



EDITOR:

Prof. Dr. Ruslin, M.Si.
apt. Parawansah, S.Farm., M.Kes.



Ilmu Farmasi

KONSEP DAN APLIKASI PENGGUNAAN OBAT

Yuri Pratiwi Utami | Zahira Amody | Wahyu Hendrarti | Tuti Handayani Zainal
Ade Puspitasari | Akbar Awaluddin | Romauli Lumbantobing | Yani Pratiwi
Yulia Yusrini Djabir | Rahmad Aksa | Dessy Abdullah | Muh. Fadhil As'ad
Neli Syahida Ni'ma | Jekmal Malau

Ilmu Farmasi

KONSEP DAN APLIKASI PENGGUNAAN OBAT

Buku Ilmu Farmasi : Konsep dan Aplikasi Penggunaan Obat yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 14 bab

- Bab 1 Pengenalan Farmasi dan Konsep Obat
- Bab 2 Farmakokinetik: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
- Bab 3 Mekanisme Kerja Obat dalam Tubuh
- Bab 4 Pemahaman Tentang Obat Generik dan Obat Bermerek
- Bab 5 Pengelolaan Obat di Apotek
- Bab 6 Dosis dan Pengaturan Dosis Obat
- Bab 7 Efek Samping Obat dan Interaksi Obat
- Bab 8 Analgesik dan Antipiretik
- Bab 9 Obat-Obatan Kardiovaskular
- Bab 10 Sistem Pengelolaan Obat di Puskesmas
- Bab 11 Obat untuk Penyakit Endokrin
- Bab 12 Obat untuk Penyakit Reproduksi
- Bab 13 Obat untuk Gangguan Mental dan Neurologis
- Bab 14 Farmakogenomik dalam Praktik Farmasi: Menuju Pengobatan Presisi



Anggota IKAPI
No. 225/JTE/2021

0858 5343 1992

eurekamediaaksara@gmail.com

Jl. Banjaran RT.20 RW.10

Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-634-221-997-3



9

786342

219973

ILMU FARMASI

KONSEP DAN APLIKASI

PENGGUNAAN OBAT

apt. Yuri Pratiwi Utami, S.Farm., M.Si.

apt. Zahira Amody, S.Farm., M.Si.

Dr. apt. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes.

apt. Tuti Handayani Zainal, S.Farm., M.Si

apt. Ade Puspitasari, M.Pharm.

apt. Akbar Awaluddin, S.Si., M.Si.

apt. Romauli Lumbantobing, S.Si., M.Farm.

apt. Yani Pratiwi, S.Farm., M.Si.

Prof. apt. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Si., MBM.Sc., Ph.D.

apt. Rahmad Aksa, S.Si., M.Si.

apt. Dassy Abdullah, M.Biomed., Ph.D.

apt. Muh. Fadhil As'ad, S.Farm., M.Si.

apt. Neli Syahida Ni'ma, M.Si.

Jekmal Malau, S.Si., M.Si.



PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

ILMU FARMASI KONSEP DAN APLIKASI PENGGUNAAN OBAT

Penulis	: apt. Yuri Pratiwi Utami, S.Farm., M.Si. apt. Zahira Amody, S.Farm., M.Si. Dr. apt. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes. apt. Tuti Handayani Zainal, S.Farm., M.Si apt. Ade Puspitasari, M.Pharm. apt. Akbar Awaluddin, S.Si., M.Si. apt. Romauli Lumbantobing, S.Si., M.Farm. apt. Yani Pratiwi, S.Farm., M.Si. Prof. apt. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Si., MBM.Sc., Ph.D. apt. Rahmad Aksa, S.Si., M.Si. apt. Dessy Abdullah, M.Biomed., Ph.D. apt. Muh. Fadhil As'ad, S.Farm., M.Si. apt. Neli Syahida Ni'ma, M.Si. Jekmal Malau, S.Si., M.Si.
Editor	: Prof. Dr. Ruslin. M.Si. apt. Parawansah, S.Farm., M.Kes.
Desain Sampul	: Eri Setiawan
Tata Letak	: Laelatul Qodriyah
ISBN	: 978-634-221-997-3

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

Redaksi:

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

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2025

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

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

PRAKATA

Puji dan Syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga Kami dapat menyelesaikan buku "Ilmu Farmasi : Konsep dan Aplikasi Penggunaan Obat". Buku ini disusun dengan tujuan memberikan pengetahuan dan sebagai sumber referensi dalam proses belajar dan mengajar. Pengaturan bab pada buku ini memperhatikan tahapan belajar yang harus dipahami oleh mahasiswa dengan harapan dapat memberikan sumber informasi yang komprehensif dan terpercaya tentang topik tersebut.

Buku Ilmu Farmasi : Konsep dan Aplikasi Penggunaan Obat yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 14 bab

- Bab 1 Pengenalan Farmasi dan Konsep Obat
- Bab 2 Farmakokinetik: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
- Bab 3 Mekanisme Kerja Obat dalam Tubuh
- Bab 4 Pemahaman Tentang Obat Generik dan Obat Bermerek
- Bab 5 Pengelolaan Obat di Apotek
- Bab 6 Dosis dan Pengaturan Dosis Obat
- Bab 7 Efek Samping Obat dan Interaksi Obat
- Bab 8 Analgesik dan Antipiretik
- Bab 9 Obat-Obatan Kardiovaskular
- Bab 10 Sistem Pengelolaan Obat di Puskesmas
- Bab 11 Obat untuk Penyakit Endokrin
- Bab 12 Obat untuk Penyakit Reproduksi
- Bab 13 Obat untuk Gangguan Mental dan Neurologis
- Bab 14. Farmakogenomik dalam Praktik Farmasi: Menuju Pengobatan Presisi

Akhir kata, Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang membantu/ berkontribusi dalam proses penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat yang besar bagi mahasiswa, dosen maupun pembaca dan menjadi langkah awal dalam upaya meningkatkan kualitas pendidikan di Indonesia. Terima Kasih.

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB 1 PENGENALAN FARMASI DAN KONSEP OBAT.....	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Sejarah Farmasi.....	2
C. Ruang Lingkup Farmasi.....	5
D. Konsep Obat.....	13
DAFTAR PUSTAKA.....	22
BAB 2 FARMAKOKINETIK: ABSORPSI, DISTRIBUSI, METABOLISME, DAN ESKRESI	24
A. Pendahuluan.....	24
B. Pengertian Farmakokinetik.....	25
C. Absorbsi Obat	27
D. Distribusi Obat.....	30
E. Metabolisme Obat	30
F. Ekskresi Obat	32
G. Model Kompartemen.....	34
H. Parameter Farmakokinetik.....	35
I. Interaksi Farmakokinetik	36
DAFTAR PUSTAKA.....	39
BAB 3 MEKANISME KERJA OBAT DALAM TUBUH.....	40
A. Pendahuluan.....	40
B. Mekanisme Kerja Obat dalam Tubuh.....	41
C. Aplikasi Mekanisme Kerja Obat dalam Praktik Farmasi	58
D. Tantangan dan Perkembangan.....	59
E. Kesimpulan	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
BAB 4 PEMAHAMAN TENTANG OBAT GENERIK DAN OBAT BERMEREK	63
A. Pendahuluan.....	63
B. Obat Generik.....	66
C. Obat Paten.....	68
DAFTAR PUSTAKA.....	71

BAB 5	PENGELOLAAN OBAT DI APOTEK	73
A.	Pendahuluan	73
B.	Perencanaan Obat.....	75
C.	Pengadaan	78
D.	Penerimaan dan Penyimpanan Obat	81
E.	Distribusi dan Penyaluran Obat	84
F.	Pemusnahan Obat	85
G.	Pelaporan dan Dokumentasi.....	87
H.	Tantangan dan Strategi Perbaikan	90
I.	Kesimpulan	92
	DAFTAR PUSTAKA.....	93
BAB 6	DOSIS DAN PENGATURAN DOSIS OBAT.....	94
A.	Pendahuluan	94
B.	Konsep Dasar Dosis	95
C.	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Dosis	101
D.	Perhitungan Dosis	103
	DAFTAR PUSTAKA.....	108
BAB 7	EFEK SAMPING OBAT DAN INTERAKSI OBAT ...	112
A.	Pendahuluan	112
B.	Efek Samping Obat.....	112
C.	Interaksi Obat.....	123
	DAFTAR PUSTAKA.....	137
BAB 8	ANALGESIK DAN ANTIPIRETIK	138
A.	Sejarah Perkembangan Analgesik dan Antipiretik..	138
B.	Analgesik	139
C.	Antipiretik	141
D.	Mekanisme Kerja Analgesik dan Antipiretik	144
E.	Mekanisme Efek Samping OAINS	147
F.	Terapi dalam Mencegah Luka pada Gastrointestinal akibat OAINS	149
	DAFTAR PUSTAKA.....	152
BAB 9	OBAT-OBATAN KARDIOVASKULAR	154
A.	Pendahuluan	154
B.	Konsep Dasar Pengobatan Kardiovaskular	157
C.	Hipertensi	159
D.	Gagal Jantung.....	167

E. Aritmia.....	172
F. Penutup	176
DAFTAR PUSTAKA.....	178
BAB 10 SISTEM PENGELOLAAN OBAT DI PUSKESMAS .179	
A. Pendahuluan.....	179
B. Kegiatan Pengelolaan Obat dan Bahan Medis	
Habis Pakai	180
C. Strategi Peningkatan Sistem Pengelolaan Obat	
di Puskesmas	190
DAFTAR PUSTAKA.....	193
BAB 11 OBAT UNTUK PENYAKIT ENDOKRIN.....194	
A. Pendahuluan.....	194
B. Konsep Dasar Sistem Endokrin.....	195
C. Obat-Obat Endokrin	196
D. Farmakoterapi Endokrin	198
E. Efek Samping dan Interaksi Obat	198
F. Aplikasi Klinis dan Kasus	199
DAFTAR PUSTAKA.....	202
BAB 12 OBAT UNTUK PENYAKIT REPRODUKSI.....204	
A. Infertilitas pada Pria	204
B. Disfungsi Ereksi.....	208
C. Hiperplasia Prostat Jinak/ <i>Benign Prostatic</i>	
<i>Hyperplasia</i> (BPH)	212
D. Infertilitas pada Wanita.....	214
E. Kontrasepsi	216
F. Terapi Hormon <i>Menopause</i> , <i>Perimenopause</i> , dan	
<i>Pascamenopause</i>	217
DAFTAR PUSTAKA.....	222
BAB 13 OBAT UNTUK GANGGUAN MENTAL DAN	
NEUROLOGIS	226
A. Pendahuluan.....	226
B. Antidepresan	227
C. Anti Ansietas.....	232
D. Antiparkinson.....	239
DAFTAR PUSTAKA.....	248

BAB 14 FARMAKOGENOMIK DALAM PRAKTIK FARMASI: MENUJU PENGOBATAN PRESISI.....	249
A. Dasar-Dasar Farmakogenomik dan Farmakogenetik.....	249
B. Dasar Genetik dan Variasi yang Mempengaruhi Respons terhadap Obat.....	255
C. Farmakogenetik dalam Farmakokinetik dan Farmakodinamik	260
D. Teknologi dan Platform dalam Analisis Farmakogenetik	262
E. Aplikasi Klinis Farmakogenomik dalam Manajemen Penyakit.....	270
F. Integrasi Farmakogenomik dalam Praktik Kefarmasian.....	274
G. Tantangan, Etika, dan Arah Masa Depan	277
H. Kesimpulan	281
DAFTAR PUSTAKA	283
TENTANG PENULIS	292



ILMU FARMASI KONSEP DAN APLIKASI PENGGUNAAN OBAT

apt. Yuri Pratiwi Utami, S.Farm., M.Si.

apt. Zahira Amody, S.Farm., M.Si.

Dr. apt. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes.

apt. Tuti Handayani Zainal, S.Farm., M.Si

apt. Ade Puspitasari, M.Pharm.

apt. Akbar Awaluddin, S.Si., M.Si.

apt. Romauli Lumbantobing, S.Si., M.Farm.

apt. Yani Pratiwi, S.Farm., M.Si.

Prof. apt. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Si., MBM.Sc., Ph.D.

apt. Rahmad Aksa, S.Si., M.Si.

apt. Dessy Abdullah, M.Biomed., Ph.D.

apt. Muh. Fadhil As'ad, S.Farm., M.Si.

apt. Neli Syahida Ni'ma, M.Si.

Jekmal malau, S.Si., M.Si.



BAB

1

PENGENALAN FARMASI DAN KONSEP OBAT

apt. Yuri Pratiwi Utami, S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Bidang farmasi dan kefarmasian berhubungan dengan kesehatan. Kesehatan adalah kebutuhan dasar manusia yang harus segera dipenuhi. Seseorang berusaha untuk sembuh dari kondisi yang tidak sehat atau sakit, meskipun mereka harus mengeluarkan biaya yang besar untuk pengobatan, yang terpenting adalah cepat menjadi sehat kembali. Tenaga ahli yang relevan, termasuk ahli farmasi, mempertimbangkan untuk memenuhi kebutuhan masyarakat akan obat-obatan yang berkualitas tinggi dan tentunya terjangkau. "Farmasi" berasal dari bahasa yunani "pharmacor", dan pada dasarnya merupakan bidang profesional kesehatan dan ilmu kimia yang bertugas memastikan dan menjamin mutu, efektivitas, dan keamanan obat (Ernawaningtyas dkk. 2023).

Praktik kefarmasian mencakup berbagai aspek dan harus dilakukan oleh tenaga kesehatan yang memiliki kemampuan dan kewenangan yang sesuai dengan peraturan perundang-undangan saat ini. Praktik ini mencakup pembuatan sediaan farmasi, pengendalian kualitas sediaan farmasi, penanganan, pengadaan, penyimpanan, dan pendistribusian obat, pemberian obat atas resep dokter, penyediaan informasi tentang obat, dan pengembangan obat, bahan obat, dan obat tradisional.

Perkembangan dunia farmasi yang terus berkembang, produk farmasi yang mengandung bahan obat, obat konvensional, dan kosmetik semakin tersebar luas di masyarakat, baik dalam jumlah maupun jenisnya. Hal ini tentunya diikuti oleh penurunan pengawasan terhadap produk obat oleh BPOM, yang mencakup bahan obat, narkotik, psikotropika, prekursor, zat adiktif, dan obat tradisional (Badan POM RI 2017).

Produk dijual di masyarakat atau pada saat obat didaftarkan yang sebelumnya BPOM menguji kualitas dan keamanan sediaan farmasi. Selain itu, BPOM melakukan pengawasan selama produk dijual di pasaran dengan mengambil sampel dan menguji produk di masing-masing lokasi sehingga produk dijamin aman. Untuk mencegah penyalahgunaan, semua fasilitas pelayanan kesehatan, termasuk apotek, klinik, puskesmas, dan rumah sakit, harus memberikan obat narkotik, psikotropik, dan prekursor sesuai dengan peraturan (Badan POM RI 2017).

B. Sejarah Farmasi

Orang-orang yang hidup ribuan tahun yang lalu selalu berkelompok dan berpindah-pindah. Kehidupan mereka yang tidak stabil membuat mereka rentan terhadap berbagai penyakit. Dengan semua pengetahuan yang mereka miliki, mereka percaya jika suatu penyakit muncul, itu adalah akibat dari kutukan dewa atau roh jahat masuk ke dalam tubuh. Banyak orang menggunakan mantra, tetabuhan, atau ramuan tumbuhan untuk penyembuhan.

Ilmu kefarmasian saat ini berkembang secara pesat seiring dengan kemajuan teknologi. Ini lebih dari sekedar ilmu membaca resep dan menyediakan obat. Saat ini, ilmu farmasi mencakup banyak hal yang berkaitan dengan obat, salah satunya adalah kata "*farmasi*", yang berasal dari kata "*pharmakon*", yang berasal dari bahasa Yunani dan bermakna "racun" atau "obat" (Ernawaningtyas dkk. 2023).

Farmasi adalah suatu bidang kesehatan yang mempelajari hal-hal seperti penemuan dan pengembangan obat baru, pembuatan obat, pengolahan obat, peracikan obat, informasi obat, dan distribusi obat. Pada zaman Hipocrates, yang juga dikenal sebagai "Bapak Ilmu Kedokteran" dari tahun 460 SM hingga 370 SM, ilmu kefarmasian belum sangat dikenal oleh masyarakat umum. Pada masa lalu, seorang dokter memiliki banyak tanggung jawab; mereka tidak hanya harus mendiagnosa penyakit pada pasien tetapi juga harus membuat ramuan obat atau racikan obat untuk diberikan kepada pasien seperti seorang apoteker (Ernawaningtyas dkk. 2023).

Sejarah kefarmasian yaitu (Heria 2017):

1. Sejarah kefarmasian dunia: tokoh seperti **Hippocrates** (450-370 SM), **Dioscorides** (abad ke-1 M), dan **Galen** (120-130 M) juga memengaruhi sejarah farmasi dan kedokteran.
 - a. **Hippocrates** (450-370 SM): seorang dokter yunani yang dihormati karena memperkenalkan kedokteran dan farmasi secara ilmiah, membuat sistem pengobatan, dan menulis uraian tentang ratusan obat. Dia juga dinobatkan sebagai bapak ilmu kedokteran.
 - b. **Dioscorides** (abad ke-1 M): seorang dokter yunani dan ahli botani yang merupakan orang pertama yang menggunakan ilmu tumbuhan sebagai ilmu farmasi terapan. Karyanya, *De Materia Medica*, mendorong perkembangan ilmu farmakognosi. Napidium, opium, ergot, hyoscyamus, dan cinnamon adalah contoh obat dioscorides.
 - c. **Galen** (120-130 M): seorang dokter dan ahli farmasi bangsa yunani berkewarganegaraan romawi yang menciptakan sistem pengobatan, fisiologi, dan patologi yang merumuskan kaidah yang digunakan selama abad ke-16. Karyanya di bidang farmasi mencakup 500 buku tentang ilmu kedokteran-farmasi dan 250 buku lainnya tentang falsafah, hukum, dan tata bahasa. Karyanya di bidang farmasi mencakup penjelasan tentang banyak obat, metode pencampuran.

2. Seiring meningkatnya jenis obat-obatan, rumitnya ilmu tentang obat-obatan, penanganan, dan penggunaannya, yang dulunya masih dipelajari dan dilakukan dalam kedokteran. Pada tahun 1240, raja Jerman **Frederick II** secara resmi memisahkan ilmu farmasi dari kedokteran, yang membuat keduanya dikenal sekarang.
3. Tokoh selanjutnya yang berpengaruh adalah **Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von hohenheim** (1493–1542 M), juga dikenal sebagai paracelsus. **Paracelsus** adalah seorang dokter dan ahli kimia yang merubah paradigma ilmu farmasi dari ilmu tumbuhan ke ilmu kimia. Dia juga berhasil membuat obat kimiawi yang digunakan sebagai obat internal untuk mengobati penyakit tertentu.
4. Penelitian farmasi awal dimulai pada abad ke-20.
 - a. **Karl Wilhelm** (1742-1786), seorang ahli farmasi Swiss, berhasil menemukan asam arsenat, asam tartrat, asam oksalat, asam sitrat, dan asam laktat.
 - b. Selain itu, **Scheele** menemukan gliserin, menemukan metode baru untuk membuat calomel dan asam benzoat, dan menemukan oksigen.
 - c. Ahli farmasi Jerman **Friedrick Seturner** (1783-1841) berhasil membedakan morfin dari opium; pada tahun 1805, dia juga menyarankan isolasi tumbuhan lainnya.
 - d. **Joseph Caventou** (1795-1877) dan **Joseph Pelletier** (1788-1842) bekerja sama untuk membedakan kina dan sinkonin dari sinkona.
 - e. **Joseph pelletier** (1788-1842) dan pirre robiquet (1780-1840) mengisolasi kafein, dan kodein dan opium dipisahkan oleh robiquet sendiri. secara bertahap, zat kimia diambil dari tanaman dan ditemukan sebagai zat yang bertanggung jawab atas sifat medis tanaman. dieropa pada abad ke-18 dan abad ke-19 sangat dihargai karena kemampuan mereka. Selain itu, mereka menerapkan kemampuan ilmu farmasi mereka untuk membuat produk obat yang memenuhi standar kemurnian, keseragaman, dan khasiat yang lebih tinggi

dari pada yang sebelumnya dikenal. Ekstraksi dan isolasi ini sangat berhasil dalam bidang sediaan yang dipekatkan, sehingga saat ini banyak ahli farmasi yang membuat sediaan obat dari tanaman, meskipun dalam skala kecil.

