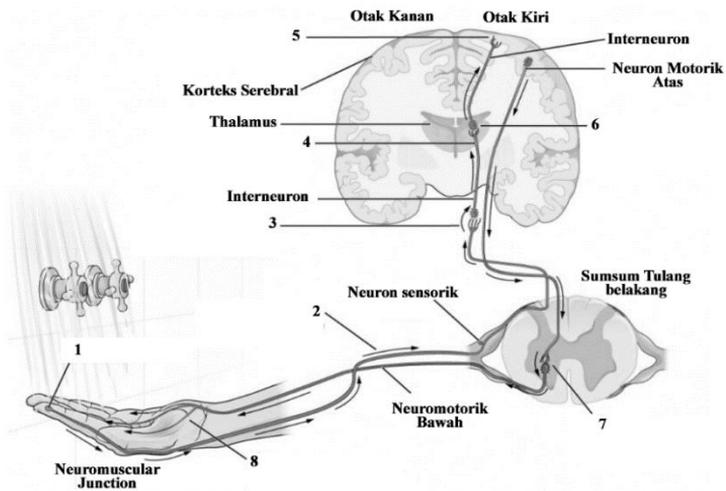
Neuron merupakan unit kerja berupa sel saraf yang berfungsi menghantarkan impuls saraf yang diterima dan juga meneruskan respon yang telah diintegrasikan oleh korteks serebral di serebrum. Pada umumnya neuron terdiri dari 3 bagian yaitu dendrit, badan sel dan akson.



**Gambar 6.** Skema jalur impuls

a. Alur Aliran Impuls Rangsangan

Memahami aliran impuls yang masuk ke dalam system saraf dapat sangat membantu dalam memahami secara garis besar kerja sistem saraf pusat, tentunya juga aliran impuls tidak bisa lepas dari sistem saraf perifer. Pada bahasan ini aliran impuls akan melibatkan system saraf tepi juga. Perhatikan gambar di bawah ini. Dimisalkan saat seseorang sedang mandi lalu dia memutar keran air dingin atau hangat. Air yang keluar akan menyentuh kulit dan tentunya air tersebut memiliki suhu dingin atau hangat. Suhu dari air tersebut akan menimbulkan potensial aksi yang mengaktifkan neuron di permukaan kulit. Untuk lebih jelasnya perhatikan gambar 7.



**Gambar 7.** Skema jalur impuls

Penjelasan alur gambar adalah sebagai berikut:

- 1) Neuron sensorik pada permukaan kulit mendapatkan rangsangan misalnya suhu air. Kuatnya sinyal yang akan diteruskan bergantung pada seberapa kuatnya potensi stimulus.
- 2) Potensi yang telah dinilai dari ujung neuron sensori, bila cukup kuat, akan memulai sebuah aliran impuls

- pada bagian awal dari akson (dimana posisi akson bersebelahan dengan ujung sensori pada kulit)
- 3) impuls akan diteruskan oleh Akson dari neuron sensorik perifer masuk ke dalam sumsum tulang belakang dan mengkontak dengan neuron di materi abu-abu. Bentuk kontak yang terjadi merupakan kontak sinapsis dimana impuls lanjutan yang diteruskan disebabkan pelepasan sinyal kimia dari ujung akson.
  - 4) Impuls akan diteruskan lalu sampai di bagian awal neuron berikutnya lalu diteruskan ke atas melalui jalur sensorik menuju ke thalamus. Pada proses ini juga telah terjadi kontak sinapsis lagi saat impuls diterima oleh bagian awal neuron di materi abu-abu.
  - 5) Alur sensorik berakhir ketika sinyal impuls tiba di korteks serebral. Impuls informasi yang diterima akan dipersepsikan.
  - 6) Setelah impuls diintegrasikan oleh bagian korteks, perintah motorik dikirimkan dari korteks serebral
  - 7) Neuron motorik atas meneruskan impuls menuju ke bawah, di daerah sumsum tulang belakang, tepatnya dendrit neuron motorik pada materi abu-abu sumsum tulang belakang.
  - 8) Impuls diterima dendrit, diteruskan menuju akson neuron motorik sumsum tulang lalu diteruskan melalui neuromuscular junction hingga sampai ke otot mengakibatkan otot target berkontraksi.

Sekilas dijelaskan bahwa stimulus yang diterima oleh neuron di awal disebut juga dengan potensial berjenjang yang memiliki nilai intensitas tertentu yang akan mengakibatkan munculnya sinyal elektrokimia lalu diteruskan sesuai alur skema di atas. Reaksi yang ditimbulkan oleh korteks serebral tergantung intensitas rangsangan yang diterima. Sinapsis yang dimaksud oleh penjelasan gambar merupakan celah dan pertemuan antara ujung akson dari neuron sebelumnya dan dendrit

dari neuron berikutnya. Neurotransmitter juga ada andil dalam komunikasi sinapsis ini, merupakan senyawa biokimia yang dikeluarkan oleh akson yang berfungsi meneruskan sinyal impuls menuju awalan neuron berikutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Johns Hopkins University (2024). Diakses Juni 23, 2024, from Johns Hopkins University: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/anatomy-of-the-brain>
- Katzung, B. G., Trevor, A. J. (2020). *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Education.
- Kenia A. M., Khalid A. (2024) *Physiology, Brain*. Treasure Island: Statpearl Publishing.
- Meutia, S., Utami, N., Rahmawati, S., Himayani, R. (2021). Sistem Saraf Pusat Dan Perifer. *Medula*. 11(3). 306-3011
- Price, S. A., Wilson L. M. (2016) *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Ed. 6 Vol. 2 .
- Stringer, J. L. (2009). *Konsep Dasar Farmakologi: Panduan Untuk Mahasiswa*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Snyder, S. H., & Green, A. R. (2014). *Basic Pharmacology*. Cambridge University Press.

## BIODATA PENULIS



**apt. Septian Maulid Wicahyo, M.Farm** lahir di Palangka Raya, pada 21 September 1991. Menyelesaikan pendidikan S1 dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan S1 Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Duta Bangsa Surakarta.

# BAB 7

## Sistem Kardiovaskular

\*Halimatussa'diyah, S.Farm., M.Kes., Apt\*

### A. Pendahuluan

Sistem kardiovaskular terdiri atas jantung, pembuluh darah. Bagian pembuluh darah dan bertanggung jawab untuk memasok dan mendistribusikan oksigen dan nutrisi ke berbagai bagian tubuh yang diperlukan untuk fungsi normal tubuh. Sistem kardiovaskular memerlukan banyak mekanisme berbeda untuk merespons aktivitas fisik. Salah satunya dengan meningkatkan aliran darah untuk menunjang aktivitas fisik.

Dalam situasi kritis, aliran darah diarahkan ke organ vital pendukung dan penunjang sistem peredaran darah, seperti jantung dan otak. Sistem kardiovaskular terdiri dari jantung dan pembuluh darah. Fungsi sistem ini dapat dibandingkan dengan sistem perpipaan di rumah Anda, dengan jantung bertindak sebagai pompa dan pembuluh darah bertindak sebagai pipa atau tabung. Sistem peredaran darah bertugas mengangkut darah dan nutrisi ke seluruh bagian tubuh manusia.

Agar darah terus mengalir ke seluruh bagian tubuh, jantung perlu terus berdetak seperti pompa. Jantung dikendalikan oleh sistem saraf otonom (ANS), dan karena sistem saraf otonom berada di luar kesadaran dan kendali kita, kita tidak dapat mengontrol detak jantung sesuai keinginan. Sistem kardiovaskular adalah sistem tertutup yang artinya darah dipompa melalui jantung dan pembuluh darah, bukan melalui arteri. Berdasarkan arah aliran darahnya, pembuluh

darah dapat digolongkan menjadi dua kelompok. Pertama, ada pembuluh darah (arteri) yang bermula dari jantung dan pembuluh darah (vena) yang menghubungkan ke jantung.

## **B. Kardiovaskular**

### **1. Pengertian Sistem Kardiovaskular**

Sistem kardiovaskular adalah kumpulan organ yang bekerja sama untuk melakukan fungsi transportasi dalam tubuh manusia. Sistem ini bertugas mengangkut darah yang mengandung nutrisi, sisa metabolisme, hormon, zat imun, dan zat lainnya ke seluruh tubuh.

Dengan cara ini, nutrisi dapat menjangkau seluruh bagian tubuh dan membuang sisa metabolisme dari darah. Metabolisme juga dapat diatur dengan mentransfer hormon ke bagian tubuh mana pun. Sistem ini juga memastikan bahwa bagian tubuh yang rusak akibat kecelakaan atau pembedahan mendapat pasokan zat kekebalan yang cukup, sehingga mencegah infeksi di area tersebut.

Dari sini kita dapat melihat bahwa peran utama sistem kardiovaskular adalah mengangkut darah dan zat-zatnya ke seluruh bagian tubuh (Griadhi, 2016).

### **2. Anatomi dan Fisiologi Kardiovaskular**

Menurut Khadijah et al., (2020). Jantung berbentuk pir/piramid terbalik berbentuk kerucut dengan puncak (superior-posterior: C-II) di bagian bawah dan alas (ICS anterior-inferior - V) di bagian atas. Di bagian bawah jantung terdapat aorta, arteri pulmonalis, arteri superior dan inferior, dan pembuluh balik. Jantung adalah pusat dari sistem kardiovaskular. terletak di rongga dada sebelah kiri (dada), dilindungi oleh dada, tepat di mediastinum. Nanti kita bisa memeriksa 2 jari di bawah ASI untuk mengetahui denyut nadinya. Orang dewasa memiliki berat sekitar 250-350 gram.

Hubungan jantung dengan organ disekitarnya adalah :

- a. Dinding depan berhubungan dengan tulang dada dan tulang rawan toraks setinggi tulang rusuk III-I.

- b. Sisinya berhubungan dengan fasies pulmonal dan medial.
- c. Di atas tingkat toraks IV dan serviks II, terhubung ke aorta pulmonal, bronkus kanan, dan bronkus kiri.
- d. Di belakang mediastinum posterior, esofagus, aorta desendens, vena azygos, dan tulang belakang dada.
- e. Bagian bawah dihubungkan dengan membran.

Jantungnya keras dan kaku sehingga tidak mudah bergerak. Jantung terutama ditopang oleh paru-paru, yang menekan jantung dari samping, dan diafragma menopang pembuluh darah yang masuk dan keluar jantung dari bawah, sehingga menyulitkan jantung untuk bergerak.

### 3. Distol dan Sistol

Berdasarkan buku (Elsevier, 2017), Siklus jantung terdiri dari dua periode: diastol (relaksasi) dan sistol (kontraksi). Panjang siklus jantung berbanding terbalik dengan detak jantung. Itu berarti:

**Frekuensi denyut jantung ↑, Durasi siklus jantung ↓.**

Contoh: Jika frekuensi denyut jantung adalah 72 denyut per menit, lama siklus jantung adalah sekitar 0,833 detik per denyut (1/72 menit).

**Tabel 1.** Perbandingan Distol dan Sistol

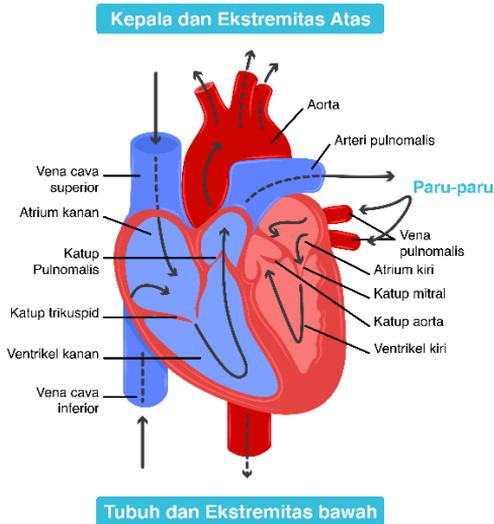
Aspek	Kontraksi (Distol)	Relaksasi (Sistol)
Proses Utama	Otot atrium dan ventrikel berkontraksi, darah dipompa ke arteri	Otot atrium dan ventrikel relaksasi, ventrikel diisi kembali dengan darah
Katup Utama	Katup aorta dan arteri pulmonalis terbuka, katup atrioventikular (AV) tertutup	Katup aorta serta arteri pulmonalis tertutup, katup AV terbuka
Tekanan	Tekanan di dalam ventrikel meningkat	Tekanan di dalam ventrikel menurun

Aliran Darah	Darah dipompa ke arteri besar	Ventrikel diisi Kembali dengan darah dari atrium
Siklus Berlanjut	Kontraksi dan relaksasi terjadi secara terus-menerus	Siklus berlanjut untuk menjaga siklus darah

#### 4. Anatomi Jantung

Menurut Aditya (2020), jantung terletak di dalam rongga dada dan ditutupi oleh selaput pelindung yang disebut perikardium. Dinding jantung terdiri dari tiga lapisan: perikardium, miokardium, dan endokardium. Dinding jantung terdiri dari badan fibrosa dan jaringan ikat padat yang membentuk miokardium. Serabut miokardium Ia bercabang dan beranastomosis erat. Jantung adalah organ berongga, berotot, berbentuk kerucut dengan alas di bagian atas dan ujung di bagian bawah. Bagian atas (upper part) dibuat miring ke kiri. Jantung terletak di mediastinum rongga dada di antara kedua paru-paru. Selaput yang mengelilingi jantung disebut perikardium dan terdiri dari dua lapisan: tulang dada dan perikardium parietal terluar, yang menempel pada lapisan paru-paru.

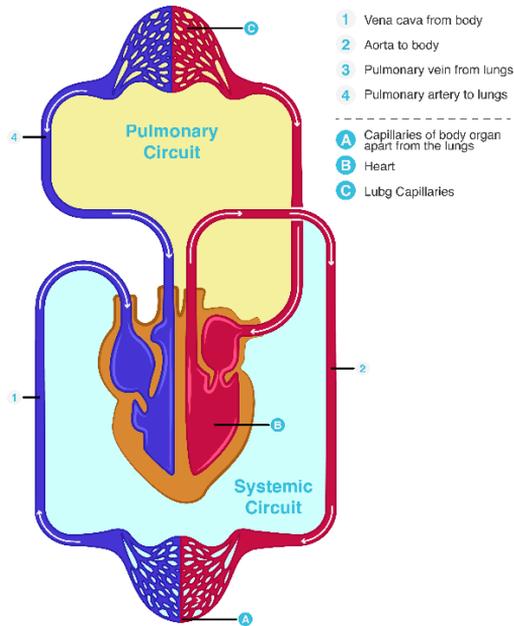
Perikardium visceral, yang merupakan lapisan permukaan jantung itu sendiri, disebut juga epikardium. Lapisan jantung mengandung cairan perikardial yang fungsinya mengurangi gesekan akibat kerja pemompaan jantung. Dinding jantung terdiri dari tiga lapisan. Lapisan luar disebut perikardium, lapisan tengah atau miokardium, lapisan otot, dan lapisan dalam disebut endokardium. Organ jantung terdiri dari empat ruang. Ada dua ruang berdinding tipis yang disebut atrium dan dua ruang berdinding tebal yang disebut ventrikel.



**Gambar 1.** Anatomi Jantung

## 5. Alur Peredaran Darah

Berdasarkan Elsevier (2017) Peredaran darah merupakan proses vital dalam tubuh manusia yang memastikan pasokan oksigen dan nutrisi ke sel-sel tubuh serta pengangkutan produk limbah dari sel-sel.



**Gambar 2.** Alur Peredaran Darah

## 6. Tekanan Darah

Berdasarkan Elsevier (2017) Tekanan darah adalah kekuatan yang diberikan oleh aliran darah terhadap dinding pembuluh darah pada saat jantung berkontraksi dan istirahat. Tekanan darah diukur dalam milimeter air raksa (mmHg).

Tekanan darah dinyatakan oleh dua angka:

- a. Tekanan sistolik: tekanan ketika jantung berkontraksi dan memompa darah ke dalam arteri,
- b. Tekanan diastolik: tekanan ketika jantung beristirahat di antara denyutan.

### Contoh pembacaan tekanan darah:

**120/80 mmHg**

Angka pertama (sistolik) menunjukkan tekanan maksimum selama detak jantung. Angka kedua (diastolik) menunjukkan tekanan minimum saat jantung istirahat di antara denyut. Umumnya tekanan darah sekitar 120/80 mmHg dianggap normal. Namun kisaran tekanan darah yang dianggap normal berbeda-beda tergantung usia seseorang, faktor genetik, dan status kesehatan.



**Gambar 3.** Tekanan darah normal

## DAFTAR PUSTAKA

- Aditya. (2020). Pengaruh Foot Massage Terhadap Penurunan Nyeri Pada Pasien Jantung. *Program Studi Profesi Ners Fakultas Kesehatan Dan Farmasi Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur*, 53(9), 1689–1699.
- Elsevier, S. (2017). Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology. In *Jurnal Sains Dan Seni Its* (Vol. 6, Issue 1).
- Griadhi, P. A. (2016). Sistem Kardiovaskular. -, 1-17.
- Khadijah, S., Astuti, T., Widaryanti, R., & Ratnaningsih, E. (2020). Buku Ajar Anatomi & Fisiologi Manusia Edisi 1. *Journal Of Chemical Information And Modeling*, 205.

## BIODATA PENULIS



**Halimatussa'diyah, S.Farm., M.Kes., Apt** lahir di Jambi, pada 16 Mei 1983 1983. Menyelesaikan pendidikan S1 di STIKES Harapan Ibu Jambi (2009-2012), Pendidikan S2 di Universitas Kader Bangsa Palembang (2012-2014) dan Pendidikan Profesi Apoteker (Universitas andalas Sumatera Barat Tahun 2015-2016). Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Jambi.

# BAB 8

## Sistem Pernapasan

\*apt. Humaira Fadhilah, M.Farm\*

### A. Pendahuluan

Sistem pernapasan terdiri dari organ pertukaran gas (paru) dan sebuah pompa ventilasi paru. Pompa ventilasi terdiri dari dinding dada, otot-otot pernapasan, yang memperbesar dan memperkecil rongga dada, pusat pernapasan di otak yang mengendalikan otot pernapasan serta syaraf yang menghubungkan pusat pernapasan dengan otot pernapasan. Pada keadaan istirahat, frekuensi pernapasan manusia normal berkisar antara 12-15 kali per menit. Satu kali bernapas sekitar 500 ml udara atau 6-8 L udara per menit dimasukkan dan dikeluarkan dari paru. Udara akan bercampur dengan gas yang terdapat dalam alveoli dan  $O_2$  masuk ke dalam darah di kapiler paru sedangkan  $CO_2$  masuk ke dalam alveoli melalui proses difusi sederhana. Sehingga 250 ml  $O_2$  per menit masuk ke dalam tubuh dan 200 ml  $CO_2$  akan dikeluarkan (Ganong, 2014).

Fungsi utama sistem pernapasan adalah untuk menjaga normalitas gas darah arteri yaitu tekanan parsial oksigen ( $PaO_2$ ) arteri dan tekanan parsial karbon dioksida ( $PaCO_2$ ) arteri. Tujuan ini dicapai dengan mencocokkan 1 ml campuran darah vena dengan 1 ml udara segar ( $V/Q = 1$ ). Normalnya ventilasi ( $V$ ) kurang dari perfusi ( $Q$ ) dan rasio  $V/Q$  adalah 0,8 (Dipiro, 2021)

Karena beribu liter udara masuk ke dalam jalan napas setiap harinya maka paru paru cenderung terpajan dengan berbagai ragam serangan yang bisa berupa polutan udara seperti debu, asap kendaraan, bakteri virus, pollen dan lain lain.

Sekresi mulut dan faring yang juga kaya flora bakteri yang ada dalam rongga mulut kerap kali terhirup oleh orang yang normal sekalipun pada saat orang itu tidur. Sistem yang kompleks pada mekanisme pelindung tractus respiratorius meliputi (Marya, 2013):

1. Faktor-faktor fisik dan anatomik khususnya klieren/pembersih mukosiliaris
2. Sel sel fagosit dan inflamasi
3. Respon imun yang akan melindungi paru-paru terhadap serangan berbagai faktor

Struktur anatomi saluran napas atas (dengan percabangan yang berkali kali) secara efektif akan mencegah masuknya partikel-partikel berukuran besar ke dalam alveoli. Partikel partikel dengan diameter  $>10 \mu$  cenderung mengendap dalam jalan napas atas (rongga hidung). Partikel partikel berukuran lebih kecil  $5-10 \mu$  cenderung mengendap dalam trakea dan bronkus. Hanya partikel dengan diameter  $<5 \mu$  yang meliputi banyak bakteri yang kemungkinan besar akan mencapai parenkim paru. Sedangkan gas iritan menimbulkan batuk, partikel-partikel yang berukuran lebih besar di dalam percabangan trakea-bronkial akan menggerakkan klieren mukosiliaris (Marya, 2013).

Asma, penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) dan rhinitis alergi merupakan penyakit pernapasan yang sering dihadapi. Masing masing kondisi ini dapat dikaitkan dengan batuk yang mengganggu, yang dapat menjadi satu satunya keluhan pasien saat datang. Batuk merupakan respons pertahanan pernapasan yang penting terhadap iritan dan merupakan alasan pasien untuk mencari perawatan medis. Batuk yang bermasalah dapat menunjukkan beberapa etiologi seperti influenza, sinusitis atau penyakit pernapasan kronis yang mendasari (Pamela, 2013).

## B. Obat-Obat Yang Mempengaruhi Sistem Pernapasan

### 1. Asma

Asma adalah gangguan inflamasi kronis saluran napas tempat banyak sel dan elemen seluler berperan : khususnya mastosit, eosinophil, limfosit T, makrofag, neutrophil dan sel epitel. Pada individu yang rentan, inflamasi menyebabkan episode berulang mengi (wheezing), sesak napas, sesak dada dan batuk terutama pada malam hari atau dini hari (Dipiro, 2021).

Pada asma ringan, gejala muncul sewaktu terpajan ke allergen atau iritan saluran napas, ketika berolah raga atau setelah infeksi virus di saluran napas atas. Bentuk asma yang parah berkaitan dengan gejala yang lebih sering dan lebih parah khususnya malam hari. Penyempitan kronik saluran napas menyebabkan gangguan pernapasan kronik yang diselingi oleh serangan kambuhan asma berupa perburukan akut gejala seperti obstruksi berat aliran napas, pembentukan sumbat mucus kental di lumen saluran napas, menebalnya mukosa bronkus serta sebaran sel radang (Katzung, 2020).

Obat-obat yang digunakan untuk mengobati Asma (Pamela, 2013) :

#### a. Agonis Adrenergik $\beta_2$

Obat ini terpilih untuk asma ringan dengan pasien yang hanya memperlihatkan gejala-gejala intermiten. Agonis  $\beta_2$  kerja langsung merupakan bronkodilator poten yang merelaksasi otot polos jalan napas. Agonis  $\beta_2$  sebagian besar memiliki kerja yang cepat (5-30 menit) dan memberikan pemulihan selama 4-6 jam. Contoh pirbuterol, terbutaline dan albuterol merupakan agonis  $\beta_2$  selektif kerja langsung. Agonis  $\beta_2$  pengendalian jangka panjang antara lain salmeterol, xinafoate dan formoterol. Obat ini sebagai terapi tambahan untuk mencapai kendali asma.

#### b. Kortikosteroid

Kortikosteroid inhalasi (*inhaled corticosteroid/ICS*) merupakan obat terpilih pertama pada pasien dengan

setiap derajat asma persisten (ringan, sedang atau berat). Asma persisten yang parah dapat memerlukan tambahan terapi glukokortikoid oral dengan pemberian singkat. Terapi ICS dapat menurunkan atau mengeleminasi keperluan glukokortikoid oral pada pasien dengan asma berat jika diresepkan dan digunakan dengan tepat.

c. Cromolyn, nedocromil

Cromolyn dan nedocromil merupakan antiradang profilaktif yang efektif. Obat ini tidak bisa menangani serangan asma akut karena obat ini bukan bronkodilator kerja langsung. Diberikan dalam bentuk inhalasi bubuk berukuran microfine atau larutan aerosol. Praterapi dengan cromolyn menghambat bronkokonstriksi yang terinduksi allergen dan latihan. Cromolyn berguna dalam mengurangi gejala rhinitis alergi.

d. *Montelukast, zafirlukast, zileuton*

*Zileuton* merupakan penghambat spesifik dan selektif untuk 5-lipooksigenase yang mencegah pembentukan LTB<sub>4</sub> dan sisteinil leukotrien. *Zafirlukast* dan *montelukast* merupakan penghambat selektif dan reversible untuk reseptor sisteinil leukotriene-1 sehingga menghambat efek sisteinil leukotriene. Ketiga obat ini untuk profilaksis asma, tetapi tidak efektif dalam situasi ketika diperlukan bronkodilatasi segera.

e. Omalizumab

Omalizumab merupakan antibodi monoklonal derivat-DNA rekombinan yang berikatan secara selektif dengan IgE manusia. Omalizumab berguna untuk terapi asma alergi sedang hingga berat pada pasien yang terkontrol buruk oleh terapi konvensional.

f. Theophylline

Theophylline merupakan bronkodilator pereda obstruksi jalan napas pada asma kronis dan mengurangi gejala-gejalanya. Theophylline dulunya merupakan pilihan utama terapi asma, namun telah banyak digantikan oleh agonis  $\beta_2$  dan kortikosteroid karena

jendela terapeutiknya yang sempit, efek samping tinggi dan berpotensi mengalami interaksi obat.