5. Obat-obatan di Amerika umumnya diimpor dari Eropa **pada awal abad ke-19**. Namun, banyak obat asli Amerika berasal dari suku Indian yang dikonsumsi oleh pendatang.
6. Dengan meningkatnya kebutuhan masyarakat, **tiga perusahaan farmasi pertama muncul** sebelum tahun 1826, dan dua puluh dua perusahaan muncul lima puluh tahun kemudian. Pada tahun 1821, sekolah farmasi pertama di Philadelphia didirikan.

C. Ruang Lingkup Farmasi

1. Profil Lulusan Pendidikan Tinggi Farmasi

Lulusan pendidikan farmasi memiliki pengetahuan dan keterampilan yang unik dan kompleks, terutama dalam penyediaan obat yang aman, efektif, stabil, dan berkualitas, serta kemampuan dalam pelayanan farmasi yang berfokus pada keamanan dan kemanjuran penggunaan obat. Kompetensi (hasil belajar) lulusan pendidikan farmasi mencakup keterampilan, perilaku, sikap, dan tata nilai yang dimiliki oleh lulusan berbasis pengetahuan yang diperoleh.

Menurut empat pilar pembelajaran UNESCO, lulusan pendidikan farmasi harus memiliki kemampuan berikut (UNESCO 2009):

- a. Pilar pertama, "*Learning to know*", berkaitan dengan kemampuan siswa untuk memahami alam, manusia, dan lingkungannya, serta merasakan "senangnya" mengetahui, menemukan, dan memahami suatu proses (*knowledge, cognitive*). Pilar-pilar ini pada dasarnya berfungsi sebagai dasar untuk belajar sepanjang hayat.
- b. Pilar kedua, "*Belajar untuk melakukan*", membahas bagaimana menggunakan pengetahuan dalam kehidupan sehari-hari, memecahkan masalah dalam berbagai situasi,

berkolaborasi dalam tim, mengambil inisiatif, dan mengambil risiko (praktik, psikomotorik, sikap). Seiring berjalannya waktu, "belajar untuk melakukan" berubah dari keterampilan menuju kemampuan. Kemampuan ini termasuk kemampuan komunikasi efektif, kemampuan bekerja dalam tim, kemampuan beradaptasi, kemampuan inovasi dan kreatif, kemampuan menangani konflik dan mengambil risiko.

- c. Pilar ketiga, "Mengenal hidup bersama", mengacu pada kemampuan untuk memahami diri sendiri dan orang lain; mengembangkan empati, respek, dan apresiasi pada orang lain dalam berkehidupan bersama; menghargai perbedaan budaya dan nilai; dan kemampuan untuk bekerja sama (team work, kolaborasi, dan hubungan yang semakin kuat).
- d. Pilar keempat, pengembangan kepribadian seseorang melalui penguasaan pengetahuan, keterampilan, dan nilai-nilai yang mendukung pengembangan kepribadian dalam bidang intelektual, moral, kultural, dan fisik (pengalaman, perasaan, sikap, perilaku). Pilar keempat adalah pengembangan kepribadian secara keseluruhan.

Menurut WHO (1997) dan FIP (2000) apoteker dengan tujuh bintang adalah posisi yang sangat penting sekaligus minimal yang diharapkan dari seorang apoteker. Ini adalah ketujuh peran: *care giver, decision maker, communicator, leader, manager, life-long learner, dan teacher*.

Dengan meningkatnya kompleksitas masalah obat, pilihan intervensi obat tidak lagi dapat didasarkan hanya pada pilihan pribadi atau pengalaman. Sebaliknya, rasionalitas pilihan intervensi obat harus didasarkan pada pendekatan medis yang didasarkan pada bukti. Untuk mencapai ini, para peneliti "*researcher*" membutuhkan kemampuan.

Dimensi baru pelayanan kefarmasian yang berkembang dari "*product oriented*" ke "*patient oriented*" menuntut kesiapan tenaga kefarmasian untuk menjamin

ketersediaan sediaan farmasi yang bermutu tinggi dan mampu melaksanakan pelayanan kefarmasian secara komprehensif yaitu "pharmaceutical care". *Pharmaceutical care* umum didefinisikan sebagai "*the responsible provision of pharmacotherapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve or maintain a patient's quality of life*".

Kursi pendidikan tinggi farmasi didasarkan pada filosofi perawatan farmasi. Kehadiran tenaga kesehatan yang kompeten sangat penting untuk layanan kesehatan. "*A Global Competency Framework*" adalah rekomendasi dari FIP (2010) untuk standar pelayanan kefarmasian. Kerangka kompetensi ini dihasilkan dari penelitian yang membandingkan berbagai dokumen pedoman praktik kefarmasian di berbagai negara. Tujuan dari studi ini adalah untuk menentukan kompetensi yang diperlukan untuk praktik kefarmasian. Hasil identifikasi kemudian disusun menjadi 4 (empat) bidang kemampuan, yaitu:

- a. *Pharmaceutical Care Competencies*, berfokus pada kesehatan pasien.
- b. *Public Health Competencies*, berfokus pada kesehatan masyarakat (populasi).
- c. *Organisation and Management Competencies*, berfokus pada sistem.
- d. *Professional/Personal Competencies*, berfokus pada kemampuan praktik.

2. *Nine Star Farmasi*

Konsep dasar dari istilah "tujuh bintang farmasi" digunakan untuk menilai kualitas pelayanan farmasi yang diberikan kepada pasien. Dalam sebuah revisi terhadap farmasi tujuh bintang, dua kriteria ditambahkan, menjadikannya "*Nine Star Pharmacist*". Kriteria yang ditambahkan adalah farmasi sebagai peneliti (peneliti) dan entrepreneur (wirausahawan) (APTFI 2013):

a. *Care-Giver*

Seorang farmasis atau apoteker adalah seorang profesional kesehatan yang memberikan layanan farmasi kepada pasien yang berinteraksi secara langsung, termasuk layanan klinik, analitik, dan teknik, sesuai dengan peraturan yang berlaku (PP No 51 Tahun 2009), seperti memberi pasien peracikan obat, konseling, konsultasi, pengawasan, visite, dan lain-lain.

b. *Decision-Maker*

Seorang farmasis atau apoteker adalah seorang profesional kesehatan yang memberikan layanan farmasi kepada pasien yang berinteraksi secara langsung, termasuk layanan klinik, analitik, dan teknik, sesuai dengan peraturan yang berlaku (PP No 51 Tahun 2009), seperti memberi pasien peracikan obat, konseling, konsultasi, pengawasan, visite, dan lain-lain.

c. *Communicator*

Seorang farmasis atau apoteker harus memiliki keterampilan berkomunikasi yang baik agar pelayanan kefarmasian dan interaksi antar tenaga kesehatan berjalan dengan baik. Ini termasuk melakukan visite ke bangsal atau ruang perawatan pasien dan konseling serta konsultasi obat kepada pasien.

d. *Manager*

Seorang farmasis atau apoteker mengelola berbagai aspek kefarmasian, sehingga mereka harus memiliki kemampuan manajemen yang baik. Contohnya termasuk pengelola obat (seperti Pedagang Besar Farmasi atau PBF), manajer pengendalian kualitas (QC), asuransi kualitas (QA), manajer produksi, dan lain-lain.

e. *Leader*

Seorang apoteker atau farmasis harus mampu menjadi pemimpin dalam memastikan bahwa terapi berjalan dengan aman, efektif, dan rasional. Mereka dapat bekerja sebagai direktur industri farmasi (GM), direktur marketing, atau pekerjaan lainnya.

f. *Life-Long Learner*

Karena informasi dan ilmu kesehatan, terutama farmasi (obat, penyakit, dan terapi), berkembang dengan pesat, seorang farmasis atau apoteker harus selalu belajar.

g. *Teacher*

Seorang apoteker atau farmasis juga memiliki tanggung jawab untuk mendidik generasi berikutnya, baik secara langsung sebagai guru atau dosen, maupun sebagai seorang farmasi yang mengajar dan memberikan informasi kepada masyarakat dan tenaga kesehatan lainnya yang membutuhkannya.

h. *Researcher*

Seorang farmasi atau apoteker adalah seorang peneliti yang fokus terutama pada penemuan dan pengembangan obat yang lebih baik. Mereka juga dapat meneliti hal-hal lain, seperti data konsumsi obat, kerasionalan obat, pengembangan formula, dan penemuan sediaan baru (obat, alat kesehatan, dan kosmetik).

i. *Pharmapreneur*

Seorang apoteker atau farmasi diharapkan mengembangkan kemandirian dan membantu mensejahterakan masyarakat dengan mendirikan bisnis kecil dan besar yang menjual obat, kosmetik, makanan, minuman, alat kesehatan, dan sebagainya.

3. Prospek Pendidikan Tinggi Farmasi

Sesuai dengan profil "*Nine Star Pharmacist*", maka ruang lingkup prospek lulusan pendidikan tinggi farmasi adalah (Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 51 Tahun 2009 Tentang Pekerjaan Kefarmasian. 2009):

a. Industri Farmasi

Di industri farmasi, farmasi juga terlibat dalam pemasaran, riset dan pengembangan, pengendalian kualitas, produksi, dan administrasi atau manajemen. Seorang farmasis atau tenaga ahli lain juga dapat bertugas

sebagai perwakilan pelayanan medis (*medical service representative*) atau "detailman", yang bertugas dan langsung berhubungan dengan dokter dan apoteker untuk memperkenalkan produk yang diproduksi oleh industri farmasi. Namun, yang terbaik adalah seorang farmasis karena pengetahuannya yang luas. Saat ini, tidak banyak farmasis yang memenuhi syarat untuk posisi ini karena mereka lebih dibutuhkan di bidang lain.

Saat ini, tidak banyak farmasis yang mengisi posisi ini karena jumlah karyawan yang tidak mencukupi dan lebih dibutuhkan di bidang lain. Karir di posisi ini dapat berkembang menjadi supervisor pemasaran produk atau direktur pemasaran produk di perusahaan farmasi. Produksi dan pengendalian kualitas industri membutuhkan seorang apoteker. Meskipun tidak selalu diperlukan, bidang riset dan pengembangan (R & D = *Research and Development*) membutuhkan gelar pascasarjana.

b. Bidang klinis/rumah sakit

Pekerjaan farmasi yang dilakukan di rumah sakit pemerintah maupun swasta dikenal sebagai farmasi rumah sakit. Fungsi ini telah berkembang pesat di negara maju, dan di Indonesia juga telah dimulai dengan pembukaan program spesialisasi farmasi rumah sakit. Karena tiga hal, di masa depan akan ada peningkatan kebutuhan farmasi di rumah sakit:

- 1) Peningkatan kebutuhan akan perawatan rumah sakit yang lebih baik.
- 2) Fungsi dan peran farmasis rumah sakit akan lebih besar dalam berbagai aspek penggunaan dan pemantauan obat.
- 3) Faktor pertumbuhan penduduk.

c. Bidang Pemerintahan

Salah satu lembaga pemerintah yang paling banyak mempekerjakan pekerja farmasi adalah Departemen Kesehatan. Ini terutama terdiri dari Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Minuman (Dirjen POM), jajaran Pusat Pemeriksaan Obat (PPOM), dan Balai Pemeriksaan Obat dan Makanan (Balai POM) di daerah, serta Bidang Pengendalian Farmasi dan Makanan di setiap Kantor Wilayah Departemen Kesehatan (sekarang hanya ada Dinas Kesehatan Provinsi) dan jajaran Pusat Pemeriksaan Obat.

Dalam instansi pemerintah, fungsi utama farmasi adalah administrasi, pemeriksaan, pelatihan, dan pengendalian. Sejak tahun 2001, ada perubahan dalam struktur Direktorat Jenderal POM; sekarang bernaung di bawah Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM), yang bertanggung jawab langsung kepada Presiden Republik Indonesia. Struktur balai POM besar dan kecil di daerah tingkat I juga berubah, dan tidak lagi berada di bawah Dinas Kesehatan Provinsi.

Departemen HANKAM juga membutuhkan Farmasis, yang terutama menangani logistik dan distribusi obat dan alat kesehatan. Farmasis dipekerjakan sebagai dosen di perguruan tinggi oleh Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Sesuai dengan Tri Dharma Perguruan Tinggi, tugas seorang farmasis adalah mengajar, melakukan penelitian, dan mengabdikan diri kepada masyarakat. Untuk diterima sebagai dosen, Anda harus memiliki gelar pascasarjana atau sertifikat mengajar dari Program PEKERTI/AA (Pengembangan Keterampilan Dasar Teknik Instruksional/Approach Applied), yang merupakan program penataran dosen dalam aktivitas atau proses belajar mengajar. Seorang Apoteker atau Farmasis harus mengabdi negara selama tiga tahun setelah lulus ujian Apoteker sebelum dapat berpraktik sendiri.

Pekerjaan sarjana ini, yang disebut sebagai Masa Bakti Apoteker (MBA), dapat dilakukan di salah satu dari organisasi pemerintah yang disebutkan di atas atau sebagai penugasan khusus dari Kepala Kantor Wilayah Departemen Kesehatan sebagai wakil Menteri Kesehatan di wilayah tersebut. Setelah Kantor Wilayah dihapus, Kepala Dinas Kesehatan Provinsi sekarang bertanggung jawab atas tugas ini.

d. Bidang pengawasan obat dan makanan

Farmasi adalah bidang yang mempelajari berbagai obat, termasuk obat tradisional, herbal, dan modern yang terbuat dari bahan kimia dan tumbuhan. Para ahli di bidang ini mempelajari, meneliti, dan mengetahui bahaya makanan atau obat.

e. Bidang Penanganan dan pengawasan narkotika dan psikotropika

Hanya apotek, rumah sakit, puskesmas, balai pengobatan, dokter, dan pasien yang dapat menyerahkan narkotika. Apotek hanya dapat menyerahkan narkotika kepada rumah sakit, puskesmas, apotek lainnya, balai pengobatan, dokter, dan pasien berdasarkan resep dokter. Rumah sakit, apotek, puskesmas, dan balai pengobatan hanya dapat menyerahkan narkotika kepada pasien berdasarkan resep dokter.

- 1) Bekerja sebagai dokter dan mendapatkan suntikan.
- 2) Membantu orang sakit dalam keadaan darurat dengan suntikan, atau
- 3) Bekerja di daerah terpencil di mana tidak ada apotek.
- 4) Bidang Komunitas

Sebagian besar orang percaya bahwa seorang farmasi atau apoteker hanya bekerja di Apotek, tempat mereka mengabdikan diri kepada profesi mereka. Karena seorang farmasi di Apotik memiliki hubungan langsung dengan masyarakat, fungsinya dikategorikan sebagai Farmasi Masyarakat (Community Pharmacy), di mana

seorang profesional dan wiraswastawan melakukan pekerjaan mereka bersama. Dengan keluarnya Peraturan Pemerintah No. 25/80 tentang Apotik, yang menetapkan apotek sebagai tempat pengabdian profesi seorang apoteker, pemerintah meningkatkan harapan kepada para farmasis dalam hal tenaga kerja dan kemampuan profesional.

f. Bidang Akademik

Orang yang bekerja sebagai farmasis di institusi pendidikan tinggi juga harus memiliki kemampuan untuk melakukan penelitian di bidang farmasi, sesuai dengan tugas tridharma perguruan tinggi. LIPI, dll., adalah lembaga penelitian pemerintah yang memiliki farmasi. Sangat sedikit penelitian di bidang obat-obatan yang dilakukan oleh lembaga swasta. Belakangan ini, lembaga industri telah mencurahkan perhatian mereka pada penelitian, terutama pada pengembangan tanaman obat menjadi produk sediaan obat. Ini menunjukkan mulai beredarnya banyak produk fitofarmaka yang dikenal di masyarakat. Studi ini juga merupakan hasil kerja sama antara industri farmasi dan lembaga pendidikan tinggi farmasi.

D. Konsep Obat

1. Pengertian Obat

Undang-undang Kesehatan nomor 36 Tahun 2009 melarang penggunaan obat bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi, untuk memengaruhi atau mempelajari sistem fisiologi atau keadaan patologi manusia untuk diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi. Obat dapat digunakan secara spesifik dan selektif pada kondisi umum yang mencakup organ, jaringan, dan sel tubuh. Obat biasanya bekerja dengan mengubah metabolisme sel orang yang sakit atau mikroorganisme atau parasit yang menyebabkan penyakit (Parfati dan Rani 2018).

Menurut Anif (1997) obat adalah suatu bahan atau campuran bahan yang digunakan untuk diagnosis, mencegah, mengurangi, menghilangkan, atau menyembuhkan penyakit atau gejala penyakit, luka atau kelainan badaniah atau rohaniah pada manusia atau hewan, termasuk memperelok tubuh atau bagian tubuh manusia.

Sebagian besar obat adalah senyawa eksogen yang berasal dari luar tubuh, tetapi beberapa obat ada di dalam tubuh, dikenal sebagai senyawa endogen. Tujuan pemberian obat yang merupakan senyawa endogen adalah untuk mengobati penyakit yang disebabkan oleh kekurangan zat-zat normal di dalam tubuh. Beberapa penyakit tersebut adalah diabetes mellitus (DM) yang disebabkan oleh kekurangan insulin, hipotiroid yang disebabkan oleh kekurangan tiroid, dan kretinisme yang disebabkan oleh kekurangan hormon pertumbuhan (Parfati dan Rani 2018).

Meskipun obat dapat menyembuhkan penyakit, masih banyak orang yang menjadi keracunan obat. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa obat dapat berfungsi sebagai obat dan juga berfungsi sebagai racun jika digunakan dengan dosis dan waktu yang tepat untuk mengobati suatu penyakit. Jika tidak, penggunaan obat yang salah atau dosis yang berlebihan dapat menyebabkan keracunan dan penyembuhan tidak akan terjadi jika dosisnya kecil.

2. Perundang-undangan Obat

- a. Obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mengubah atau mempelajari sistem fisiologis atau keadaan patologi manusia untuk menentukan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi.
- b. Bahan obat adalah bahan baku farmasi, termasuk baku pembanding, yang digunakan dalam pengolahan obat dengan standar dan kualitas. Bahan obat dapat berkhasiat maupun tidak berkhasiat.

- c. Obat yang terbuat dari bahan alam dapat didefinisikan sebagai produk yang terbuat dari bahan tumbuhan, hewan, dan/atau mineral alam dalam bentuk tunggal atau campuran.
- d. Obat tradisional adalah bahan atau ramuan yang telah digunakan secara turun temurun untuk pengobatan, seperti bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan-bahan tersebut. Ini dianggap sebagai obat tradisional jika digunakan sesuai dengan standar masyarakat yang berlaku.
- e. Obat herbal terstandar adalah obat yang terbuat dari bahan-bahan alam yang telah diuji secara ilmiah untuk keamanan dan manfaatnya, dan bahan bakunya telah distandardisasi.
- f. Fitofarmaka adalah sediaan obat yang terbuat dari bahan-bahan alam yang telah diuji secara ilmiah untuk keamanan dan manfaatnya. Selain itu, bahan baku dan produk jadinya telah distandardisasi.
- g. Ekstrak bahan alam adalah produk akhir dari sediaan dalam bentuk ekstrak. Menurut Undang-Undang tentang Narkotika, narkoba adalah obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman, baik sintetis maupun semi sintetis, yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, atau mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri, dan dapat menyebabkan ketergantungan. Obat-obatan ini diklasifikasikan menjadi golongan-golongan tersebut.
- h. Psikotropik adalah obat atau zat bukan narkotika, baik alami maupun sintetis, yang memiliki efek psikoaktif melalui pengaruh selektif pada struktur saraf pusat, menyebabkan perubahan khusus pada perilaku dan aktivitas mental.