## 2. Rhinitis Alergi

Pembentukan rhinitis alergi ditentukan melalui genetika, paparan allergen dan adanya faktor resiko lainnya. Rinitis alergi melibatkan inflamasi membran mukosa nasal. Pada individu yang tersensitisasi, rhinitis alergi terjadi saat partikel allergenik yang terhirup mengalami kontak dengan membran mukosa dan memberikan respon spesifik yang dimediasi oleh immunoglobulin E (IgE). Respon antara lain bersin, gatal pada hidung, hidung meler berair, sering kali disebabkan oleh hidung tersumbat. Gatal pada tenggorokan, mata dan telinga sering kali menyertai rhinitis alergi (Dipiro, 2021).

Obat yang dapat digunakan untuk mengobati rhinitis alergi (Pamela, 2013):

### a. Agonis Adrenergik $\alpha$

Agonis adrenergik  $\alpha$  kerja singkat (dekongestan nasal) seperti *phenylephrine*, mengkonstriksikan arterioli yang berdilatasi dalam mukosa hidung dan menurunkan resistensi jalan napas. Oxymethazoline kerja lebih lama juga telah tersedia. Kombinasi agen ini dengan antihistamin sering digunakan. Agonis adrenergik  $\alpha$  tidak boleh digunakan lebih dari beberapa hari karena resiko kongesti nasal pantulan (rhinitis medikamentosa). Tidak digunakan untuk terapi jangka panjang.

### b. Antihistamin

Antihistamin merupakan agen yang paling sering digunakan dalam terapi bersin dan hidung berair akibat rhinitis alergi. Obat yang digunakan antara lain diphenhydramine, chlorpheniramine, loratadine dan fexofenadine. Efek samping berupa mulut/mata kering, kesulitan berkemih atau defekasi bersifat sementara dan bisa sembuh 7-10 hari.

c. Kortikosteroid

Kortikosteroid antara lain beclomethasone, budesonide, fluticasone, flunisolide dan triamcinolone, efektif diberikan dalam semprotan nasal.

d. Cromolyn

Cromolyn intranasal dapat bermanfaat ketika diberikan sebelum berkontak dengan suatu allergen. Untuk mengoptimalkan efek terapeutik cromolyn, pemberian dosis harus dilakukan 1-2 minggu sebelum paparan allergen. Karena durasi kerjanya yang pendek, cromolyn memerlukan dosis harian yang multipel yang dapat berdampak terhadap hilangnya kepatuhan dan efektivitas terapeutik.

**3. Penyakit Paru Obstruktif Kronis**

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) adalah penyakit paru yang umum terjadi, ditandai dengan hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel serta bersifat kronis dan progresif (Gold, 2016). Penyebab utama PPOK adalah merokok yang terlibat dalam 85% kasus terdiagnosis. Risiko lainnya meliputi kecenderungan genetik, paparan, lingkungan (termasuk debu dan bahan kimia akibat pekerjaan) dan polusi udara (Dipiro, 2021).

Penyakit paru obstruktif kronis ditandai dengan perubahan inflamasi kronis yang mengarah kepada perubahan destruktif dan perkembangan hambatan aliran udara kronis. Proses inflamasi tidak hanya melibatkan saluran napas tetapi ke pembuluh darah paru dan parenkim paru (Dipiro, 2021).

Obat obat yang digunakan untuk mengobati PPOK (Dipiro, 2021) :

a. Agonis adrenergik  $\beta_2$

Pilihan untuk agonis  $\beta_2$  kerja pendek yang selektif adalah albuterol dan levalbuterol. Agonis  $\beta_2$  menghasilkan bronkodilatasi dengan menstimulasi enzim adenil siklase untuk meningkatkan pembentukan adenosin monofosfat siklik (cAMP). cAMP bertanggung

jawab atas mediasi relaksasi otot polos bronkial yang dapat menyebabkan bronkodilatasi. Untuk pasien dengan PPOK sedang hingga berat yang mengalami gejala teratur dan konsisten dapat diberikan terapi bronkodilator inhalasi kerja panjang agonis  $\beta_2$  antara lain salmeterol, formoterol dan arformoterol. Obat ini diberikan setiap 12 jam dan memberikan bronkodilatasi yang berkelanjutan.

b. Kortikosteroid

Kortikosteroid dipertimbangkan dalam pemakaian PPOK meliputi penggunaan sistemik jangka pendek untuk eksaserbasi akut dan terapi inhalasi untuk PPOK stabil kronis pada pasien tertentu. Peran terapi Kortikosteroid inhalasi (*Inhaled Cortocosteroid*, IC) menunjukkan bahwa pasien dengan PPOK berat dan sering mengalami eksaserbasi dapat memperoleh manfaat dari IC.

c. Ipratropium

Ipratropium adalah obat antikolinergik kerja pendek utama yang digunakan untuk PPOK di Amerika Serikat. Kurangnya absorpsi sistemik ipratropium sangat mengurangi efek samping antikolinergiknya seperti penglihatan kabur, retensi urin, mual dan takikardia yang berhubungan dengan atropine.

d. Tiotropium

Tiotropium bromida merupakan obat antikolinergik kuarterner kerja panjang yang telah tersedia di Amerika sejak tahun 2004. Obat ini lebih selektif dari ipratropium dalam menghambat reseptor muskarinik yang penting.

#### 4. Batuk

Codein menurunkan sensitivitas pusat batuk dalam sistem saraf pusat terhadap stimulus perifer dan menurunkan sekresi mukosa. Efek terapeutik pada dosis lebih rendah namun masih mendatangkan efek samping seperti konstipasi, disforia, kelelahan serta potensi kecanduan. Dextromethorphane merupakan derivat sintetik

morphine yang menekan respons pusat batuk sentral. Obat ini tidak memiliki efek analgesik, profil adektif rendah, namun dapat menyebabkan disforia dosis tinggi yang dapat menjelaskan potensi penyalahgunaan (Pamela, 2013).

## DAFTAR PUSTAKA

- Champe, Pamela C. (2013). Farmakologi ulasa bergambar/ editor, Richard A. Harvey, Pamela C, Champe ; alih Bahasa, Dian Ramadhani.. (et al.) ; editoredisi Bahasa Indonesia, Adhy Tjahyanto, Carolina Salim. Ed.4. Jakarta : EGC
- Dipiro, J. et al.(2021). Farmakoterapi : pendekatan patofisiologi ; alih bahasa , Ema Pristi Yunita et al.; editor bahasa Indonesia, Imelda Lubisa (et al.) Ed. 10. Jakarta : EGC
- Ganong, William F. (2014). Buku Ajar Fisiologi Kedokteran/Editor ,William F. Ganong, Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Scott Boitano, Heddwen L.Brooks ; alih Bahasa, Brahm U. Pendit (et.al). ed. 24. Jakarta : EGC
- Global Intiative For Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategi For The Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). (2016). <http://www.goldcopd>.
- Katzung, Bertram G. (2020). Farmakologi Dasar & Klinik/Editor , Bertram G. Katzung, Susan B.Masters, Anthony J. Trevor ; alih bahasa, Brahm U. Pendit, Lydia Ingrid Mandera ; editor edisi bahasa Indonesia, Elsa Yuli Astrid, Maria Yoshephine Hibono. Ed.14. Jakarta : EGC.
- Marya, R.K. (2013). Buku Ajar Patofisiologi. Alih Bahasa : Dr. Andry Hartono, Sp.GK. Editor ; Dr. Eka Roina Megawati, M.Kes. Tangerang Selatan : Binarupa Aksara.

## BIODATA PENULIS



**Apt. Humaira Fadhilah, M.Farm** lahir di Batusangkar, pada 13 November 1984. Menyelesaikan pendidikan S1 Fakultas MIPA Jurusan Farmasi Universitas Andalas, Profesi Apoteker Universitas Andalas dan S2 Pascasarjana Jurusan Farmasi Universitas Andalas. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Program Studi D3 Farmasi STIKes Widya Dharma Husada Tangerang.

# BAB 9

## Sistem Gastrointestinal

*\*Yayah Sya'diah, S.S.T., M.Kes\**

### A. Pendahuluan

Sistem gastrointestinal adalah bagian penting dari tubuh manusia yang bertanggung jawab atas pencernaan, penyerapan nutrisi dan eliminasi sisa makanan. Sistem ini terdiri dari saluran pencernaan yang panjang dan kompleks yang mencakup organ-organ seperti mulut, esofagus, lambung usus halus, usus besar, rektum dan anus. Selain itu, beberapa organ aksesori seperti hati, pankreas dan kandung empedu juga berperan penting dalam proses pencernaan. Pemahaman yang mendalam tentang anatomi, fisiologi dan patologi sistem gastrointestinal sangat penting bagi tenaga medis untuk dapat mendiagnosa, mengelola, dan mengobati berbagai kondisi yang mempengaruhi saluran pencernaan. Selain itu, pengetahuan ini juga penting dalam mengembangkan terapi baru dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan gangguan gastrointestinal.

Proses pencernaan makanan dan penyerapan nutrisi memungkinkan tubuh untuk menggunakan molekul-molekul makanan yang kompleks untuk berbagai tujuan. Sebagian besar makanan yang kita makan secara harfiah menjadi bagian dari diri kita. Tubuh mensintesis protein dan lipid untuk pertumbuhan dan perbaikan jaringan serta memproduksi enzim untuk mengkatalisis semua reaksi yang berkontribusi pada homeostasis. Beberapa makanan kita menyediakan energi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan, perbaikan, pergerakan, sensasi, dan berpikir.

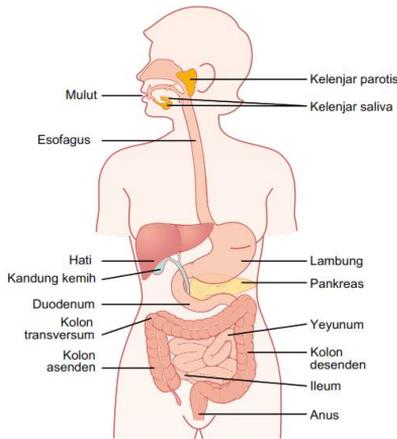
## **B. Sistem Gastrointestinal**

Sistem Gastrointestinal merupakan bagian penting dari tubuh yang bertanggung jawab untuk pencernaan dan penyerapan nutrisi. Dalam konteks farmakologi, memahami bagaimana obat-obatan mempengaruhi sistem gastrointestinal.

### **1. Anatomi dan Fisiologi Sistem Gastrointestinal**

Sistem gastrointestinal adalah rangkaian organ yang berfungsi untuk mencerna makanan, menyerap nutrisi, dan membuang sisa-sisa pencernaan. Proses pencernaan dimulai di mulut, dimana makanan dihancurkan secara mekanis oleh gigi dan dilunakkan oleh air liur yang mengandung enzim pencernaan seperti amilase. Dari mulut, makanan bergerak melalui esofagus, sebuah saluran yang menghubungkan mulut dengan lambung. Di lambung, pencernaan kimiawi terjadi secara intensif. Asam lambung dan enzim pencernaan seperti pepsin bekerja sama untuk memecah makanan menjadi partikel yang lebih kecil.

Setelah itu, makanan yang sudah sebagian tercerna masuk ke usus halus, yang merupakan situs utama untuk penyerapan nutrisi. Di sini, enzim dari pankreas dan empedu dari hati membantu dalam proses pencernaan lebih lanjut dan penyerapan nutrisi penting ke dalam aliran darah. Sisa makanan yang tidak diserap kemudian bergerak ke usus besar, di mana air dan elektrolit diserap kembali, dan feses terbentuk. Proses pencernaan diakhiri di rektum dan anus, dimana feses disimpan sementara sebelum dieliminasi dari tubuh. Seluruh rangkaian proses ini memastikan bahwa tubuh mendapatkan nutrisi yang diperlukan dan membuang sisa-sisa yang tidak dibutuhkan.



**Gambar 1.** Anatomi sistem gastrointestinal

*Sumber: John E. Hall (2011). Guyton*

Pada gambar diatas, Anatomi sistem Gastrointestinal pada manusia terdiri dari beberapa organ, berturut-turut dimulai dari rongga mulut (Saluran pertama yang dilalui makanan), Faring, esofagus (kerongkongan), lambung, usus halus, usus besar, rektum dan anus. Enzim pencernaan dalam lambung; **Pepsin**. Pencernaan protein dimulai dalam lambung dan enzim yang berperan utama dalam hal ini adalah pepsin yang dihasilkan oleh sel utama (*Chief Cell*) dalam bentuk pepsinogen. **Renin**. Enzim Renin berfungsi untuk koagulasi susu. Penting pada proses pencernaan bayi karena mencegah lewatnya susu secara cepat melalui lambung. Renin akan mengubah kasein susu menjadi parakasein secara irreversibel, selanjutnya parakasein akan dipecah oleh pepsin. Lipase. Didalam lambung terdapat lipase lambung dan lipase saliva yang terdapat melanjutkan aktivitasnya pada pH yang lebih rendah, karena adanya waktu retensi 2-4 jam. Substansi utama enzim ini adalah lemak susu yang mengandung asam lemak rantai pendek. Asam lemak rantai pendek diserap oleh lambung dan selanjutnya masuk ke dalam vena porta.

## 2. Proses Pencernaan

Saluran cerna, lambung dan usus adalah pintu gerbang masuk zat-zat gizi dari makanan, vitamin, mineral dan cairan yang memasuki tubuh. Fungsi utama sistem ini adalah mencernakan makanan dengan menggorengnya dan kemudian mengubah secara kimiawi ketiga bagian utamanya protein, lemak dan karbohidrat menjadi unit-unit yang siap direapsi tubuh. Proses pencernaan ini dibantu oleh enzim-enzim pencernaan yang terdapat pada ludah, getah lambung, dan getah pankreas. Produk-produk hasil pencernaan yang berfaedah bagi tubuh serta vitamin, mineral dan cairan melintasi selaput lendir (mukosa) usus untuk masuk ke aliran darah dan getah bening (limfe).

Sistem pencernaan atau sistem gastrointestinal pada manusia terdiri dari beberapa organ, dimulai mulut sampai anus adalah organ yang berfungsi untuk menerima makanan, mencernanya menjadi zat-zat gizi dan energi, menyerap zat-zat gizi ke dalam aliran darah serta membuang bagian makanan yang tidak dapat dicerna atau merupakan sisi proses tersebut dari tubuh.

Aktivitas dasar sistem pencernaan diantaranya; menelan/ingesti dimana makanan masuk ke rongga mulut sebagai proses aktif menelan, rongga mulut memungkinkan makanan masuk ke saluran pencernaan saluran dan terjadi pengunyahan. Digesti (pencernaan makanan), proses penguraian makanan secara kimiawi dan mekanis digunakan tubuh seperti; pencampuran makanan di mulut oleh lidah, pengadukan makanan di lambung, dan segmentasi di usus kecil. Dalam pencernaan kimia reaksi katabolik memecah protein, lipid dan molekul karbohidrat besar telah kita makan menjadi molekul yang lebih kecil untuk diserap dan digunakan oleh sel-sel tubuh. Sekresi.Enzim dan cairan pencernaan yang disekresi oleh saluran pencernaan dan fungsinya organ aksesori memfasilitasi pencernaan kimiawi. Peristaltik. Kontraksi dan relaksasi otot-otot dinding secara bergantian struktur

tubular dimana makanan bergerak di sepanjang saluran pencernaan. Penyerapan (absorpsi) merupakan transportasi produk akhir yang dicerna dari lumen saluran pencernaan ke arah dan getah bening/limfatik untuk didistribusikan ke sel-sel tubuh. Eliminasi atau defekasi merupakan pembuangan residu yang tidak dapat dicerna dari saluran pencernaan melalui rektum dan anus dalam, bentuk feses.

### 3. Kondisi dan gangguan Gastrointestinal

Kondisi dan gangguan pada Gastrointestinal dapat disebutkan diantaranya sebagai berikut:

#### a. Tukak Duodenum

Tukak duodenum merupakan bagian dari tukak peptik. Tukak peptik secara anatomis didefinisikan sebagai suatu defek pada lapisan mukosa atau submukosa yang berbatas tegas dan dapat menembus muskularis mukosa hingga lapisan serosa sehingga dapat terjadi perforasi. Tukak duodenum terjadi di bagian pertama dari duodenum dan 90% terdapat di 3 cm dari pilorus. Patogenesis terjadinya tukak peptikum adalah ketidakseimbangan antara faktor agresif yang merusak mukosa dengan faktor defensif yang memelihara keutuhan mukosa lambung duodenum. Gejala klinis tukak duodenum antara lain nyeri abdomen di epigastrium, panas seperti terbakar, tidak dijalankan, terjadi 2-3 jam sesudah makan atau malam hari, dan nyeri hilang bila makan atau diberikan antasida.

#### b. Diare

Diare didefinisikan sebagai peningkatan frekuensi defekasi disertai bentuk tinja yang cair. Diare *Pseudo Diare* adalah meningkatnya frekuensi defekasi namun volume tinja yang keluar sedikit. Sedangkan inkontinensia fekal adalah keluarnya kotoran dari rektum secara involunter akibat gangguan neuromuskuler atau anorektal struktural. Peningkatan motilitas traktus gastrointestinal berperan dalam terjadinya diare, selain perubahan motilitas, juga disertai

perubahan cairan intestinal dan elektrolit. Diare menyebabkan terjadinya penurunan absorpsi cairan di usus halus maupun kolon. Jika terjadi gangguan mekanisme transpor epitel atau terdapat zat terlarut yang tidak dapat diabsorpsi dalam lumen usus halus maka kapasitas absorpsi usus halus menurun 50%.

Beberapa zat terlarut seperti sodium, kalium, klorida dan bikarbonat tidak mampu diabsorpsi dan bahkan disekresi aktif. Kedua hal tersebut menunjukkan banyaknya cairan yang masuk dan keluar colon. Penyebab diare sekretorik dapat eksogen maupun endogen. Endogen misalnya asam empedu dan asam lemak rantai panjang sedang eksogen adalah asam lemak rantai panjang eksogen. Beberapa diare ditandai dengan kerusakan dan kematian enterosit dengan minimal inflamasi berat. Perlekatan dan invasi mikroorganisme penyebab diare infeksi merupakan penyebab terjadinya diare.

c. Batu Empedu (Kolelitiasis)

Gejala batu empedu berhubungan dengan inflamasi dan obstruksi setelah migrasinya dalam duktus sistikus. Gejala spesifik adalah kolik bilier. Kolik bilier disebabkan mengkonsumsi makanan berlemak, makanan dalam jumlah banyak setelah puasa lama, atau konsumsi makanan normal dan sering terjadi pada malam hari (nokturnal), gejala lain; mual muntah bersamaan dengan nyeri biliar, demam atau menggigil disertai nyeri biliar biasanya merupakan komplikasi pada kolesistitis, pankreatitis, atau kolangitis, rasa penuh di epigastrium, dispepsia, eruktasi atau flatulensi biasanya setelah mengkonsumsi makanan berlemak. Manifestasi klinis batu empedu adalah kolik bilier, kolesistitis akut, koledokolitiasis, kolangitis.

d. Penyakit Saluran Lambung-Usus

Penyakit saluran cerna penyakit saluran cerna yang paling sering terjadi adalah radang kerongkongan (*Reflux oesophagitis*), radang mukosa di lambung

(gastritis), tukak lambung-usus (*Ulcus pepticum*), dan kanker lambung-usus.

e. Pankreatitis akut dan kronik

Pankreatitis akut merupakan peradangan akut pankreas akibat proses autodigestive oleh karena aktivasi prematur dari zimogen menjadi enzim proteolitik dalam pankreas. Terjadinya pankreatitis kronik karena defisiensi lithostatic: protein lithostatic disekresi oleh pankreas berguna untuk mempertahankan kalsium dalam cairan pankreas sehingga tetap cair.

Defisiensi lithostatic ini dibuktikan sebagai penyebab pembentukan presipitasi protein. Penyebab nyeri pada pankreatitis kronik tidak jelas. Meningkatkan tekanan pada sistem saluran pankreas, tegangan kapsul an inflamasi perineural berperan pada nyeri tersebut. Penyebab yang paling umum pankreatitis adalah minum alkohol berlebihan dan penyebab lainnya adalah sumbatan papila vateri oleh batu empedu.

f. Radang Kerongkongan (*Reflux Oesophagitis*)

Gejala penyakit ini berupa perasaan terbakar (*pyrosis*) dan perih di belakang tulang dada, yang disebabkan karena luka-luka mukosa yang bersentuhan dengan makanan atau minuman yang merangsang (alkohol, sari buah, minuman bersoda), timbul pula perasaan asam atau pahit di mulut akibat mengalirnya kembali isi lambung (*reflux*).

Pengobatan terdiri dari zat-zat yang menetralkan asam lambung (antasida), obat-obat penghambat produksi asam (H<sub>2</sub>-Blockers dan penghambat pompa-proton), atau obat-obat yang menstimulasi peristaltik lambung (prokinetika, propulsive). Antasida bekerja cepat, tetapi efeknya hanya bertahan singkat.

g. Radang Lambung (Gastritis)

Penyakit ini disebabkan oleh kuman-kuman atau karena pengaruh makanan-minuman yang

mengakibatkan terjadinya radang difus di mukosa lambung, dengan erosi-erosi yang mungkin berdarah.

Gejala penyakit ini umumnya tidak ada atau kurang nyata, kadang-kadang dapat berupa gangguan pada pencernaan (indigesti), nyeri lambung, dan muntah-muntah akibat erosi kecil di selaput lendir, ada kalanya terjadi perdarahan.

h. Tukak Lambung-usus (*Ulcus Pepticum*)

Tukak lambung dan usus sering menghinggapi orang-orang berusia antara 20 dan 50 tahun, dan empat kali lebih banyak pada pria daripada wanita. Rata-rata 90 % dari semua tukak lambung diakibatkan oleh infeksi kuman *H. Pyori*, dibandingkan dengan 100 % dari tukak usus. Gejala klasik ialah rasa perih di epigastrium yang timbul 2-3 jam setelah makan dan hilang bila makan makanan yang tidak merangsang. Rasa sakit tengah malam (*Night Pain*), rasa kembung, mual dan mules.

i. Konstipasi

Konstipasi berarti pelannya pergerakan tinja melalui usus besar dan sering disebabkan oleh sejumlah besar tinja yang kering dan keras yang menumpuk pada kolon desenden karena absorpsi cairan yang berlebihan.

4. Peran Obat - obatan Dalam Sistem Gastrointestinal

Memahami farmakologi sistem gastrointestinal membantu dalam memilih dan mengelola terapi obat yang tepat untuk berbagai kondisi pencernaan, serta meminimalkan risiko dan mengoptimalkan hasil bagi pasien. Obat-obatan memainkan peran penting dalam pengelolaan berbagai kondisi yang mempengaruhi sistem gastrointestinal. Melalui mekanisme kerja yang spesifik, obat-obatan ini membantu menjaga keseimbangan fungsi gastrointestinal dan meningkatkan kualitas hidup pasien:

a. **Antasida.** Antasida digunakan untuk menetralkan asam lambung. Mereka sering digunakan untuk meredakan gejala seperti mulas dan dispepsia. Misalnya;

Aluminium hidroksida, Magnesium hidroksida, Kalsium karbonat

- b. **Antagonis Reseptor H<sub>2</sub>**. Obat-obatan ini mengurangi produksi asam lambung dengan menghalangi reseptor H<sub>2</sub> pada sel parietal lambung. Contohnya termasuk Ranitidin, Famotidin, Simetidin
- c. **Inhibitor Pompa Proton (PPI)**. PPI adalah obat yang sangat efektif untuk mengurangi produksi asam lambung dengan menghambat enzim H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase di sel parietal lambung. Contohnya termasuk. Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol.
- d. **Prokinetik**. Obat-obatan prokinetik meningkatkan motilitas gastrointestinal, membantu mempercepat pengosongan lambung dan pergerakan isi usus. Contohnya termasuk; Metoklopramid, domperidon.
- e. **Laksatif dan pencahar**. Digunakan untuk mengatasi sembelit dengan berbagai mekanisme, termasuk penyerapan air ke dalam usus atau merangsang motilitas usus. Contohnya termasuk; Bisakodil, Laktulosa, Psyllium
- f. **Antidiare**. Obat-obatan ini digunakan untuk mengobati diare dengan mengurangi motilitas usus atau dengan menyerap racun dan cairan di usus. Contohnya termasuk; Loperamid, Subsalsilat bismut
- g. **Obat Antiemetik**. Antibiotik digunakan untuk mencegah dan mengobati mual dan muntah. Contohnya termasuk; Ondansetron (antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>), Prometazin (antihistamin), Dexamethasone (kortikosteroid)
- h. **Obat Antispasmodik**. Obat ini digunakan untuk meredakan spasme otot polos pada saluran pencernaan, sering digunakan untuk mengatasi sindrom iritasi usus besar (IBS). Contohnya termasuk; Hyoscine butylbromide, Dicyclomine
- i. **Obat Antispasmodik**. Obat ini digunakan untuk meredakan spasme otot polos pada saluran pencernaan,

sering digunakan untuk mengatasi sindrom iritasi usus besar (IBS). Contohnya termasuk; Hyoscine butylbromide, Dicyclomine

- j. **Obat Antiinflamasi.** Obat ini untuk penyakit Radang Usus Obat-obatan ini digunakan untuk mengobati penyakit radang usus seperti penyakit *Crohn* dan *kolitis ulserativa*. Contoh: Mesalazine, Sulfasalazine, Kortikosteroid
- k. **Obat Untuk Penyakit Hati dan Kandung Empedu.** Obat ini termasuk untuk mengobati sirosis, hepatitis, dan penyakit kandung empedu. Contohnya termasuk: Ursodeoxycholic acid (untuk batu empedu), Interferon (untuk hepatitis)
- l. **Obat lain.** *Probiotik Saccharomyces boulardii* umum berfungsi sebagai manajemen atau pencegahan diare akut. *Lactobacillus* meningkatkan sistem imun, menghasilkan substansi antimikroba dan berkompetisi dengan bakteri terhadap binding site pada mukosa usus. *Zinc* sebagai suplemen zinc harian pada anak-anak dengan diare akut dapat mengurangi pengeluaran feses, frekuensi fese berair, dan durasi serta keparahan diare. *Produk enzim Laktase* sangat membantu bagi pasien yang mengalami diare sekunder akibat lactose intolerance.