3. Klasifikasi, Sumber, Penggunaan, Komposisi, Mekanisme Kerja, Potensi, Keamanan Obat, dan Variabilitas Respon Obat

a. Klasifikasi

Sifat target yang diikat, hasil klinis yang dihasilkan, atau sifat fisikokimia obat dapat membantu mereka diklasifikasikan (Maemonah dkk. 2022):

- 1) Obat-obatan tertentu terdiri dari molekul kecil yang bertindak melalui interaksi dengan protein. Sebaliknya, obat-obatan lain, seperti antibodi, oligonukleotida antisense, atau small interfering RNA (siRNA), melakukan tindakan mereka sebagai agen biologis.
- 2) Obat-obatan dapat memberikan efeknya melalui beberapa target dan/atau subtipe target.
- 3) Beberapa obat tidak mengikat target makromolekul; sebaliknya, mereka mengubah kondisi internal untuk mendapatkan respons. Contohnya, antasida mengubah pH lambung, dan arang aktif mengikat racun dan bahan kimia untuk mencegah penyerapannya.

b. Macam-macam sumber obat

Macam-macam sumber obat adalah: 1) Sumber alami, 2) Sumber sintetis, dan 3) Sumber lain (Maemonah dkk. 2022).

- 1) Sumber alami, yaitu:
 - a) Tumbuhan (morphin, digoksin, kina, atropin, nikotin, reserpine, kafein, dll).
 - b) Hewan (insulin, ekstrak tiroid, heparin, antivenom, gonadotropin, antitoksik, dll).
 - c) Mineral (parafin cair, magnesium sulfat, magnesium trisilikat, kaolin, Ca, I, Cl, dll).
 - d) Mikroorganisme (bakteri dan jamur, diisolasi dari tanah, merupakan sumber penting zat antibakteri, misalnya penisilin).

- 2) Sumber sintetis, yaitu: Sumber laboratorium (analgesik, hipnotik, obat antikanker, misalnya parasetamol, aspirin, dll).
- 3) Sumber lain, yaitu:
 - a) Rekayasa genetika (teknologi rekombinan DNA), misalnya insulin dan hormon pertumbuhan, gen.
 - b) Teknik hibridoma (misalnya antibodi monoklonal).

c. Obat-obatan dapat digunakan untuk pengobatan

Obat-obatan dapat digunakan untuk pengobatan sebagai berikut (Maemonah dkk. 2022):

- 1) Menyembuhkan, dalam waktu yang singkat misalnya antibiotik; perlu jangka panjang, misalnya insulin.
- 2) Mengurangi gejala, tidak menyembuhkan misalnya analgesik. Contoh obatnya adalah parasetamol dan aspirin.

d. Komposisi

Komposisi obat dibagi menjadi 2 macam, yaitu: obat anorganik dan obat organik (Maemonah dkk. 2022).

- 1) Obat anorganik, yaitu memiliki formula yang sederhana (asam, basa, dan garam)
- 2) Obat organik, yaitu memiliki formula yang kompleks (alkaloid, glikosida, tannin, saponin, dll). Yang paling aktif di antara obat-obatan adalah yang mengandung alkaloid dan glikosida.

e. Mekanisme kerja obat

Mekanisme kerja obat mengacu pada cara di mana obat berinteraksi dengan targetnya untuk memodifikasi fungsi biologis (Maemonah dkk. 2022).

- 1) Obat-obatan biasanya mengubah kecepatan atau besarnya respons intrinsik.
- 2) Obat-obatan dapat mengaktifkan, menghambat, meningkatkan, atau melemahkan respons intrinsik.
- 3) Banyak obat terikat pada tempat yang sama (situs ortosterik) di dalam protein sebagai aktivator endogen, meniru atau menghambat kerja aktivator endogen.

- 4) Beberapa obat mengerahkan efeknya dengan mengikat ke situs alosterik yang secara spasial berbeda dari tempat pengikatan ortosterik yang aktif.

f. Potensi obat

Potensi obat mengacu pada jumlah obat, dinyatakan sebagai konsentrasi atau dosis, yang diperlukan untuk tingkat efek tertentu (Maemonah dkk. 2022):

- 1) Tergantung pada parameter target (afinitas dan kemanjuran) dan jaringan (jumlah reseptor dan ketersediaan obat).
- 2) Semakin tinggi potensinya, semakin rendah dosis yang diperlukan untuk tingkat efek tertentu.
- 3) Obat yang sangat poten sering dianggap diinginkan karena dosis yang lebih rendah dapat digunakan dan oleh karena itu, lebih sedikit obat yang tersedia untuk menyebabkan efek samping yang tidak sesuai target.
- 4) Potensi agonis paling sering diukur sebagai konsentrasi efektif yang diperlukan untuk menghasilkan 50% dari respon maksimal (EC50).
- 5) Potensi antagonis dapat diukur sebagai konsentrasi yang mengurangi respons terhadap agonis.

g. Keamanan obat

Keamanan obat mengacu pada keseimbangan manfaat terapeutik dibandingkan dengan bahaya (Maemonah dkk. 2022):

- 1) Semua obat berpotensi menjadi racun, sangat tergantung dosis.
- 2) Semakin tinggi dosis obat, semakin rendah selektivitasnya, dan semakin besar kemungkinan terjadinya bahaya.
- 3) Reaksi obat yang merugikan adalah efek yang tidak diinginkan pada dosis terapeutik.
- 4) Obat-obatan dapat berinteraksi dengan obat lain, makanan, obat pelengkap, dan penyakit, yang menyebabkan kerusakan pada dosis terapeutik.

h. Variasi individu

Variasi individu mengacu pada fakta bahwa individu merespon secara berbeda terhadap obat yang diberikan, karena faktor eksogen dan endogen (termasuk genetik) yang mempengaruhi ketersediaan dan/atau aksi obat (Maemonah dkk. 2022):

- 1) Variabilitas farmakodinamik menggambarkan perbedaan dalam jumlah dan/atau fungsi molekul target obat, dan/atau komponen kaskade pensinyalan terkait yang mempengaruhi sejauh mana obat dapat memberikan efeknya.
- 2) Variabilitas farmakokinetik menggambarkan perbedaan kemampuan obat untuk mengakses atau bergerak di sekitar tubuh, serta perubahan metabolisme obat dan kemampuan tubuh untuk mengeluarkan obat.
- 3) Variabilitas yang diinduksi penyakit menggambarkan perbedaan yang ditimbulkan oleh keadaan penyakit yang mengubah kemampuan obat untuk mengakses target atau bertindak terhadapnya.
- 4) Variabilitas yang disebabkan oleh jenis kelamin dan/atau usia menggambarkan perbedaan yang berhubungan dengan pengaruh bawaan yang lebih daripada perbedaan yang hanya terkait dengan individu.
- 5) Variabilitas yang diinduksi lingkungan menggambarkan perbedaan yang terjadi karena faktor-faktor seperti pengaruh makanan, paparan toksin, suplemen, dan lain-lain.
- 6) Karena obat perlu diminum oleh pasien sesuai resep untuk mendapatkan respons yang diinginkan, tingkat kepatuhan obat selama pengobatan dapat memiliki pengaruh yang signifikan terhadap variabilitas individu.

4. Sediaan Obat

Obat biasanya diberikan dalam bentuk sediaan atau formulasi, bukan bahan aktif murni. Obat digunakan dalam bentuk sediaan, seperti sirup, salep, dan injeksi. Sediaan tersebut dapat berupa larutan sederhana hingga sistem penghantaran obat yang kompleks. Konsep sistem penghantaran obat yang dimaksud adalah suatu produk yang dimaksudkan untuk mengatur pelepasan obat secara optimal untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas penggunaan obat (Augsburger dan Hoag 2008).

Formulasi menggabungkan obat dan eksipien. Dalam bentuk sediaan, eksipien memiliki peran yang berbeda dan unik. Eksipien adalah bahan pembantu yang memiliki beberapa fungsi, seperti mensolubilisasi, mensuspensikan, mengentalkan, mengawetkan, mengubah pelepasan obat, meningkatkan karakteristik aliran, meningkatkan kompresibilitas, dan meningkatkan penerimaan sediaan pasien. Setiap obat memiliki sifat fisik dan farmasetik yang berbeda. Farmasis menghadapi tantangan formulasi karena bentuk sediaan yang beragam. Dokter juga lebih mudah memilih bentuk sediaan yang berbeda untuk diberikan kepada pasien mereka (Parfati dan Rani 2018).

Salah satu hal penting yang harus diperhatikan selama terapi adalah memilih jenis obat yang akan digunakan dan bagaimana obat akan diberikan. Efek biologis obat sangat dipengaruhi oleh bagaimana diberikan dan bagaimana diberikan. Sebelum suatu obat dibuat dalam bentuk sediaan, dua hal penting harus diperhatikan. Kedua komponen tersebut adalah pertimbangan terapeutik dan sifat fisika dan kimia obat. Pada tahapan studi praformulasi, sifat fisika dan kimia obat dipelajari. Ini dilakukan untuk merencanakan bentuk sediaan yang masuk akal dan untuk memprediksi perjalanan obat secara *in vivo* setelah penggunaan (Parfati dan Rani 2018).

Untuk mencapai efek terapi yang diinginkan, bentuk sediaan obat pada dasarnya berfungsi untuk menghantar molekul obat ke tempat kerja obat (tempat kerja atau tempat receptor) melalui rute pemberian yang tepat. Tujuan utama pembuatan bentuk sediaan, juga dikenal sebagai bentuk sediaan, adalah membuat desain untuk mencapai respons terapi yang dapat diprediksi dari suatu obat selama proses formulasi, bahkan selama produksi skala besar (Parfati dan Rani 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Anif, Moh. 1997. Apa Yang Perlu Diketahui Tentang Obat,. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press,.
- APTFI. 2013. Naskah Akademik Standar Kompetensi Lulusan dan Standar Kurikulum Pendidikan Farmasi.
- Augsburger, L. L, dan Hoag S. W. 2008. Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets. Vol. 2. In Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets.
- Badan POM RI. 2017. 'PerBPOM No 26 Th 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan'.
- Ernawaningtyas, Endang, Linda Widyaningsih, Tatik Handayani, Rida Emelia, Zora Olivia, Arinda Lironika Suryana, dan e.c.t. 2023. Pengenalan Tentang Farmasi dan Kefarmasian. Pertama. Carenang, Kab. Serang-Banten: PT Sada Kurnia Pustaka.
- FIP. 2000. Statement of Policy on Good Pharmacy Education Practice.
- Heria. 2017. Buku Daras Pengantar Ilmu Farmasi. Makassar: Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Alaudin.
- Maemonah, Siti, Fathiya Luthfil Yumni, Meli Diana, Leonard Ardiyanto Sayang Moi., Ade Irawan, dan e.c.t. 2022. Buku Ajar Farmakologi. Yogyakarta: ZAHIR PUBLISHING.
- Parfati, Nani, dan Karina Citra Rani. 2018. Buku Ajar Sediaan Tablet Orodispersibel. Pertama. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 51 Tahun 2009 Tentang Pekerjaan Kefarmasian. 2009.
- UNESCO. 2009. Five Pillars of Learning.

WHO. 1997. The Role of The Pharmacist In The Health Care System. Preparing The Future Pharmacist: Curricular Development. Report of A Third WHO Consultative Group on The Role of The Pharmacist, Vancouver. Canada: WHO Press.

BAB

2

FARMAKOKINETIK: ABSORPSI, DISTRIBUSI, METABOLISME, DAN EKSKRESI

apt. Zahira Amody, S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Torsten Tiorell pertama kali menggunakan istilah farmakokinetika klinis pada tahun 1920. Di sisi lain, istilah farmakokinetik adalah yang pertama kali digunakan lebih dari tiga puluh tahun yang lalu. Farmakokinetika adalah bidang yang mempelajari bagaimana obat bergerak melalui tubuh, mulai dari absorpsinya, menyebar ke seluruh tubuh, dan pelepasan melalui metabolisme dan atau ekskresi.

Hipotesis dasar farmakokinetika adalah mengetahui bagaimana efek farmakologis atau respons toksik berhubungan dengan konsentrasi obat yang dicapai pada sirkulasi sistemik. Farmakokinetik pada dasarnya bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapi atau mengurangi efek samping dan toksisitas obat pada pasien. Obat selalu dikaitkan dengan konsentrasi di tempat aksinya atau reseptornya. Namun, tempat aksi obat dapat tersebar luas di dalam tubuh, seperti di jaringan. Akibatnya, tidak mungkin untuk mengukur konsentrasi obat dalam jaringan secara langsung. Untuk menunjukkan bagaimana konsentrasi obat pada tempat aksinya dan dalam plasma, urine, saliva, dan cairan tubuh yang mudah diambil, dilakukan pengukuran (Aslem, Tan, dan Prayitno 2003).

Dalam farmakokinetik klinis, sifat homogenitas kinetik penting untuk digunakan sebagai asumsi untuk menegakkan konsentrasi obat dalam plasma selama rentang terapi. Sifat

homogenitas kinetik digambarkan sebagai perubahan konsentrasi obat dalam plasma yang mencerminkan perubahan konsentrasi obat dalam jaringan; umumnya, apabila konsentrasi obat dalam plasma meningkat atau menurun, konsentrasi obat dalam jaringan juga meningkat atau menurun.

Farmakokinetika digunakan dalam praktik untuk menentukan model yang paling cocok untuk suatu obat setelah diberikan kepada pasien. Dalam tubuh, ada dua model farmakokinetika obat: model kompartemental (atau kompartemenal, fisiologis, atau aliran), dan kebanyakan obat berfungsi dengan model kompartemental. Metode matematika digunakan untuk memprediksi konsentrasi obat dalam plasma secara bertahap. Ini melibatkan penggunaan model kompartemental/non kompartemental obat untuk menghitung parameter farmakokinetika dan ketersediaan hayati obat. Selanjutnya, mengetahui parameter kinetika obat dan sifat respons farmakologisnya dapat membantu menentukan efektivitas terapi obat tersebut. Kemudian, pasien dapat memprediksi respons terhadap aturan dosis obat (Aslem, Tan, dan Prayitno 2003).

B. Pengertian Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah bidang yang mempelajari bagaimana tubuh menerima obat, seperti menyerap obat (absorbsi), mengirimkannya ke organ yang memerlukan (distribusi), mengolah obat yang masuk (metabolisme), dan mengeluarkan sisa obat (ekskresi). Farmakokinetik yakni bidang yang mempelajari semua hal yang dapat mempengaruhi seberapa baik obat bekerja. Menurut beberapa sumber, fase liberasi bergantung pada absorbsi, meskipun peleburan zat aktif obat terjadi saat masuk ke tubuh (Maemonah dkk. 2022).

Istilah "farmakokinetik" mengacu pada empat tahap penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat. Saat obat masuk ke dalam tubuh, mereka memiliki efek fisiologis, melalui empat tahap dasar: penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Kadang-kadang proses ini disebut sebagai ADME.

Penyerapan adalah tahap pertama farmakokinetik, di mana obat masuk ke dalam tubuh dan bergerak dari tempat pemberian ke sirkulasi tubuh. Distribusi adalah tahap kedua, di mana obat tersebar di seluruh tubuh. Dalam tahap ketiga farmakokinetik, metabolisme melibatkan pemecahan obat. Ekskresi adalah tahap akhir, di mana tubuh membuang zat sisa (Nurita, Tambunan, dan Sujanti, 2024).

Farmakokinetik adalah nasib obat dalam tubuh atau efek tubuh terhadap obat. Farmakokinetika mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi dari obat dan metabolitnya di dalam darah dan jaringan sebagai fungsi dari waktu. Farmakokinetik terdiri dari 4 proses, yaitu (Ramadhan 2021):

1. Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Laju dan jumlah absorpsi obat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: luas permukaan dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorpsi (Shargel, Leon, dan Yu 2005).
2. Distribusi obat adalah proses obat dihantarkan dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh. Distribusi obat yang telah diabsorpsi tergantung beberapa faktor yaitu aliran darah, permeabilitas kapiler, dan ikatan protein. Konsentrasi obat dalam darah atau plasma tergantung pada jumlah obat yang ada dalam tubuh serta seberapa luas obat itu didistribusikan (Ramadhan 2021).
3. Metabolisme atau biotransformasi obat adalah proses tubuh mengubah komposisi obat sehingga menjadi lebih larut air untuk dapat keluarkan dari tubuh. Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang nonpolar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu. Dengan perubahan ini obat aktif umumnya diubah menjadi inaktif, tapi sebagian dapat berubah menjadi lebih aktif, kurang aktif, atau menjadi toksik. Faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme antara lain pengaruh gen, pengaruh lingkungan, kondisi khusus seperti terkena penyakit tertentu, dan usia. Reaksi metabolisme terjadi dari

reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I berfungsi untuk mengubah molekul lipofilik menjadi molekul yang lebih polar. Sedangkan pada reaksi fase II terjadi reaksi penggabungan (konjugasi) (Ramadhan 2021).

4. Ekskresi Ekskresi obat artinya eliminasi atau pembuangan obat dari tubuh. Sebagian besar obat dibuang dari tubuh oleh ginjal dan melalui urin. Obat juga dapat dibuang melalui paru-paru, eksokrin (keringat, ludah, payudara), kulit dan traktus intestinal (Ramadhan 2021).

Fase farmakokinetik adalah fase di mana tubuh melakukan semua hal yang dibutuhkannya setelah obat dilepas dari bentuk sediaannya. Prosesnya meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Maemonah dkk. 2022).

C. Absorpsi Obat

1. Pengertian Absorpsi

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian darah. bergantung pada cara pemberiannya, tempat pemberian obat adalah saluran cerna (mulut sampai dengan rektum), kulit, paru, otot dan lain-lain. absorpsi adalah pengambilan obat dari permukaan tubuh termasuk juga mukosa saluran cerna atau dari tempat-tempat tertentu pada organ dalam ke dalam aliran darah ke dalam sistem pembuluh limfe (Maemonah dkk. 2022).

Penyerapan adalah tahap pertama farmakokinetik. Obat diserap setelah masuk ke dalam tubuh dan masuk ke dalam sirkulasi tubuh. Tubuh dapat menerima obat melalui berbagai cara. Contoh aturan umum untuk pemberian obat adalah sebagai berikut (Nurita, Tambunan, dan Sujianti, 2024):

- a. Oral (menelan tablet aspirin)
- b. Enteral (menyuntikkan obat ke dalam saluran pencernaan melalui selang nasogastrik)
- c. Rektal (menyuntikkan suppositoria asetaminofen)
- d. Intranasal (menyemprotkan obat alergi ke hidung)
- e. Inhalasi (menghirup obat asma melalui inhaler)

- f. Subkutan (menyuntikkan insulin ke dalam jaringan perut subkutan)
- g. Transdermal (menyemprotkan obat ke kulit)

Pergeseran partikel obat dari saluran gastrointestinal ke dalam cairan tubuh dikenal sebagai absorpsi. Ini terjadi melalui tiga cara: absorpsi pasif, absorpsi aktif, atau pinositosis. Absorpsi pasif biasanya terjadi melalui difusi, sedangkan absorpsi aktif memerlukan karier, atau pembawa, untuk bergerak melawan perubahan konsentrasi. Membawa obat melalui membran melalui proses menelan dikenal sebagai pinositosis. Kebanyakan obat oral diabsorpsi di usus halus melalui kerja permukaan vili mukosa yang luas. Jika sebagian dari vili ini berkurang karena sebagian dari usus halus dikeluarkan, absorpsi juga berkurang. Enzim-enzim pencernaan usus halus merusak obat-obatan yang mempunyai dasar protein, seperti insulin dan hormon pertumbuhan (Nurita, Tambunan, dan Sujanti, 2024).

2. Metode absorpsi

- a. Transpor Aktif: Energi diperlukan untuk mengangkut obat dari wilayah dengan konsentrasi obat rendah ke wilayah dengan konsentrasi obat tinggi.
- b. Transpor pasif: Hanya melalui proses difusi obat dapat bergerak dari area dengan konsentrasi tinggi ke area dengan konsentrasi rendah; transportasi pasif tidak memerlukan energi. Ini terjadi karena molekul-molekul kecil dapat berdifusi sepanjang membran dan berhenti ketika konsentrasi kedua sisi membran seimbang.

3. Kecepatan Absorpsi

Apabila pembatas antara obat aktif dan sirkulasi sistemik hanya sedikit sel, maka absorpsi terjadi cepat dan obat segera mencapai level pengobatan dalam tubuh. Waktu untuk berbagai cara absorpsi obat adalah:

- a. Detik s/d menit: IV, inhalasi
- b. Lebih lambat: oral, IM, topical kulit, lapisan intestinal, otot

- c. Lambat sekali, berjam-jam/berhari-hari: per rektal/sustained.

4. Faktor yang Mempengaruhi Absorbsi

Beberapa faktor mempengaruhi absorpsi obat, seperti aliran darah, rasa nyeri, stres, kelaparan, makanan, pH, dan penyakit yang menghambat absorpsi. Faktor-faktor seperti stres, rasa nyeri, dan makanan yang padat, pedas, dan berlemak dapat memperlambat proses pengosongan lambung, yang berarti obat tinggal di lambung lebih lama. Latihan dapat mengurangi aliran darah dengan membuat darah lebih banyak mengalir ke otot, sehingga aliran darah lebih sedikit mengalir ke perut.

Jika obat diberikan secara oral atau enteral, penyerapan obat dapat terhambat secara signifikan di saluran gastrointestinal (GI). Sebagai contoh, ketika obat yang terbuat dari protein masuk ke saluran GI, obat tersebut dapat dengan cepat dinonaktifkan oleh enzim saat melewati lambung dan duodenum. Setelah sebagian obat diserap dari usus ke dalam aliran darah, sebagian dari obat tersebut dapat dipecah oleh enzim hati, dan sebagian yang tersisa akan masuk ke sirkulasi umum. Ada beberapa bagian obat yang masuk ke sirkulasi umum dan tidak terikat pada protein, membuatnya tidak aktif, atau mereka dapat bergerak bebas dan melakukan tindakan di lokasi reseptor. Efek first-pass adalah siklus yang menyebabkan konsentrasi obat aktif yang tersedia dalam sirkulasi seseorang berkurang (Burhan dkk. 2024).

Untuk menghindari efek first-pass, obat dapat diberikan melalui rute alternatif selain saluran cerna. Ini termasuk pemberian obat secara transdermal nasal, inhalasi, injeksi, atau intravena. Selain itu, obat dapat melewati efek first-pass dengan memasuki aliran darah secara langsung atau melalui penyerapan melalui kulit atau paru-paru. Pereda nyeri dapat diberikan langsung ke aliran darah (Burhan dkk. 2024).

D. Distribusi Obat

Distribusi adalah tahap kedua farmakokinetik. Obat didistribusikan ke seluruh darah dan jaringan tubuh. Setelah obat masuk ke sirkulasi sistemik melalui penyerapan atau pemberian langsung, obat akan berpindah dari ruang vaskuler ke jaringan tempat interaksi obat-reseptor terjadi, yang menghasilkan efeknya (Nurita, Tambunan, dan Sujanti, 2024).

Obat dibuat dengan tujuan menimbulkan satu efek, yaitu mengikat reseptor dengan lebih kuat dan dapat diprediksi menyebabkan atau memblokir suatu tindakan. Namun, efek samping dapat muncul ketika obat mengikat lokasi lain selain jaringan target, menyebabkan reaksi yang tidak diinginkan. Efek samping ini berbeda-beda, mulai dari yang dapat ditoleransi hingga yang tidak dapat diterima, yang dapat menyebabkan pengobatan dihentikan. Misalnya, seseorang mungkin mengambil pereda nyeri ibuprofen untuk mengobati nyeri otot kaki mereka; nyeri mungkin kemudian berkurang, tetapi efek sampingnya mungkin iritasi lambung. Faktor-faktor seperti aliran darah, struktur jaringan, pengikatan protein plasma, penghalang darah-otak, dan penghalang plasenta mempengaruhi distribusi obat ke seluruh tubuh (Nurita, Tambunan, dan Sujanti, 2024).

E. Metabolisme Obat

Setelah obat diserap dan tersebar di seluruh tubuh, ia dipecah melalui proses yang disebut metabolisme. Dalam proses ini, obat mengalami perubahan kimia oleh berbagai sistem tubuh untuk membuatnya lebih mudah dikeluarkan.

Efek first-pass terjadi ketika obat yang ditelan atau dimasukkan ke dalam saluran pencernaan dinonaktifkan oleh hati dan usus, seperti yang dibahas sebelumnya dalam bab ini. Selain itu, hati memproses semua yang masuk ke aliran darah, baik itu ditelan, dihirup, disuntikkan, diserap melalui kulit, atau dibuat oleh tubuh sendiri. Perubahan kimia ini disebut biotransformasi. Enzim hati melakukan biotransformasi ini.

1. Biotransformasi

Biotransformasi terjadi melalui mekanisme yang dikategorikan sebagai Fase I (modifikasi), Fase II (konjugasi), dan dalam beberapa kasus, Fase III (modifikasi dan ekskresi tambahan).

a. Biotransformasi Fase I

Setelah biotransformasi fase I, struktur kimia obat berubah. Banyak metabolit, produk pemecahan enzimatik, kurang aktif secara kimia daripada molekul awal. Karena itu, hati dianggap sebagai organ yang "detoksifikasi". Salah satu contoh biotransformasi Fase I adalah ketika diazepam, obat yang diresepkan untuk mengobati kecemasan, diubah menjadi desmetildiazepam dan kemudian menjadi oksazepam. Kedua metabolit ini memiliki efek fisiologis dan psikologis yang sebanding dengan diazepam.

Dalam beberapa kasus, biotransformasi Fase I mengubah obat yang tidak aktif menjadi bentuk aktif yang disebut "prodrug". Prodrug meningkatkan efektivitas obat dan dapat dirancang untuk mencegah efek samping atau toksisitas tertentu. Misalnya, sulfasalazin, obat yang diresepkan untuk artritis reumatoид, menjadi aktif setelah modifikasi Fase I. Namun, obat ini tidak aktif saat ditelan.

b. Biotransformasi Fase II

Dalam fase II biotransformasi, molekul obat digabungkan dengan molekul lain dalam proses yang disebut konjugasi. Biasanya, senyawa menjadi inert secara farmakologis dan larut dalam air sebagai hasil dari konjugasi, sehingga mudah dikeluarkan. Hati, ginjal, paru-paru, usus, dan sistem organ lainnya dapat mengalami proses ini. Salah satu contoh metabolisme Fase II adalah ketika oxazepam, metabolit aktif diazepam, digabungkan dengan molekul yang disebut glukuronida. Akibatnya, oxazepam menjadi tidak aktif secara fisiologis

dan dilepaskan tanpa mengalami proses kimiawi tambahan. Fase II metabolisme diikuti.

c. Biotransformasi Fase III

Fase III dari biotransformasi juga dapat terjadi, di mana konjugat dan metabolit dikeluarkan dari sel.

2. Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme

Ada banyak faktor yang dapat mempengaruhi metabolisme obat. Salah satu penghalang utama metabolisme obat adalah pengikatan depot, di mana molekul obat ditempatkan di tempat yang tidak aktif dalam tubuh. Akibatnya, molekul obat tidak dapat dimetabolisme. Selain itu, tindakan ini dapat berdampak pada durasi kerja obat lain yang rentan terhadap pengikatan depot.

Induksi enzim, yang disebabkan oleh penggunaan obat yang sama secara berulang, merupakan komponen tambahan dalam metabolisme obat. Tubuh menjadi terbiasa dengan keberadaan obat yang konstan dan mengimbanginya dengan meningkatkan produksi enzim yang diperlukan untuk metabolisme obat. Kondisi yang disebut toleransi menyebabkan klien membutuhkan dosis obat tertentu yang terus meningkat untuk menghasilkan efek yang sama. Sebaliknya, beberapa obat menghambat enzim, membuat klien lebih sensitif terhadap obat lain yang dimetabolisme oleh enzim tersebut. Selain itu, obat-obatan yang memiliki jalur metabolisme yang sama dapat "bersaing" untuk mendapatkan pengikatan yang sama pada enzim. Akibatnya, metabolisme mereka menjadi kurang efisien.

F. Ekskresi Obat

Tubuh mengeluarkan obat ketika mereka berinteraksi satu sama lain. Tubuh menyerap, menyebarkan, dan memmetabolisme molekul obat. Apa yang akan dia lakukan dengan obat yang tersisa? Ginjal sering menyaring obat induk dan metabolit yang tersisa dalam aliran darah. Sebagian dari mereka diserap kembali ke dalam aliran darah, dan sebagian lagi dibuang dalam urin. Hati juga mengeluarkan limbah dan zat

berbahaya dari empedu. Paru-paru juga memiliki jalan keluar yang mungkin. Di bawah ini adalah jalur ekskresi obat (Nurita, Tambunan, dan Sujianti, 2024):

1. Hati

Gangguan ginjal, seperti penyakit ginjal kronis, dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan menghambat ekskresi obat. Seiring dengan penurunan fungsi ginjal seiring bertambahnya usia, ekskresi obat menjadi kurang efisien, dan mungkin diperlukan penyesuaian dosis. Faktor medis lain yang mempengaruhi aliran darah ke ginjal juga dapat mempengaruhi eliminasi obat. Gagal jantung, misalnya, dapat mempengaruhi aliran darah sistemik ke ginjal, yang pada gilirannya dapat menyebabkan penurunan filtrasi dan eliminasi obat.

Jika klien mengalami penurunan fungsi hati, kemampuan mereka untuk mengambil obat akan terganggu, dan dosis obat harus disesuaikan. Tes fungsi hati adalah studi laboratorium yang digunakan untuk mengukur fungsi hati. Ini mencakup pengukuran enzim alanine transaminase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST) yang dilepaskan tubuh sebagai respons terhadap penyakit atau kerusakan hati.

Metabolisme dan ekskresi obat-obatan juga dapat dipengaruhi oleh kondisi yang menyebabkan penurunan aliran darah ke hati. Misalnya, kondisi seperti syok, hipovolemia, atau hipotensi dapat mengurangi perfusi hati dan mungkin memerlukan dosis obat yang berbeda.

2. Ginjal

Jalan keluar paling umum adalah melalui ginjal. Sebagian besar produk sampingan dan limbah obat dibuang dalam urin saat ginjal menyaring darah. Beberapa faktor klien, seperti usia, berat badan, jenis kelamin biologis, dan fungsi ginjal, dapat digunakan untuk menghitung laju ekskresi. Ginjal melakukan tiga tugas utama: filtrasi glomerulus, sekresi tubulus, dan reabsorpsi tubulus. Nilai lab seperti kreatinin serum, laju filtrasi glomerulus (GFR), dan

klirens kreatinin digunakan untuk mengukur fungsi ginjal. Jika fungsi ginjal klien menurun, maka kemampuan mereka untuk mengeluarkan obat akan terganggu, dan dosis obat harus diubah untuk menjaga keamanan pemberiannya.

3. Rute Lain yang Perlu dipertimbangkan

Selain itu, cairan reproduksi (seperti cairan mani), air mata, keringat, dan susu ibu (ASI) dapat mengandung obat-obatan dan produk sampingan atau metabolit obat-obatan. Jika bayi terpapar ASI yang mengandung obat-obatan atau produk sampingan obat-obatan yang ditelan oleh ibunya, ini dapat berbahaya.

G. Model Kompartemen

Tubuh terdiri dari sistem atau susunan jaringan yang berhubungan satu sama lain. Setiap kompartemen tidak benar-benar merupakan area fisiologik atau anatomik, tetapi lebih seperti kelompok jaringan dengan aliran darah dan afinitas obat yang sama (Shargel, Leon, dan Yu 2005).

Tubuh dianggap sebagai satu kompartemen dalam model satu kompartemen terbuka. Dalam model ini, seluruh tubuh dianggap sebagai kompartemen sentral. Menurut model kompartemen satu terbuka, perubahan dalam kadar obat dalam plasma sebanding dengan perubahan dalam kadar obat dalam jaringan. Namun, model ini tidak memperhitungkan bahwa konsentrasi obat dalam masing-masing jaringan tersebut sama pada berbagai waktu (Shargel, Leon, dan Yu 2005).



a. Intravaskular

b. Ekstravaskular

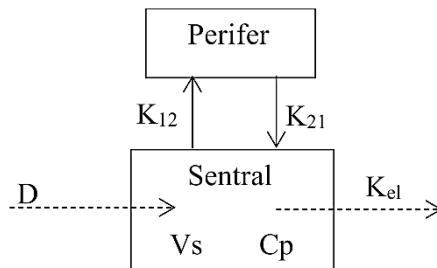
Gambar 2.1 Model satu kompartemen terbuka.

DB = obat dalam tubuh; Vd = volume distribusi;

k = tetapan laju eliminasi

(Shargel, Leon, dan Yu 2005).

Menurut model kompartemen dua, obat terdistribusi ke dalam dua bagian. Kompartemen sentral, yang terdiri dari darah, cairan ekstraseluler, dan jaringan dengan perfusi tinggi, secara cepat terdifusi oleh obat. Kompartemen jaringan, yang terdiri dari jaringan-jaringan yang berkesetimbangan dengan obat secara lebih lambat, dianggap dieliminasi dari kompartemen sentral (Shargel, Leon, dan Yu 2005).



Gambar 2.2 Model kompartemen dua terbuka,
 D = dosis, V_s = volume kompartemen sentral
 (Shargel, Leon, dan Yu 2005).

H. Parameter Farmakokinetik

Parameter farmakokinetika adalah besaran yang dihitung secara matematis dari model berdasarkan hasil pengukuran konsentrasi obat atau metabolitnya dalam cairan fisiologis seperti plasma dan urin. Konsentrasi plasma biasanya diperiksa, dan biopsi tambahan dapat diambil dari hewan dan kadang-kadang dari manusia. Parameter farmakokinetik menunjukkan bagaimana obat bekerja dalam tubuh (Tillement dan D 2007).

Parameter farmakokinetika biasanya dibagi menjadi parameter primer, sekunder, dan turunan. Parameter farmakokinetika terdiri dari parameter primer, yang dipengaruhi oleh variabel biologis seperti volume distribusi (V_d), klirensi (Cl), dan konstanta laju absorpsi (K_a). Parameter sekunder, yang dipengaruhi oleh parameter primer, seperti waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) dan konstanta laju eliminasi (K_e). Parameter turunan, yang dipengaruhi oleh dosis dan kecepatan pemberian obat sepanjang waktu, adalah parameter

farmakokinetika yang dipengaruhi oleh dosis dan kecepatan pemberian obat (Shargel, Leon, dan Yu 2005).

I. Interaksi Farmakokinetik

Ketika suatu obat diberikan, dapat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat lainnya, sehingga dapat meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia untuk memberikan efek farmakologinya. Ini dikenal sebagai interaksi farmakokinetik. Interaksi farmakokinetik terjadi selama proses ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) (Ramadhan 2021).

Profil farmakokinetik juga dapat dipengaruhi oleh jumlah makanan atau minuman yang dikonsumsi selain air. Interaksi antara jus jeruk dan obat-obatan seperti cyclosporine dan felodipine adalah contoh paling menonjol dari efek farmakokinetik obat spesifik makanan. Penghambatan metabolisme CYP3A4 adalah salah satu dari banyak cara interaksi dapat terjadi (Ramadhan 2021).

1. Interaksi Pada Proses Absorbsi

a. Penyerapan gastro-intestinal

Penyerapan obat melalui mukosa saluran cerna dapat dipengaruhi oleh beberapa hal. Faktor pertama adalah perubahan pH lambung. pH lambung berkisar antara 2,5 dan 3. Oleh karena itu, obat yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan pH lambung, seperti antasida, antikolinergik, inhibitor pompa proton (PPI) atau H₂-antagonis, dapat mengubah kinetika obat lain yang diberikan bersama. Konsumsi obat seperti Pentagastrin, yang mengurangi pH lambung, mungkin memiliki efek sebaliknya.

Pembentukan kompleks adalah faktor kedua yang mempengaruhi penyerapan obat. Dalam hal ini, tetrasiklin dalam saluran pencernaan dapat bergabung dengan ion logam seperti kalsium, magnesium, aluminium, atau besi untuk membentuk kompleks yang tidak terserap dengan baik. Akibatnya, obat-obatan

tertentu, seperti antasida, sediaan yang mengandung garam magnesium, sediaan aluminium dan kalsium yang mengandung zat besi, dapat secara signifikan mengurangi penyerapan tetrasiklin.

Gangguan motilitas adalah komponen ketiga yang mempengaruhi penyerapan obat. Obat-obatan yang dapat meningkatkan transit lambung (seperti metoclopramide, cisapride, atau cathartic) dapat mengurangi waktu kontak antara obat dan area penyerapan mukosa, yang mengakibatkan penurunan penyerapan obat.

b. Modulasi P-glikoprotein (P-gp) usus

P-gp melindungi difusi obat transmembran dengan mengubah penyerapan, ekskresi, dan distribusi jaringan.

2. Interaksi pada Proses Distribusi

Dua obat yang berikatan tinggi dengan protein atau albumin bersaing untuk menempati tempat di dalam plasma. Dalam banyak protein plasma yang berinteraksi dengan obat-obatan, albumin, α 1-asam glikoprotein, dan lipoprotein adalah yang paling penting. Obat-obatan asam biasanya lebih terikat pada albumin, sedangkan obat-obatan dasar biasanya lebih terikat pada salah satu dari kedua lipoprotein atau α 1-asam glikoprotein. Tingkat pengikatan protein plasma, yang diwakili oleh rasio konsentrasi obat terikat/konsentrasi obat bebas, menunjukkan bahwa obat dengan afinitas yang lebih besar untuk tempat pengikatan yang sama berpotensi lebih banyak dipindahkan oleh obat dengan tingkat pengikatan protein plasma yang lebih rendah. seperti kombinasi diklofenak dan warfarin.

3. Interaksi pada Proses Metabolisme

Keluarga enzim CYP bertanggung jawab atas biotransformasi banyak obat. Ada sekitar 30 isoform CYP yang bertanggung jawab atas metabolisme obat pada manusia, tetapi hanya 6 isoform dari keluarga CYP1, 2 dan 3 (yaitu, CYP1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, dan 2E1) yang terutama terlibat dalam metabolisme obat di hati. Banyak interaksi obat yang signifikan secara klinis terjadi antara berbagai

macam obat yang melewati biotransformasi oksidatif yang dimediasi CYP. Banyak interaksi ini terkait dengan penghambatan atau induksi enzim CYP.

Interaksi obat dengan inhibisi enzim meningkatkan kadar obat dalam plasma melalui penurunan metabolisme, yang dapat menyebabkan efek samping atau toksisitas yang signifikan. Seperti amlodipine dan ketokonazol, atau omeprazole dan clopidogrel. Interaksi obat dengan induksi enzim, yaitu sejumlah besar obat lipofilik, mengaktifkan transkripsi, yang menyebabkan lebih banyak protein enzim CYP dibuat. Efek induksi juga dapat meningkatkan jumlah P450 yang ada dan mempercepat oksidasi dan pembersihan obat, yang berarti kadar obat dalam plasma dan efikasi obat menurun. Contohnya adalah amlodipine dan aprobarbital serta rifapentine.

4. Interaksi pada Proses Eliminasi

Ginjal bertanggung jawab untuk mengeluarkan obat-obatan dan metabolitnya. Mekanisme persaingan pada sistem sekresi tubular aktif, di mana dua atau lebih obat menggunakan sistem transportasi yang sama, dapat menyebabkan interaksi.