## DAFTAR PUSTAKA

- Douglas E. Donald K et.al. 2016. *Workbook and casebook for Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics McGraw-Hill Companies.*
- Handayani, 2021. *Anatomi dan Fisiologi Tubuh Manusia.* Bandung: Media Sains Indonesia.
- Hutagaol dkk. 2020. *Buku Ajar Anatomi Fisiologi.* Yogyakarta:Zahir Publishing.
- John E. Hall (2011). *Guyton and Hall textbook of medical Physiology.* Philadelphia: Saunder Elsevier.
- Kemenkes. RI. 2017. *Bahan Ajar Rekam Medis dan Informasi Kesehatan (RMIK).* Jakarta.
- Kim E barnte, et all. 2016. *Ganong's Review of Medical Physiology.* New York: Mc Graw Hill Education
- Richa dkk. 2021. *Buku Ajar Farmakologi Keperawatan.* Purbalingga CV Eureka Media Aksara.
- Tjiptaningrum. 2019. *Aspek Klinis dan Laboratorium Pada Gangguan Gastrointestinal dan Hepatobilier Blok Gastrointestinal.* Bandar Lampung: CV. Anugrah Utama Raharja.
- Valerie C. Scanlon. 2012. *Essential Of Anatomy and Physiology.* Philadelphia. F.A. Davis Company.

## BIODATA PENULIS



**Yayah Sya'diah, S.S.T., M.Kes.** lahir di Brebes pada 03 Maret 1987 penulis menyelesaikan pendidikan Diploma III Kebidanan di Bina Husada Tangerang, Diploma IV STIKes Bina Permata Medika, Magister Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia Timur Makassar. Saat ini penulis sedang menempuh pendidikan S2 Kebijakan Publik di *School Of Government and Public Policy*.

Penulis memiliki pengalaman mengajar di Akademi Kebidanan Bina Husada Tangerang, STIKes Permata Medika dan saat ini merupakan Dosen Perekam Medis & Informasi Kesehatan (APIKES) Bhumi Husada Jakarta.

Penulis memiliki pengalaman praktik kebidanan di Klinik Sehati Tangerang, Klinik Sentosa Tangerang dan Klinik Pratama Desa Putra Jakarta Selatan.

# BAB 10

## Sistem Endokrin

\*V.A Irmayanti Harahap, SKM., M.Biomed\*

### A. Pendahuluan

Endokrinologi adalah departemen biologi dan pengobatan yang mengelola mesin endokrin, penyakitnya dan sekresi tepatnya yang disebut sebagai hormon. Endokrinologi terdiri dari dua kata yaitu endokrin dan logos. Logos berarti ilmu, sedangkan Endokrin berasal dari kata “endol” yang berarti “dalam” atau “ke dalam” dan “krinein” yang berarti “sekresi”. Dengan demikian endokrin memiliki arti sebagai kelenjar yang memillii kegiatan sekresi atau sebuah substansi yang berguna secara interna (ke dalam) tubuh. Mendasarkan asal bahasa, maka endokrinologi memiliki arti sebagai ilmu yang mempelajari ruang lingkup kelenjar endokrin dalam tubuh, produk dan pengaruhnya dalam hubungannya dengan integrasi dan koordinasi fungsi alat tubuh.

Endokrinologi adalah bagian ilmu pengetahuan kedokteran yang mempelajari hormon dan komunikasi antar sel di dalam tubuh. Komunikasi efektif antar sel di dalam tubuh sangat penting untuk memfasilitasi kerja organ-organ tubuh secara baik. Organ endokrin antara lain hipofisis cerebri, glandula tiroid, glandula paratiroid, timus, pancreas, glandula suprarenalis, testis dan ovarium. Anatomi endokrin untuk memahami letak masingmasing organ dimana organ tersebut memiliki fungsi penting terhadap tubuh. Suatu kondisi yang tidak ideal pada organ-organ endokrin maka akan timbul penyakit (Yuniarti, 2023).

Sistem endokrin merupakan sistem kontrol kelenjar tanpa saluran yang menghasilkan hormon yang tersirkulasi di tubuh

melalui aliran darah untuk mempengaruhi organ-organ lain. Hormon bertindak sebagai "pembawa pesan" dan dibawa oleh aliran darah ke berbagai sel dalam tubuh, yang selanjutnya akan menerjemahkan "pesan" tersebut menjadi suatu tindakan. Sistem endokrin tersusun dari berbagai organ antara lain hipofisis cerebri, glandula tiroid, glandula paratiroid, timus, pankreas, glandula suprarenalis, testis dan ovarium. Salah satu organ yang sering mengalami masalah adalah pankreas (Setiawan, 2021).

Kelenjar endokrin manusia menghasilkan sejenis bahan kimia yang dinamakan hormon. Kelenjar endokrin tidak memiliki saluran, sehingga hormon yang dihasilkan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah. Hormon merupakan zat kimia dalam bentuk senyawa organik yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin. Darah akan mengangkut hormon ke organ sasaran, disebut juga kelenjar buntu karena hormon yang dihasilkan tidak dialirkan melalui suatu saluran tetapi langsung masuk kedalam pembuluh darah. Hormon dari kelenjar endokrin mengikuti peredaran darah ke seluruh tubuh hingga mencapai organ-organ tertentu.

Sebagian besar hormon kelenjar endokrin dikontrol oleh kelenjar hipofisis dan mekanisme feedback. Tingkat hormon dalam darah diatur oleh mekanisme homeostasis disebut negative feedback. Jika kadar hormon dalam darah di bawah normal, negatif feedback merespon kelenjar endokrin tertentu untuk menghasilkan lebih banyak hormon yang ketika naik ke tingkat yang normal menyebabkan penurunan produksi. Mekanisme positive feedback juga terjadi dalam sistem endokrin. Dalam positive feedback, kenaikan tingkat satu hormon akan memicu pelepasan hormon lain. Hal ini terjadi selama siklus menstruasi wanita (Nugroho, 2021).

## **B. Konsep Sistem Endokrin**

### **1. Pengertian**

Sistem endokrin merupakan sistem yang unik karena terdiri dari kelompok berbagai kelenjar atau jaringan yang

tersebar di seluruh tubuh. Kelenjar tubuh memiliki fungsi baik eksokrin atau endokrin. Kelenjar eksokrin, termasuk kelenjar keringat dan kelenjar lakrimal, bertanggung jawab untuk mengeluarkan zat langsung ke saluran yang mengarah ke daerah sasaran. Endokrin Istilah (*endo*=dalam, *Crin*=mensekresikan) ini menunjukkan bahwa sekresi dibentuk oleh kelenjar secara langsung masuk ke darah atau limfa sirkulasi dan perjalanan ke jaringan target, dan bukan diangkut melalui tuba atau duktus. Sekresi ini, disebut hormon, yang merupakan bahan kimia yang memicu atau mengontrol aktivitas organ, sistem, atau kelenjar lain di bagian tubuh lain (*White, et al.* 2013).

Sistem endokrin adalah sistem kelenjar yang bekerja pada tubuh manusia yang hasil sekresinya langsung ke dalam darah tanpa melewati duktus atau saluran dan dari sekresi tersebut adalah hormon. Hormon adalah zat kimia yang dibawa dalam aliran darah ke jaringan dan organ kemudian merangsang hormon untuk melakukan tindakan tertentu. Sistem endokrin sangat berpengaruh pada banyak proses kehidupan yang melibatkan reproduksi, pertumbuhan, kekebalan tubuh, dan menjaga keseimbangan fungsi internal tubuh.

Sistem endokrin, dalam kaitannya dengan sistem saraf, mengontrol dan memadukan fungsi tubuh. Kedua sistem ini bersama-sama bekerja untuk mempertahankan homeostasis tubuh. Fungsinya saling berhubungan, namun dapat dibedakan dengan karakteristik tertentu. Sistem endokrin terdiri dari hipofisis, hipotalamus, tiroid, paratiroid, pankreas, adrenal, timus, ovarium, dan testis. Sistem endokrin tidak semudah seperti sistem tubuh yang lain. Ketika membahas ketidakseimbangan sistem endokrin, seringkali adanya variasi yaitu meningkat atau menurun (misalnya, hipertiroidisme dengan hipotiroidisme (Yuniarti, 2023).

Saraf dan sistem endokrin bertindak secara bersama-sama dalam mengkoordinasikan fungsi semua sistem tubuh. Adapun sistem saraf bekerja melalui impuls saraf (potensial aksi) yang dilakukan di sepanjang akson neuron. Pada sinaps, impuls saraf memicu pelepasan mediator (utusan) molekul yang disebut neurotransmitter. Sistem endokrin juga

mengontrol aktivitas tubuh dengan melepaskan mediator, yang disebut hormon, tetapi alat kontrol dari dua sistem yang sangat berbeda. Tanggapan dari sistem endokrin sering lebih lambat daripada respon sistem saraf; meskipun beberapa hormon bertindak dalam hitungan detik, sebagian besar berlangsung beberapa menit atau lebih untuk menghasilkan sebuah respon. Efek dari sistem aktivasi saraf umumnya lebih singkat dibandingkan dengan sistem endokrin. Sistem saraf bekerja pada otot-otot dan kelenjar tertentu. Pengaruh sistem endokrin jauh lebih luas; membantu mengatur hampir semua jenis sel tubuh. Kami juga akan memiliki beberapa kesempatan untuk melihat bagaimana sistem saraf dan endokrin berfungsi bersama-sama sebagai interlocking "supersystem." Misalnya, bagian-bagian tertentu dari sistem saraf merangsang atau menghambat pelepasan hormon oleh sistem endokrin (*Tortora & Derrickson, 2014*).

## 2. Mekanisme Sistem Endokrin

Sistem endokrin terdiri dari kelenjar-kelenjar endokrin; Kelenjar endokrin merupakan sekelompok susunan sel yang mempunyai susunan mikroskopis yang sangat sederhana. Dimana kelompok ini terdiri atas deretan sel-sel, lempengan atau gumpalan sel dan disokong oleh jaringan ikat halus yang banyak mengandung pembuluh kapiler. Kelenjar endokrin mensekresi substansi kimia yang langsung dikeluarkan ke dalam pembuluh darah. Sekresinya disebut : hormon. Hormon yaitu penghantar (*transmitter*) kimiawi yang dilepas dari sel-sel khusus ke dalam aliran darah. Selanjutnya hormon tersebut dibawa ke sel-sel target (*responsive cells*) tempat terjadinya efek hormon.

Sistem endokrin berfungsi berdasarkan konsep mekanisme umpan balik. Untuk mempertahankan fungsi regulasi yang benar, kelenjar endokrin menerima informasi umpan balik yang konstan tentang kondisi sistem yang diatur, sehingga sekresi hormon dapat disesuaikan. Kadar hormon harus dipertahankan pada batas yang tepat karena jumlah hormon yang tepat sangat perlu untuk mempertahankan kesehatan sel atau organ. Faktor yang terkait dalam pengendalian hormon adalah kontrol umpan balik (*feedback control*). Kelenjar A di stimulasi untuk memproduksi hormon

X. Hormon X menstimulasi organ B untuk mengubah (meningkatkan atau mengurangi) zat Y. Perubahan pada zat Y mencegah produksi hormon X.

Mekanisme umpan balik pada kelenjar endokrin dapat terjadi melalui berbagai cara, yaitu:

- a. Umpan balik negatif langsung, terjadi ketika peningkatan kadar suatu hormon di dalam sirkulasi, akan menyebabkan penurunan aktivitas sekresi dari sel-sel kelenjar endokrin yang memproduksi hormon tersebut.
- b. Umpan balik tidak langsung, terjadi ketika hormon yang di sekresi kelenjar target menghambat sekresi *releasing hormone* dari hipotalamus.
- c. Pada umpan balik loop pendek, pengaruh terhadap sekresi hormon beraksi secara langsung (Shahab, 2017).

### 3. Struktur Sistem Endokrin

Dibandingkan dengan organ-organ tubuh lainnya, organ-organ sistem endokrin terdiri dari :

#### a. Hipotalamus

Hipotalamus merupakan master dari hipofisis pada tubuh manusia. Selain berfungsi sebagai pengatur penting dalam sistem saraf, Mensekresikan berbagai jenis hormon yang kerjanya mempengaruhi hipofisis. Sel-sel pembebas hormon di hipotalamus adalah dua kelompok sel-sel neurosekresi Beberapa jenis hormon yang disekresikan oleh hipofisis, dihasilkan oleh sel-sel hipotalamus, yaitu ADH, TSH, dan oksitosin

#### b. Kelenjar Hipofise

Hipofise terletak di sella tursica, lekukan os sphenoidalis basis cranii. Bentuk oval dengan diameter kira-kira 1 cm dan dibagi dalam dua lobus yaitu lobus anterior (adenohipofise) dan lobus posterior (neurohipofise). Hipofise dihubungkan dengan hipotalamus oleh hipofise stalk. Hipofise menghasilkan hormon tropic dan nontropik. Hormon tropic akan mengontrol sintesa dan sekresi hormon kelenjar sasaran. Hormon nontropik akan bekerja langsung pada organ sasaran. Kemampuan hipofise mempengaruhi aktivitas kelenjar endokrin lain menjadikan hipofise dijuluki master of gland.

Hipofisis terdiri atas 3 bagian antara lain;

- 1) Bagian depan (Hipofisis Anterior atau Andenohipofisis ) Berfungsi untuk menghasilkan hormon yang dapat mempengaruhi pengeluaran hormon-hormon lain; somatotropin, titrotropin, ACTH, FSH, LH, dan prolaktin.
- 2) Hipofisis bagian tengah (Hipofisis Lobus Intermediet) Berfungsi untuk mensekresikan hormon melanocyt stimulating hormone (MSH) atau melanotrin. mensekresikan MSH.
- 3) Hipofisis bagian belakang (Hipofisis Lobus Posterior atau Neurohipofisis) Banyak mengandung serabut-serabut saraf yang menghubungkan lobus posterior dengan hipotalamus. Memproduksi hormon ADH dan oksitosin.

Sistem endokrin hipofisis terdiri dari hipotalamus, paratiroid, pankreas, tiroid, adrenal, timus, ovarium dan testis. Sistem endokrin tidak semudah seperti sistem tubuh yang lain. Ketika membahas ketidakseimbangan sistem endokrin, seringkali adanya variasi yaitu meningkat atau menurun (misalnya, hipertiroidisme dengan hipotiroidisme) (*Daniels&Nicoll, 2012*).

#### c. Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid terletak pada leher bagian depan (dasar tenggorok), tepatnya di bawah kartilago krikoid, di samping kiri dan kanan trachea. Pada orang dewasa beratnya mencapai 18 gram. Kelenjar ini terdiri atas dua lobus yaitu lobus kiri dan kanan yang dipisahkan oleh isthmus. Kelenjar tiroid mempunyai panjang 5 cm dengan lebar 3 cm dan berat 30 gram. Kelenjar tiroid menghasilkan tiga jenis hormon, yaitu tiroksin (T4), triiodotironin (T3) yang keduanya disebut dengan satu nama yaitu hormon tiroid, dan kalsitonin. Kelenjar tiroid terdiri dari dua lobus lateral yang dihubungkan oleh isthmus. Kelenjar tiroid menghasilkan kelenjar tiroksin yang tersusun atas asam amino dan iodium.

Bahan dasar pembentukan hormon tiroid adalah iodium yang diperoleh dari makanan dan minuman.

Iodium yang dikonsumsi diubah menjadi ion iodium (Iodida) yang secara aktif masuk ke dalam sel kelenjar dan dibutuhkan ATP sebagai sumber energy. Adapun fungsi hormon tiroid adalah :

- 1) Mengatur laju metabolisme tubuh, karena peningkatan konsumsi oksigen dan produksi panas
- 2) Berperan dalam pertumbuhan saraf dan tulang pada fetus
- 3) Mempertahankan sekresi GH dan gonadotropin
- 4) Menambah kekuatan kontraksi otot jantung dan menambah irama jantung (efek kronotropik dan inotropik)
- 5) Merangsang pembentukan sel darah merah
- 6) Mempengaruhi kekuatan dan ritme pernapasan sebagai kompensasi tubuh terhadap kebutuhan oksigen akibat metabolisme
- 7) Bereaksi sebagai antagonis insulin

d. Kelenjar Paratiroid

Kelenjar paratiroid berjumlah empat dan letaknya menempel pada bagian anterior dan posterior kedua lobus kelenjar tiroid. Parathormon (PTH) merupakan hormon protein dari kelenjar paratiroid yang mengatur metabolisme kalsium dan fosfor. Peningkatan PTH mengakibatkan peningkatan absorpsi kalsium di ginjal, intestinum, dan tulang sehingga terjadi kenaikan kadar kalsium dalam darah. Beberapa kerja hormon ini meningkat dengan adanya vitamin D. PTH juga cenderung menurunkan kadar fosfor darah. Sedangkan apabila terjadi kekurangan PTH mengakibatkan kejang-kejang.

Kelenjar paratiroid terletak di bagian permukaan posterior dari kelenjar tiroid. Paratiroid mengeluarkan hormon paratiroid (PTH) atau parathormon, yang berfungsi sebagai pengatur homeostasis ion kalsium darah. PTH adalah hormon hiperkalsemik (yaitu, berfungsi meningkatkan kadar kalsium dalam darah), sedangkan kalsitonin adalah hormon hipokalsemik; PTH juga

merangsang ginjal dan usus untuk menyerap lebih banyak kalsium.

e. Kelenjar Adrenal

Manusia memiliki dua buah kelenjar adrenal yang masing-masing melekat pada bagian atas ginjal sehingga sering disebut sebagai kelenjar anak ginjal. Kelenjar adrenal terdiri dari dua lapis, yaitu bagian korteks dan medulla. Korteks adrenal mensintesa tiga kelas hormone steroid, yaitu mineralokortikoid, glukokortikoid, dan androgen. Mineralokortikoid (*Aldosteron*) dibentuk di zona glomerulosa korteks adrenal. Hormon ini mengatur keseimbangan elektrolit dengan meningkatkan retensi natrium dan ekskresi kalium. Aktivitas ini selanjutnya membantu dalam mempertahankan tekanan darah normal dan curah jantung. Defisiensi *Aldosteron* mengarah pada hipotensi, hiperkalemi, penurunan curah jantung, dan syok. Kelebihan aldosterone mengakibatkan hipertensi dan hipokalemi.

Glukokortikoid dibentuk dalam zona fasikulata. Kortisol merupakan glukokortikoid utama pada manusia. Kortisol mempunyai efek berupa metabolisme glukosa (*gluconeogenesis*) yang meningkatkan kadar glukosa darah, metabolisme protein, keseimbangan cairan dan elektrolit, inflamasi dan imunitas; dan terhadap stressor. Korteks adrenal mensekresi sejumlah kecil steroid seks dari zona retikularis. Umumnya adrenal mensekresi sedikit androgen dan estrogen dibandingkan dengan sejumlah besar hormon seks yang disekresi oleh gonad. Kelebihan pelepasan androgen menyebabkan *virilisme*. Sedangkan kelebihan pelepasan estrogen menimbulkan ginekomastia dan retensi natrium dan air.

f. Kelenjar Pankreas

Pankreas terletak di retroperitoneal rongga abdomen atas, dan terbentang horizontal dari cincin duodenal ke lien. Panjang sekitar 10-20 cm dengan lebar 2,5-5 cm. Pankreas berfungsi sebagai kelenjar eksokrin (sekresi enzim-enzim digestif) dan endokrin. Pankreas sebagai organ endokrin didukung oleh pulau-pulau Langerhans. Pulau Langerhans tersusun atas kumpulan

sel yang terdiri dari sel alfa, beta dan delta. Sel alfa menghasilkan glukagon. Sel beta menghasilkan insulin. Sel delta menghasilkan somatostatin. Glucagon memiliki efek yang berlawanan dengan insulin. Efek glucagon adalah menaikkan kadar glukosa darah melalui konversi glikogen menjadi glukosa dalam hati. Glucagon disekresikan oleh pankreas sebagai respon terhadap penurunan kadar glukosa darah.

Dalam meningkatkan kadar glukosa darah, glucagon merangsang glikogenolisis (pemecahan glikogen menjadi glukosa) dan meningkatkan transportasi asam amino dari otot serta meningkatkan gluconeogenesis (pembentukan glukosa dari yang bukan karbohidrat). Dalam metabolisme lemak, glucagon meningkatkan lipolysis (pemecahan lemak). Insulin memiliki kerja utama untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel jaringan hati, otot, dan jaringan lain tempat glukosa disimpan sebagai glikogen atau dibakar untuk menghasilkan energy. Insulin juga meningkatkan penyimpanan lemak dalam jaringan adipose dan sintesis protein dalam jaringan tubuh. Kecepatan sekresi insulin dari pankreas dalam keadaan normal diatur oleh kadar glukosa darah.

Fungsi kelenjar pankreas terdapat pada pulau-pulau Langerhans yang tersebar di seluruh organ. Pada Pulau-pulau Langerhans ini dapat dijumpai tiga macam sel yaitu :

- 1) Sel alfa, sel ini menghasilkan Glukagon juga dihasilkan oleh sel-sel alfa ekstrapankreas (di luar pankreas), seperti pada lambung dan saluran pencernaan.
- 2) Sel beta, menghasilkan hormon insulin yang berperan untuk mengubah glukosa darah menjadi glikogen dalam hati.
- 3) Sel delta, menghasilkan hormon somatotropin atau Growth Hormone Releasing Inhibiting Factor (GH-RIF) seperti dihasilkan oleh hipotalamus. Fungsinya untuk menghambat produksi hormon insulin maupun glukagon.

g. Kelenjar Gonad (Kelamin)

Kelenjar gonad terbentuk pada minggu-minggu pertama gestasi (kehamilan). Keaktifan kelenjar gonad terjadi pada saat sebelum pubertas yaitu dengan meningkatnya sekresi gonadotropin (FSH dan LH) akibat penurunan inhibisi steroid. Pada wanita kelenjar gonad disebut ovarium dan pada pria disebut testis (Ivanali, 2019).

1) Ovarium

Ovarium sama berfungsi sebagai organ endokrin dan organ reproduksi. Sebagai organ endokrin, ovarium menghasilkan hormon estrogen dan progesterone. Sebagai organ reproduksi, ovarium menghasilkan sel telur (ovum) pada masa ovulasi. Estrogen dan progesterone akan mempengaruhi perkembangan seks sekunder pada wanita dan menyiapkan endometrium untuk menerima hasil konsepsi serta mempertahankan proses laktasi.

Ovarium merupakan organ berbentuk buah amandel, bergaris tengah 5 cm, dengan lebar 1,-3,0 cm dan tebal antara 0,6-1,5 cm. Terdiri atas bagian medula yang merupakan jaringan ikat vaskuler, serta bagian korteks yang banyak mengandung folikel-folikel telur. Folikel-folikel ini tertanam dalam stroma korteks. Ada tiga macam folikel telur yaitu (1) folikel primordial (primer); (2) folikel pertumbuhan (sekunder); dan (3) folikel Graaf.

Folikel Graaf akan berovulasi dan sel-sel folikel yang tersisa akan menjadi korpus luteum. Estrogen merupakan hormon yang dihasilkan sel-sel folikel pada masa pertumbuhan, sedangkan korpus luteum menghasilkan hormon progesteron. Baik estrogen maupun progesteron keduanya mempunyai peranan yang menyiapkan mukosa uterus bekerja menghambat sekresi FSH, agar tidak merangsang pertumbuhan folikel primordial menjadi masak.

Pengaruh hormon estrogen lainnya adalah merangsang perkembangan ciri-ciri kelamin sekunder wanita, seperti penimbunan lemak pada tempat

tertentu; membesarnya kelenjar mammae, serta tumbuhnya rambut pada tempat tertentu. Kelebihan produksi hormon estrogen pada masa pertumbuhan akan menyebabkan gejala yang disebut “precocious puberty” yaitu kondisi dimana terjadi proses pendewasaan dini. Sedangkan bila kadar estrogen kurang kadarnya sampai dewasa akan terjadi apa yang disebut “eunuchoidism” yaitu bentuk tubuh kehilangan ciri-ciri kelamin sekunder, dan terjadi atrofi pada organ-organ asesori.

Progesteron, selain dihasilkan oleh korpus luteum dihasilkan juga oleh plasenta. Progesteron mempengaruhi perkembangan yang luas dari endometrium, menyaipkan uterus untuk menerima embrio dan memberi makannya. Hormon ini juga menghambat produksi Luteinizing Hormone dari hipofisa. Progesteron juga menghambat kerja estrogen pada berbagai jaringan seperti mukosa, serviks, epitel vagina dari tuba uterus, selain juga merangsang kelenjar *mammae*.

## 2) Testis

Testis manusia berjumlah dua buah dan berada dalam scrotum. Testis memiliki fungsi sebagai organ endokrin, yaitu mengeluarkan hormone testosterone dan estradiol di bawah pengaruh Luteinizing Hormon (LH); dan sebagai organ reproduksi. Testosterone diperlukan untuk mempertahankan spermatogenesis. Pada masa pubertas, testosterone akan merangsang perkembangan tanda seks sekunder (seperti pertumbuhan dan perkembangan alat genital, pembesaran laring dan penebalan pita suara dan distribusi rambut tubuh), dan merangsang pertumbuhan serta penutupan epifise tulang.