Reabsorpsi tubular juga dapat mengalami interaksi. Banyak obat terionisasi dalam urin melalui difusi sel tubular. Perubahan pH urin yang disebabkan oleh obat dapat mempengaruhi ionisasi obat tertentu dan penyerapan kembalinya dari tubulus ginjal. Secara khusus, penyerapan obat asam berkurang jika pH urin bersifat basa, dan penyerapan obat basa berkurang jika pH urin bersifat asam. Sebagai contoh, amoksisilin dan metotreksat.

DAFTAR PUSTAKA

- Aslem, Mohamed, Chik Kaw Tan, dan Adji Prayitno. 2003. Farmasi Klinik Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Burhan, Hesti Trisnianti, Emy Oktaviani, Wempi Eka Rusmana, R Yane Srie Herliany, Rahmat Adji Prasetya, dan Ajeng Dian Pertiwi. 2024. Farmakologi Dasar: Konsep dan Prinsip Farmasi. DKI Jakarta: PT Buku Loka Literasi Bangsa.
- Maemonah, Siti, Fathiya Luthfil Yumni, Meli Diana, Leonard Ardiyanto Sayang Moi., Ade Irawan, dan e.c.t. 2022. Buku Ajar Farmakologi. Yogyakarta: ZAHIR PUBLISHING.
- Nurita, Suci Rahmani, Herrywati Tambunan, dan Sujanti Sujanti,. 2024. Buku Ajar Farmakologi Dalam Asuhan Kebidanan. Pertama. Jakarta: PT Nuansa Fajar Cemerlang.
- Ramadhan, Adam. 2021. Modul Ajar Farmakokinetik. Prodi S1 Farmasi dan S1 Fakultas Farmasi Klinis FF Unmul.
- Shargel, Leon, dan A Yu. 2005. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan. Edisi kedua, Fasich, Siti Sjamsiah, Penerjemah. Surabaya: Airlangga University Press,.
- Tillement, J-P, dan Tremblay D. 2007. Clinical Pharmacokinetic Criteria for Drug Research. Elsevier 11-30.

BAB

3

MEKANISME KERJA OBAT DALAM TUBUH

Dr. Apt. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes.

A. Pendahuluan

Ilmu farmasi merupakan cabang ilmu kesehatan yang berfokus pada penemuan, pengembangan, produksi, serta penggunaan obat secara aman dan efektif. Salah satu aspek fundamental dalam farmasi adalah pemahaman mengenai mekanisme kerja obat (mekanisme aksi), yaitu cara obat memberikan efek terapeutiknya di dalam tubuh. Mekanisme kerja obat mencakup interaksi antara molekul obat dengan target biologis (Reseptor, Enzim, Kanal Ion, dan Transporter) yang kemudian memicu perubahan biokimiawi atau fisiologis (Ikawati, 2024).

Konsep ini sangat penting dalam praktik farmasi karena menentukan efektivitas, selektivitas, serta potensi efek samping suatu obat. Pengetahuan mendalam tentang mekanisme kerja obat memungkinkan apoteker dan tenaga kesehatan lainnya untuk memberikan terapi yang rasional, serta menghindari interaksi obat yang merugikan. Selain itu, pemahaman ini juga menjadi dasar dalam proses penemuan obat baru (*drug discovery*) dan pengembangan formulasi obat yang lebih efektif.

Dalam aplikasinya, mekanisme kerja obat dapat dibedakan menjadi beberapa jenis, misalnya agonis atau antagonis reseptor, inhibitor enzim, modulator kanal ion, atau menghambat *reuptake* neurotransmitter melalui transporter. Masing-masing mekanisme tersebut memberikan dampak

berbeda terhadap jalur biokimia dalam tubuh, sehingga penting untuk memahami konteks farmakodinamik dan farmakokinetiknya. Oleh karena itu, pembelajaran dan penelitian tentang mekanisme kerja obat menjadi aspek sentral dalam pendidikan dan praktik farmasi modern.

B. Mekanisme Kerja Obat dalam Tubuh

Dalam tinjauan farmakologi molekuler, obat didefinisikan sebagai senyawa atau molekul yang berinteraksi secara spesifik dengan target biomolekul di dalam tubuh, seperti reseptor, enzim, atau protein lain, untuk memodulasi fungsi biologisnya. Setiap obat dalam mekanisme kerjanya biasanya melalui interaksi ini dan menghasilkan efek farmakologis yang diinginkan, baik untuk mencegah, menyembuhkan, atau mengelola penyakit. Mekanisme ini meliputi pengikatan spesifik obat terhadap targetnya, perubahan konformasi atau aktivitas target obat, serta rangkaian reaksi biologis yang terjadi sebagai akibat dari interaksi tersebut. Pemahaman mekanisme kerja obat pada tingkat molekuler sangat penting untuk mengidentifikasi cara obat bekerja secara detail, meningkatkan efikasi, serta mengurangi efek samping (Brunton, 2018).

Obat seharusnya digunakan untuk memperbaiki keadaan tubuh yang berubah akibat penyakit atau kelainan tertentu. Obat dalam mekanisme kerjanya sangat erat hubungannya dengan zat endogen (neurotransmitter, hormon, sitokin), dimana zat ini diproduksi untuk meregulasi fisiologi tubuh agar tetap normal. Zat endogen ini mempunyai reseptor untuk menjalankan fungsinya. Jika zat ini tidak cukup atau berlebih, dapat menyebabkan gangguan memori, kontrol motorik, atau regulasi tekanan darah, reaksi hiperaktif, peradangan berlebihan, atau gangguan sistem saraf dan kardiovaskular. Pengaturan jumlah zat ini sangat penting untuk menjaga homeostasis tubuh. Obat-obatan tertentu dapat mengubah proses fisiologis seperti obat pengatur hormon yang berperan dalam keseimbangan endokrin tubuh. Sebagai contoh, menurunnya jumlah dan atau aktivitas hormon insulin dapat menyebabkan fungsi metabolisme

glukosa terganggu yang pada akhirnya menyebabkan penyakit Diabetes Melitus. Beberapa contoh zat endogen, reseptornya serta mekanisme terjadinya gangguan atau penyakit yang ditimbulkannya disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut: (Kumar, 2020).

Tabel 3.1 Zat endogen dengan reseptor, mekanisme kerja dan gangguan akibat disregulasinya

Zat Endogen → Reseptor	Fungsi	Gangguan yang ditimbulkan
Adrenalin → Reseptor adrenergik α_1 , α_2 , β_1 , β_2	Meningkatkan denyut jantung, tekanan darah, bronkodilatasi	(↑↑) Hipertensi, aritmia, gangguan cemas, stres kronis; (↓↓) bronkokonstriksi
Noradrenalin → Reseptor adrenergik α_1 , α_2 , β_1	Vasokonstriksi, meningkatkan perhatian dan mood	(↑↑) Hipertensi, jika (↓↓) gangguan mood, depresi, bipolar, cemas
Asetilkolin → Reseptor nikotinik; muskarinik (M1–M5)	Mengatur kontraksi otot, sekresi kelenjar, fungsi kognitif	(↓↓) Alzheimer, Miastenia Gravis, krisis kolinergik, bradikardia
Serotonin (5-HT) → Reseptor 5-HT(1A–7)	Regulasi mood, nafsu makan, tidur, nyeri	(↓↓) Depresi, sindrom serotonin, migrain
GABA → Reseptor GABA-A (ionotropik), GABA-B(metabotropik)	Inhibisi neurotransmisi di otak	(↓↓) Epilepsi, (↑↑) gangguan tidur, sedasi berlebih
Dopamin → Reseptor D1–D5	Regulasi motivasi, gerakan, mood	(↓↓) Parkinson, (↑↑) skizofrenia, adiksi

Zat Endogen → Reseptor	Fungsi	Gangguan yang ditimbulkan
Glutamat → Reseptor NMDA, AMPA, kainat, mGluR	Neurotransmiter eksitator utama, pembentukan memori	(↑↑) Stroke, epilepsi, (↓↓) neurodegenerasi, gangguan belajar
Insulin → Reseptor insulin (reseptor tirosin kinase)	Meningkatkan <i>uptake</i> glukosa ke dalam sel	(↑↑) Hipoglikemia, diabetes tipe 2 (resistensi), sindrom metabolik
Histamin → Reseptor H1, H2, H3, H4	Mengatur respon imun, sekresi asam lambung, neurotransmisi	(↑↑) Alergi, anafilaksis, ulkus lambung, insomnia (H1)
Prostaglandin → Reseptor Prostanoid: EP1-EP4, DP, FP, IP, TP	Vasodilatasi, regulator ginjal, nyeri, inflamasi, perlindungan mukosa lambung	(↑↑) Nyeri inflamasi, dismenore, jika (↓↓) (prostaglandin pelindung) → tukak lambung
TNF-α → Reseptor TNFR1, TNFR2	Aktivasi respon imun, induksi inflamasi, apoptosis	(↑↑) Rheumatoid arthritis, sepsis, cachexia, (↓↓) imunodefisiensi
Leukotrien → Reseptor CysLT1, CysLT2	Bronkokonstriksi, kemotaksis leukosit, inflamasi alergi	(↑↑) Asma, rhinitis alergi, sindrom hipereosinofilik
Oksitosin → Reseptor oksitosin (OXTR, GPCR)	Kontraksi uterus, ejeksi ASI, <i>bonding</i> sosial	(↑↑) Hiperstimulasi uterus, gangguan <i>bonding</i> , autisme (hipotesis terkait disregulasi)
Angiotensin II (AT II) → Reseptor AT1 dan AT2	Vasokonstriksi, meningkatkan tekanan darah	(↑↑) Hipertensi, kerusakan organ, gagal ginjal; (↓↓)

Zat Endogen → Reseptor	Fungsi	Gangguan yang ditimbulkan
		Hipotensi, gagal jantung

Keterangan: (↑↑) jumlah zat endogen berlebih; (↓↓) jumlah kurang

Zat-zat endogen dalam tabel 3.1 mempunyai reseptor yang biasanya juga menjadi target obat tertentu. Efek yang ditimbulkan dapat berupa agonis (jika efek obat sama dengan efek zat endogennya) atau antagonis (menduduki reseptor sehingga zat endogen tidak dapat bekerja atau mempengaruhi aktivitas zat endogen tersebut dalam memodulasi reseptornya. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 3.2 Mekanisme kerja obat pada reseptor

Interaksi Obat ↔ Reseptor	Mekanisme Kerja Obat
Agonis reseptor (obat meniru kerja ligan endogen pada reseptornya)	
Agonis GABA-A (Diazepam: benzodiazepin)	Mengaktifkan reseptor GABA, menyebabkan efek sedatif atau ansiolitik
Agonis 5-HT1A (serotonin): Buspiron	Aktivasi reseptor serotonin, mengurangi kecemasan (Ansiolitik)
Agonis Parsial D2 (dopamin): Aripiprazol	Aktivasi parsial reseptor dopamin, efek stabilisasi mood
Agonis α2-adrenergik (noradrenalin): Klonidin	Menekan pelepasan norepinefrin, menurunkan tekanan darah (Antihipertensi)
Agonis β2-adrenergik: Salbutamol (Anti Asma)	Mengaktivasi reseptor dengan meniru kerja ligan endogen adrenalin → bronkodilatasi
Agonis Reseptor Insulin: (Insulin rekombinan)	Meniru kerja insulin, mengaktifkan reseptor untuk menurunkan kadar glukosa

Interaksi Obat ↔ Reseptor	Mekanisme Kerja Obat
Agonis Reseptor GLP-1: Liraglutid, Semaglutid	Meningkatkan sekresi insulin melalui aksi inkritin dan menurunkan hormon glukagon
Agonis Reseptor Tiroksin: Levotiroksin (T4)	Menggantikan hormon tiroid endogen
Antagonis (memblokir kerja zat endogen pada reseptornya)	
Antagonis β-adrenergik: Propranolol	Memblokir aktivasi reseptor oleh ligan endogen adrenalin → tekanan darah turun
Antagonis D2 (reseptor Dopamin): Haloperidol	Blokade reseptor dopamin D2 → efek antipsikotik
Antagonis 5-HT2A (reseptor serotonin): Risperidon	Blokade reseptor serotonin jenis 5-HT2A → efek antipsikotik generasi baru
Antagonis NMDA (reseptor glutamat): Ketamin	Menghambat reseptor glutamat jenis NMDA, efek anestetik atau neuroprotektif
Antagonis Muskarinik (ACh): Skopolamin, Atropin	Blokade reseptor asetilkolin jenis muskarinik → menekan efek parasimpatis
Antagonis AMPA (glutamat): Perampanel	Blokade reseptor glutamat tipe AMPA
Antagonis Reseptor Mineralokortikoid: Spironolakton, Eplerenon	Menghambat retensi natrium/air
Antagonis Reseptor Estrogen: Tamoksifen (selektif, SERM)	Menghambat efek estrogen

Mekanisme kerja obat merujuk pada cara obat berinteraksi dengan tubuh untuk menghasilkan efek terapeutik. Dalam ilmu farmasi, memahami mekanisme kerja obat sangat penting karena hal ini mempengaruhi pemilihan obat yang tepat, dosis, serta cara pemberian obat. Mekanisme kerja obat

dapat dikategorikan berdasarkan berbagai faktor, seperti jenis reseptor yang terlibat, jalur metabolisme, atau proses fisiologis yang dimodifikasi oleh obat. Mekanisme kerja obat menjelaskan bagaimana obat berinteraksi dengan komponen tubuh (biasanya reseptor atau enzim) untuk memodifikasi proses biologis tertentu. Obat dapat bekerja dengan cara:

1. Menghambat (antagonis) atau mengaktifasi (agonis) reseptor tertentu
2. Mengubah aktivitas enzim dalam tubuh atau mikroorganisme
3. Mengubah permeabilitas sel terhadap ion atau molekul
4. Berinteraksi dengan asam nukleat (DNA/RNA)

Beberapa jenis mekanisme kerja obat berdasarkan jenis interaksi yang terjadi di dalam tubuh, dijelaskan sebagai berikut:

1. Interaksi dengan Reseptor

Obat dapat berikatan dengan reseptor yang ada di permukaan sel atau di dalam sel untuk mengubah aktivitas sel tersebut, dan merupakan salah satu mekanisme kerja obat yang paling umum. Mekanisme kerja obat dalam memberikan efek farmakologi, umumnya melalui interaksinya dengan cara berikatan dengan reseptornya, kemudian mengagonis atau mengantagonisnya (tabel 3.2). Obat dapat memiliki beberapa mekanisme kerja dan berinteraksi dengan lebih dari satu jenis reseptor. Reseptor dapat dibedakan berdasarkan transduksi signal intraseluleranya ke dalam 4 golongan yaitu:

- a. Reseptor Kanal Ion;
- b. Reseptor Tergandeng Protein-G;
- c. Reseptor Tirosinkinase; dan
- d. Reseptor Intraseluler (Reseptor Nuklear).

Reseptor 1, 2, dan 3 terletak di permukaan sel (membrane sel), sedangkan reseptor 4 berada di dalam sel (sitoplasma atau nukleus). Reseptor dari ligan jenis hormon bisa berada di permukaan sel (misalnya insulin) atau di dalam sel (reseptor estrogen dan kortisol) (Ikawati, 2024; Yki-Järvinen, 2018).

2. Inhibisi Enzim

Beberapa obat bekerja dengan menghambat aktivitas enzim. Enzim sebagai target aksi obat bisa ditemui pada manusia maupun pada sel mikroorganisme untuk aksi obat sebagai antimikroba.

Tabel 3.3 Mekanisme kerja obat pada molekul enzim manusia

Golongan Obat: contoh	Mekanisme Kerja Obat pada Enzim
ACE-Inbitor (<i>Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitor</i>): Kaptopril, Enalapril, Lisinopril	Menghambat secara kompetitif konversi Angiotensin I → Angiotensin II, menurunkan tekanan darah (antihipertensi)
COX-Inhibitor (Inhibitor Siklooksigenase): AINS (Aspirin, Ibuprofen)	Menghambat secara non kompetitif sintesis mediator inflamasi prostaglandin → berefek antiinflamasi
AchE-Inhibitor (Inhibitor Asetilkolinesterase): Donepezil, Rivastigmin	Menghambat secara reversibel pemecahan asetilkolin → meningkatkan aktivitas kolinergik
AchE-Inhibitor (Inhibitor irreversibel Asetilkolinesterase): Organofosfat (toksik), Ekotiotopat	Inhibitor Irreversibel melalui ikatan kovalen permanen → efek toksik atau terapeutik tergantung dosis
Inhibitor HMG-CoA Reduktase : Simvastatin, Atorvastatin	Menghambat enzim HMG-CoA Reduktase yang membantu sintesis kolesterol di hati → kolesterol turun
Inhibitor MAO (<i>Monoamine Oxidase</i>): Selegilin, Fenelzin	Menghambat enzim MAO jenis MAO-A dan MAO-B yang mendegradasi neurotransmitter (NE)

Golongan Obat: contoh	Mekanisme Kerja Obat pada Enzim
	monoamin (serotonin, dopamin) → jumlah NE meningkat
Inhibitor PDE-5: (Sildenafil)	Menghambat enzim <i>Phosphodiesterase-5</i> (PDE-5) → meningkatkan kadar cGMP → efek vasodilatasi → ereksi diperlama
Inhibitor Xantin Oksidase: Allopurinol, Febuksostat	Menghambat enzim <i>Xantin Oksidase</i> yang membantu pembentukan asam urat → kadar asam urat turun

Mekanisme kerja obat pada molekul target jenis enzim melalui tahapan: (1) obat berikatan pada sisi aktif enzim; (2) obat berfungsi sebagai substrat analog menggantikan molekul endogen (substrat asli) dengan cara kompetitif, non-kompetitif, reversibel, atau irreversibel tergantung pada cara ikatan obat tersebut pada enzim; (3) obat sebagai substrat analog menginhibisi kerja enzim tersebut sehingga produk tidak terbentuk. Enzim sebagai target obat selain pada manusia juga ditemukan terjadi pada enzim mikroorganisme (bakteri, virus) dengan mekanisme yang sama dan pada akhirnya memberikan efek menghambat atau membunuh sel penginfeksi tersebut. Contohnya dapat dilihat pada tabel 3.4 (Ghosh, 2017).

Tabel 3.4 Mekanisme kerja obat pada enzim pada Bakteri dan Virus

Golongan obat Antibakteri & Antivirus (contoh)	Mekanisme Kerja Obat
Inhibitor Transpeptidase: Antibiotik β-lactam (Penisilin, Sefalosporin, Karbapenem, Monobaktam)	Menghambat PBP jenis transpeptidase <i>D-Ala-D-Ala</i> → sintesis peptidoglikan

Golongan obat Antibakteri & Antivirus (contoh)	Mekanisme Kerja Obat
	(dinding sel bakteri) terhambat
Inhibitor β-laktamase (IBL): Asam klavulanat, Tazobaktam, Sulbaktam, Avibaktam	Menghambat enzim perusak antibiotik β -laktam (kombinasi dengan Antibiotik untuk menekan resistensi)
Inhibitor DNA Gyrase (Topoisomerase II): Kuinolon (Siprofloxasin)	Menghambat relaksasi DNA selama replikasi
Inhibitor Topoisomerase IV: Moksifloksasin	Menghambat pemisahan DNA setelah replikasi
Inhibitor RNA Polymerase: Rifampisin	Menghambat transkripsi RNA dari DNA bakteri
Inhibitor Dihidrofolat Reduktase: Trimethoprim	Menghambat sintesis asam folat (nukleotida)
Inhibitor Dihidropteroat Sintetase: Sulfametoksazol	Menghambat sintesis prekursor asam folat (hanya pada bakteri)
Inhibitor Alanil-tRNA Synthetase: Mupirosin	Menghambat inisiasi sintesis protein
Inhibitor Enzim untuk Sintesis Asam Mikolat (InhA): Isoniazid	Menghambat sintesis asam mikolat (komponen dinding sel Mycobacterium)
Inhibitor Protease \rightarrow HIV Protease Ritonavir, Lopinavir	Menghambat pemotongan protein virus HIV menjadi bentuk aktif
Inhibitor Reverse Transcriptase \rightarrow HIV Reverse Transcriptase: Zidovudin, Efavirenz	Menghambat transkripsi RNA virus ke DNA

Keamanan penggunaan obat antibakteri pada manusia yang terinfeksi (*host*) terjadi karena obat ini bekerja selektif (toksisitas selektif), yaitu mampu mengganggu sel

mikroorganisme tetapi relatif aman bagi sel manusia. Hal ini disebabkan karena enzim targetnya hanya ditemukan pada bakteri atau virus, dan tidak ada pada sel manusia. Sebagai contoh, bakteri mampu mensintesis asam folat untuk kelangsungan hidupnya dan enzim yang membantu proses tersebut tidak dijumpai pada manusia.

3. Pengaruh Obat pada Kanal Ion

Tabel 3.5 Mekanisme Kerja Obat pada molekul Kanal Ion

Target Kanal Ion Contoh Obat	Mekanisme Kerja
Kanal Na⁺: Antiaritmia Kelas I (Lidokain); Antikonvulsan (Karbamazepin, Fenitoin)	Menghambat aliran natrium → menstabilkan membran → menghambat depolarisasi
Kanal K⁺: Antiaritmia Kelas III (Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)	Memperpanjang repolarisasi → memperpanjang potensial aksi
Kanal Ca²⁺ L-type: <i>Calcium Channel Blocker (CCB)</i> (Amlodipin, Verapamil, Diltiazem)	Menghambat influx Ca ²⁺ → relaksasi otot polos pembuluh darah, jantung
Kanal Ca²⁺ T-type: Antikonvulsan (Etosuksimid)	Menghambat firing berulang di neuron talamus → antiepileptik
Kanal Cl⁻ (GABA-A related): Benzodiazepin (Diazepam); Barbiturat (Fenobarbital)	Meningkatkan aliran Cl ⁻ → hiperpolarisasi neuron → efek sedatif/antiepileptik
Kanal GABA-A (modulasi allosterik) Obat penenang / anestetik umum (Propofol, Midazolam)	Potensiiasi kerja GABA → peningkatan efek inhibisi

Target Kanal Ion Contoh Obat	Mekanisme Kerja
Kanal NMDA (Ca²⁺/Na⁺): Antagonis NMDA (Ketamin, Memantin)	Menghambat kanal NMDA → hambat eksitotoksitas glutamat
Kanal ASIC (acid-sensing): Inhibitor ASIC (eksperimental) Amilorid (juga diuretik Na ⁺)	Menghambat kanal yang diaktifkan oleh asam → pengurangan nyeri/ inflamasi
Kanal Cl⁻ (CFTR): Potensiasi CFTR Ivacaftor (untuk mutasi G551D CFTR)	Mengaktifkan CFTR → memperbaiki sekresi klorida pada penderita fibrosis kistik

Beberapa obat bekerja dengan mempengaruhi Kanal Ion pada membran sel, seperti obat anti-epilepsi yang mengatur aliran ion untuk mengendalikan aktivitas listrik di otak. Kanal ion merupakan target penting dalam neurologi, kardiologi, dan farmakoterapi sistemik. Banyak obat bekerja secara indirek (modulator), bukan hanya sebagai antagonis langsung pada kanal.

4. Pengaruh Obat pada Molekul Transporter

Tabel 3.6 Mekanisme Kerja Obat pada molekul Transporter

Target Transporter Contoh Obat	Mekanisme Kerja
Na⁺/K⁺/2Cl⁻ (NKCC): Diuretik Loop: Furosemid, Bumetanid	Menghambat reabsorpsi ion di nefron → efek diuresis kuat
Transporter Na⁺/Cl⁻ (tubulus distal); Diuretik Tiazid (Hidroklorotiazid, Indapamid)	Menghambat reabsorpsi Na ⁺ → diuresis sedang

Target Transporter Contoh Obat	Mekanisme Kerja
Transporter 5-HT (SERT): SSRI (<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>): Fluoksetin, Sertralin	Inhibisi <i>reuptake</i> serotonin → ↑ serotonin di sinaps
Transporter 5-HT/NE (SSRI/SNRI): Fluoksetin, Venlafaksin	Inhibisi <i>reuptake</i> serotonin & norepinefrin
Transporter DA, NE: Bupropion	Inhibisi <i>reuptake</i> dopamin dan norepinefrin → efek stimulan & antidepresan
Transporter 5-HT, NE, DA: Amitriptilin, Imipramin	Inhibisi multi transporter (efek kuat, non-selektif)
Transporter NA & 5-HT: Opioid Atypikal (Tramadol, Tapentadol)	Hambat <i>reuptake</i> serotonin/ norepinefrin → potensi analgesia
Transporter SGLT2 (tubulus proksimal); SGLT2 Inhibitor: (Dapagliflozin, Empagliflozin)	Menghambat reabsorpsi glukosa → ekskresi glukosa urin → glukosuria
Pompa Proton (H⁺/K⁺-ATPase): Inhibitor Pompa Proton (PPI): Omeprazol, Lansoprazol	Hambat pompa proton di sel parietal → ↓ sekresi asam lambung
Transporter Cl⁻/HCO₃⁻ Misoprostol (indirek)	Menambah sekresi bikarbonat → netralisasi asam; efek tidak langsung (efek prostaglandin)
Transporter GABA (GAT-1): Inhibitor Reuptake GABA (Tiagabin)	Menghambat <i>reuptake</i> GABA → peningkatan GABA di sinaps

Target Transporter Contoh Obat	Mekanisme Kerja
Transporter Vesikular SV2A: Modulator SV2A (Levetiracetam, Brivarasetam)	Menghambat pelepasan glutamat dari vesikel sinaptik → mengurangi pelepasan neurotransmisi eksitatorik

5. Interaksi dengan DNA/RNA

Obat-obatan seperti kemoterapi atau antibiotik tertentu berinteraksi langsung dengan materi genetik dalam sel (DNA atau RNA), menghambat replikasi sel atau sintesis protein yang diperlukan untuk kelangsungan hidup sel tersebut. Mekanisme kerja obat jenis ini untuk golongan antibiotik telah diperlihatkan pada tabel 3.4. Obat antikanker yang bersifat sitotoksik umumnya berinteraksi dengan DNA sel kanker. Obat ini secara langsung merusak DNA sel atau membentuk ikatan silang antar untai DNA sehingga terjadi apoptosis, menghambat replikasi dan transkripsi atau membentuk Antimetabolit, Selengkapnya dapat dilihat pada tabel 3.7 (Fesik, 2015).

Tabel 3.7 Mekanisme kerja obat pada DNA/RNA sel Kanker

Golongan Obat (Contoh)	Target Aksi dan Mekanisme Kerja
Agen Alkilasi Siklofosfamid, Klorambusil, Melphalan	Membentuk crosslink pada DNA → menghambat replikasi dan transkripsi
Senyawa Platinum Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	Membentuk ikatan silang antar untai DNA → apoptosis sel
Inhibitor Topoisomerase I Irinotekan, Topotekan	Menghambat pemutusan dan penyambungan ulang DNA dengan terikat pada enzim

Golongan Obat (Contoh)	Target Aksi dan Mekanisme Kerja
	Topoisomerase I → kerusakan DNA
Inhibitor Topoisomerase II Etoposid, Doxorubisin	Menghambat pengenduran DNA ganda dengan terikat pada enzim Topoisomerase II → kerusakan kromosom dan apoptosis
Antrasiklin / Antibiotik Antitumor (Doksorubisin, Daunorubisin, Mitoksantron)	Masuk di antara untai DNA → hambat replikasi/transkripsi (DNA & RNA (interkalasi))
Antimetabolit (analog purin/ pirimidin): Fludarabin, 5-Fluorourasil (5-FU), Cytarabin	Menghambat sintesis DNA/RNA melalui analog basa (prekursor purin/pirimidin)
Antimetabolit (Antifolat) Metotreksat	Menghambat metabolisme folat melalui enzim dihydrofolate Reduktase → mengganggu sintesis timidin (DNA)
Bleomisin	Menyebabkan fragmentasi DNA melalui radikal bebas
Actinomycin D Daktinomisin	Menghambat sintesis RNA (transkripsi) → mengganggu fungsi sel

Mekanisme kerja obat, selain berdasarkan jenis targetnya juga bisa ditinjau berdasarkan kesamaan efek akhir yang ditimbulkan oleh obat tersebut. Obat dalam satu golongan bisa saja mempunyai mekanisme yang berbeda-beda tapi efek akhir bisa sama. Sebagai contoh, golongan obat Diabetes Melitus (DM) mempunyai efek sama yaitu mengontrol gula darah. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel berikut: (American Diabetes Association, 2024).

Tabel 3.8 Mekanisme Kerja Obat Diabetes Mellitus

Target→Contoh Obat	Mekanisme Kerja
Reseptor GLP-1 (inkretin) → Agonis GLP-1 (Liraglutid, Semaglutid, Dulaglutid)	Agonis GLP-1 → ↑ insulin, ↓ glukagon, lambatkan pengosongan lambung
Reseptor PPAR-γ →Tiazolidindion (Pioglitazon, Rosiglitazon)	Aktivasi PPAR-γ → ↑ sensitivitas insulin di otot dan lemak
Enzim DPP-4 → Inhibitor DPP-4 (Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin)	Inhibisi DPP-4 → ↑ kadar inkretin endogen (GLP-1, GIP)
Enzim α-glukosidase → Inhibitor α-glukosidase (Akarbosa, Miglitol, Viglibose)	Hambat enzim pemecah karbohidrat di usus → lambatkan absorpsi glukosa
Kanal Kalium ATP-sensitif → Sulfonilurea (Glibenklamid); Glinid (Repaglinid, Nateglinid)	Menutup kanal K ⁺ ATP-sensitif → depolarisasi sel β → ↑ sekresi insulin
Transporter SGLT2 → Inhibitor SGLT2 (Dapagliflozin, Empagliflozin)	Inhibisi SGLT2 → ↓ reabsorpsi glukosa di ginjal → glukosuria
Transporter GLUT-4 (indirek) → Efek dari insulin dan PPAR-γ agonis (Pioglitazon)	↑ translokasi GLUT-4 ke membran sel otot/lemak → ↑ ambilan glukosa
Hati (enzim glukoneogenesis) → Biguanid (Metformin)	↓ produksi glukosa hepatis → ↓ glukosa darah puasa
Reseptor Insulin → Insulin & analognya Insulin reguler, Insulin lispro, Insulin glargin	Aktivasi langsung reseptor insulin → efek metabolik → ↑ uptake glukosa

Insulin dan analognya adalah terapi utama untuk DM tipe 1 dan juga digunakan pada DM tipe 2 bila obat oral tidak cukup. Metformin adalah obat lini pertama DM tipe 2 karena efektivitas, keamanan, dan tidak menambah berat badan. GLP-1 agonis dan SGLT2 inhibitor saat ini juga dipilih karena manfaat kardiovaskular dan penurunan berat badan. Sulfonilurea bekerja cepat tapi dapat menyebabkan hipoglikemia, sehingga perlu pemantauan ketat.

Golongan obat Antihipertensi mempunyai efek akhir yang sama yaitu menurunkan tekanan darah. Walaupun demikian ada beberapa spesifikasi dari golongan obat ini yang penting diperhatikan, misalnya *ACE-Inhibitor* dan *ARB* sangat berguna pada pasien dengan komorbid diabetes atau gagal jantung. *CCB* dihidropiridin seperti amlodipin bekerja terutama pada vaskular (vasodilator kuat), sedangkan nondihidropiridin (verapamil, diltiazem) juga mempengaruhi jantung. Diuretik thiazid lebih sering digunakan pada hipertensi ringan hingga sedang. *Beta blocker* tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama kecuali ada indikasi khusus (misalnya gagal jantung, pasca infark). Kombinasi tetap Amlodipin dan Valsartan atau Perindopril dan Indapamid memberikan efek sinergi. Mekanisme kerja obat golongan Antihipertensi selengkapnya dapat dilihat pada tabel 3.9 (James, 2014; PERKI, 2020).

Tabel 3.9 Mekanisme Kerja Obat Antihipertensi

Golongan Obat (Contoh)	Target dan Mekanisme Kerja
Beta Blocker selektif Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol	Reseptor β1-adrenergik Blokade β 1 → ↓ denyut jantung & kontraktilitas, ↓ renin
Alpha Blocker Prazosin, Doxazosin	Reseptor α1-adrenergik Blokade α 1 → vasodilatasi perifer
ARB (Angiotensin Receptor Blocker):	Reseptor AT1 (Angiotensin II) Blokade AT1 → vasodilatasi & ↓ aldosteron

Golongan Obat (Contoh)	Target dan Mekanisme Kerja
Losartan, Valsartan, Candesartan	
ACE Inhibitor Enalapril, Lisinopril, Ramipril	Enzim ACE (Angiotensin Converting Enzyme): Hambat konversi angiotensin I → II → vasodilatasi, ↓ aldosteron
Calcium Channel Blocker (CCB): Amlodipin, Nifedipin (dihidropiridin); Verapamil, Diltiazem (non-dihidropiridin)	Kanal Kalsium L-type Hambat masuknya Ca^{2+} ke sel otot polos pembuluh → vasodilatasi
Diuretik: Thiazid (Hidroklorotiazid, Indapamid) Diuretik loop: (Furosemid, Bumetanid)	Transporter Na^+/Cl (di tubulus distal) Inhibisi reabsorpsi NaCl → ↓ volume plasma darah → ↑ diuresis Transporter $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}$ (di loop Henle) Inhibisi reabsorpsi ion di loop Henle → diuresis kuat
Diuretik Antagonis Aldosteron (Spironolakton, Eplerenon)	Mineralokortikoid (reseptor aldosteron) Antagonis reseptor → ↓ retensi Na^+ dan air
Agonis Imidazolin: Moxonidin	Reseptor Imidazolin (di medula) Aktivasi reseptor → ↓ aktivitas simpatik sentral
Antihipertensi Sentral: Clonidine, Metyldopa	Reseptor $\alpha 2$ (presinaptik) Agonis → ↓ pelepasan norepinefrin → ↓ tonus simpatik
Inhibitor Renin: Aliskiren	Renin (enzim proteolitik) Hambat langsung aktivitas renin → ↓ angiotensin I dan II

Golongan Obat (Contoh)	Target dan Mekanisme Kerja
Vasodilator Langsung: Hidralazin, Minoksidil	Tidak spesifik Vasodilatasi langsung otot polos arteriol
Kombinasi tetap Amlodipin + Valsartan, Perindopril + Indapamid	Kombinasi Kombinasi beberapa mekanisme untuk sinergi efek antihipertensi

C. Aplikasi Mekanisme Kerja Obat dalam Praktik Farmasi

Penerapan pengetahuan tentang mekanisme kerja obat sangat krusial dalam berbagai bidang farmasi, antara lain:

1. Pengembangan Obat:

Mengetahui bagaimana obat bekerja membantu para peneliti dalam merancang obat yang lebih spesifik dan efektif dengan sedikit efek samping. Misalnya, pengembangan obat kanker yang menargetkan spesifik sel tumor tanpa merusak sel sehat.

2. Dosis dan Pemberian Obat:

Mekanisme kerja obat mempengaruhi cara pemberian dan dosis obat. Obat yang bekerja cepat, seperti obat penghilang rasa sakit (analgesik), sering diberikan melalui suntikan atau tablet yang cepat diserap. Sebaliknya, obat yang bekerja secara perlahan, seperti obat untuk diabetes, mungkin lebih baik diberikan dalam bentuk tablet dengan pelepasan bertahap atau terkendali.

3. Manajemen Efek Samping:

Pemahaman tentang mekanisme kerja obat atau bagaimana obat bekerja dapat membantu ahli farmasi mengidentifikasi potensi interaksi obat dan efek samping yang mungkin timbul, serta memberikan solusi untuk mengurangi atau mencegah masalah tersebut.

4. Konseling Pasien:

Dalam praktik farmasi, memahami mekanisme kerja obat memungkinkan apoteker memberikan informasi yang jelas kepada pasien mengenai bagaimana obat bekerja, kapan harus diminum, dan apa yang harus diperhatikan terkait efek sampingnya.

D. Tantangan dan Perkembangan

Walaupun pemahaman tentang mekanisme kerja obat telah jauh berkembang, masih ada banyak tantangan dalam penemuan obat yang lebih aman dan lebih efektif. Tantangan ini meliputi resistensi obat (terutama pada antibiotik), efek samping yang tidak terduga, dan variabilitas respons obat pada pasien dengan latar belakang genetik yang berbeda (farmakogenetik-farmakogenomik).

Penelitian farmasi terus berfokus pada peningkatan pemahaman terhadap mekanisme kerja obat, serta bagaimana obat dapat dipersonalisasi untuk memenuhi kebutuhan spesifik individu (misalnya, pengobatan berbasis genom) (Hahn, 2021; Nebert, 2008).

E. Kesimpulan

Mekanisme kerja obat merupakan konsep fundamental dalam ilmu farmasi yang memengaruhi hampir setiap aspek dalam pengembangan, pemberian, dan penggunaan obat. Pemahami bagaimana obat bekerja di dalam tubuh, kita dapat lebih tepat dalam merancang pengobatan yang aman dan efektif, serta mengurangi risiko efek samping yang tidak diinginkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adrenaline and noradrenaline: Role in cardiovascular and metabolic regulation. *The Journal of Clinical Investigation*, (2019) 129(3), pp. 1185-1196.
- American Diabetes Association (ADA), (2024) Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), pp.S1-S366.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A. and Knollmann, B.C., (2018) *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. and Posey, L.M., (2020) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Fesik, S.W., (2015) Molecular mechanisms of action of cancer chemotherapeutic agents. In: *Cancer Chemotherapy: A Comprehensive Guide*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1-18.
- Firestein, B.L., (2020) *Drug Development and Mechanisms of Drug Action*. 2nd ed. London: Academic Press.
- Firestein, G.S., (2017) Mechanisms of action of anti-inflammatory drugs. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, pp. 122-133.
- Ghosh, C., (2017) Mechanisms of action of antimicrobial drugs. In: *Antimicrobial Chemotherapy*. 9th ed. Oxford: Oxford University Press, pp. 31-45.
- Goodman, L.S. and Gilman, A., (2017) *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Hahn M, R. S. (2021) The Influence of Pharmacogenetics on the Clinical Relevance of Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Drug-Gene, Drug-Gene-Gene and Drug-Drug-Gene Interactions. *Pharmaceutics (Basel)*, 14(5)

Ikawati, Z., (2024) Farmakologi Molekuler: Target Aksi Obat dan Mekanisme Molekulernya Edisi Kedua, Gadjah Mada University Press.

James, P.A., Oparil, S., Carter, B.L., Cushman, W.C., Dennison-Himmelfarb, C., *et al.*, (2014) 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 311(5), pp.507-520.

Katzung, B.G., Masters, S.B. and Trevor, A.J., (2020) Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education.

Koda-Kimble, M.A., Young, L.Y., Kradjan, W.A. and Guglielmo, B.J., (2013) Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C. and Perkins, J.A., (2020) Robbins Basic Pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier.

Lippincott, W., (2021) Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.

Melmed, S., (2015) Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.

Muench, M. and Hamer, M., (2010) Serotonin and dopamine dysregulation and their implications in psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(3), pp. 495-505.

Neal, M.J., (2020) Medical Pharmacology at a Glance. 9th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.

Nebert, D.W., Zhang, G. and Vesell, E.S., (2008) "From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions." *Drug Metabolism Reviews*, 40(2), pp.187-224.

PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia), (2021) Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021. Jakarta: PB PERKENI.

PERKI (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia), (2020) Pedoman Tatalaksana Hipertensi pada Dewasa di Indonesia 2020. Jakarta: PP PERKI.

Perucca, E., (2019) Mechanisms of action of antiepileptic drugs: an overview. *Epilepsy Research*, 139, pp. 74-85. *Fertil Steril.* 96(3):546-53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.094. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21722892; PMCID: PMC3165097

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. and Henderson, G., (2015) *Rang & Dale's Pharmacology*. 8th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone.