Testis merupakan kelenjar tubuler majemuk yang mempunyai dua fungsi, yaitu reproduksi dan hormonal. Di antara tubulus-tubulus seminiferous yang mempunyai fungsi reproduksi terdapat sel-sel intersisial yang disebut sel Leydig. Sel-sel Leydig inilah yang menghasilkan hormon testosterone. Hormon

testosteron bertanggungjawab terhadap perkembangan sifat kelamin sekunder pria, seperti tumbuhnya rambut pada tempat-tempat tertentu, membesarnya larink, hingga suara menjadi berat dan rendah. Kegagalan desensus testis yang disebut kriptokismus, menyebabkan testis bertahan pada 37oC, hal ini akan menghambat proses spermatogenesis.

h. Kelenjar Pineal (Serebri Epifis)

Kelenjar pineal terdapat di dalam ventrikel otak atau tepatnya menggantung di atap ventrikel ketiga otak. Berbentuk kecil berwarna merah seperti buah cemara. Letaknya menonjol dari mesencephalon keatas dan kebelakang *collicus superior*. Fungsi kelenjar ini belum jelas, namun diduga menghasilkan melatonin, sekresi interna dalam membantu pankreas dan kelenjar kelamin. Berperan aktif dalam mengatur aktifitas seksual reproduksi manusia. Mensekresi melatonin untuk memodifikasi fungsi kelenjar kelamin yang berhubungan dengan pengaturan waktu haid dan memberikan pengaruh pada perkembangan kelenjar kelamin antara lain sebagai penghambat fungsi reproduksi, seperti spermatogenesis, oogenesis dan pematangan seksual, sebagai antidioksidan di otak.

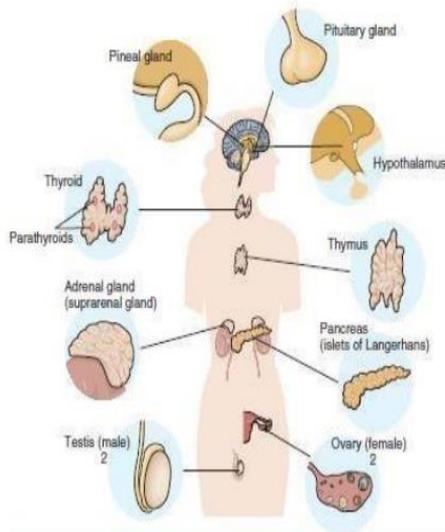
Melatonin adalah satu-satunya hormon yang disekresikan dalam jumlah besar oleh kelenjar pineal; tingkat melatonin naik dan turun sepanjang siang dan malam; tingkat puncak terjadi pada malam hari dan membuat kita mengantuk karena melatonin diyakini sebagai "pemicu tidur" yang berperan penting dalam membentuk siklus siang-malam tubuh.

i. Kelenjar Timus

Kelenjar thymus terdiri dari 2 lobus, struktur mirip kelenjar limfe; bekerja menghasilkan jaringan limfe dan limfoid penghasil antibody. Kelenjar ini terletak didalam thoraks didepan pembuluh-pembuluh besar didekat jantung. Dalam kelenjar timus sel-sel limfosit yang belum dewasa dari sumsum tulang berkembang lebih dewasa menjadi limfosit yang disebut limfosit-T. Limfosit-T yang dilepaskan dari kelenjar timus akan beredar didalam

darah dan bermukim dalam kelenjar getah bening dan limpa. Pada bayi kelenjar timus relatif besar dan berangsur-angsur mengecil dengan bertambahnya pertumbuhan.

Kelenjar ini merupakan sumber suatu faktor yang dibawa darah untuk menginduksi diferensiasi sel induk limfosit yang berpartisipasi dalam reaksi kekebalan. Timus sangat peka terhadap hormon tiroid. Timus akan mengecil dengan terjadinya proses kedewasaan kelamin oleh karena hambatan yang diberikan steroid gonad (kelenjar kelamin). Adapun hormon yang dihasilkan oleh kelenjar timus disebut timosin. Timosin ini berfungsi merangsang proliferasi dan pematangan limfosit.



**Gambar 1 :** Organ Sistem Endokrin (Yuniarti, 2023)

### 3. Fungsi Sistem Endokrin

Sistem endokrin berfungsi dalam mengendalikan proses pergerakan dan keseimbangan fisiologis, sekresi hormon langsung ke peredaran darah dengan sistem umpan balik negatif dan mengatur jumlah reseptor suatu hormon spesifik sesuai kebutuhan tubuh kita. Kelenjar endokrin antara lain kelenjar hipofisis, kelenjar tiroid, kelenjar para tiroid, kelenjar adrenal (anak ginjal), kelenjar pankreas, dan

kelenjar gonad (ovarium, testis dan lain-lain). Semua kelenjar ini menjaga keseimbangan hormon di dalam tubuh dan kebutuhannya (Manurung, dkk., 2017).

- a. Mempertahankan dan mengatur fungsi-fungsi tubuh yang sangat penting, contohnya: reaksi terhadap cedera dan stres, pertumbuhan dan perkembangan, reproduksi, homeostatic ionik dan juga metabolisme.
- b. Mempertahankan hidup; tanpa adanya sistem hormon akan terjadi gangguan pertumbuhan dan perkembangan karena proses tersebut melibatkan sistem hormonal dan juga susunan saraf pusat berupa aksis hipotalamus-hipofisis-gonad.
- c. Mempertahankan hemostasis ionik; yaitu mengatur lingkungan interna melalui keseimbangan kalium, natrium, air dan asam basa melalui kerja terintegrasi hormon gastrointestinal dan pancreas.

#### **4. Gangguan Kesehatan Akibat Sistem Endokrin**

Ada banyak jenis gangguan kesehatan akibat sistem endokrin. Gejalanya sendiri dibedakan dari penyakit yang mendasari. Berikut ini beberapa gejala berdasarkan penyakitnya (ADA, 2015).

##### **a. Diabetes**

Diabetes adalah kondisi yang menyebabkan tingginya kadar glukosa darah. Hal tersebut terjadi akibat tubuh tidak dapat memproduksi atau menggunakan insulin untuk mengatur glukosa. Diabetes memicu munculnya gejala berupa: peningkatan rasa haus, peningkatan frekuensi buang air kecil (BAK), peningkatan rasa lapar, perubahan berat yang tidak terduga, luka yang sulit sembuh, mati rasa atau kesemutan ditangan dan kaki, rasa lelah berlebihan dan pandangan kabur.

##### **b. Hipertiroidisme**

Hipertiroidisme terjadi ketika kelenjar tiroid menghasilkan terlalu banyak hormon. Hormon yang diproduksi berfungsi untuk mengatur penggunaan energi di seluruh tubuh. Hipertiroidisme memicu munculnya gejala berupa: kelelahan, sensitif terhadap udara dingin, bicara lambat, kelopak mata turun, pembengkakan wajah,

kulit kering, melambatnya detak jantung, kram otot, kebingungan, sembelit, penambahan berat badan dan kesemutan di tangan.

c. *Sindrom Cushing*

*Sindrom Cushing* terjadi ketika tubuh memproduksi terlalu banyak hormon kortisol. Kortisol adalah hormon yang membantu tubuh merespon stres, mengatur proses metabolisme dan menjaga tekanan darah. *Sindrom Cushing* memicu munculnya gejala berupa: penambahan berat badan, lengan dan kaki tampak kurus, wajah bulat, benjolan lemak di antara bahu, pertumbuhan rambut berlebihan, kelemahan otot, pandangan kabur, penurunan kesuburan dan gairah seksual, rasa lelah berlebihan, mudah memar dan muncul *stretch mark*.

d. Akromegali

Akromegali terjadi ketika tubuh memproduksi terlalu banyak hormon pertumbuhan. Kondisi tersebut mengakibatkan pertumbuhan tulang, organ, dan jaringan lain yang tidak biasa. Akromegali memicu munculnya gejala berupa: pembengkakan tangan dan kaki, pertumbuhan fitur wajah, perubahan tulang, seperti rahang yang menonjol, kulit tebal dan kering, keringat dan bau badan, serta suara terdengar lebih dalam.

e. *Polycystic Ovary Syndrom (PCOS)*

PCOS terjadi ketika ketidakseimbangan hormon reproduksi menyebabkan masalah pada ovarium. PCOS memicu munculnya gejala berupa : siklus haid tidak teratur, rambut berlebihan, jerawat, penipisan rambut, penambahan berat badan, kesulitan menurunkan berat badan dan kulit menggelap.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association (2015). Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*; 38: 1-93.
- Daniels&Nicoll. (2012). *Contemporary Medical Surgical Nursing* (2<sup>nd</sup> edition). New York: Delmar Cengage Learning.  
<https://www.halodoc.com/kesehatan/gangguan-sistem-endokrin>.  
Diakses Tanggal 30 Juni 2024.
- Ivanali. (2019). *Modul Endokrinologi*. Universitas Esa Unggul. Jakarta.
- Ikawati. (2014). *Farmakologi Molekuler*. Penerbit Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- Manurung,. dkk. (2017). *Asuhan Keperawatan Sistem Endokrin dengan Mind Mapping dan Asuhan Keperawatan Nanda Nic Noc*. Sleman: CV. Budi Utama.
- Nugroho,. S. A. (2021). *Anatomi Fisiologi Sistem Endokrin*. Penerbit Pustaka Baru Press. Yogyakarta.
- Shahab,. A. (2017). [Dasar-dasar Endokrinologi](#). Penerbit Rayyana Komunikasindo. Jakarta.
- Setiawan. (2021). *Sistem Endokrin dan Diabetes Mellitus*. Universitas Muhammadiyah Malang Press. Malang.
- Teresa,. W. (2020). *Disorders of the Endocrine System*. 41st National Conference on Pediatric Health Care.
- Tortora&Derrickson. (2014) '*Principles of Anatomy and Physiology*', in *Principles of Anatomy and Physiology*. 14th edn. United States of America: John Wiley & Sons, pp. 712-748. doi: 10.1016/S0031- 9406(05)60992-3.
- White,. et al. (2013). *Medical-Surgical Nursing: An Integrated Approach*, 3<sup>rd</sup> edition. Delmar, Cengage Learning. USA.
- Yuniarti. (2023). *Buku Ajar Endokrinologi*. Penerbit CV. Muharika Rumah Ilmiah. Padang.

## BIODATA PENULIS



**V.A Irmayanti Harahap, SKM., M. Biomed,** lahir di Kerasaan\_Sumut, pada 04 Agustus 1978. Riwayat pendidikan penulis, menyelesaikan Pendidikan S1 di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara pada Tahun 2002, kemudian Tahun 2008-2010 melanjutkan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Saat ini penulis bekerja sebagai Dosen Tetap di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Adiwangsa Jambi.

*Email Penulis : [ergi02@gmail.com](mailto:ergi02@gmail.com)*

# BAB 11

## Sistem Urogenital

\* apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si\*

### A. Pendahuluan

Sistem urinarius dan sistem genitalia membentuk sistem urogenital. Dalam hal ini, sistem urinarius dibagi menjadi traktus urinarius bagian atas dan bagian bawah. Traktus urinarius bagian atas terdiri dari ginjal dan pelvis renalis dan ureter, sedangkan bagian bawah traktus urinarius terdiri dari vesika urinaria dan uretra. Sistem genitalia eksternal pria dan wanita berbeda, terdiri dari penis, testis, dan skrotum pada pria, dan vagina, uterus, dan ovarium pada wanita (Adrian, K. 2020).

### B. Embriogenesis

Dari sudut fisiologi, sistem urogenital terdiri dari dua komponen terpisah: sistem urinarius dan sistem genitalia. Namun, dari sudut anatomi dan embriologi, kedua sistem ini saling terkait. Maturasi ginjal adalah salah satu dari dua jenis perkembangan sistem urinarius: organogenesis ginjal. Organogenesis ginjal terdiri dari tiga tahapan yang berurutan, yaitu pronefros, mesonefros, dan metanefros (Hadi, U. 2006).

### C. Pemeriksaan Radiologik

Pada bayi baru lahir, pemeriksaan untuk mengevaluasi sistem urogenital termasuk ultrasonografi, voiding cystourethrography, excretory urography, imaging radionuklida renal, radionuclide voiding cystourography, dan renal angiography, seperti tomografi komputasi (CT) dan magnetic resonance imaging (MRI).

Pemeriksaan non-invasif yang dikenal sebagai ultrasonografi dilakukan pada bayi baru lahir untuk

mengidentifikasi kelainan pada ginjal dan pelvis serta massa abdomen lainnya. Prosedur ini dapat dilakukan bahkan ketika bayi sangat sakit. Mulai dengan pemeriksaan USG ini, dapat diketahui apakah ginjal ada atau tidak, melihat ukuran dan posisi ginjal, dan menemukan massa kistik atau solid, hidronefrosis, ginjal kistik atau tumor, agenesis ginjal, hipoplasia ginjal, dan kelainan yang mengobstruksi traktus urinarius.

Periksa cysturograph voiding untuk mengetahui apakah ada refluks vesikoureter di kandung kemih dan uretra. Periksa urografi ekskrementasi untuk melihat lebih lanjut tentang traktus urinarius bagian atas (Hickling, D. R., Sun, T.-T., & Wu, X.-R. 2015).

#### **D. Kelainan Kongenital Pada Sistem Urogenital**

Kelainan pada sistem urinarius dan genitalia yang sudah ada sejak lahir disebut kelainan kongenital sistem urogenital. Kelainan ini dapat disebabkan oleh faktor genetik maupun non-genetik.

Dalam 24 jam pertama sesudah lahir, hampir semua bayi prematur dan bayi lahir cukup bulan (aterm) mengeluarkan tinja dan air kencing. Namun, jika bayi tidak mengeluarkan keduanya pada akhir hari pertama kehidupannya, ada kemungkinan ada masalah anatomis yang menyebabkannya.

Urin neonatus yang sehat memiliki pH 5-7 dan osmolalitas 60-600 (mOsm/kg) H<sub>2</sub>O. Biasanya terdiri dari sel epitel, tetapi kadang-kadang juga dapat terdiri dari sel darah merah. Biakan steril dan tidak mengandung sel-sel darah putih. Uji batang celup, atau dipstick, dapat digunakan untuk mengukur jumlah kecil glukosa dan protein (Primiano, A., dkk. 2020).

Anatomi dan morfologi ginjal pada waktu lahir: Kedua ginjal beratnya 25 gram, sementara ginjal dewasa beratnya 300 gram. Panjangnya 4,5 cm, dan panjangnya 11,5 cm pada orang dewasa. Volume ginjal kira-kira 10 mL, dan pada usia tiga minggu mencapai 23 mililiter. Permukaannya tetap berlobus selama beberapa bulan, dan ketika dewasa, permukaannya rata dengan satu juta nefron. Pada waktu lahir, glomerulus dan tubulus lebih kecil daripada anak-anak dan dewasa. Diameter glomerulus rata-rata 2/5 dari dewasa (110

$\mu\text{m}$  pada waktu lahir dan  $280 \mu\text{m}$  pada dewasa), dan panjang tubulus proksimal  $2 \text{ mm}$  dibandingkan dengan dewasa  $20 \text{ mm}$ .

Agenesis, hipoplasia, displasia, dan penyakit kistik adalah contoh kelainan perkembangan ginjal. Penyakit ginjal polikistik yang dapat diwariskan mungkin belum muncul secara klinis sampai dekade ketiga atau keempat kehidupan, karena kelainan hereditas hanya melibatkan kelainan struktural yang ditemukan saat lahir. Kesalahan perkembangan obstruktif saluran kemih sering dikaitkan dengan displasia ginjal.

Banyak kelainan perkembangan bersifat kistik, tetapi menganggap semua kelainan perkembangan sebagai "polikistik" hanya akan memperumit masalah. Kista parenkim ginjal dapat ditemukan pada ginjal polikistik dan displastik serta pada kelainan yang jelas adalah kelainan yang didapat daripada yang muncul dari perkembangan, seperti kista yang ditemukan pada gagal ginjal kronis setelah dialisis. Kista dapat normal, displastik, atau atrofi, dan tidak selalu menunjukkan sifat patogenik.

Kelainan kongenital sistem urogenital, seperti ekstrofi kandung kemih atau hipospadia berat, dapat menjadi tanda dan gejala yang jelas. Infeksi traktus adalah tanda pertama dari masalah urologi yang tersembunyi pada banyak anak urinary. Tidak semua orang memiliki tanda dan gejala klasik seperti disuria, frekuensi, urgensi, urin berbau tidak enak, demam, dan nyeri pinggang. Banyak anak seperti ini sebelumnya memiliki keluhan yang tidak jelas, seperti kegagalan tumbuh kembang, nyeri perut yang tidak jelas, mual, muntah, demam berulang yang tidak dapat dijelaskan, atau masalah tidur.

Kondisi seperti agenesis ginjal, sindrom prune-belly, dan katup uretra posterior akan mengubah volume cairan amnion, kita harus memperhatikan riwayat polihidramnion atau oligohidramnion. Hipoplasia paru sering dikaitkan dengan oligohidramnion. Pada bayi dengan kelainan kongenital urogenital berat, stres pernapasan tidak jarang terjadi. Gangguan pernapasan dapat terjadi karena massa retroperitoneal yang besar atau terkumpulnya urin di dalam perut. Sistem urogenital membentuk sekitar 50% massa abdomen bayi baru lahir.

Kelainan telinga dan gejala sisa kompresi uterus berkepanjangan, seperti hidung pesek, dagu terdorong ke belakang, atau kaki gada, harus mengingatkan kita pada kemungkinan sindrom Potter, yang seringkali disertai dengan agenesis ginjal, saat melakukan pemeriksaan neonatus. Periksa abdomen dimulai dengan melihat korda umbilikalis; satu arteri umbilikalis dikaitkan dengan masalah urin yang tinggi. Dimungkinkan untuk menemukan laksitas dinding perut, ginjal yang membesar, atau kandung kemih yang dapat dirasakan dengan melakukan inspeksi dan palpasi abdomen dengan teliti. Sangat disarankan untuk melacak aliran urin.

Seseorang harus menjalani pemeriksaan punggung untuk mengidentifikasi lesung sakral, berkas rambut, atau lipoma yang mungkin terkait dengan kandung kemih neurogenik. Pemeriksaan urologi neonatus akan dilengkapi dengan pemeriksaan genitalia yang cermat. Kunjungan ke klinik pada anak yang lebih tua dengan masalah urologi harus mencakup pengukuran tekanan darah, suhu, pemindahan tinggi, dan berat badan di atas normogram. Pemeriksaan neurologik singkat yang dilakukan pada pasien yang dicurigai memiliki kandung kemih neurogenik mencakup pengamatan sensasi di abdomen bagian bawah, perineum, bokong, dan tungkai, tonus rektum, pengamatan gaya berjalan, refleks bulbokavernosus, refleks lutut-sentak, dan apakah ada refleks Babinski (Liu, Y., dkk. 2018).

#### **E. Macam-Macam Kelainan Kongenital Pada Sistem Urogenital**

Agenesis ginjal adalah ketika jaringan ginjal tidak ditemukan pada satu sisi atau keduanya. Kegagalan tunas ureter untuk membentuk ginjal atau blastema metanefrik pada satu sisi menyebabkan agenesis ginjal unilateral. Satu dari lima ribu kelahiran masih terjadi. Agenesis ini lebih umum dan terkait dengan kehidupan yang panjang. Di kemudian hari, sklerosis glomerulus, proteinuria, dan gagal ginjal kronis dapat disebabkan oleh hipertrofi ginjal soliter, hiperfusi, dan hipertrofi glomerulus. Dilaporkan bahwa agenesis unilateral memiliki kecenderungan untuk nefrolitiasis dan infeksi, yang dikaitkan dengan frekuensi ektopia dan obstruksi ginjal soliter yang tinggi.

Agensis bilateral adalah kondisi di mana jaringan ginjal tidak didapatkan sama sekali dan dapat berdampak negatif pada kehidupan ekstrasuterin. Kondisi ini terjadi sekitar 1 dari 4000 kelahiran, dengan dominasi laki-laki 2:1. Selain itu, oligohidramnion, amnion nodosum, deformitas pada posisi tungkai dan wajah yang aneh dengan lipatan, hidung yang menyerupai paruh, dan telinga yang rendah. Rangkaian Potter adalah kumpulan kelainan yang diduga terjadi karena oligohidramnion.

Bayi yang terkena biasanya lahir sebelum waktunya dan seringkali masih sangat muda saat kehamilan. Distress pernapasan akibat hipoplasia paru adalah masalah klinik utama bayi baru lahir. Efek resusitasi biasanya menyebabkan emfisema interstitial paru dan pneumotoraks (Primiano, A., dkk. 2020).

## **F. Hipoplasia Ginjal**

Istilah "hipoplasia ginjal" digunakan untuk menggambarkan ginjal berukuran kecil yang terjadi karena kurangnya perkembangan ukuran atau jumlah nefron. Ginjal kecil dengan parenkim normal, juga dikenal sebagai ginjal "kerdil", seringkali unilateral dan sering kali ditemui bersama dengan kelainan kongenital lainnya.

### **1. Hipoplasia ginjal unilateral**

Kelainan unilateral dikatakan menandakan pielonefritis kronis dan hipertensi, walaupun gejala bayi biasanya tidak muncul. Namun, penelitian belum membedakan ginjal yang mengalami defisiensi akibat perkembangan dari ginjal yang mengalami defisiensi sekunder karena atrofi atau parut. Atrofi segmental dan kehilangan parenkim berat pada nefropati refluks, kondisi yang disebut ginjal AskUpmark, biasanya meliputi pielonefritis kronis dan hipertensi, dapat menyebabkan tipe ginjal kecil yang paling umum pada anak.

### **2. Hipoplasia ginjal bilateral**

Kehilangan sejumlah nefron bersamaan dengan hipertrofi nefron tertentu adalah kelainan yang tidak lazim. Ginjal memiliki banyak lobus dan sangat kecil. Nefron, yang

sangat membesar dan berukuran hanya seperlima dari normal, disebut oligomeganefronia atau hipoplasia oligonefron. Istilah-istilah ini sering digunakan tetapi tidak tepat.

Kegagalan untuk memekatkan urin yang disertai dengan poliuria, polidipsia, dan serangan dehidrasi dikenal sebagai manifestasi klinis hipoplasia oligonefron. Protein dalam urin biasanya sedang. Perlambatan pertumbuhan adalah kondisi yang mencolok dan sering mengalami anemia. Hipoplasia oligonefron telah dilaporkan sebagai penyebab ke-4 gagal ginjal masa anak, bertanggung jawab atas 10–15% kasus dan kadang-kadang disertai dengan kelainan kongenital lainnya (Purnomo, B. B. 2016).

### **G. Hidronefrosis**

Pada janin dengan obstruksi aliran keluar, hidronefrosis biasanya terjadi, termasuk hidronefrosis unilateral dan bilateral. Hidronefrosis unilateral biasanya ditandai dengan dilatasi sistem pengumpul proksimal. Tanda hidronefrosis unilateral adalah parenkim ginjal yang normal, tetapi dapat mengalami kelainan atau displastik, dilatasi ureter dan/atau kandung kemih, dan penurunan atau tidak adanya volume cairan amnion. Salah satu kelainan kongenital sistem urogenital yang paling sering didiagnosis sebelum kelahiran adalah hidronefrosis, yang merupakan setengah dari semua kelainan ini.

Salah satu dari 500 hingga 700 bayi mengalami kelainan ini. Hidronefrosis fisiologik adalah penyebab paling umum, tetapi dapat juga disebabkan oleh obstruksi pada persambungan ureteropelvik atau vesikoureterik atau refluks urin. Sebagian orang sembuh sendiri, tetapi yang lain tidak. Prognosis bergantung pada seberapa parah kerusakan ginjal akibat distensi berlebihan. Jika diameter anteroposterior sebelum dan sesudah kelahiran tidak melebihi 15 mm, intervensi jarang diperlukan. Jika dibandingkan dengan hidronefrosis unilateral, hidronefrosis bilateral lebih umum dan lebih berbahaya. Ini dapat terjadi karena katup uretra posterior

atau obstruksi leher kandung kemih (Price, S. A. & Wilson, M. L. 2006).

## **H. Hipospadia**

Hipospadia adalah kelainan kongenital di mana meatusnya berada di tempat yang tidak biasa di sebelah proksimal ujung glans. Meatus dapat terletak di setiap titik sepanjang uretra dan dapat dikategorikan sebagai koronal, subkoronal, penis, penoskrotal, atau perineal. Kerudung prepusial dorsal terjadi karena kulit depan dorsal tebal/banyak dan kulit depan ventral sedikit. Korde ventral sangat umum. Sekitar 8% kelahiran anak laki-laki mengalami hipospadia. Tidak adanya fusi lipatan uretra selama perkembangan embriologi menyebabkan hipospadia. Risiko rekurensi adalah 12 persen, tetapi telah meningkat sampai 27% dalam kasus di mana ayahnya juga terlibat. Pada sekitar satu tahun, perbaikan operatif dilakukan. Karena kulit depan akan digunakan selama bedah rekonstruksi, orang tua harus diberitahu bahwa sirkumsisi tidak dianjurkan (Ikatan Ahli Urologi Indonesia. 2015).

## **I. Hidrokel**

Hidrokel adalah akumulasi cairan di dalam tunika vaginalis dan tunika albuginea yang membungkus testis.<sup>18</sup> Jumlah cairan berubah seiring waktu dan terhubung ke rongga peritoneum. Hidrokel kecil dapat hilang setelah satu tahun, tetapi hidrokel yang lebih besar seringkali tetap ada dan perlu dibedah. Seperti hernia inguinalis indirek, hidrokel yang berhubungan harus diobati.

Perjalanan testis dari posisi intraabdomen ke skrotum dilakukan melalui proses vaginalis. Proses ini biasanya menutup pada saat lahir atau pada masa bayi awal, menyebabkan hernia inisial atau hidrokel. Hernia atau hidrokel biasanya menyebabkan benjolan ingunal dan massa skrotum pada anak. Selama proses vaginalis tetap terbuka, cairan dari peritoneum, omentum, atau visera dapat masuk ke kanalis inguinalis atau skrotum. Hernia inguinalis dapat menjadi lebih sulit jika ada inkarserasi usus di dalam sakus hernia dan cedera

iskemi pada testis. Dengan defek yang lebih kecil, cairan hanya dapat melalui, menghasilkan hidrokel.

Sementara sebagian besar hernia tidak, hidrokel akan bertransluminasi secara klinis. Hidrokel bisa berkomunikasi atau tidak berkomunikasi. Hidrokel non-komunikans biasanya muncul saat lahir dan biasanya sembuh pada awal kehidupan. Hidrokel komunikasi menunjukkan perubahan yang luar biasa dalam ukuran berkurang ketika pasien berbaring (dalam malam hari atau ketika pasien tidur) dan meningkat ketika mereka bergerak. Setelah satu tahun, hidrokel harus diperbaiki secara bedah (Zand JND, Rountree RMD, Walton R. 2003).

## **J. Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Kelainan Kongenital Sistem Urogenital Pada Neonatus**

### **1. Infeksi intrauterin**

Infeksi seperti virus (rubella, cytomegalovirus, herpes simpleks, varisela-zoster), sifilis, dan toksoplasmosis dapat mengganggu saluran kemih ibu hamil. Infeksi pada awal kehamilan dapat menyebabkan kerusakan struktur janin dan kelahiran cacat karena sifat neurotropik organisme. Selain itu, organisme dapat menyebabkan infeksi pada diferensiasi mesenkim dan lokasi tunas ureter, yang dapat berdampak pada organogenesis ginjal seperti agensis, displasia, dan hipoplasia.

Menurut Gibbs dkk., infeksi intrauterin dapat dideteksi melalui leukositosis ibu (15.000–18.000 sel/mm<sup>3</sup>), temperatur tubuh di atas 38 derajat Celcius, kedinginan, tegangan pada uterus, cairan vagina purulen dan berbau busuk, dan takikardia ibu lebih dari 120 kali per menit dan takikardia janin lebih dari 160 kali per menit.

Untuk mencegah rubella, seorang wanita harus diimunisasi rubella sebelum hamil. Untuk saat ini, metode vaksinasi yang aman untuk cytomegalovirus belum diketahui. Pencegahan utama adalah menghindari pemajanan cytomegalovirus selama hamil, yang hampir tidak mungkin karena virus itu ada di mana-mana. Pada sifilis, dengan menghindari penularan melalui mitra hubungan seksual. Selain itu, dengan tidak memegang feces kucing dan menghindari memakan daging mentah atau

setengah matang, Anda dapat mengurangi kemungkinan terinfeksi toksoplasma. Banyak infeksi lain yang dapat menyerang wanita hamil dan mengganggu perkembangan janin. Namun, ibu-ibu yang terinfeksi mungkin tidak mengetahui gejala infeksi atau mungkin tidak menampakkan gejalanya, sehingga menyebabkan kelainan kongenital sistem urogenital pada neonatus.

Spirochaeta *Treponema pallidum* adalah penyebab sifilis. Manusia adalah host *T. pallidum* dan vektor. Sifilis diklasifikasikan sebagai sifilis diperoleh dan bawaan (kongenital). Sementara sifilis kongenital paling sering ditularkan melalui wanita hamil yang terinfeksi *T. pallidum* ke janin, sifilis diperoleh umumnya ditularkan melalui hubungan seksual. Selama proses pengeluaran, neonatus juga dapat terkena sifilis karena bersentuhan dengan lesi genital yang aktif.

Infeksi intrauterin dengan *Varicella zoster virus* (VZV) menyebabkan sindrom *varicella* kongenital (CVS). Setidaknya 112 bayi yang menunjukkan tanda-tanda CVS telah didokumentasikan dalam literatur. Lesi kulit, cacat neurologis, penyakit mata, kelainan viseral (seperti pneumonia, atresia kolon, dll), kelainan sistem urogenital, dan kelainan tulang adalah beberapa gejalanya.

## 2. Obat-obatan

Wanita hamil yang mengonsumsi obat-obatan tertentu selama trimester pertama kehamilan dilaporkan memiliki korelasi yang signifikan dengan risiko kelainan kongenital pada bayinya. Beberapa ramuan yang diminum oleh wanita. Walaupun belum banyak hubungan yang diketahui secara pasti secara laboratorik, hamil muda dengan tujuan yang kurang baik juga dikaitkan dengan kelainan kongenital. Selama trimester pertama kehamilan, sangat disarankan untuk menghindari mengonsumsi obat-obatan yang tidak perlu. Namun, hal ini kadang-kadang sulit dihindari karena calon ibu harus mengonsumsi obat. Ini termasuk, tetapi tidak terbatas pada, penggunaan *trankuilaiser* untuk penyakit tertentu, penggunaan sitostatik, atau preparat

hormon yang tidak dapat dihindarkan, yang semuanya harus dipertimbangkan dengan cermat sebelum kehamilan dan akibatnya terhadap bayi.

Obat-obatan, baik yang dijual bebas maupun yang diresepkan, harus dihindari sebisa mungkin oleh wanita hamil. Obat-obatan yang diresepkan harus memiliki keuntungan yang lebih besar daripada risikonya, dan pengawasan maternal dan fetal harus dilakukan dengan baik. Penggunaan valproat sebagai obat antiepilepsi (OAE) secara signifikan meningkatkan risiko kelainan kongenital utama pada bayi yang lahir dari ibu yang menderita epilepsi hingga 2-3 kali lipat dibandingkan dengan populasi umum. Sekitar 1 dari 250 kehamilan janin terpapar OAE, terutama untuk asam valproat (AVP), baik sebagai bagian dari politerapi atau sebagai monoterapi.

AVP memiliki efek teratogenik, dan risiko kelainan bawaan pada bayi yang terpajan untuk AVP sebelum lahir adalah 3 kali lipat (2-6 persen pada populasi umum). Cacat neurologis bayi yang terpajan AVP menunjukkan tube, cacat jantung bawaan, cacat tungkai, cacat genitourinarius, otak, mata, dan anomali pernapasan serta cacat dinding perut.

### 3. Usia Ibu

Faktor biologis intrinsik, riwayat reproduksi sebelumnya, atau faktor ekstrinsik, seperti pendidikan, status gizi, atau pengaruh sosial dan perilaku, dapat menentukan usia ibu. Risiko usia ibu dibandingkan dengan faktor biologis intrinsik, diperkirakan bahwa mereka dapat berubah secara geografis dan waktu karena pengaruh faktor ekstrinsik. Risiko dapat dikaitkan dengan paparan masa lalu atau saat ini. Selain itu, ibu yang lebih tua mungkin lebih rentan terhadap keguguran janin.

Profil ibu telah berubah secara signifikan dalam sepuluh tahun terakhir, dengan rata-rata usia ibu meningkat setiap tahun. Oleh karena itu, sangat penting untuk memiliki data yang akurat tentang ibu usia tertentu yang rentan terhadap kelainan kongenital urogenital (KKU) untuk

mengukur dampak dari kenaikan usia pada kesehatan ibu, masyarakat, untuk kebutuhan perawatan klinis, dan untuk memberi tahu wanita usia subur.

#### 4. Gizi Ibu

Meskipun gangguan nutrisi pada hewan hamil sering dikaitkan dengan teratogenesis, hanya sedikit penelitian pada manusia yang langsung terkait dengan kelainan kongenital janin dengan kemungkinan kekurangan yodium berat. Malnutrisi menyeluruh pada ibu tampaknya menghambat pertumbuhan intrauterin, dan tidak banyak bukti menunjukkan bahwa malnutrisi berat pada ibu dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan permanen pada beberapa keturunan.

Sekarang ada bukti yang kuat bahwa separuh atau lebih dari kasus kelainan kongenital disebabkan oleh kekurangan asam folat pada awal masa kehamilan. Public Health Service Amerika Serikat saat ini telah merekomendasikan untuk mengurangi kelainan kongenital, termasuk kelainan kongenital sistem urogenital, dengan memberi semua perempuan usia reproduktif 0,4 mg asam folat setiap hari. Fortifikasi rantai makanan dengan asam folat dalam jumlah yang cukup untuk memastikan bahwa sebagian besar wanita hamil mengonsumsi cukup asam folat dalam diet mereka saat ini adalah alternatif yang sedang dipertimbangkan. Metode ini tampaknya tidak membawa risiko yang signifikan bagi bagian populasi yang lain (Purnomo, B, Basuki. 2008).

## DAFTAR PUSTAKA

- Adrian, K. 2020. Mengenal Fungsi Sistem Urinaria dan Penyakit yang Bisa Menyerangnya. [https://Www.Alodokter.Com/Mengenal-Fungsi Sistem-Urinaria dan-Penyakit-Yang-Bisa-Menyerangnya](https://Www.Alodokter.Com/Mengenal-Fungsi-Sistem-Urinaria-dan-Penyakit-Yang-Bisa-Menyerangnya).
- Hadi, U. 2006. Resistensi Antibiotik, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Pusat Penerbitan departemen Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: FKUI.
- Hickling, D. R., Sun, T.-T., & Wu, X.-R. 2015. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. *Microbiology Spectrum*, 3(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.uti-0016-2012>
- Liu, Y., dkk. 2018. Epidemiology of urolithiasis in Asia. In *Asian Journal of Urology* (Vol. 5, Issue 4). Editorial Office of Asian Journal of Urology. <https://doi.org/10.1016/j.ajur>.
- Primiano, A., dkk. 2020. A Specific Urinary Amino Acid Profile Characterizes People with Kidney Stones. *Disease Markers*. <https://doi.org/10.1155/2020/8848225>
- Purnomo, B. B. 2016. Dasar - Dasar Urologi. CV. Sagung Seto.
- Price, S. A. & Wilson, M. L. 2006. Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi 6 Volume 2. Jakarta : EGC.
- Ikatan Ahli Urologi Indonesia. 2015. Guideline Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria. Edisi ke-2.
- Zand JND, Rountree RMD, Walton R. 2003. Urinary tract infection, smart medicine for a healthier child. 2nd edition. USA: Putnam group.
- Purnomo, B, Basuki. 2008. Dasar dasar urologi: infeksi urogenitalia. Edisi 2. Jakarta: CV Sagung Seto.

## BIODATA PENULIS



**apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si** lahir di Padangsidempuan, pada 4 April 1989. Lulusan Universitas Sumatera Utara. Penulis adalah anak dari pasangan Edy Chaniago (ayah) dan Mardiani Sikumbang (ibu). Saat ini penulis sebagai dosen S1 Farmasi di Institusi Kesehatan Helvetia Medan.

# BAB 12

## Toksikologi

\*apt. Agusriani, S.Si, M.Kes\*

### A. Pendahuluan

Toksikologi adalah cabang ilmu yang mempelajari karakteristik racun dari zat-zat kimia serta dampaknya terhadap makhluk hidup dan lingkungan. Ilmu ini mengeksplorasi lebih dalam tentang pengaruh racun pada tubuh (toksikokinetika) dan bagaimana tubuh merespons racun atau aktivitas biologis senyawa kimia (toksikodinamika). Dari sisi etimologi, kata "toksikologi" berasal dari bahasa Yunani "toxicon" yang berarti zat beracun, dan "logos" yang berarti ilmu, sehingga toksikologi adalah ilmu yang mempelajari racun.

Toksikologi merupakan cabang ilmu yang berfokus pada studi dan pemahaman tentang dampak kuantitatif zat kimia terhadap sistem biologi. Dalam disiplin ini, fokus utamanya adalah memahami bagaimana zat kimia dapat bereaksi secara berbahaya terhadap organisme atau manusia. Tujuan pokok toksikologi adalah melindungi manusia dan lingkungan dari potensi efek negatif yang ditimbulkan oleh zat kimia berbahaya.

Sintesis sekitar 1000 zat kimia setiap tahun mengakibatkan toksikologi bukan hanya mempelajari karakteristik racun, namun juga lebih penting lagi, memeriksa "keamanan" setiap zat kimia yang dapat masuk ke dalam tubuh. Ini mencakup obat-obatan, pestisida, polutan lingkungan, toksin alami, serta zat aditif makanan, yang disebut

"xenobiotik" (xeno = asing). Penilaian sifat xenobiotik tidak dapat dilakukan pada manusia, sehingga penelitian dilakukan pada hewan percobaan. Keamanan kemudian dinilai dengan mengonversi data dari hewan ke manusia.

Membedakan antara zat toksik dan non-toksik merupakan tugas yang sulit. Pada dasarnya, semua zat kimia memiliki sifat racun, dan keracunan tergantung pada dosis serta metode pemberiannya.

## **B. Toksikologi Eksperimental**

Tingkat toksisitas memiliki variasi yang besar, dan penggunaan protokol yang terlalu kaku dapat mengakibatkan penelitian menjadi tidak relevan maupun menghasilkan kesimpulan yang tidak tepat. Evaluasi yang menyeluruh dapat dicapai melalui penelitian dalam farmakokinetik, farmakodinamik, dan toksikologi.

### **1. Uji Farmakokinetik**

Uji farmakokinetik didapat melalui pengujian nasib obat dalam tubuh, yang menyangkut absorpsi, distribusi, redistribusi, biotransformasi dan ekskresi obat.

Absorpsi menjadi penting karena memahami bahwa bahan kimia dengan koefisien partisi tinggi dan rendah dalam ionisasi cenderung dapat dengan mudah diserap melalui dinding sel. Sebaliknya, alkaloid dan molekul lainnya lebih sulit untuk diserap dengan tingkat ionisasi yang tinggi lebih sulit untuk diserap. Penting untuk mengkaji seberapa jauh absorpsi dapat terjadi melalui kulit pada obat maupun bahan kimia yang hanya digunakan secara lokal.

Setelah zat diserap, ia akan tersebar melalui seluruh tubuh melewati sirkulasi darah. penyebaran ini sering kali tidak tersebar merata, dan terkadang terjadi penumpukan dalam organ-organ tertentu. Efek toksik dari obat bisa dipengaruhi oleh tingkat penumpukan ini, yang juga dapat mempengaruhi efek terapeutiknya. Pengikatan obat pada protein plasma dapat mengurangi kemampuannya untuk

bertindak secara efektif atau dapat meningkatkan risiko toksisitasnya.

Setiap obat akan diperlakukan oleh tubuh sebagai substansi asing, yang kemudian diubah dalam bentuk yang lebih dapat diekskresi (lebih larut dalam air, lebih polar). Metabolit dihasilkan umumnya tidak aktif lagi, dan toksisitasnya menurun. Namun, terkadang dapat terjadi sebaliknya, di mana metabolit yang terbentuk justru lebih toksik, seperti protosil yang menjadi sulfanilamida, fenasetin yang menjadi paration, dan paracetamol yang menjadi paraokson.

Organ ekskresi utama meliputi hati dan ginjal. Proses ekskresi obat bisa terjadi dalam bentuk obat aslinya atau dalam bentuk metabolitnya.

Parameter yang penting dalam mengetahui perjalanan obat dalam tubuh meliputi konsentrasi dalam plasma, waktu paruh, distribusi karakteristik, biotransformasi, dan proses ekskresi.

## **2. Uji Farmakodinamik**

Sebelum obat digunakan dalam tujuan tertentu, perlu dipahami bagaimana efeknya terhadap semua organ dalam tubuh yang sehat. Skrining efek farmakodinamik ini penting.

Jarang sekali obat memiliki hanya satu jenis efek; hampir semua obat memiliki efek tambahan yang dapat mempengaruhi fungsi berbagai organ tubuh. Efek utama biasanya menjadi pertimbangan utama dalam penggunaannya, sementara perubahan lainnya sering kali merupakan efek samping yang bahkan dapat bersifat toksik. Sifat toksik dari suatu obat sering kali merupakan hasil dari efek farmakodinamik atau terapeutiknya.

## **3. Menilai keamanan zat kimia**

Evaluasi keamanan suatu obat atau zat kimia adalah aspek yang vital dalam toksikologi, karena setiap zat kimia yang akan digunakan harus melalui pengujian toksisitas dan evaluasi keselamatannya.

Setiap zat kimia, jika dosisnya melebihi, setiap zat kimia dapat menimbulkan tanda-tanda keracunan. Pertama-tama gejala tersebut harus dipelajari melalui studi toksisitas toksisitas akut pada hewan percobaan untuk mengidentifikasi potensi kelainan yang dapat terjadi. Tujuannya adalah untuk memperkirakan kemungkinan efek pada manusia dengan dosis yang lebih rendah. Selanjutnya, perlu menentukan dosis tertinggi yang tidak menghasilkan dampak negatif pada hewan percobaan, yang disebut *No Effect Level (NEL)* dan dinyatakan dalam mg/kgBB/hari. Proses ini melibatkan uji coba pada berbagai dosis dieksplorasi hingga mencapai dosis yang tidak menghasilkan dampak negatif pada hewan percobaan. *NEL* adalah jumlah atau konsentrasi zat kimia yang didapat melalui penelitian, yang tidak menghasilkan peningkatan yang merugikan, perubahan dalam struktur atau fungsi organ, gangguan dalam pertumbuhan, perkembangan, atau penurunan masa hidup hewan percobaan.

Untuk memperhitungkan perbedaan antara tikus dan manusia, serta antar manusia sendiri dalam konteks faktor keamanan, telah disepakati untuk menggunakan faktor keamanan sebesar 100. Faktor ini terdiri dari faktor 10 digunakan untuk memperhitungkan perbedaan dari hewan ke manusia, dan tambahan 10 untuk memperhitungkan variasi di antara individu manusia. Dengan membagi *NEL* dengan 100, didapatkan batas keamanan yang disebut *Acceptable Daily Intake (ADI)*. Berikut rumus perhitungannya ADI:

$$ADI = \frac{NEL}{100} \text{ mg/kgBB/hari}$$

ADI adalah dosis maksimum suatu zat kimia yang diukur dalam mg/kgBB/hari, yang dapat dikonsumsi setiap hari sepanjang hidup, dan dihitung tidak akan menimbulkan efek kesehatan yang negatif pada manusia, melalui informasi yang tersedia saat itu.

#### 4. Uji toksikologi

Pengujian toksikologi umumnya dilakukan pada hewan percobaan, sering kali menggunakan tikus putih, kadang-kadang mencit, dan terkadang spesies yang lebih besar seperti anjing, babi, atau kerbau.

Tikus putih yang digunakan biasanya berusia 3 bulan dengan berat badan antara 180 hingga 200 gram. Sebelum digunakan dalam penelitian, tikus-tikus ini harus diaklimatisasi di laboratorium dan memastikan kesehatannya terjaga.

Dalam pengujian toksisitas akut, termasuk eksperimen dosis tunggal yang dievaluasi dalam rentang waktu antara 3 hingga 14 hari, bergantung pada gejala yang timbul. Dosis yang dipilih dengan hati-hati untuk menghasilkan memperoleh kurva respons dosis yang mencerminkan respons bertingkat (contohnya, mengukur lamanya waktu tidur) atau respons kuantal (misalnya, kejadian kematian). Tikus-tikus dikelompokkan menjadi 4-6 kelompok dengan setidaknya 4 ekor tikus per kelompok. Peningkatan dosis biasanya dipilih dengan interval logaritma atau antilogaritma, seperti I. 10 mg/kgBB; II. 15 mg/kgBB; III. 22.5 mg/kgBB; IV. 33.75 mg/kgBB. Batas dosis ini dimaksudkan untuk menghasilkan respons pada rentang 10% hingga 90% dari hewan percobaan. Perhitungan ED<sub>50</sub> hingga LD<sub>50</sub> bergantung pada pengelolaan data statistik. LD<sub>50</sub> untuk zat kimia yang sama bisa beragam hingga 0.002 sampai 16 kali tergantung pada laboratorium yang melakukan pengujian.

Selain mengevaluasi LD<sub>50</sub>, penilaian juga mencakup pengamatan terhadap kelainan perilaku, stimulasi atau depresi sistem saraf pusat, aktivitas motorik, dan pernapasan tikus untuk memahami penyebab kematian. Kematian yang disebabkan oleh kerusakan pada hati atau ginjal biasanya terjadi pada hari ketiga setelah pemaparan zat kimia.

Toksisitas jangka panjang melibatkan pemberian obat secara terus menerus selama 1 sampai 3 bulan (percobaan subakut), 3 hingga 6 bulan (percobaan kronik), atau seumur hidup hewan percobaan. Evaluasi keamanan obat atau bahan kimia melibatkan beberapa tahap, termasuk penentuan LD50, uji toksisitas subakut dan kronik untuk menentukan *No Effect Level (NEL)*, serta uji karsinogenisitas.

Mekanisme toksisitas obat ini terjadi karena zat pengisi laktosa sebagai zat pengisi dalam produk fenitoin bisa meningkatkan bioavailabilitasnya, dengan demikian meningkatkan konsentrasi fenitoin dalam darah. Ini bisa menyebabkan keracunan karena rentang keamanan fenitoin yang sempit. Kadar fenitoin kurang 10 µg/mL dianggap tidak berefektivitas, sementara lebih 20 µg/mL dapat menyebabkan reaksi toksisitas (keracunan). Pemberian fenitoin pada dosis 0,3 gram per hari dapat menghasilkan konsentrasi darah yang sangat bermacam, yakni antara 4 hingga 60 µg/mL.

Kerusakan pada struktur tubuh seperti hati dan ginjal menyebabkan gangguan yang mempermudah timbulnya toksisitas.

##### **5. Hubungan antara hewan coba dengan manusia**

Hasil uji toksisitas pada hewan coba dapat relevan bagi manusia jika beberapa jenis hewan menghasilkan toksisitas yang sama. Untuk keamanan, dilakukan faktor 10 x 10 untuk menilai risiko dalam manusia berdasarkan data dari hewan coba. Faktor sepuluh pertama digunakan dalam memperhitungkan perbedaan antar jenis hewan, sementara faktor sepuluh kedua dipertimbangkan untuk mengakomodasi variabilitas antar individu.

Pada uji toksikologi dalam hewan, pemberian dosis tinggi digunakan untuk mengidentifikasi gangguan jaringan atau dampak toksik yang mungkin terjadi.

Prediksi dari eksperimen pada hewan memiliki empat kemungkinan hasil yang dapat dibandingkan dengan hasil pengujian klinis pada manusia. Pertama, jika hasil pengujian

pada hewan atau in vitro sebanding dengan hasil uji klinis pada manusia, ini dapat menghasilkan hasil yang positif atau negatif. Kedua, jika hasil dari percobaan in vitro atau pada hewan menghasilkan hasil positif, tetapi tidak terlihat dalam manusia, ini merupakan kemungkinan ketiga. Kemungkinan keempat yaitu ketika tidak ada efek yang ditemukan pada hewan coba, namun menimbulkan efek klinis dalam manusia.

Hasil yang positif yang sesuai, yaitu kelainan yang terdeteksi dalam hewan percobaan dan ternyata terjadi dalam manusia, sangat diharapkan dalam toksikologi karena nilai prediktifnya yang berharga. Namun, hasil positif yang sempurna seperti ini jarang terjadi secara absolut. Biasanya, hal ini menjadi langkah awal dalam pengembangan obat yang dapat dipakai dalam praktik klinis.

Hasil negatif yang salah, yaitu jika tidak ada efek dalam hewan percobaan, tetapi diduga juga bukan ada efek pada manusia, memerlukan keyakinan yang kuat dari hasil uji coba, karena lebih sulit untuk memastikan hasil negatif ini daripada hasil positif.

Hasil positif palsu, Dalam konteks toksikologi, hasil positif palsu mengindikasikan bahwa efek toksik yang teramati dalam hewan bukan terjadi dalam manusia. Hal ini bisa dikarenakan oleh beragam spesies, dosis tinggi dalam percobaan yang bukan terjadi dalam terapi, atau variasi didalam farmakokinetika, dan metabolisme antara spesies hewan dan manusia.

Hasil negatif yang palsu, hasil negatif-positif dalam konteks toksikologi merupakan hasil yang paling mengkhawatirkan karena menunjukkan bahwa percobaan tidak dapat memprediksi efek samping atau karakteristik toksik yang mungkin terjadi pada manusia. Dalam hal ini bisa disebabkan oleh berbagai faktor seperti pengeluaran yang lebih lambat dalam manusia, pembentukan metabolit yang berbeda, sensitivitas reseptor yang berbeda, serta

variasi dalam anatomi ataupun fungsi tubuh, kehadiran keadaan penyakit tertentu, pengaktifan enzim, ataupun faktor-faktor lainnya.

## 6. Keracunan

Anamnesis sangat penting dan sering kali mengungkapkan adanya tanda-tanda keracunan.

### a. Klasifikasi keracunan

- 1) Klasifikasi berdasarkan cara terjadinya keracunan
  - a) *Self poisoning*, Pasien mengonsumsi obat dalam jumlah yang melebihi batas bahwa berkeyakinan dosis ini tidak akan menimbulkan bahaya.
  - b) *Attempted Suicide*, situasi ini, pasien memiliki niat untuk bunuh diri, namun hasilnya dapat berujung kematian maupun pemulihan jika ia salah menafsirkan dosis yang dikonsumsi.
  - c) *Accidental Poisoning*, faktor disengaja sepenuhnya
  - d) *Homicidal Poisoning*, Keracunan ini disebabkan oleh kejahatan di mana seseorang dengan kesengaja mengadministasi zat beracun kepada orang lain.
- 2) Klasifikasi berdasarkan waktu terjadinya keracunan menggambarkan bahwa gejala dapat muncul secara tiba-tiba setelah terpapar berulang kali dengan dosis yang relatif kecil. Salah satu karakteristiknya adalah bahwa zat yang menyebabkan keracunan diekskresikan secara lambat lebih dari 24 jam dengan waktu paruh yang lebih lama, maka menyebabkan penumpukan dalam tubuh.
- 3) Klasifikasi berdasarkan organ yang terkena  
Racun yang berpotensi merusak sistem saraf pusat, jantung, hati, atau ginjal cenderung mempengaruhi berbagai organ tubuh. Contohnya, karbon tetraklorida memiliki efek toksik berpengaruh pada hati, ginjal, dan jantung secara bersamaan.