Sandoz, (2017) Pharmacokinetics and pharmacodynamics in drug action. *Pharmacology Reports*, 69(1), pp. 1-8.

Schwabe, R.F., (2013) Mechanisms of Drug Action: From Molecules to Therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(4), pp. 223-235.

Weber, M.A. and Schiffrin, E.L., (2017) Mechanisms of action of antihypertensive agents. In: *Hypertension: Pathophysiology and Treatment*. 3rd ed. New York: Springer, pp. 263-278.

Yki-Järvinen, H., (2018) Mechanisms of action of current drugs in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(8), pp. 452-466.

BAB

4

PEMAHAMAN TENTANG OBAT GENERIK DAN OBAT BERMEREK

apt. Tuti Handayani Zainal, S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Obat memegang peranan penting dalam mendukung pelayanan kesehatan, khususnya pada sektor produk farmasi (risqiyana & oktaviani, 2023). Industri farmasi merupakan bagian integral dari sistem kesehatan yang sangat berkaitan dengan penyediaan produk dan jasa kesehatan. Salah satu tanggung jawab utamanya adalah menjamin keamanan pasien serta mencegah peredaran obat yang tidak memenuhi standar mutu, keamanan, dan efektivitas. Dalam praktik farmasi, dikenal dua kategori obat yang lazim digunakan, yaitu obat generik dan obat bermerek (paten). Obat generik dinamai berdasarkan zat aktif yang dikandungnya dan dapat diproduksi bebas oleh berbagai perusahaan farmasi setelah masa patennya berakhir (puspita & rissa, 2022). Sementara itu, obat generik bermerek adalah versi generik yang telah diberikan nama dagang oleh produsen, biasanya ditawarkan dengan harga lebih tinggi meskipun kualitasnya sebanding dengan obat generik berlogo (tobing & mutia, 2022). Obat paten sendiri merupakan obat baru yang mendapat perlindungan hak eksklusif selama dua decade (20 tahun) (Puspita and rissa, 2022). Pemahaman yang tepat mengenai kedua jenis obat ini sangat penting, baik bagi tenaga medis, apoteker, maupun umum, untuk memastikan penggunaan obat yang tepat, efektif, dan efisien.

Pada tahun 2017, distribusi obat generik di Indonesia hanya mencapai sekitar 17%, sedangkan obat bermerek mendominasi hingga 83% (Pratiwi & Mustikaningtias, 2022). Meskipun sebagian masyarakat percaya bahwa kualitas obat generik setara dengan obat bermerek, masih banyak yang meragukan efektivitasnya. Anggapan bahwa obat generik berkualitas rendah sering muncul karena harganya yang lebih murah. Hal ini diperkuat oleh persepsi umum bahwa kemasan menarik dan harga tinggi mencerminkan mutu yang lebih baik. Tak jarang, masyarakat juga merasa enggan atau malu saat membeli obat generik karena dianggap kurang bergengsi dibanding obat bermerek (Risqiyana & Oktaviani, 2023). Pandangan semacam ini menyebabkan pemanfaatan obat generik masih rendah di Indonesia. Padahal, meskipun lebih terjangkau, obat generik tetap memenuhi standar mutu, keamanan, dan efektivitas. Perbedaan harga antara obat generik dan obat paten terutama disebabkan oleh adanya biaya riset, promosi, serta kemasan eksklusif yang diterapkan pada obat bermerek. Sementara itu, harga obat generik ditetapkan pemerintah melalui ketentuan Harga Eceran Tertinggi (HET), dan produksinya pun ditekan dari segi biaya kemasan dan pemasaran agar tetap ekonomis. Oleh sebab itu, edukasi kepada masyarakat sangat penting untuk menghilangkan stigma negatif terhadap obat generik dan menyadarkan bahwa secara kualitas, keduanya setara. Edukasi ini juga membantu masyarakat, khususnya yang berasal dari kalangan menengah ke bawah, agar tidak merasa perlu menggunakan obat paten. Di sisi lain, peredaran obat di Indonesia diawasi oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), yang menjamin bahwa seluruh produk obat, baik generik maupun bermerek, telah memenuhi standar mutu, keamanan, dan efektivitas yang ketat. Pemerintah pun telah menetapkan kebijakan untuk menjamin ketersediaan obat yang aman, manjur, dan berkualitas dengan harga terjangkau melalui Undang-Undang No. 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan, Indonesia Sehat 2010, Sistem Kesehatan Nasional (SKN), dan Kebijakan Obat Nasional (KONAS). (Alim, 2018)

Obat memiliki fungsi krusial dalam sistem pelayanan kesehatan, karena pencegahan dan penanganan berbagai jenis penyakit tidak terlepas dari tindakan terapi menggunakan obat maupun farmakoterapinya. Adapun peran obat meliputi antara lain:

- 1. Penetapan diagnosis:** Obat dapat membantu dalam proses diagnosis dengan memberikan informasi tambahan mengenai kondisi pasien, seperti reaksi terhadap obat tertentu.
- 2. Pencegahan terhadap segala bentuk/jenis penyakit:** Obat digunakan untuk mencegah timbulnya penyakit, seperti vaksinasi untuk mencegah infeksi.
- 3. Menyembuhkan segala bentuk/jenis penyakit:** Obat digunakan untuk mengobati dan menyembuhkan berbagai penyakit, baik yang bersifat akut maupun kronis.
- 4. Memulihkan kesehatan:** Obat membantu dalam proses pemulihan kesehatan setelah seseorang mengalami penyakit atau cedera.
- 5. Mengubah fungsi normal tubuh dengan maksud tujuan tertentu:** Obat dapat digunakan untuk mengubah fungsi tubuh dalam rangka mencapai tujuan terapi tertentu, seperti penggunaan obat untuk menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi.
- 6. Mengurangi rasa sakit:** Obat analgesik digunakan untuk meredakan rasa sakit yang dialami pasien, meningkatkan kenyamanan dan kualitas hidup mereka.

Penting untuk dicatat bahwa penggunaan obat harus sesuai dengan indikasi medis dan di bawah pengawasan tenaga kesehatan profesional untuk memastikan efektivitas dan keamanan terapi.

Dalam “Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No Hk.02.02. Menkes /068/2010”

Klasifikasi Obat:

- 1. Obat Paten:** Obat yang masih dilindungi oleh hak paten, yang memberikan hak eksklusif kepada produsen untuk

memproduksi dan memasarkan obat tersebut dalam jangka waktu tertentu.

2. **Obat Generik:** Obat yang menggunakan nama resmi sesuai dengan zat aktif yang dikandungnya, yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau standar internasional lainnya.
3. **Obat Generik Bermerek:** Obat generik yang diberi nama dagang oleh produsen tertentu, sering kali untuk membedakan produk mereka di pasaran.
4. **Obat Esensial:** Obat yang paling dibutuhkan dalam pelayanan kesehatan masyarakat, mencakup upaya diagnosis, profilaksis, terapi, dan rehabilitasi, dan tercantum dalam Daftar Obat Esensial yang ditetapkan oleh Menteri Kesehatan.

B. Obat Generik

1. **Obat Generik Berdasarkan Nama Resmi:**

Obat generik adalah jenis obat yang menggunakan nama resmi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan *International Nonproprietary Names* (INN) dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk zat aktif yang terkandung di dalamnya. Nama generik ini digunakan sebagai judul dalam monografi sediaan obat yang mengandung zat aktif tersebut sebagai komponen tunggal.(BPOM RI, 2017)

2. **Obat Generik sebagai Pengganti Obat Inovator:**

Obat generik adalah produk farmasi yang dirancang untuk dapat digunakan sebagai pengganti obat inovator. Obat ini diproduksi tanpa izin dari perusahaan pemegang hak paten dan dipasarkan setelah masa hak paten berakhir atau setelah hak eksklusif atas merek generik tersebut habis (Cholidah, 2020)

3. **Kesamaan Kualitas antara Obat Generik dan Obat Paten:**

Obat generik adalah produk farmasi yang mengandung bahan aktif identik dengan obat bermerek (paten), mencakup dosis, indikasi, mekanisme kerja, efek

samping, dan bentuk sediaan yang serupa. Obat ini diproduksi setelah hak paten obat bermerek berakhir, memungkinkan perusahaan farmasi lain untuk memproduksinya tanpa kewajiban membayar royalti.

4. Harga Obat Generik Lebih Terjangkau:

Obat generik dijual dengan harga yang lebih rendah dibandingkan obat paten karena tidak memerlukan biaya promosi dan kemasan mewah.

5. Kualitas Obat Generik Setara dengan Obat Paten:

Obat generik memiliki kandungan bahan aktif yang sama dengan obat paten, dan efektivitasnya setara.. Kemasan itulah yang membuat obat bermerek lebih mahal (Siagian, Samosir and Gultom, 2024)

6. Pelayanan Obat Generik di Fasilitas Kesehatan:

Obat generik tersedia di puskesmas dan rumah sakit sebagai bagian dari pelayanan kesehatan yang diatur oleh regulasi pemerintah.. (Kementerian Kesehatan RI, 2010)

Penggolongan Obat Generik

Obat Generik dibedakan menjadi dua macam yaitu: (Kebijakan Obat Nasional, 2005).

1. Obat Generik Berlogo (OGB)

Obat Generik Berlogo adalah jenis obat yang menggunakan nama zat aktif yang terkandung di dalamnya, namun pada kemasannya mencantumkan logo atau merek dari perusahaan farmasi yang memproduksinya. Contohnya, parasetamol yang dijual dengan nama yang sama, namun kemasannya menampilkan logo perusahaan tertentu, membedakannya dari produk serupa dari produsen lain.

2. Obat Generik Bermerek (Obat Dagang)

Obat Generik Bermerek adalah obat generik yang diberi nama dagang oleh perusahaan farmasi yang memproduksinya. Obat ini biasanya merupakan versi generik dari obat paten yang telah habis masa patennya dan dipasarkan dengan nama dagang yang sama dengan obat paten aslinya. Dengan kata lain, obat generik bermerek adalah obat generik yang dijual dengan nama sesuai

keinginan produsen, baik itu versi asli dari obat paten maupun versi yang diproduksi oleh produsen lain.

Obat generik berlogo dipasarkan dengan merek yang sama kandungan zat aktifnya. Sedangkan obat generik bermerek/dagang, kandungan zat aktifnya tidak sama dengan mereknya. Perusahaan farmasi dapat memberi yang berbeda dengan zat aktifnya. Misalnya, zat aktif parasetamol, oleh Perusahaan farmasi "A" diberi merek parasetamol dan Perusahaan farmasi "B" diberi nama Sanmol, Panadol, Mirasic, Pamol, dan lain-lain,

C. Obat Paten

1. Obat Paten didefinisikan sebagai obat milik suatu perusahaan dengan nama khas yang melindungi hukum yaitu merk terdaftar atau *proprietary name*.
2. Obat paten adalah produk farmasi yang pertama kali ditemukan dan diproduksi oleh perusahaan farmasi tertentu. Perusahaan ini kemudian diberikan hak paten untuk jangka waktu tertentu, umumnya 20 tahun. Selama masa paten, hanya perusahaan tersebut yang berhak memproduksi dan menjual obat tersebut. Setelah hak paten berakhir, obat tersebut dapat diproduksi dan dipasarkan oleh perusahaan lain tanpa perlu membayar royalti. Obat yang diproduksi setelah masa paten berakhir dan memiliki kandungan zat aktif yang sama disebut sebagai obat generic

Tabel 4.1 Perbedaan utama antara obat generik dan obat bermerek

Aspek	Obat Paten	Obat Generik Bermerek	Obat Generik Berlogo (OGB)
Nama Obat	Sesuai merek dagang yang ditentukan oleh produsen pertama.	Nama dagang yang ditentukan oleh produsen generik. Contoh: Sanmol (parasetamol), Amoxsan (amoksisilin).	Nama zat aktif. Contoh: Parasetamol, Amoksisilin.

Aspek	Obat Paten	Obat Generik Bermerek	Obat Generik Berlogo (OGB)
Hak Paten	Ada, selama 20 tahun.	Tidak ada.	Tidak ada.
Kemasan	Bervariasi, sesuai keinginan produsen.	Bervariasi, sesuai keinginan produsen.	Sederhana, mencantumkan HET, logo generik, dan logo produsen.
Harga	Mahal, karena mencakup biaya penelitian, uji klinis, dan pemasaran.	Lebih murah dibandingkan obat paten, namun masih lebih mahal dibandingkan OGB.	Lebih murah, karena tidak memerlukan biaya promosi dan harga jual diatur oleh pemerintah.
Kualitas	Sesuai standar internasional, melalui uji klinis dan riset.	Sama dengan obat paten, sesuai standar CPOB dan diawasi oleh BPOM.	Sama dengan obat paten, sesuai standar CPOB dan diawasi oleh BPOM.
Contoh	Capoten (captopril), Zyrtec (cetirizine).	Sanmol (parasetamol), Amoxsan (amoksisilin).	Parasetamol, Amoksisilin.

Berikut gambar obat generik berlogo, obat generic bermerek dan obat paten.



Gambar 4.1 Obat Paten, Generik dan generik bermerek

Obat generik, meskipun dijual dengan harga lebih rendah, memiliki kualitas dan efektivitas yang setara dengan obat bermerek. Hal ini dikarenakan obat generik harus melalui uji bioekivalensi untuk memastikan bahwa obat tersebut memiliki efek yang sama dengan obat bermerek dalam hal penyerapan dan distribusi dalam tubuh. Perbedaan harga dan merek tidak menjadikan mutu dari obat generik dan obat paten berbeda. Keduanya tetap menggunakan zat berkhasiat yang sama serta telah lulus dalam Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).

Perbedaan utama antara obat generik dan obat paten dapat dilihat pada kemasannya. Obat generik biasanya dikemas dengan desain yang lebih sederhana dan mencantumkan logo "Generik", sedangkan obat paten memiliki kemasan yang lebih menarik dan mencantumkan merek dagang dari perusahaan farmasi yang memproduksinya. Perbedaan harga antara obat generik dan obat paten dapat memberikan pertimbangan tersendiri bagi konsumen dalam memilih obat yang sesuai dengan kebutuhan dan kemampuan finansial mereka.

DAFTAR PUSTAKA

- Alim, N. (2018) 'Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Obat Generik Dan Obat Paten Di Kecamatan Sajoangin Kabupaten Wajo', 3(1), Pp. 47–55.
- Bpom Ri (2017) 'Nomor 24 Tahun 2017 Tentang Kriteria Dan Tata Laksana Registrasi Obat Dengan', Bpom Ri, 24, P. Pasal 2 Dan 4.
- Cholidah, L.N. (2020) Pengetahuan Sikap Dan Persepsi Masyarakat Dan Tenaga Kesehatan Terhadap Obat Generik Dengan Metode Systematic Literature Review.
- Kementerian Kesehatan RI (2010) 'Permenkes No.HK.02.02/MENKES/068/I/2010 tentang Kewajiban Menggunakan Obat Generik di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah'. Available at: https://www.iai.id/uploads/libraries/Permenkes_No.HK.02.02_MENKES_068_I_thn_2010_ttg_Kewajiban_Menggunakan_Obat_Generik_di_Fasilitas_Pelayanan_Kesehatan_Pemerintah.pdf.
- Pratiwi, H. and Mustikaningtias, I. (2022) 'Artikel Penelitian Analisis Tingkat Pengetahuan dan Sikap Masyarakat Terhadap Obat Generik di Wilayah Purwokerto Utara', 4(1).
- Puspita, N.A. and Rissa, M.M. (2022) 'Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Obat Generik, Obat Bermerk', 14(2).
- Risqiyana, D.I. and Oktaviani, N. (2023) 'Gambaran Pengetahuan Masyarakat Tentang Obat Paten dan Obat Generik di Desa Simbang Kulon Kecamatan Buaran Kabupaten Pekalongan', 2(4), pp. 1475–1483.
- Siagian, H.S., Samosir, S.R. and Gultom, R.P.J. (2024) 'MAHASISWA PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI UNIVERSITAS IMELDA MEDAN TENTANG OBAT', 7(2), pp. 123–131.

Tobing, N.T. and Mutia, M.S. (2022) 'Gambaran Tingkat Pengetahuan Masyarakat Terhadap Obat Generik Dan Obat Merek Dagang Di Apotek Kecamatan Medan Kota', Journal Health and Science, 6(01), pp. 153-160.

BAB

5 | PENGELOLAAN OBAT

DI APOTEK

apt. Ade Puspitasari, M.Pharm.

A. Pendahuluan

1. Pengertian Pengelolaan Obat Di Apotek

Pengelolaan obat di apotek merupakan serangkaian tindakan yang meliputi perencanaan, pengadaan, penerimaan, penyimpanan, pendistribusian, pelaporan, dan pemusnahan obat, yang dilakukan. Semua tindakan tersebut dilakukan secara sistematis dan terintegrasi sehingga dapat memastikan ketersediaan, kualitas, serta penggunaan obat yang aman, efektif, dan efisien. Dalam pelayanan kefarmasian, pengelolaan obat merupakan suatu hal penting karena sebagai tanggung jawab profesional untuk memastikan bahwa penggunaan obat yang rasional oleh pasien/pelanggan.

2. Tujuan Pengelolaan Obat Yang Efektif dan Efisien

Beberapa tujuan utama dalam pengelolaan obat yang efektif antara lain (Fadila *et al.*, 2025):

- a. Menjamin ketersediaan obat yang memenuhi kebutuhan pasien dalam hal jenis, jumlah, serta kualitas.
- b. Memastikan kualitas obat tetap terjaga selama penyimpanan dan distribusi sesuai dengan standar yang ada.

- c. Meminimalkan kebocoran dan kerugian dana yang disebabkan oleh stok yang berlebih, stok kosong, obat kadaluwarsa maupun kerugian lain akibat salah penyimpanan.
- d. Mewujudkan terapi obat yang rasional melalui dokumentasi dan pelaporan yang baik.

Pengelolaan obat di apotek yang optimal dalam sistem pelayanan kesehatan, sekaligus dapat meningkatkan kepercayaan masyarakat terhadap profesi kefarmasian.

3. Tantangan Umum Dalam Praktik Pengelolaan Obat

Pengelolaan obat di apotek tidak jarang menghadapi berbagai tantangan yang mempengaruhi kualitas pelayanan. Beberapa tantangan umum yang dihadapi termasuk:

- a. Keterbatasan sistem informasi (pencatatan manual masih sering digunakan dan rentan terhadap kesalahan).
- b. Pengiriman yang tertunda dari PBF (Pedagang Besar Farmasi) atau subdistributor, terutama di wilayah terpencil.
- c. Kesalahan dalam perencanaan stok.
- d. Kurangnya pelatihan bagi tenaga kefarmasian.
- e. Dokumentasi, pelaporan, dan prosedur pemusnahan yang tidak sesuai peraturan.

Tantangan tersebut menggambarkan bahwa pengelolaan obat di apotek membutuhkan keterampilan praktis dan pemahaman sistem yang berlaku.

4. Dasar Hukum Nasional

Landasan hukum praktik kefarmasian yang mengatur pengelolaan obat di apotek antara lain:

- a. **Undang-undang RI Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan:** hak masyarakat atas pelayanan kesehatan, termasuk penyediaan dan penggunaan obat yang aman, bermutu, dan terjangkau (Republik Indonesia, 2009).

- b. Tugas, wewenang, serta tanggung jawab tenaga kesehatan, termasuk apoteker, diatur dalam **Undang-Undang RI Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan** (Republik Indonesia, 2023).
- c. **Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek** adalah regulasi tentang seluruh aspek pelayanan kefarmasian, termasuk pengelolaan obat, pelayanan resep, serta pelayanan informasi obat. Regulasi ini sebagai dasar penilaian kualitas pelayanan di apotek (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

B. Perencanaan Obat

1. Tujuan dan Pentingnya Perencanaan Obat

Perencanaan obat merupakan langkah mengidentifikasi jenis serta jumlah obat yang perlu disediakan oleh apotek untuk waktu tertentu, berdasarkan perkiraan kebutuhan serta situasi yang ada. Tujuan dari perencanaan adalah (Fadli *et al.*, 2023):

- a. Memastikan **ketersediaan obat** yang sesuai kebutuhan.
- b. Menghindari kekosongan obat (**stock-out**) maupun kelebihan stok yang dapat mengakibatkan kerusakan atau kadaluwarsa.
- c. Memaksimalkan penggunaan sumber dana secara efisien.
- d. Mendukung terwujudnya pengobatan yang rasional sesuai kebutuhan di masyarakat.