4) Klasifikasi berdasarkan jenis bahan kimia

Beberapa kelompok bahan kimia umumnya menunjukkan sifat beracun yang serupa, seperti logam berat, fenol, alkohol, organoklorin, dan sebagainya.

b. Penyebab keracunan

Barbiturat dan hipnotik-sedatif sering dipilih sebagai metode untuk melakukan bunuh diri orang dewasa, sementara opiat cenderung menjadi penyalahgunaan pada anak muda.

Enterotoksin stafilokokus sering terdapat dalam makanan yang terkontaminasi dan dapat menyebabkan keracunan makanan. Biasanya ditemukan pada makanan kaleng yang telah rusak atau tidak terawat dalam pengawetannya. Beberapa makanan sehari-hari bisa mengandung toksin yang sangat membahayakan, seperti sianida dalam singkong, masukarin faloidin dalam jamur, dan asam jangkolat pada jengkol yang bisa mengakibatkan tersumbatnya saluran tubuli ginjal dan menghasilkan gejala seperti hematuria dan anuria.

c. Gejala keracunan

- 1) Respirasi
- 2) Tekanan darah
- 3) Kejang
- 4) Pupil dan refleks ekstremitas
- 5) Bising usus
- 6) Jantung

d. Peran laboratorium

Diagnosa akhir keracunan ditetapkan melalui pemeriksaan analisis darah, urin, atau muntahan pasien. Pengujian laboratorium ini sering kali sulit karena zat obat dalam tubuh mengalami transformasi molekuler melalui proses biotransformasi. Untuk pemeriksaan awal, sering digunakan spot test dan kromatografi lapis tipis, dianggap lebih sederhana. Bila diperlukan keakuratan, pengujian bisa dilakukan dengan sistem

yang lebih canggih seperti kromatografi gas dan kromatografi cair dengan detektor spektromassa.

## DAFTAR PUSTAKA

- Sulista G, Rianto S, Nafriadi. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi VI – Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran- Universitas Indonesia,2016
- Wirasuta, I.M., Agus, G., & Niruri, R.(2016). *Buku ajar Toksikologi Umum*. Bali.Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana
- Gupta, R. et al. (2022) '*factors influencing drug toxicity*', in *Pharmacokinetics dan Toxicokinetic Considerations*. Elsevier, pp.27-50
- Chen, G. (2020) '*Xenobiotic metabolis and disposition*', in *an introduction to interdisciplinary Toxicology; From Moleculer to man*. INC, pp.31-42
- Ariyani, H. et al. (2023) *Farmakologi*. Edited by N.Sulung. Global Eksekutif Teknologi

## BIODATA PENULIS



**apt. Agusriani, S.Si., M.Kes** lahir di Muara Enim, pada 15 Agustus 1968. Menyelesaikan pendidikan S1 dan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada dan S2 di Fakultas Kesehatan dan Masyarakat di Universitas Kader Bangsa Palembang. Sampai saat ini penulis masih bekerja sebagai dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Jambi

# BAB 13

## Evaluasi Klinis Obat

*\*Dr. Juliet Tangka, S.Pd., M.Kes\**

### A. Pendahuluan

Evaluasi klinis atau uji klinis adalah proses sistematis yang dimaksudkan untuk memastikan khasiat dan keamanan obat/alat dalam mengobati/mencegah/mendiagnosis penyakit atau kondisi medis (Kandi and Vadakedath, 2023).

Uji klinik di Indonesia antara lain diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 Tahun 2015 Tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik serta mengacu pada Peraturan BPOM Tahun 2016 tentang Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB). Secara umum Uji Klinik adalah kegiatan penelitian dengan mengikutsertakan subjek manusia disertai adanya intervensi Produk Uji, untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik, dan/atau farmakodinamik lainnya, dan/atau mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, dan/atau mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektifitas produk yang diteliti.

### B. Fase Uji Klinis

Uji klinis mencakup berbagai fase yang meliputi fase 0 (studi dosis mikro), fase 1, fase 2, fase 3, dan fase 4. Fase 0 dan fase 2 disebut fase uji eksplorasi, fase 1 disebut fase non-terapeutik, fase 3 dikenal sebagai fase konfirmasi terapeutik, dan fase 4 disebut fase pengawasan pasca-persetujuan atau pasca-pemasaran. Fase 0, juga disebut fase dosis mikro, sebelumnya pada uji pre klinis dilakukan pada hewan tetapi uji

klinis dilakukan pada relawan manusia untuk memahami tolerabilitas dosis (farmakokinetik) sebelum diberikan sebagai bagian dari uji fase 1 di antara individu yang sehat keseluruhan (Kandi and Vadakedath, 2023).

a. Uji klinis Fase I

Uji klinis fase ini merupakan pengujian suatu obat baru untuk pertama kalinya pada manusia. Hal yang diteliti di sini ialah keamanan obat, bukan efektivitasnya dan dilakukan pada subjek sehat. Namun, ada beberapa keadaan ketika pasien nyata digunakan, seperti pasien yang memiliki stadium akhir penyakit dan kekurangan pilihan pengobatan lainnya atau dalam kondisi darurat seperti wabah. Tujuan fase ini adalah “menentukan besarnya dosis tunggal yang dapat diterima, artinya yang tidak menimbulkan efek samping serius.” Fase ini bertujuan untuk “mengkonfirmasi temuan pada uji praklinis, farmakokinetik, farmakodinamik, efek samping obat, dan toleransi pada obat uji.” Hasil penelitian farmakokinetika ini digunakan untuk melakukan pemilihan dosis yang lebih tepat pada penelitian selanjutnya. Selain itu, hasil yang diperoleh dibandingkan dengan hasil uji sebelumnya yang dilakukan terhadap hewan coba yang diperoleh pada masa uji praklinis, di mana obat tersebut mengalami proses farmakokinetika seperti yang terjadi pada manusia. Bila ternyata terdapat hal yang serupa yang ditemukan pada hewan maka perlu dilakukan penelitian toksisitas jangka panjang pada hewan tersebut. Uji coba fase I biasanya mencakup jangkauan dosis (dose-ranging) yang disebut eskalasi dosis, sehingga dosis yang sesuai untuk keperluan atau memiliki efek terapeutik dapat ditemukan. Rentang dosis yang diuji biasanya akan menjadi sebagian kecil dari dosis yang menyebabkan kerusakan percobaan hewan. Dosis awal yang diberikan pertama kali pada subjek biasanya  $1/50 \times$  dosis minimal yang menimbulkan efek pada hewan. Tergantung dari data yang diperoleh pada hewan dari uji praklinis, dosis berikutnya ditingkatkan sedikit-sedikit atau dengan

kelipatan dua hingga diperoleh efek farmakologik atau sampai timbul efek yang tidak diinginkan. Efek yang tidak diinginkan ini menunjukkan bahwa calon obat sudah berada pada keadaan memberikan efek toksik yang mungkin terjadi. Untuk ini akan dilakukan pemeriksaan laboratorium secara umum maupun yang lebih spesifik.

Uji klinis fase I ini dilaksanakan secara terbuka, artinya tanpa pembanding dan tidak tersamar, pada sejumlah kecil subjek dengan pengamatan intensif oleh orang-orang ahli dibidangnya, dan dikerjakan di tempat yang sarananya cukup lengkap. Total jumlah subjek pada fase ini bervariasi antara 20-80 orang. Uji klinis fase I dapat dibagi menjadi beberapa jenis: 1). Studi *Single Ascending Dose* (SAD) Studi pada kelompok kecil dimana subjek diberi dosis tunggal obat sementara mereka diamati dan diuji untuk jangka waktu tertentu. Jika mereka tidak menunjukkan efek samping yang merugikan, dan data farmakokinetik menunjukkan nilai aman atau keamanan yang cukup dalam uji klinik, dosis ditingkatkan, dan kelompok subjek baru kemudian diberikan dosis yang lebih tinggi. Ini berlanjut sampai didapatkan perhitungan tingkat keamanan farmakokinetik tepat, atau efek samping yang tak tertahankan mulai muncul pada titik dimana obat telah mencapai *Maximum tolerated dose* (MTD). 2). Studi *Multiple Ascending Dose* (MAD) Studi ini memiliki tujuan yang sama dengan studi SAD namun berbeda dalam perlakuan kelompok. Bila pada SAD, kelompok kecil dimana subjek diberi dosis tunggal obat untuk jangka waktu tertentu sementara studi MAD pada satu kelompok dimana subjek diberikan multiple dosis dalam jangka waktu tertentu baru berpindah pada kelompok selanjutnya. 3). Studi Food Effect (FE) Studi ini mempelajari atau memantau efek makanan pada tingkat distribusi dan tingkat penyerapan obat ketika produk obat diberikan segera setelah makan (kondisi terisi makan), dibandingkan dengan pemberian dalam kondisi puasa (Widjaya dan Aini, 2022) .

b. Uji Klinis Fase II

Uji klinis fase kedua ini obat diujikan untuk pertama kalinya pada sekelompok kecil pasien yang ditujukan akan diobati dengan calon obat uji tersebut. Tujuannya ialah “melihat apakah efek farmakologik yang tampak pada fase I bermanfaat atau tidak untuk pengobatan (memiliki efek terapi atau tidak).” Pada pengujian fase II awal ini, efek terapi obat masih dikerjakan secara terbuka, oleh karena masih merupakan penelitian eksploratif, untuk mencari tahu pengaruh-pengaruh apa saja terhadap efek calon obat yang diuji. Pada tahap ini pada umumnya belum dapat diambil kesimpulan yang pasti definitif mengenai efek obat yang diuji. Berbagai factor yang mempengaruhi efek obat akan dianalisis secara akurat, misalnya yang berhubungan dengan perjalanan klinik penyakit yang diderita, keparahannya, efek placebo dan lain-lain. Untuk membuktikan bahwa suatu calon obat berkhasiat, maka perlu dilakukan uji klinik komparatif yang dilakukan dengan membandingkannya dengan placebo. Dalam hal penggunaan plasebo tidak memenuhi syarat etika, maka pembandingnya dapat dipergunakan obat lain yang sudah menjadi standard pengobatan yang telah lazim dikenal dan dipergunakan. Hal ini dilakukan pada uji klinik di akhir fase II atau di awal fase III, dan bergantung pada siapa yang melakukan, seleksi penderita, dan monitoring penderitanya. Untuk menjamin validitas uji klinik komparatif ini, alokasi penderita harus acak dan pemberian obat dilakukan secara tersamar ganda. Ini disebut randomized double-blind controlled clinical trial. Jika yang dipergunakan adalah placebo sebagai pembanding maka dinamakan randomized double-blind placebo controlled clinical trial. Pada uji klinis fase II ini tercakup juga penelitian untuk mencari tahu dosis-efek untuk menentukan dosis optimal yang akan digunakan selanjutnya, serta penelitian lebih lanjut mengenai eliminasi obat, terutama metabolismenya dalam tubuh. Jumlah subjek

manusia yang mendapat calon obat baru pada fase ini berada pada kisaran angka 100-200 orang penderita.

Studi fase II kadang-kadang dibagi menjadi Tahap IIA dan Fase IIB. Fase IIA dirancang khusus untuk menilai persyaratan dosis (berapa banyak obat yang harus diberikan, sedangkan Fase IIB dirancang khusus untuk belajar kemanjuran (seberapa baik obat bekerja pada yang ditentukan dosis. Beberapa uji coba menggabungkan Fase I dan Fase II, dan uji khasiat dan toksisitasnya (Widjaya dan Aini, 2022)

c. Uji Klinis Fase III

Uji klinik fase III dilakukan untuk memastikan bahwa suatu obat-baru benar-benar berkhasiat (sama dengan penelitian pada akhir fase II) dan untuk mengetahui kedudukannya dibandingkan dengan obat standar. Penelitian ini sekaligus akan menjawab pertanyaan-pertanyaan tentang (1) efeknya bila digunakan secara luas dan diberikan oleh para dokter yang “kurang ahli”; (2) efek samping lain yang belum terlihat pada fase II; (3) dan dampak penggunaannya pada penderita yang tidak diseleksi secara ketat. Studi fase III adalah multicenter randomized controlled clinical trial pada kelompok pasien dengan jumlah yang lebih besar (300-3.000 atau lebih tergantung pada penyakit / kondisi medis yang diteliti) dan bertujuan untuk menjadi penilaian definitif tentang bagaimana efektif obat ini, dibandingkan pengobatan gold-standart. Karena ukurannya dan durasinya relatif lama, uji coba fase III adalah uji klinik yang paling mahal, memakan waktu, dan sulit.

Uji klinik fase 3 memiliki dua sub-fase yaitu:

- 1) Uji Klinik Fase IIIa; Dengan data efikasi dan keamanan yang diperoleh dari uji coba fase 2, uji coba fase 3a dimulai. Studi dilakukan dalam fase ini yang mendukung klaim awal sponsor kepada pihak berwenang. Sebagian besar studi fase 3 dilakukan dalam uji klinik fase 3a seperti uji coba non-inferioritas, studi

keselamatan jangka panjang dan studi registrasi lokal dll. sebagian besar penelitian menghasilkan informasi yang mendukung leaflet informasi pasien/ patient information leaflet (PIL). Beberapa penelitian juga dapat dilakukan pada populasi khusus tergantung pada sifat obat /penyakit. Sebagian besar kandidat obat dibandingkan dengan pembanding aktif. Jika ada kekurangan pengobatan standar untuk penyakit target, kandidat obat dibandingkan dengan plasebo. Fase ini dilakukan sebelum mendapatkan persetujuan indikasi pertama.

- 2) Uji Klinik Fase IIIb; Fase ini dimulai setelah mendapatkan indikasi yang disetujui pertama dari otoritas pengawas dan sebelum mendapatkan persetujuan pemasaran/peluncuran obat. Saat mengajukan aplikasi awal ke otoritas regulasi, studi fase ini masih akan berlanjut. Ini adalah studi tambahan yang mengumpulkan informasi tambahan seperti keamanan jangka panjang dan efek obat pada kualitas hidup dll. Maksud dari studi ini adalah untuk menghasilkan data yang mendukung publikasi dan klaim pemasaran. Otoritas persetujuan regulator dapat mengandalkan hasil studi fase 3b ini sebelum mengambil keputusan tentang persetujuan pemasaran obat meskipun hasilnya tidak dimaksudkan untuk pengajuan peraturan (Widjaya dan Aini, 2022) .

d. Uji Klinis Fase IV (Farmakovigilans)

Fase ini sering disebut *post marketing drug surveillance* karena merupakan pengamatan terhadap obat yang telah dipasarkan dengan menindaklanjuti pasien dalam jangka waktu yang sangat lama untuk mengetahui potensi reaksi yang merugikan dan interaksi antar obat. Fase ini bertujuan menentukan pola penggunaan obat di masyarakat serta pola efektifitas dan keamanannya pada penggunaan yang sebenarnya. Farmakovigilans berfokus pada efek samping obat (ESO)/*adverse drug reactions* (ADRs) yang didefinisikan

sebagai reaksi apapun dari penggunaan obat yang bersifat membahayakan dan tidak diinginkan baik dalam tujuan terapi, profilaksis ataupun modifikasi fungsi fisiologis (BPOM, 2019). Farmakovigilans berkembang tidak hanya berfokus pada obat-obat saja. Tetapi berkembang juga dalam mendeteksi, menilai, dan mencegah reaksi samping atau masalah dari produk herbal, pengobatan alternatif, produk darah, produk biologi, peralatan medis, dan vaksin. Menurut Pasal 2 konstitusi, WHO diberikan mandat dari negara-negara anggotanya untuk mengatur dan mengembangkan standar mengenai obat: *to develop, establish, and promote international standards with respect to food, biological, pharmaceutical and similar products*. Informasi efek samping obat yang dikumpulkan pada fase pengembangan obat dan pada fase prapemasaran ternyata belum cukup untuk memberikan gambaran profil keamanan obat pada populasi yang luas (dalam hal ini masyarakat umum setelah obat dipasarkan dan dijual).

Hal tersebut dapat terjadi karena hal-hal sebagai berikut, yaitu:

- 1) Uji pra klinis pada hewan tidak mencukupi untuk memberikan gambaran profil keamanan pada manusia;
- 2) Subjek yang dilibatkan dalam uji klinis adalah subjek terpilih dengan kriteria-kriteria tertentu dan jumlahnya terbatas, kondisi penggunaannya berbeda dengan yang ada dalam praktek klinik, selain itu juga durasi uji klinik sangat terbatas;
- 3) Pada umumnya, pada saat pemberian izin edar obat, data penggunaan pada subjek manusia kurang dari 5000 yang kemungkinan hanya dapat mendeteksi ESO yang bersifat umum atau frekuensi kejadiannya tinggi;
- 4) Data keamanan obat pada saat pengembangan/penelitian belum dapat menangkap informasi efek samping yang serius namun jarang, toksitas kronik, keamanan pada penggunaan dalam

kelompok khusus (seperti anak-anak, usia lanjut atau wanita).

Di banyak negara, dibentuk sentra farmakovigilans nasional atau badan lain sejenis yang sudah ada untuk melakukan fungsi yang sama di bawah pengawasan BPOM. Sentra farmakovigilans nasional adalah pusat yang diakui pemerintah (sistem yang terintegrasi) di dalam suatu negara dengan keahlian klinis dan ilmiah dalam mengumpulkan, menggabungkan, menganalisis dan memberikan saran terhadap semua informasi yang berkaitan dengan keamanan obat. Masing-masing negara harus melakukan farmakovigilans sendiri tidak hanya berasal dari data negara lain. Terdapat perbedaan reaksi ESO atau masalah penggunaan obat lainnya antara satu negara/wilayah dengan negara/ wilayah lain.

Hal ini dapat disebabkan adanya perbedaan-perbedaan seperti:

- 1) Penyakit dan praktik persepan
- 2) Genetik, diet, tradisi masyarakat
- 3) Proses pembuatan obat yang digunakan mempengaruhi kualitas dan komposisi sediaan farmasi
- 4) Distribusi obat dan penggunaan termasuk indikasi, dosis dan bioavailabilitasnya.
- 5) Penggunaan obat tradisional dan suplemen kesehatan (termasuk produk herbal) yang dapat menimbulkan interaksi tertentu, bila digunakan tunggal atau kombinasi dengan produk obat tertentu.

Selain itu data profil keamanan yang diperoleh dari suatu negara/ wilayah dapat memiliki relevansi dan nilai edukasi yang bermakna sehingga dapat mendorong dilakukannya tindak lanjut regulatori secara nasional. Namun demikian dapat juga "informasi keamanan obat yang diperoleh dari satu negara (misalnya negara asal produk dihasilkan) mungkin tidak relevan dengan negara/wilayah lain dunia, yang keadaannya mungkin berbeda seperti tersebut di atas." Termasuk dalam kegiatan

Farmakovigilans adalah pengumpulan laporan dugaan efek yang tidak diinginkan (*suspected adverse reaction*). Adverse reaction adalah “respons terhadap produk pengobatan (*medical products*) yang berbahaya dan tidak diinginkan, termasuk yang ditimbulkan pada kondisi penggunaan sesuai izin edar yang disetujui, penggunaan di luar izin yang disetujui termasuk penggunaan dalam dosis berlebih, penggunaan di luar indikasi (*off-label use*), penggunaan yang tidak tepat (*misuse*), penyalahgunaan (*abuse*) dan kesalahan pengobatan (*medication error*), serta paparan akibat pekerjaan (*occupational exposure*).” Secara khusus Farmakovigilans diharapkan dapat meningkatkan keamanan dan kesehatan masyarakat terhadap risiko akibat penggunaan obat (Widjaya dan Aini, 2022).

## DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. (2016). Pedoman Cara Uji Klinik Yang Baik Di Indonesia. III. Jakarta.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. (2015) Peraturan Kepala BPOM Republik Indonesia No 21 tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2019). Farmakovigilans (Keamanan Obat): Panduan Deteksi Dan Pelaporan Efek Samping Obat Untuk Tenaga Kesehatan. Jakarta.
- Kandi V and Vadakedath S . (2023). Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *National Library Of Medicine [Cureus](#)*. 15(2): e35077.
- Widjaja G dan Aini M. Hafiz. (2022). Aspek Hukum Uji Klinik. *Jurnal Cakrawala Ilmiah* Vol.1, No.6

## BIODATA PENULIS



**Dr Juliet Tangka, S.Pd., M.Kes** lahir di Wasian, pada 16 Juli 1972. Menyelesaikan pendidikan Sekolah Menengah Farmasi di Manado, Diploma 3 Pendidikan Kimia Keahlian Khusus Farmasi di IKIP Bandung, S1 Pendidikan Kimia di Universitas Terbuka Jakarta, S2 Ilmu Kedokteran Dasar Minat Biokimia di Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga Surabaya dan S3 Ilmu Kedokteran di Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang . Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Manado.

### A. Pendahuluan

Selain efek terapi, obat juga dapat memberikan suatu efek yang tidak diinginkan. Efek yang tidak diinginkan tersebut dapat berupa efek yang sangat serius seperti tragedi keracunan masal oleh karena penggunaan eliksir sulfanilamid di Amerika tahun 1937. Dalam tragedi tersebut dilaporkan lebih dari 100 orang meninggal dunia. Kasus thalidomide tahun 1961 juga merupakan tragedi sekaligus bencana terbesar yang menyebabkan sekitar sepuluh ribu bayi yang dilahirkan mengalami cacat kongenital. Hal tersebut terjadi karena ibu yang melahirkan bayi tersebut mengonsumsi thalidomide pada masa kehamilannya (Fornasier *et al.*, 2018). Atas dasar beberapa kejadian serupa, munculah ilmu pengetahuan dan praktek farmakovigilans untuk mengawasi seluruh aspek keamanan obat setelah pemasaran atau yang dikenal dengan istilah monitoring efek samping obat (MESO).

Informasi efek samping obat yang dikumpulkan selama fase pengembangan dan pra pemasaran tidak cukup untuk memberikan gambaran lengkap tentang profil keamanan obat pada populasi yang lebih luas. Beberapa alasan yang menjadi penyebab antara lain pada uji pra klinik yaitu uji toksisitas yang dilakukan pada hewan tidak sepenuhnya mampu mencerminkan profil keamanan pada manusia, selain itu pada uji klinik pada manusia terdapat keterbatasan jumlah subjek dan durasi penggunaan obat, sehingga pada saat izin edar diberikan hanya efek samping umum atau dengan frekuensi

tinggi yang dapat terdeteksi. Toksisitas kronis, efek samping serius yang jarang terjadi, keamanan penggunaan obat pada kelompok khusus (seperti pada anak-anak, lansia, atau wanita hamil dan menyusui), serta data interaksi obat, belum dapat teramati pada uji praklinik maupun uji klinik tersebut (BPOM, 2020) (Crescioli *et al.*, 2022). Oleh karenanya, farmakovigilans menjadi suatu hal yang sangat penting untuk dilakukan dalam rangka memberikan perlindungan baik kepada pasien maupun masyarakat.

## **B. Farmakovigilans dan keamanan obat**

### **1. Pengertian farmakovigilans**

Farmakovigilans berasal dari kata “pharmakon” (Yunani) yang artinya obat, dan “vigilare” (Latin) yang artinya mengawasi (Fornasier *et al.*, 2018). Farmakovigilans merupakan ilmu pengetahuan dan kegiatan yang berkaitan dengan deteksi, penilaian, pemahaman dan pencegahan efek yang tidak diinginkan atau masalah lain terkait dengan penggunaan obat (WHO, 2002).

### **2. *Framework* farmakovigilans**

Kuatnya sistem farmakovigilans dihubungkan dengan regulator di suatu negara. Badan Pengawas Obat makanan Republik Indonesia (BPOM RI) sebagai regulator di Indonesia memainkan peran khusus dan penting dalam memastikan keberlangsungan keamanan produk obat. Sistem farmakovigilans di Indonesia sendiri, dilakukan sepanjang *product life cycle*, artinya pengawasan obat dilakukan mulai dari tahap pre market maupun post market.

Pada tahap premarket, industri farmasi selaku pelaksana farmakovigilans wajib mempunyai *Risk Management Planing* (RMP) atau yang disebut Perencanaan Manajemen Risiko (PMR) yang disusun sejak tahap pengembangan produk hingga produk dipasarkan. Perencanaan Manajemen Risiko merupakan uraian rinci tentang sistem manajemen risiko, yang mencakup kegiatan dan intervensi farmakovigilans dengan tujuan untuk mengidentifikasi, mengkarakterisasi, dan mencegah

atau meminimalkan risiko terkait dengan obat, serta menilai efektivitas kegiatan dan intervensi yang dilakukan. PMR menjadi salah satu dokumen yang dipersyaratkan untuk dilampirkan pada dokumen registrasi obat baru, produk obat generik tertentu, produk biologi termasuk biosimiliar, atau obat yang mengalami perubahan sehingga dapat meningkatkan risiko keamanan (BPOM, 2022).

Pada tahap post market, farmakovigilans mencakup pemantauan dan pelaporan terhadap kejadian tidak diinginkan (KTD) atau yang umumnya disebut efek samping obat (ESO) serta kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI). Monitoring efek samping obat (MESO) merupakan suatu proses kegiatan untuk memonitoring setiap respon obat yang merugikan atau yang tidak diharapkan dalam dosis lazim pada manusia untuk tujuan pencegahan /profilaksis, terapi suatu penyakit, diagnosis, atau untuk modifikasi fungsi fisiologik (BPOM, 2022).

BPOM sebagai pusat farmakovigilans/MESO Nasional bertugas untuk melakukan monitoring dan pengawasan terhadap aspek keamanan obat dengan menerapkan farmakovigilans, termasuk menerima dan mengevaluasi laporan farmakovigilans (BPOM, 2022).

### 3. Terminologi dalam farmakovigilans

Beberapa istilah yang perlu dipahami terkait dengan respon obat-obatan yang berbahaya dan tidak diinginkan adalah sebagai berikut :

#### a. Efek samping obat (ESO)

ESO adalah suatu efek obat yang tidak diharapkan/ diinginkan, terjadi pada dosis lazim, dan berhubungan dengan farmakologi obat tersebut.

#### b. *Adverse Drug Reaction* (ADR)

ADR adalah respon terhadap obat yang timbul pada dosis lazim penggunaan obat, bersifat merugikan, dan tidak diharapkan/ diinginkan.

##### 1) *Expected ADR*

Terdapat bukti yang menunjukkan hubungan sebab akibat antara obat dengan efek samping, hal tersebut sudah dilaporkan dalam literatur dan dicantumkan pada informasi produk.

2) *Unexpected ADR*

Reaksi merugikan yang tingkat keparahannya tidak dicantumkan dalam informasi obat yang disetujui oleh regulator (BPOM). Respon pasien terhadap obat tidak dapat diperkirakan dari karakteristik obat.

c. Kejadian tidak diinginkan (KTD) / *Adverse Event (AE)*

KTD atau AE adalah setiap peristiwa yang tidak diinginkan, terjadi selama terapi, namun belum tentu mempunyai hubungan sebab akibat dengan obat tersebut

d. KTD serius/ *Serious Adverse Event (SAE)*

SAE adalah suatu respon terhadap suatu obat yang berakibat fatal, menyebabkan kematian, keadaan mengancam jiwa, memerlukan atau memperpanjang rawat inap, cacat tetap, dan kelainan bawaan.

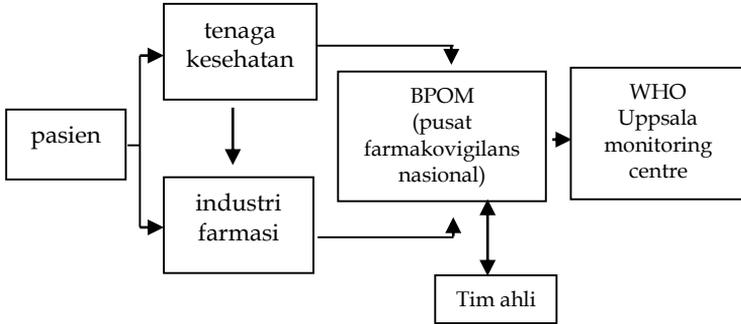
e. Sinyal

Sinyal adalah informasi yang dilaporkan berisikan kemungkinan hubungan sebab akibat antara kejadian ADR dengan obat dimana hubungan tersebut belum diketahui atau tidak didokumentasikan secara lengkap sebelumnya (Lucas *et al.*, 2022) (Kommu *et al.*, 2024).

4. Sistem farmakovigilans di Indonesia

Pelaporan farmakovigilans dilakukan untuk memantau dan mengumpulkan informasi mengenai khasiat dan keamanan obat selama obat tersebut beredar di pasaran. Sistem farmakovigilans nasional sangat bergantung pada pelaporan spontan (sukarela) yang dilakukan oleh tenaga profesional kesehatan, pemegang izin edar (produsen dalam hal ini industri farmasi), atau langsung oleh pasien. Pelaporan spontan diharapkan sesegera mungkin setelah KTD. Laporan tersebut dapat disampaikan secara nonelektronik atau elektronik kepada BPOM sebagai pusat farmakovigilans atau MESO Nasional dan atau melalui

industri farmasi. Sistem pelaporan BPOM sudah mengikuti perkembangan teknologi sehingga monitoring dapat dilakukan secara digital. Laporan yang telah masuk dalam sistem akan diverifikasi kelengkapannya oleh BPOM. Selanjutnya, BPOM akan melibatkan tim ahli farmakovigilans (tenaga profesional kesehatan dan atau akademisi sesuai bidang keahliannya) untuk melakukan proses identifikasi risiko serta melakukan penilaian kausalitas dan rasio manfaat risiko obat. Selanjutnya, BPOM akan meneruskan pelaporan MESO tersebut ke Situs website *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) (Lavertu *et al.*, 2021) (BPOM, 2019) (BPOM, 2020). UMC merupakan pusat pemantauan obat internasional yang berkolaborasi dengan WHO. UMC merupakan yayasan independent yang memiliki perhatian khusus terhadap keselamatan pasien dan penggunaan obat yang aman dan efektif (WHO, 2002). Alur pelaporan farmakovigilans di Indonesia secara ringkas dapat diamati pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Alur pelaporan farmakovigilans di Indonesia (BPOM, 2019)

##### 5. Tindak lanjut hasil pengawasan

Jika ditemukan suatu temuan terkait keamanan obat maka, regulator akan melakukan tindakan lebih lanjut. Tindakan lanjut tersebut bergantung pada kategori temuan (minor, mayor, kritis).

- a. Temuan minor merupakan temuan yang tidak mempunyai dampak pada hak, keamanan, atau kesejahteraan pasien.
- b. Temuan mayor merupakan temuan yang mempunyai potensi mempengaruhi hak, keamanan, atau kesejahteraan pasien, mempunyai potensi menimbulkan risiko pada kesehatan Masyarakat, dan atau melanggar ketentuan perundang-undangan namun temuan tersebut tidak dianggap serius.
- c. Temuan kritis merupakan temuan yang mempunyai pada hak, keamanan atau kesejahteraan pasien, menimbulkan risiko pada kesehatan Masyarakat, dan atau merupakan pelanggaran serius terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan (BPOM, 2022).

Beberapa tindakan lanjut regulator jika ditemukan suatu temuan terkait keamanan obat

- a. Perubahan penandaan (informasi keamanan, dosis, indikasi, posologi)
  - b. Studi keamanan lebih lanjut
  - c. Pembatasan distribusi
  - d. Pembekuan izin edar atau penarikan produk
  - e. Pembatalan izin edar atau penarikan produk (BPOM, 2022).
6. Tantangan penerapan farmakovigilans
- Beberapa tantangan yang dihadapi dalam penerapan farmakovigilnas antara lain:
- a. Rendahnya kesadaran masyarakat untuk melaporkan kejadian tidak diinginkan
  - b. Laporan dan data rekam medik pasien kurang lengkap khususnya riwayat penggunaan obat
  - c. Penggunaan obat tanpa pengawasan dokter
  - d. Gap penerapan farmakovigilans antar industri farmasi (Mwakawanga *et al.*, 2023)

## DAFTAR PUSTAKA

- BPOM (2019) 'Farmakovigilans (Keamanan Obat) : Panduan Deteksi dan Pelaporan Efek Samping Obat Untuk Tenaga Kesehatan', *Pusat Farmakovigilans Nasional*, pp. 1-26.
- BPOM (2020) 'Modul Farmakovigilans: Dasar Project For Ensuring Drug And Food Safety', *Japan International Cooperation Agency* [Preprint].
- BPOM (2022). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 15 Tahun 2022 Tentang Penerapan Farmakovigilans. BPOM RI: Jakarta.
- Crescioli, G. *et al.* (2022) 'Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology as a Guarantee of Patient Safety: The Role of the Clinical Pharmacologist', *Journal of Clinical Medicine*, 11(12). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11123552>
- Fornasier, G. *et al.* (2018) 'An historical overview over Pharmacovigilance', *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(4), pp. 744-747. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>.
- Kommu S, Carter C, Whitfield P. Adverse Drug Reactions. [Updated 2024 Jan 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599521/>
- Lavertu, A. *et al.* (2021) 'A New Era in Pharmacovigilance: Toward Real-World Data and Digital Monitoring', *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 109(5), pp. 1197-1202. Available at: <https://doi.org/10.1002/cpt.2172>.
- Lucas, S. *et al.* (2022) 'Pharmacovigilance: reporting requirements throughout a product's lifecycle', *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 13, pp. 1-16. Available at: <https://doi.org/10.1177/20420986221125006>.
- Mwakawanga, D.L. *et al.* (2023) 'Pharmacovigilance and Adverse Drug Reactions Reporting: Healthcare Providers' Experiences from Southern Highland Tanzania', *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2023. Available at: <https://doi.org/10.1155/2023/5537592>.

WHO (2002) 'The importance of pharmacovigilance.', *World Health Organization*, p. 48.

## BIODATA PENULIS



**Apt. RA. Dewinta Sukma Ananda, M. Biomed.** lahir di Yogyakarta, pada 4 Januari 1991. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dan S2 di Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan (FK-KMK) Universitas Gadjah Mada. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Alma Ata Yogyakarta.

# BAB 15

## Etika dan Regulasi dalam Penelitian Farmakologi Klinis

\*Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS\*

### A. Pendahuluan

Perkembangan ilmu dan pelayanan kesehatan dipacu dan diarahkan oleh penelitian kesehatan. Sebelum hasil penelitian dapat dimanfaatkan dengan aman dan efektif untuk kesehatan manusia, diperlukan penelitian yang mengikutsertakan manusia sebagai subjek penelitian. Subjek penelitian seringkali akan mengalami berbagai ketidaknyamanan dan terpapar terhadap berbagai macam risiko. Antisipasi terhadap kemungkinan risiko yang bisa terjadi termasuk risiko fisik, sosial, ekonomi dan psikologis terkait dengan partisipasi dalam penelitian harus dijelaskan secara terperinci dan sistematis.

Tujuan penelitian adalah untuk mengembangkan keilmuan dengan berupa fakta yang baru dan menjadi dasar untuk pemecahan masalah. Ilmu dan penelitian tidak dapat dipisahkan. Ilmu berkembang dengan penelitian dan penelitian tidak akan terpecahkan tanpa ilmu. Ilmu merupakan filosofi sedangkan penelitian adalah tindakan dalam membangun kerangka ilmu pengetahuan. Metode ilmiah merupakan suatu tahapan dari penelitian dalam pengembangan suatu ilmu.

Penelitian bidang kesehatan mempunyai tujuan untuk mendapatkan informasi dan data dalam mengembangkan serangkaian kegiatan ilmiah. Ranah penelitian bidang kesehatan mempunyai perbedaan karakteristik, namun saling berkaitan serta dalam satu rangkaian kerangka keilmuan bidang kesehatan.

**Penelitian** adalah bagian penting dari pelatihan dan pekerjaan sehari-hari seorang ahli farmakologi klinis. Upaya seorang farmakologis yang bekerja di lingkungan klinis adalah mengembangkan metode dan strategi yang meningkatkan kualitas penggunaan obat pada pasien individu dan populasi pasien. Penelitian farmakologi klinis selalu bersifat translasi dalam arti bahwa disiplin ilmu ini bertujuan untuk membawa data ilmiah baru tentang obat-obatan ke dalam perawatan pasien yang rasional.

Dalam laporan WHO pertama tentang farmakologi klinis pada tahun 1970, bagian penelitian menekankan perlunya penelitian yang mengeksplorasi mekanisme kerja obat dan mengidentifikasi farmakokinetiknya pada manusia. Peningkatan studi awal obat baru pada manusia dan uji coba terapi konvensional juga diprioritaskan. Penelitian di bidang farmakologi klinis kini telah mengambil jalur baru dan hal ini memenuhi banyak prinsip pengobatan translasi yang didefinisikan sebagai penggunaan data ilmiah tentang obat-obatan ke dalam perawatan pasien yang rasional. Namun, kita harus menyadari bahwa tidak semua penelitian tentang obat-obatan termasuk dalam bidang pengobatan translasi.

Upaya seorang farmakologis yang bekerja di lingkungan klinis adalah mengembangkan metode dan strategi yang meningkatkan kualitas penggunaan obat pada pasien individu dan populasi pasien. Penelitian dalam evaluasi obat, pemanfaatan obat, farmakovigilans dan farmakoepidemiologi – bidang-bidang yang hanya disebutkan secara dangkal dalam dokumen tahun 1970 – kini menjadi prioritas. Semua bidang penelitian ini memiliki potensi besar untuk mendukung tenaga kesehatan dalam RUD mereka.

Penggunaan obat yang rasional menyiratkan bahwa obat harus dipilih berdasarkan kemanjuran, ADR, dan biaya sebagai parameter yang berpotensi sama pentingnya. Oleh karena itu, penelitian di bidang farmakologi klinis juga mencakup penelitian yang memperoleh data baru tentang obat yang digunakan seperti indikasi baru dan pengobatan pada

populasi pasien yang terabaikan (anak-anak, lansia). Ini juga mencakup penelitian ADR, farmakogenetika dan interaksi obat. Penelitian dalam farmakologi klinis biasanya bersifat interdisipliner dan oleh karena itu sering dilakukan bekerja sama dengan profesi lain: apoteker, ahli kimia analitik obat, ahli biologi molekuler, ahli statistik, spesialis komputer, serta peneliti klinis dari spesialisasi medis lainnya.

#### 1. Penelitian Obat Baru

Peneliti adalah seseorang yang mempunyai keilmuan sesuai bidangnya dan tugas seorang peneliti adalah membuktikan asumsi dan hipotesis melalui penelitian ilmiah.

Kegiatan penelitian dilakukan berdasarkan prinsip dan kaidah serta metode ilmiah yang disusun secara sistematis dalam upaya mendapatkan data yang dibutuhkan dalam penelitian, memberikan pemahaman dan membuktikan asumsi dan hipotesis penelitian dalam rangka merumuskan kesimpulan penelitian dan mengembangkan ilmu pengetahuan dan teknologi.

Penelitian obat harus mengarah pada pemahaman mendasar tentang mekanisme yang terlibat dalam kerja obat terhadap organisme atau kerja organisme terhadap obat. Penelitian terutama terfokus pada perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik intra dan antar individu, suatu bidang dimana ahli farmakologi klinis telah memberikan kontribusi penting dimasa lalu. Mekanisme variabilitas tersebut biasanya melibatkan individualitas yang diwariskan dalam gen yang mengkode target obat, pengangkut obat, dan enzim pemetabolisme obat.

Pengembangan bahan obat diawali dengan sintesis atau isolasi dari berbagai sumber yaitu dari tanaman (glikosida jantung untuk mengobati lemah jantung), jaringan hewan (heparin untuk mencegah pembekuan darah), kultur mikroba (penisilin G sebagai antibiotik pertama), urin manusia (choriogonadotropin) dan dengan teknik bioteknologi dihasilkan human insulin untuk

menangani penyakit diabetes. Pengembangan ini berlangsung melalui serangkaian studi terencana yang mencakup fase pra-klinis awal dan studi klinis selanjutnya. Dalam urutan ini, penyelidikan awal *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico* memberikan informasi penting untuk memandu penelitian lebih lanjut. Studi farmakologi klinis selama pengembangan obat mencakup studi *in vitro* dan *in vivo* dan difokuskan pada evaluasi farmakokinetik obat (misalnya, penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), farmakodinamiknya (baik aktivitas obat yang diinginkan maupun aktivitas obat yang diinginkan), efek samping), dan dampak faktor intrinsik (misalnya usia, jenis kelamin, ras/etnis, genomik, dan disfungsi organ) dan faktor ekstrinsik (misalnya efek makanan, merokok, dan interaksi obat-obat) terhadap paparan dan respons terhadap obat. Dibandingkan dengan obat bermolekul kecil, biologi mungkin memerlukan penelitian yang berbeda. Misalnya, program pengembangan antibodi monoklonal biasanya tidak mencakup keseimbangan massa, efek makanan, atau studi tentang efek obat pada interval QT, namun memerlukan evaluasi imunogenisitas, yang biasanya tidak diperlukan untuk obat dengan molekul kecil. Dengan mempelajari hubungan struktur obat dan aktivitasnya maka pencarian zat baru lebih terarah dan memunculkan ilmu baru yaitu kimia medisinal dan farmakologi molekular.

Setelah diperoleh bahan calon obat, maka selanjutnya calon obat tersebut akan melalui serangkaian uji yang memakan waktu yang panjang dan biaya yang tidak sedikit sebelum diresmikan sebagai obat oleh Badan pemberi izin. Biaya yang diperlukan dari mulai isolasi atau sintesis senyawa kimia sampai diperoleh obat baru lebih kurang US\$ 500 juta per obat. Uji yang harus ditempuh oleh calon obat adalah uji praklinik dan uji klinik.

Uji praklinik merupakan persyaratan uji untuk calon obat, dari uji ini diperoleh informasi tentang efikasi (efek

farmakologi), profil farmakokinetik dan toksisitas calon obat. Pada mulanya yang dilakukan pada uji praklinik adalah pengujian ikatan obat pada reseptor dengan kultur sel terisolasi atau organ terisolasi, selanjutnya dipandang perlu menguji pada hewan utuh. Hewan yang baku digunakan adalah galur tertentu darimencit, tikus, kelinci, marmot, hamster, anjing atau beberapa uji menggunakan primata, hewan-hewan ini sangat berjasa bagi pengembangan obat. Hanya dengan menggunakan hewan utuh dapat diketahui apakah obat menimbulkan efek toksik pada dosis pengobatan atau aman.

Penelitian toksisitas merupakan cara potensial untuk mengevaluasi :

- a. Toksisitas yang berhubungan dengan pemberian obat akut atau kronis
- b. Kerusakan genetik (genotoksisitas, mutagenisitas)
- c. Pertumbuhan tumor (onkogenisitas atau karsinogenisitas)
- d. Kejadian cacat waktu lahir (teratogenisitas)

Selain toksisitasnya, uji pada hewan dapat mempelajari sifat farmakokinetik obat meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat. Semua hasil pengamatan pada hewan menentukan apakah dapat diteruskan dengan uji pada manusia. Ahli farmakologi bekerja sama dengan ahli teknologi farmasi dalam pembuatan formula obat, menghasilkan bentuk-bentuk sediaan obat yang akan diuji pada manusia.

Disamping uji pada hewan, untuk mengurangi penggunaan hewan percobaan telah dikembangkan pula berbagai uji *in vitro* untuk menentukan khasiat obat contohnya uji aktivitas enzim, uji antikanker menggunakan *cell line*, uji anti mikroba pada perbenihan mikroba, uji antioksidan, uji antiinflamasi dan lain-lain untuk menggantikan uji khasiat pada hewan tetapi belum semua uji dapat dilakukan secara *in vitro*. Uji toksisitas sampai saat ini masih tetap dilakukan pada hewan percobaan, belum

ada metode lain yang menjamin hasil yang menggambarkan toksisitas pada manusia, untuk masa yang akan datang perlu dikembangkan uji toksisitas secara *in vitro*.

Setelah calon obat dinyatakan mempunyai kemanfaatan dan aman pada hewan percobaan maka selanjutnya diuji pada manusia (uji klinik). Uji pada manusia harus diteliti dulu kelayakannya oleh komite etik mengikuti Deklarasi Helsinki.

**Uji klinik** terdiri dari 4 fase yaitu :

- a. **Fase I**, calon obat diuji pada sukarelawan sehat untuk mengetahui apakah sifat yang diamati pada hewan percobaan juga terlihat pada manusia. Pada fase ini ditentukan hubungan dosis dengan efek yang ditimbulkannya dan profil farmakokinetik obat pada manusia.
- b. **Fase II**, calon obat diuji pada pasien tertentu, diamati efikasi pada penyakit yang diobati. Yang diharapkan dari obat adalah mempunyai efek yang potensial dengan efek samping rendah atau tidak toksik. Pada fase ini mulai dilakukan pengembangan dan uji stabilitas bentuk sediaan obat.
- c. **Fase III** melibatkan kelompok besar pasien, di sini obat baru dibandingkan efek dan keamanannya terhadap obat pembanding yang sudah diketahui.

Selama uji klinik banyak senyawa calon obat dinyatakan tidak dapat digunakan. Akhirnya obat baru hanya lolos 1 dari lebih kurang 10.000 senyawa yang disintesis karena risikonya lebih besar dari manfaatnya atau kemanfaatannya lebih kecil dari obat yang sudah ada. Keputusan untuk mengakui obat baru dilakukan oleh badan pengatur nasional, di Indonesia oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan, di Amerika Serikat oleh FDA (*Food and Drug Administration*), di Kanada oleh *Health Canada*, di Inggris oleh MHRA (*Medicine and Healthcare Product Regulatory Agency*), di

negara Eropa lain oleh EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Product*) dan di Australia oleh TGA (*Therapeutics Good Administration*).

Untuk dapat dinilai oleh badan tersebut, industri pengusul harus menyerahkan data dokumen uji praklinik dan klinik yang sesuai dengan indikasi yang diajukan, efikasi dan keamanannya harus sudah ditentukan dari bentuk produknya (tablet, kapsul dll.) yang telah memenuhi persyaratan produk melalui kontrol kualitas.

Pengembangan obat tidak terbatas pada pembuatan produk dengan zat baru, tetapi dapat juga dengan memodifikasi bentuk sediaan obat yang sudah ada atau meneliti indikasi baru sebagai tambahan dari indikasi yang sudah ada. Baik bentuk sediaan baru maupun tambahan indikasi atau perubahan dosis dalam sediaan harus didaftarkan ke Badan POM dan dinilai oleh Komisi Nasional Penilai Obat Jadi. Pengembangan ilmu teknologi farmasi dan biofarmasi melahirkan new drug delivery system terutama bentuk sediaan seperti tablet lepas lambat, sediaan liposom, tablet salut enterik, mikroenkapsulasi dll. Kemajuan dalam teknik rekombinasi DNA, kultur sel dan kultur jaringan telah memicu kemajuan dalam produksi bahan baku obat seperti produksi insulin dan lain-lain.

Setelah calon obat dapat dibuktikan berkhasiat sekurang-kurangnya sama dengan obat yang sudah ada dan menunjukkan keamanan bagi si pemakai maka obat baru diizinkan untuk diproduksi oleh industri sebagai legal drug dan dipasarkan dengan nama dagang tertentu serta dapat diresepkan oleh dokter.

- d. **Fase IV**, setelah obat dipasarkan masih dilakukan studi pasca pemasaran (*post marketing surveillance*) yang diamati pada pasien dengan berbagai kondisi, berbagai usia dan ras, studi ini dilakukan dalam jangka waktu lama untuk melihat nilai terapeutik dan

pengalaman jangka panjang dalam menggunakan obat. Setelah hasil studi fase IV dievaluasi masih memungkinkan obat ditarik dari perdagangan jika membahayakan sebagai contoh cerivastatin suatu obat antihiperkolesterolemia yang dapat merusak ginjal, talidomid dinyatakan tidak aman untuk wanita hamil karena dapat menyebabkan kecacatan pada janin, troglitazon suatu obat antidiabetes di Amerika Serikat ditarik karena merusak hati .

Pelayanan kefarmasian saat ini telah semakin berkembang selain berorientasi kepada produk (*product oriented*) juga berorientasi kepada pasien (*patient oriented*) seiring dengan peningkatan kesadaran masyarakat akan pentingnya kesehatan dan pergeseran budaya rural menuju urban yang menyebabkan peningkatan dalam konsumsi obat terutama obat bebas, kosmetik, kosmeseutikal, health food, nutraseutikal dan obat herbal, dimana baru 180 tanaman yang digunakan sebagai bahan obat tradisional oleh industri. Standarisasi bahan baku dan obat jadi, pembuktian efek farmakologi dan informasi tingkat keamanan obat herbal merupakan tantangan bagi farmasi agar obat herbal semakin dapat diterima oleh masyarakat luas.

Pemakaian kosmetik dan kosmeseutikal diperkirakan akan meningkat tajam akibat pergeseran budaya rural menuju urban dan peningkatan taraf hidup masyarakat, hal ini merupakan tantangan bagi dunia farmasi untuk meningkatkan perannya dalam menghasilkan produk dengan formula yang lebih baik, lebih aman dan mudah digunakan.

Kecenderungan masyarakat yang lebih memilih nutrisi dan nutraseutikal untuk mencegah dan mengobati penyakit daripada memilih obat merupakan peluang bagi farmasi untuk berkontribusi dalam produksi berbagai sediaan nutrisi, suplemen makanan dan nutraseutikal dengan komposisi sesuai dengan kebutuhan dan aman.

Berbagai tuntutan yang ada di masyarakat menjadi tantangan untuk pengembangan dunia kefarmasian seperti : *Pharmaceutical care* yaitu obat sampai ke tangan pasien dalam keadaan baik, efektif dan aman disertai informasi yang jelas sehingga penggunaannya tepat dan mencapai kesembuhan; timbulnya penyakit baru dan perubahan pola penyakit yang memerlukan pencarian obat baru atau obat yang lebih unggul ditinjau dari efektivitas dan keamanannya; meningkatnya penyalagunaan obat dan ketergantungan pada narkoba dan psikotropika merupakan tuntutan untuk dapat mengawasi penggunaan obat tersebut, mencari/mensintesis obat yang lebih aman dan mampu memberikan informasi tentang bahaya penyalahgunaan obat; farmasi sebagai partner dokter memacu farmasi untuk menguasai lebih mendalam ilmu farmakologi klinis dan farmakoterapi serta ilmu farmasi sosial dan komunikasi; Tuntutan farmasi untuk dapat berperan dalam perkembangan industri farmasi perkembangan *drug delivery system*, pengembangan cara produksi dan metode kontrol kualitas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Apa itu Farmakologi Klinis? : Perkumpulan Farmakologi dan Terapi Klinis Amerika (ASCPT); [Tersedia dari: <https://www.ascpt.org/Resources/Knowledge-Center/What-is-Clinical-Pharmacology>]
- Herfindal, E.T., D.R., Gourley, (2000), *Textbook of Therapeutics*, Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia.
- Indonesian Health Profile. (2001)
- Julianti Pradono, dkk. (2019). *Bunga Rampai Uji Klinik*, Jakarta : Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
- Kemenkes, R. (2017). *Pedoman dan Standar Etik Penelitian dan Pengembangan Kesehatan nasional*. Jakarta.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Nomor: 140/MENKES/PER/III/1991 . Rencana Induk, Pengembangan Obat Bahan Alam Indonesia, 2003
- Sampurno, (2022), Sambutan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan, Simposium Standardisasi Jamu dan Fitofarmaka, Bandung.
- Sastroasmoro, S. (2011). *Dasar - dasar Metodologi Penelitian* Edisi ke 4. Sagung Seto: Jakarta.
- Sofwan Dahlan. (2013). *Isu Etik dalam Penelitian di Bidang Kesehatan*. Jakarta: Universitas Yarsi
- Studi Bioavailabilitas Diserahkan dalam NDA atau IND - Pertimbangan Umum: FDA AS; 2019 [Tersedia dari: <https://www.fda.gov/media/121311/download>]
- U.S. Food and Drug Administration, *Center of Food Safety and Applied Nutrition Office of Cosmetics and Colors*, July, 2002.

## BIODATA PENULIS



**Apt. Fathul Jannah, S.Si, SpFRS.** lahir di Medan, pada 9 Desember 1974. Menyelesaikan pendidikan S1 dan profesi Apoteker di FMIPA Universitas Sumatera Utara dan Spesialis Farmasi Rumah Sakit (SpFRS) di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Sains Cut Nyak Dien, Langsa, Aceh.

### A. Pendahuluan

Kemoterapi adalah pengobatan kanker yang bertujuan untuk menghambat atau menghentikan perkembangan sel kanker pada tubuh pasien. Pasien yang mendapatkan kemoterapi, sebagian besar mengalami efek samping dari kemoterapi tersebut, antara lain mual, muntah, kerontokan rambut, dan lain-lain.

Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan kanker dengan menggunakan obat-obatan khusus yang dapat membunuh sel kanker dalam tubuh. Beberapa tipe kanker dapat diobati hanya dengan kemoterapi, namun terkadang kemoterapi digunakan dengan pengobatan lain yaitu radioterapi dan operasi. Kemoterapi diberikan dengan beberapa alasan antara lain karena kemoterapi merupakan salah satu cara terbaik untuk mengobati kanker. Alasan lain adalah karena terapi lain tidak cukup untuk membunuh sel kanker, sementara kemoterapi dapat memperpanjang usia hidup (CHANGE Cancer Series, 2016).

Berbeda dari pengobatan pembedahan dan radioterapi, kemoterapi merupakan salah satu metode terapi yang bersifat sistemik terhadap kanker sistemik (misalnya, mieloma, tumor trofoblas getasional, leukimia, limfoma, dan lain sebagainya), dimana kanker mengalami perubahan klinis dan subklinis. kanker pada fase setempat saja, maka pengobatan kemoterapi cenderung menjadi pilihan utama dari cara terapi yang efektif dan efisien, walaupun kemoterapi yang lebih muktahir sudah

ada dengan mulai diketemukannya zat *Nitrogen Mustar* pada masa perang dunia ke II, sampai dengan sekarang memasuki masa lebih dari 50 tahun, selain itu dikrenakan adanya jenis obat antikanker yang semakin banyak, oelh akrena itu sampai saat ini yang dapat digunakan secara klinis hampir mencapai 70 jenis obat antikanker lebih. Kombinasi kemoterapi telah banyak digunakan. Dimulai pada tahun 1970-an, kemoterapi penyakit kanker telah meningkat dengan dimulainya pebgobatan yang bersifat paliatif sampai dengan terapi kuratif. Pada saat ini, penyakit kanker yang mampu sembuhkan dengan cara kemoterapi hingga 10 jenis, atau sekitar 5% total dari seluruh pasien kanker, angka kematian akibat penyakit kanker setiap tahun mencapai angka 10% termasuk kanker lainnya dengan intensitas keganasan yang cukup tinggi misalnya : leukimia, kanker trofoblastik, limfositik akut pada anak, limfoma *Hodgkin* dan non-*Hodgkin*, kanker sel terminal testis, kanker ovarium, nefroblastoma anak, sarcoma Ewing, rabdominosarkoma embryonal serta granulositik leukimia dewasa akut.

Pada bagian lainnya, walaupun tidak bisa diobati dengan cara kemoterapi tetapi la survivalnya bisa diperlama. Contoh keadaan ini adalah kanker kepala leher rahim, kanker prostat, kanker payudara neuroblastoma. Selama lebih dari 20 tahun ini diketemukan obat kemoterapi adjuvan, dimana obat ini mampu mengendalikan keadaan peradangan subklinis, bagian tertinggal dari mikrometastasis yang mungkin ada, dapat menunjang perbaikan pengobatan setelah operasi kanker, misalnya, osteosarkoma, karsinoma mammae, karsinoma kolon dan lain sebagainya. Melewati tahun 1980-an, dilakukan pengembangan kembali terkait kemoterapi neoadjuvan pada pra-operasi guna memperbanyak pengambilan pada penyakit kanker misalnya pada kanker kepala leher, osteosarcoma, leher ovarium, kanker sel kecil paru stadium lanjut, memperbaiki perkembangan penyakit tersebut. Dengan makin terus berkembangnya obat anti kanker baru, maka terjadi peningkatan teknik terapi suportif serta efektivitas kemoterapi dalam dosis yang lebih tinggi.

## B. Mekanisme Kerja dan Penggolongan Obat Anti Tumor

Ditinjau dari asal-usul obatnya, dan mekanisme kerjanya, serta struktur kimianya, maka obat antitumor tersebut dapat dibagi dalam 6 bagian:

### 1. Alkilator

Obat alkilator mempunyai rantai alkil yang aktif, di dalam suasana fisiologis tertentu mampu mengalami perubahan menjadi suatu gugus rantai elektrofilik yang berasal dari ion positif karbon, untuk menyerang bagian yang banyak mengandung elektron dari molekul besar biologi. Dampak dari semua itu bahwa gugus nukleofilik dan biologi penting lainnya sebagai contoh adalah, amino, gugus fosfat, tiol dan imidazol, dapat menjadi suatu bentuk ikatan kovalen. Kekuatan indikasi dari obat sitotoksik dari zat alkil yaitu terdapat melalui mekanisme pembentukan suatu ikatan silang secara langsung dengan radikal N<sub>7</sub> basa guanin atau N<sub>3</sub> adenin yang berasal dari molekul DNA atau membentuk suatu ikatan silang diantara molekul DNA bersama protein, sampai akhirnya semua struktur selnya menghilang atau mengalami perubahan. Nitrogen mostar (HN) adalah bagian dari golongan alkilator yang mempunyai kemampuan double, obat-obat lainnya yang juga seperti ifosfamid (IFO), klorambusil (CB1<sub>3</sub>48), siklofosfamid (CTX), melfalan, dan lain sebagainya.

Siklofosfamid merupakan suatu bagian dari nitrogen mostar, yang nonaktif dan apabila memasuki tubuh, maka dapat memberikan efek sitotoksik, hal ini karena diproses dalam enzim mikrosom hati yaitu sitokrom P-450. Obat-obatan lainnya semisal Tiotepa (TSPA) yang bersal dari golongan etillenimina, golongan nitrosourea misalnya karmustin (BCNU), lomustin (CCNU), semustin (Me-CCNU) termasuk golongan alkilator.

Nitrosourea mempunyai sifat dapat melarut dalam lemak, mampu menembus lapisan sawar darah dalam otak, terkadang digunakan dalam pengobatan terapi kanker yang bersifat ganas pada sistem susunan saraf pusat. Selain itu, obat antitumor dari golongan unsur logam misalnya cisplatin

(PDD) mampu mengikat ganda secara silang dengan DNA yang akibatnya dapat sama alkilator. Karboplatin merupakan suatu obat anti kanker dari golongan platin yang masuk dalam turunan yang ke 2 yang bersifat nefrotoksik serta mempunyai reaksi pada gastrointestinalnya lebih kecil. Oksaliplatin merupakan obat anti tumor yang masuk dalam golongan platin pada generasi yang ke III, yang mempunyai efektivitas pada kanker usus akibat suatu ketahanan terhadap suatu obat, terhindar dari efek nefrotoksisitas.

Obat seperti, prokarbazin, Dakarbazin, heksametimelamin dan lain sebagainya reaksinya adalah adanya reaksi pembentukan dari gugus metil yang aktif dan dapat memberikan efek alkilasi pada DNA. Suatu obat Temozolamin merupakan sejenis Dakarbazin mempunyai kekuatan dalam melewati sawar dar astrositoma anaplastik.

## 2. Antimetabolit

Golongan antimetabolit berikut ini mampu mengganggu proses metabolisme suatu asam nukleat melalui mekanisme proses pembentukan *deoxyribonucleic acid* (DNA), *ribonucleic acid* (RNA) dan molekul protein besar lainnya. Metotreksat (MTX) dapat menghalangi suatu kerja enzim dihidrofolat reduktase yang akibatnya produksi dari tertrahidrofolat terganggu, yang akibatnya dapat menghalangi proses sintesis DNA. Pada pemberian dosis yang cukup besar Metotreksat, maka selama 6-24 jam dapat disuport dengan bantuan seperti pemberian obat leukovorin (CF), hal ini mengakibatkan sel kanker misalnya sel kanker system susunan saraf pusat dapat relative dihancurkan, sementara itu penghancuran bagian dasar jaringan menjadi hilang. Mekanisme ini merupakan awal dari terapi Metotreksat dosis tinggi serta kombinasi.

Penambahan dengan leuovorin merkaptopurin, serta tiganin mengakibatkan perombakan hipoxantin menjadi adenilat acid yang pada akhirnya dapat menghambat proses sintesis dari asam nukleat. Setelah memasuki sel tubuh maka Fluorourasil dapat mengalami perubahan menjadi suatu fluoro-deoksiuridin (FduMP) yang dapat menghalangi dari

enzim timidilat sintase, dan menghancurkan *deoksiuridin* untuk menjadi *timidin*, serta mempengaruhi proses biosintesis dari *deoxyribonucleic acid* (DNA).

Pada saat ini diketemukan takaran yang lebih besar dari *folinate acid* yang memberikan efek kestabilan serta memperlama kompleksitas senyawa yang terbentuk yang berasal dari metabolit yang aktif dari *fluoro-deoksiuridin*, timidilat sintase serta senyawa metilen-tetrahidro-folat-acid ( $S_{10}-CH_2-FH_4$ ). Gemcitabin termasuk golongan bahagian darai nukleosida, karena dalam selnya telah dilakukan perubahan melalui suatu enzim *deoksisitidin kinase*, yang akhoirnya aktif berubah menjadi suatu senyawa *trifosfat*, selanjutnya akan masuk ke dalam rantai *deoxyribonucleic acid*, mengganggu proses polimerisasi.

Senyawa hasil polimerisasi ini mempunyai kekuatan fosforilasi 6 kali lebih kuat dari Sitarabin (Ara-C), sulit untuk menjadi proses degradasi dan deaminasi. hasil metabolitnya menjadi tertimbun sampai dosis besar dalam cairan intrasel serta dapat berinterkasi cukup lama serta mempunyai daya basmi terhadap banyak sel kanker padat lainnya. Senyawa yang sama seperti, fludarabin mempunyai sifat ketahanan dan kekuatan pada aksi penghilangan gugus amin dari suatu enzim timidin deaminase, dalam sel dapat mengaktifkan fosforilasi kemudian menghalangi enzim ribonukleotida reduktase beserta enzim-enzim lainnya, menghalangi pembentukan proses pembentukan *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan *ribonucleic acid* (RNA). L-asparaginase Enzim, dapat mengganggu proses terbentuknya asparagin untuk menjadi asam aspartat dan amonia, akibatnya sel kanker mengalami degradasi asam aspartat sebagai bahan proses sintesis protein, akibat akhirnya bahwa pembentukan protein terganggu.

### 3. Golongan antibiotik

Mekanisme kerja golongan obat aktinomisin, daunorubisin, adriamisin (ADR), epirubisin, pirarubisin, mitoksantron, idarubisin, dan lain sebagainya, yaitu dengan

cara mengikat masuk ke pasangan basa didekat ikatan rantai double *deoxyribonucleic acid*, mengakibatkan terurainya pasangan ikatan rantai *deoxyribonucleic acid*, mengganggu proses pertukaran *deoxyribonucleic acid* dan hasil produksi mRNA. Obat yang secara langsung dapat mengakibatkan efek fragmentasi rantai tunggal pada *deoxyribonucleic acid* mitomisin dan *deoxyribonucleic acid* membentuk suatu ikatan silang yang sama seperti alkilator adalah salah satunya Bleomisin.

4. Penghambat protein mikrotubuli

Mekanisme kerja obat Alkaloid dari tanaman Vinca, contohnya vinblastin, vinkristin, vindesin maupun navelbin adalah dengan cara pengikatan dengan protein mikrotubula didalam inti sel tumor, obat-obat tersebut dapat mampu mengganggu proses sintesis, proses polimerisasi mikrotubula, akibatnya penghentian proses mitosis.

5. Golongan hormon

Senyawa golongan hormon, testosteron, estrogen, progesteron dan lain sebagainya, mampu terikat kuat dengan suatu reseptor intrasel dan memicu perkembangan sel kanker contohnya tumor karsinoma mammae, dan prostat. antiestrogen seperti, toremifene, tamoksifen, dan lain sebagainya serta anti androgen seperti flutamil yang masing-masing dapat menyekat dan mampu terikat dengan mekanisme bersaing dengan reseptor yang cocok pada tempat sel kanker untuk terapi.

6. Golongan Target Molekular

Dalam bidang biologi molekuler terjadi perkembangan pesat yang membuat pengertian, invasi, metastasis, karsinogenesis, diseminasi kanker menjadi lebih maju lagi. Akhir periode ini sudah diketemukan suatu senyawa untuk menjadi target sasaran zat aktif dan dapat menjadi pintu masuk pada mekanisme terjadinya penyakit kanker, contohnya pada enzim farnesil transverase, tirosin kinase, matriks metalloproteinase dan lain sebagainya. Jenis obat sitostatika ini sangat berbeda, mereka mempunyai khasiat

tersendiri khasiaty tersebut berupa tidak menyebabkan depresi pada reaksi gastrointestinal serta sumsum tulang. Zat aktif yang menjadi molekul titik tangkap dan saat ini sedang digunakan dalam terapi klinis yaitu *gleevec* untuk terapi leukimia granulositik kronik, tumor stromal.

### C. Dampak Penggunaan Senyawa Antikanker

Dampak negatif penggunaan obat untuk terapi tumor adalah :

#### 1. Efek Periode Jangka pendek

##### a. Tekanan pada sumsum tulang

Tekanan pada sumsum tulang menjadi kendala besar dalam pengobatan kanker. obat antikanker, kecuali hormon, bleomisin, L-asparaginase, semua dapat menyebabkan trombositopenia dan anemia dengan derajat, leukopenia yang bervariasi. Senyawa ysang termasuk kelompok nitrosourea maupun prokar bazin dapat mengakibatkan tekanan pada bagian sumsum tulang lebih kurang selama 6-8 minggu. tekanan pada bagian sumsum tulang bisa menjadi parah, terjadinya infeksi, hemoragi visera dan septicemia. Oleh karena itu, pada petugas kesehatan untuk dapat agar dapat mendukung diberikannya pengobatan penunjang secara sistemik, sanitasi lingkungan, perawatan dan kebersihan mulut yang baik sehingga dapat mengurangi dampak penyakit lebih lanjut.

##### b. Reaksi Pada saluran Cerna (gastrointestinal)

Kebanyakan zat antikanker dapat menyebabkan rasa emesis (mual muntah) dengan berbagai variasi. Diantaranya kadar obat yang besar dari cisplatin, Dakarbazin, Mostar nitrogen, Sitarabin (Ara-C), siklofosamid, karmustin menimbulkan mual muntah yang hebat. Pemberian penyekat resptor S-hidroksitriptamin 3, seperti ondansentron, granisentron, tropisentron, ramosentron, azasentron, dll. Dapat mencegah dan mengurangi kejadiannya, mual, muntah.

fluorouridin (5FU), Metotreksat, bleomisin, adriamisin mengakibatkan radang pada mukosa mulut, pada waktu proses kemoterapi maka harus selalu dimonitor terkait dengan kebersihan dari mulut.

c. Kerja keras fungsi hati

Kerja keras fungsi hati antara lain dapat disebabkan oleh adanya penggunaan obat Metotreksat, merkaptopurin, fluorouridin, Dakarbazin, toposid, serta enzim asparaginase dan lain sebagainya. Peningkatan pembentukan pigmen warna kuning oleh sel tubuh saat sel darah merah hancur akan berpengaruh pada proses pembuangan obat golongan antrasiklin (contohnya : adriamisin) serta termasuk golongan obat vinka alkaloid. Bertolak ukur pada derajat keparahan kerja fungsi hati, maka perlu dilakukan penyesuaian takaran dosis. Perlu perhatian bahwa obat kemoterapi berakibat pada infeksi hepatitis.

d. Kerja keras fungsi ginjal

Untuk pemberian siklofosfamid, ifosfamid dosis besar maka obat akan mengalami peradangan herogaik, jika diguinkan Bersama dengan obat merkaptopetan sulfonate (mesna), maka akan dapat membentuk suatu metabolit aktif, yaitu akrilaldehid, kemudian akan mengalami peradangan otak. Dosis besar Metotreksat yang dikeluarkan dari urin, akan berakibat terjadinya penyumbatan duktuli renalis hingga mengalami oliguri, urenia.

Dalam menjamin keamanan maka harus dilakukan secara bersamaan proses hidrasi, alkalinisasi, mengamati kadar Metotreksat (MTX) dalam darah. Obat Cisplatinum dapat merusak langsung parenkim ginjal, penggunaan dosis tinggi membutuhkan hidrasi dan diuresis.

Pengobatan yang sensitive pada kemoterapi kanker masif seperti leukimia, nefoblastoma limfoma, pada anak, kanker kecil pada ginjal, dan lain sebagainya,

maka jika dilakukan kemoterapi pada sel tumor secara rutin maka dalam jumlah besar sel tumor akan mati, dalam waktu singkat menimbulkan asam urat dilanjutkan dengan meningkatnya kadar purin (asam urat) sehingga menyebabkan kerusakan ginjal. Adanya kanker ganas ini juga berdampak pada terdekstruksi cepat menimbulkan serangkaian sindrom lisis akut tumor, akibat adanya metabolisme darimetabolisme, hiperfosfatemia, hiperkalemia, hiperurikemia. Hal Ini perlu mendapat perhatian khusus dan ditangani secara benar.

e. Kerusakan sel jantung

Beberapa obat kemoterapi seperti Adriamisin, danurobisin, mempeunyai efek yang signifikan terhadap jantung (efek kardiotoxik) yang bersifat kumulatif. Takaran akumulasi obat seperti adriamisin wajib di atur  $<550 \text{ mg/m}^2$ , jika digunakan dalam dosis tunggal, serta  $<4500 \text{ mg/m}^2$  jika digunakan dalam terapi kombinasi. Jika pasien dengan nilai EKG abnormal atau penurunan fungsi jantung, maka diperlukan perlu adanya pemantauan teratur selama pengobatan.

Untuk jenis obat seperti mitoksantron, pirarubisin, Epirubisin, mempunyai kemampuan sebagai kardiotoxikitas lebih ringan dari obat sebelumnya. Selain itu, jenis obat seperti, herseptin, takson mempunyai hal yang sama sebagai kardiotoxik. Namun diharapkan agar penggunaan obat tersebut tidak diberikan secara bersamaan dengan pemakaian Radioterapi pada precordial jantung.

f. Kerusakan Pada Fungsi Paru

Pemakaian obat dalam waktu yang lama, obat jenis, busulfan, bleomisin dapat berakibat menjadi fibrosis kronis paru, pada pengobatan maka dosis totalnya harus dikendalikan.

- g. Kerusakan Fungsi sel syaraf yang cepat (Neurotoksin)  
Obat-obat golongan, Cisplastin, Vinkristin, Taksol, Oksaliplatin dan lain sebagainya akan mengakibatkan perineuritis. Penggunaan sekali pakai Vinkristin  $\leq 52$  mg, serta total takaran oksaliplatin ( $\leq 5800$  mg/m<sup>2</sup>) wajib mengikuti aturan yang benar. Hindari meminum air dingin dan mencuci tangan dengan air dingin agar dampak oksaliplatin, nuerotoksisitas tidak akan terjadi.
- h. Reaksi alergi  
Obat-obatan golongan Asparaginase, bleomisin, taksol dll, dapat mengakibatkan keadaan mengigil, syok, demam, udem, anafilaktik. Pencegahan yang dapat dilakukan adalah, sebelum menggunakan obat-obatan tersebut seperti bleomisin, maka disarankan mengkonsumsi terlebih dahulu obat indometasin. Diperlukan adanya pengujian reaksi alergi terhadap asparaginase, demikian pula hal yang sama sebelum menggunakan taksol sebaiknya perlu diberikan terlebih dahulu misalnya difenhidramin, simetidin (ranitidin), deksametason. pada pemakaian obat taksol sebaiknya diberikan deksametason selama 3-5 hari. Penggunaan obat lainnya seperti gemitabin, teniposid, itarabin, , juga dapat mengakibatkan reaksi yang sama, sehingga perlu cara yang sesuai agar dapat mengurangi dan mengatasi reaksi tersebut.
- i. Lainnya  
Penggunaan obat seperti, taksol, etoposide, adriamisin (VP-16), siklofosamid, Aktinomisin, fluoro-deoksiuridin, dan lain sebagainya dapat mengakibatkan gejala melanosis, alopesia, dengan Tingkat yang bervariasi, keadaan ini bisa penggunaan obat dihentikan. Pemberian sediaan Infus 5-FU secara kontinu, xeloda secara per - oral mengakibatkan sindrom pada kaki dan tangan dengan gejala telapak kaki dan tangan sakit, bengkak, deskuamasi, bekas ulserasi, eksudasi, merah dan lain sebagainya

j. Efek Toksik Lokal

Secara umum bahwa senyawa antitumor dapat mengakibatkan kerusakan hebat, misalnya Mostar nitrogen, adriamisin, mitomisin, dan lain sebagainya. cenderung mengakibatkan peradangan pembuluh darah (tromboflebitis) yang berneka ragam pada pasien yang menggunakan zat tersebut, maka seharusnya gunakan dengan memakai kateter yang masukkan kedalam vena sentral atau vena dalam.

Jika terjadi keadaan kebocoran obat yang masuk kedalam kedalam jaringan sub kutan dan menyebabkan nyeri atau nekrosis (ekstravasasi) maka senyawa tersebut dapat pindah dari vena dan mengakibatkan kerusakan jaringan lokal. Ektravasasi mostar nitrogen segera dapat diberikan secara infiltrasi lokal M/6 natrium tiosulfat yang dimaksudkan menghilangkan toksisitasnya. Ektravasasi senyawa lainnya harus segera diatangani dengan cara penghambatan secara lokal dengan menggunakan prokain 0,25%.

2. Jangka Panjang Efek Toksik

a. Karsinogenitas

Penggunaan senyawa obat antikanker misalnya melphalan mostar nitrogen, prokarbazin, dan lain sebagainya setelah beberapa waktu sehabis digunakan akan menaikkan peluang timbulnya kanker primer berikutnya (ke dua).

b. Infertilitas

Secara umum senyawa antitumor mampu menghalangi dapat fungsi spermatozoa dan ovarium akibatnya menimbulkan penurunan fertilitas. Hindari anak-anak masa pertumbuhan harus menghindari overterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Allen TM. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nat RevCancer*, 2002; 2: 750-63.
- Bakemeier RF, Qazi R. Basic concepts of cancer chemotherapy and principles of medical oncology. In: Rubin P, Williams JP (eds): *Clinical Oncology*. 8th ed. London: WB Saunders Co; 2002 : 146-59.
- Casciato DA, Lowitz BB. Cancer chemotherapeutic agents. *Manual of clinical oncology*. Ed.4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Inc:48-95.
- Change. (2016). *Side Effect from Chemotherapy: Diagnosis and Treatment*. United Kingdom: Change.
- Ciardello F, Tortora G. A novel approach in the treatment-of cancer tergeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*2001; 7:2958-70.
- Devita VT. Principles of cancer management: chemotherapy. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds): *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th. Philadelphia: Lippincott; 1997: 333-48.
- Krakoff IH. Systemic treatment of cancer. *CA Cancer J Clin* 1996; 46:137.
- Stewart BW, Kleihues P. Mechanisms of tumor development. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press. 2003: 83-125.

## BIODATA PENULIS



**Apt. Supriadi, S.Si., M.Farm**, lahir di Lubuk Linggau, pada 30 September 1972, menyelesaikan Pendidikan S1 Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, dan Profesi Apoteker di Universitas Gadjah Mada, S2 di Fakultas Farmasi Universitas Andalas, sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan farmasi Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan, Jambi.



PT MEDIA PUSTAKA INDO  
Jl. Merdeka RT4/RW2  
Binangun, Kab. Cilacap, Provinsi Jawa Tengah  
No hp. 0838 6333 3823  
Website: [www.mediapustakaindo.com](http://www.mediapustakaindo.com)  
E-mail: [mediapustakaindo@gmail.com](mailto:mediapustakaindo@gmail.com)

ISBN 978-623-8669-34-9