Tanpa perencanaan yang baik, akan berisiko terjadinya stok kosong atau pun kelebihan stok yang akhirnya menyebabkan pemborosan. Hal ini berimbas pada kualitas pelayanan yang diberikan sehingga mempengaruhi kepuasan pelanggan.

2. Metode Perencanaan Obat

Metode konsumsi memperkirakan kebutuhan obat berdasarkan data penggunaan obat periode sebelumnya, dengan mempertimbangkan sisa stok, *buffer stock* (cadang), dan *lead time* (waktu tunggu pengiriman). *Buffer stock*

disiapkan untuk mengantisipasi lonjakan kebutuhan, biasanya sebesar 10-20% dari total kebutuhan atau sesuai kebijakan apotek. Stok *lead time* mencakup obat yang dibutuhkan selama proses pengadaan berlangsung (Fadli *et al.*, 2023).

Metode konsumsi digunakan rumus: $A = (B+C+D)-E$

A : Rencana pengadaan

B : Pemakaian rata-rata per bulan

C : *Buffer stock*

D : *Lead time* stock

E : Sisa stok

Metode morbiditas adalah metode perhitungan perencanaan yang didasarkan pada pola penyakit. Pada praktiknya, metode ini jarang digunakan karena keterbatasan data terkait pola penyakit. Faktor yang perlu diperhatikan adalah perkembangan pola penyakit dan *lead time* (Fadli *et al.*, 2023).

Tabel 5.1 Metode Perencanaan Obat

Metode	Dasar Perhitungan	Kelebihan	Keterbatasan	Kapan Digunakan
Konsumsi	Data penggunaan/penjualan sebelumnya	Cepat, praktis, akurat jika data lengkap	Tidak cocok jika data tidak tersedia	Apotek dengan sistem informasi baik
Morbiditas	Data penyakit dan standar terapi	Cocok untuk kondisi baru/tren penyakit	Butuh data epidemiologi dan standar pengobatan	Saat terjadi tren penyakit atau wabah lokal
Kombinasi	Konsumsi + Morbiditas	Estimasi lebih presisi	Lebih kompleks dan butuh waktu	Apotek besar/rumah sakit dengan data lengkap

3. Penggunaan Data Penjualan dan Pola Penyakit

Pada banyak apotek, data penjualan sering kali merupakan satu-satunya informasi yang dapat diakses secara *real-time*. Selain memperhatikan jumlah penjualan, beberapa hal lainnya juga perlu diperhatikan:

- a. Pola musiman (misal: penjualan obat flu meningkat di musim hujan, penjualan obat tetes mata meningkat saat musim kemarau)
- b. Waktu-waktu khusus (libur panjang, bulan puasa, tahun ajaran baru)
- c. Promosi produsen yang dapat memengaruhi permintaan
- d. Data konsultasi atau keluhan pelanggan yang tidak selalu tercatat sebagai transaksi

Di beberapa, pola penyakit dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti sanitasi, cuaca serta kelompok populasi tertentu (anak-anak, lanjut usia, pekerjaan). Informasi dari dinas kesehatan daerah dapat juga berfungsi sebagai sumber data dalam menyusun rencana yang lebih tepat.

4. Sistem Pendukung: *Software Manajemen Apotek*

Untuk membantu dalam perencanaan stok obat, banyak apotek modern menggunakan software manajemen apotek. Beberapa fitur umum yang membantu dalam proses ini meliputi **laporan penjualan** (harian, mingguan, dan bulanan), **notifikasi stok minimum**, **rekомендasi pemesanan otomatis** berdasarkan data historis, **dashboard tren penjualan**, maupun integrasi dengan e-katalog atau sistem distributor.

Contoh *software* yang umum digunakan di Indonesia antara lain SIMA, ApotekPro, K-24 ERP, atau aplikasi berbasis *cloud* seperti Klinik Pintar dan Apotek Digital.

5. Studi Kasus: Perencanaan Obat Musiman dan Tren penyakit Lokal

Kasus: Apotek Sehat Sentosa, Yogyakarta

Pada musim hujan, jumlah pasien dengan demam dan batuk pilek meningkat. Berdasarkan data penjualan tahun sebelumnya, petugas apotek melihat peningkatan permintaan obat parasetamol, CTM, dan sirup Ambroxol dari bulan November hingga Februari sekitar 2-3 kali lipat. Selain itu, laporan dari Dinas Kesehatan menunjukkan tren kasus DBD meningkat pada bulan Januari. Apotek juga menawarkan oralit, cairan elektrolit, dan multivitamin.

Langkah yang diambil:

- a. Menyiapkan stok tambahan obat batuk, demam, dan multivitamin dari awal Oktober
- b. Berkomunikasi dengan 2 PBF utama untuk menjamin pasokan; dan
- c. Menggunakan sistem software yang mengestimasi kebutuhan berdasarkan tren tahun sebelumnya.

Hasil: Tidak ada kekosongan stok; penjualan meningkat 18% dibandingkan tahun sebelumnya, dan layanan pasien tetap optimal selama musim penyakit.

C. Pengadaan

1. Pengertian dan Tujuan Pengadaan Obat

Pengadaan produk farmasi di apotek harus dilakukan melalui saluran resmi dan sesuai peraturan untuk menjamin mutu pelayanan kefarmasian, sebagaimana diatur dalam Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 73 Tahun 2016 (Kementerian Kesehatan RI, 2016). Pengadaan obat merupakan kegiatan untuk mendapatkan obat-obatan yang dibutuhkan apotek dari sumber-sumber resmi. Tujuan utama pengadaan adalah memastikan obat tersedia jumlah dan jenis obat yang sesuai dengan dibutuhkan pada waktu yang tepat, dengan mempertimbangkan efisiensi biaya dan kepatuhan terhadap peraturan yang berlaku. Tantangan yang sering dihadapi pada proses pengadaan adalah adanya fluktuasi

permintaan, keterlambatan pasokan, serta regulasi ketat terutama untuk obat-obat tertentu.

2. Proses Pengadaan di Apotek

Pengadaan dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti melalui pembelanjaan tahunan, pembelanjaan yang telah direncanakan, atau pembelanjaan harian sesuai kebutuhan (Fadli *et al.*, 2023). Pengadaan di apotek bersifat langsung dan fleksibel, tetapi tetap terikat oleh peraturan dan prinsip kefarmasian. Ini berbeda dengan pengadaan di fasilitas pemerintahan yang dilakukan secara tender.

Langkah-langkah umum dalam pengadaan obat di apotek:

- a. Identifikasi kebutuhan obat berdasarkan data penjualan, stok minimum, dan perkiraan penyakit musiman.
- b. Membuat surat pesanan (SP) yang akan dikirim ke pemasok. SP minimal dua rangkap, yang satu diberikan pada supplier yang dilampirkan dengan faktur pada waktu pengiriman barang dan yang satu diberikan kepada petugas Gudang untuk mengontrol apakah barang kiriman sesuai pesanan.
- c. Verifikasi legalitas pemasok termasuk Surat Izin Pedagang Besar Farmasi dan keabsahan produk.
- d. Penerimaan dan pemeriksaan barang datang, termasuk kesesuaian jumlah, jenis, tanggal kadaluwarsa, dan nomor batch,
- e. Dokumentasi dan pencatatan dalam sistem stok, dapat secara manual maupun menggunakan software.

Pemeriksaan barang saat obat tiba di apotek bukanlah sekedar tindakan administratif; ini adalah titik penting dalam rantai pengelolaan obat yang akan berdampak langsung pada keselamatan pasien, mutu pelayanan, dan kepatuhan hukum.

3. Sumber Pengadaan Obat

Pengadaan obat harus berasal dari sumber yang legal dan terverifikasi. Beberapa sumber utama:

- a. Pedagang Besar Farmasi (PBF) - merupakan distributor resmi yang menjangkau apotek secara luas.
- b. Subdistributor resmi - Biasanya menjangkau apotek lokal.
- c. Kerjasama antarintansi - misal melalui kemitraan dengan apotek lain, jika terjadi kelangkaan stok di fasilitas distribusi dan terjadi kekosongan stok di apotek. Namun, jumlah sangat terbatas.

Catatan: Apotek tidak diperbolehkan membeli obat dari sumber yang tidak resmi, seperti pasar online yang tidak diawasi BPOM. Hal ini karena berisiko pada mutu dan legalitas obat.

4. Jenis Surat Pesanan Berdasar Golongan Obat

Setiap golongan obat memerlukan format surat pesanan (SP) dan prosedur dokumentasi yang berbeda. Berikut jenis SP berdasar golongan obat:

- a. SP Narkotik, 1 lembar satu pesanan hanya berlaku untuk satu jenis Narkotika, dibuat sekurang-kurangnya 3 rangkap, hanya dapat diperoleh dari PT Kimia Farma Trading and Distribution, ditandatangani oleh Apoteker Pemegang SIA (Surat Izin Apotek).
- b. SP Psikotropik, dibuat sekurang-kurangnya 3 rangkap.
- c. SP Prekursor, contoh prekursor farmasi: efedrin, pseudoefedrin, fenilpropanolamin, kalium permanganat.
- d. SP Obat-obat tertentu, contoh: tramadol, dextromethorphan.
- e. SP Biasa (untuk obat bebas dan bebas terbatas)

Catatan: menurut Petunjuk Teknis Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek, SP dibuat sekurang-kurangnya rangkap 2 serta tidak diperbolehkan dalam bentuk faksimili dan fotokopi. SP dapat menggunakan sistem elektronik, namun harus bisa menjamin ketertelusuran produk, sekurang-kurangnya dalam batas waktu 5 tahun terakhir.

D. Penerimaan dan Penyimpanan Obat

1. Penerimaan Obat

Sebagai bagian penting dari proses pengelolaan obat di apotek, penerimaan obat bertujuan untuk memastikan bahwa obat yang datang sesuai dengan surat pesanan, termasuk jenis, jumlah, mutu, waktu, harga, dan legalitas distribusinya. Pemeriksaan saat penerimaan adalah suatu kegiatan yang penting karena dapat mencegah obat palsu, kadaluwarsa, atau tidak sesuai mutu, menjamin ketertelusuran apabila terjadi penarikan (*recall*) dari BPOM, menjaga keamanan pasien dan reputasi apotek, serta menjadi bukti regulasi dalam audit oleh Dinkes/BPOM (Nurhikmah *et al.*, 2024).

Tabel 5.2 Langkah-langkah Penerimaan

Langkah	Deskripsi
1. Pemeriksaan Dokumen	Verifikasi faktur, surat jalan, surat pesanan, dan izin PBF. Pastikan nama obat, jumlah, harga, dan tanggal kadaluwarsa tercantum dengan benar.
2. Pemeriksaan Fisik Obat	Pastikan tidak ada kerusakan fisik pada kemasan. Periksa label, nomor batch, dan kadaluwarsa. Cek suhu pengiriman jika diperlukan (misal vaksin, insulin)
3. Pencatatan Penerimaan	Catat penerimaan dalam buku atau sistem stok. Untuk obat golongan tertentu, gunakan buku khusus.
4. Tindakan Bila Tidak Sesuai	Jika terjadi ketidaksesuaian, buat berita acara penolakan, simpan bukti, dan laporkan ke PBF.

Menurut Permenkes 73/2016, Lampiran Pasal huruf C, penerimaan harus menjamin kesesuaian jenis, spesifikasi, jumlah, mutu, waktu penyerahan, dan biaya yang tertera dalam surat pesanan serta faktur penerimaan dengan kondisi obat yang diterima (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

2. Penyimpanan Obat

Penyimpanan merupakan kegiatan menata sediaan farmasi untuk memastikan kualitas tetap terjaga, mudah diakses saat diperlukan, serta terlindungi dari kontaminasi atau pun penyalahgunaan. Obat harus disimpan dalam kondisi yang sesuai setelah diterima agar tidak rusak hingga digunakan atau disalurkan. Prinsip utama penyimpanan adalah **AMAN, RAPI, TERKENDALI, dan TERPANTAU**.

Setiap pemasukan dan pengeluaran barang harus dicatat dalam:

- a. Kartu stok (manual atau digital), minimal memuat nama obat, no. batch, tanggal kadaluwarsa, jumlah masuk/keluar, sisa persediaan, serta sumber.
- b. Buku khusus untuk narkotika/psikotropika
- c. *Software* manajemen apotek (jika tersedia)

Tabel 5.3 Prinsip-prinsip Penyimpanan Obat

Prinsip Penyimpanan	Penjelasan Singkat
FIFO/FEFO	<i>First In First Out</i> (untuk barang biasa) / <i>First Expired First Out</i> (untuk obat)
Suhu Stabil	Simpan sesuai label (umumnya 15–25°C, atau dalam lemari pendingin 2–8°C)
Ventilasi Baik	Hindari lembab, hindari sinar matahari langsung
Pengelompokan	Pisahkan berdasarkan: golongan, bentuk sediaan, rute, dan jenis khusus (narkotika, vaksin)
Akses Terbatas	Narkotika disimpan dalam lemari terkunci; obat racun diberi label khusus
Label Rak Jelas	Gunakan label pada rak dan sistem warna bila perlu
Monitoring Suhu & Kelembaban	Gunakan termometer, hygrometer, log suhu harian terutama untuk ruang pendingin

Obat yang mendekati masa kadaluwarsa (3-6 bulan) disimpan terpisah dengan penandaan khusus agar dapat segera dikeluarkan dan mencegah kerugian (Kustriyani *et al.*, 2023).

Tabel 5.4 Penyimpanan Obat Suhu Dingin (*Cold Chain*)

Jenis Obat	Suhu Penyimpanan	Contoh
Obat suhu ruang	15-25°C	Amoksisilin kapsul
Obat suhu dingin	2-8°C	Vaksin, Insulin
Obat beku (jarang)	≤ -20°C	Beberapa sediaan biologi

Obat-obatan yang memerlukan pengaturan penyimpanan tertentu, seperti suppositoria dan beberapa bentuk obat lainnya, disimpan di dalam kulkas pada suhu antara 2°C hingga 8°C. Suhu dan kelembaban di area penyimpanan diawasi menggunakan termohigrometer.

Obat **LASA** (*Look-Alike Sound-Alike*) adalah obat yang tampilan atau pelafalan serupa baik segi nama, bentuk, maupun warna kemasan, sehingga berisiko salah ambil obat karena kemasan atau nama mirip, salah racik karena bentuk dan nama hampir sama, dan risiko tertukar antarpasien (Dwidara *et al.*, 2023).

Tata cara penyimpanan obat LASA berdasar Permenkes 73/2016:

- Disimpan terpisah dari obat yang serupa (secara fisik, warna atau nama)
- Beri label khusus bertuliskan “LASA”
- Pada bagian nama obat yang membedakan, gunakan huruf besar, miring, atau berwarna beda (*Tall Man Lettering*), misalnya: DOBUTamine vs DOPamine
- Beri penanda visual, seperti label mencolok (kuning/merah), warna rak yang berbeda.
- Tidak ditempatkan berdekatan satu sama lain.

Obat *High Alert* adalah obat yang perlu diwaspadai karena berpotensi terjadi kesalahan serius (*sentinel event*), dan berisiko tinggi menyebabkan dampak yang tidak diinginkan (*adverse outcome*).

Obat yang perlu diwaspadai:

- a. Obat risiko tinggi, misal insulin, antidiabetik oral, atau obat kemoterapeutik, yang dapat menyebabkan kematian atau kecacatan jika salah menggunakannya.
- b. Obat LASA atau Nama Obat Rupa Ucapan Mirip (NORUM).
- c. Elektrolit konsentrat, seperti magnesium sulfat injeksi dan natrium klorida dengan konsentrasi lebih dari 0,9%.

Tata cara penyimpanan *High Alert Medication* (Kementerian Kesehatan RI, 2019):

- a. Disimpan dalam wadah atau tempat yang terkunci
- b. Diberi label khusus "HIGH ALERT" yang mencolok (merah atau kuning)
- c. Dipisahkan dari obat lain agar tidak tertukar
- d. Untuk obat injeksi, disimpan dalam lemari dengan akses terbatas
- e. Dokumentasi dan pencatatan pengeluaran harus lebih ketat dan dicek ulang oleh apoteker

E. Distribusi dan Penyaluran Obat

Di Apotek, distribusi dan penyaluran obat adalah serangkaian tindakan yang memastikan bahwa obat yang telah disimpan sampai ke pasien atau unit pelayanan secara tepat, baik dari segi jenis, dosis, jumlah, maupun waktu pemberian. Proses ini mencakup kegiatan dispensing, penyerahan langsung kepada pasien, serta dokumentasi tentang semua tindakan pengeluaran obat dari stok. Penyaluran obat merupakan bagian integral dari praktik kefarmasian dan bertujuan menjamin penggunaan obat yang rasional dan aman (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Jenis distribusi di apotek dibagi menjadi dua, yaitu:

1. Internal, penyaluran obat dari gudang ke ruang pelayanan.
2. Eksternal, penyaluran langsung obat kepada pasien atau konsumen. Distribusi eksternal harus dilakukan oleh atau di bawah pengawasan apoteker dan mencakup kegiatan antara lain pengkajian resep, peracikan, penyerahan obat, dan pemberian informasi obat (PIO).

Langkah-langkah penyaluran obat secara berurutan dan akurat:

1. Penerimaan resep atau permintaan obat. Resep diteliti dari segi administratif, farmasetik, dan klinis. Jika ada ketidaksesuaian, harus dilakukan klarifikasi ke dokter.
2. Penyiapan obat. Obat diambil sesuai resep dan dilakukan double check. Jika perlu peracikan, dilakukan di ruang peracikan.
3. Etiket dan pelabelan. Gunakan label yang berisi nama pasien, nama obat, dosis, tanggal dan nama apotek.
4. Penyerahan obat. Obat diserahkan kepada pasien disertai penjelasan PIO.
5. Dokumentasi. Semua proses harus dicatat, termasuk nomor batch, tanggal penyerahan, dan nama apoteker.

Distribusi dan penyaluran obat di apotek adalah langkah penting yang harus ditata secara sistematis dan sesuai regulasi. Kesalahan yang dilakukan pada titik ini dapat berdampak langsung pada keselamatan pasien, mutu layanan, dan kepercayaan masyarakat terhadap apotek. Apoteker memainkan peran penting dalam memastikan bahwa semua prosedur dilakukan dengan benar, termasuk memberikan informasi yang memadai kepada pasien.

F. Pemusnahan Obat

Pemusnahan obat merupakan proses menghilangkan sediaan farmasi yang tidak lagi digunakan. Ini dilakukan agar tidak membahayakan pasien, masyarakat, atau lingkungan, dan untuk memenuhi ketentuan hukum dan akuntabilitas profesi. Menurut Permenkes No. 73 tahun 2016, pemusnahan harus dilakukan terhadap obat yang kadaluwarsa, rusak,

dikembalikan pasien, tidak memenuhi standar mutu, serta ditarik oleh BPOM atau produsen karena masalah mutu. Tujuan pemusnahan adalah mencegah penggunaan obat yang berisiko, mencegah penyalahgunaan obat tertentu, serta menjaga keamanan lingkungan dan Masyarakat (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

1. Prosedur Pemusnahan Obat

a. Identifikasi dan Pengelompokan Obat

Pisahkan obat rusak atau kadaluwarsa dari stok aktif. Buat daftar lengkap, seperti nama obat, jumlah, nomor batch, tanggal kadaluwarsa, dan harga.

b. Penjadwalan dan Persetujuan

Tentukan waktu pelaksanaan pemusnahan. Dapatkan persetujuan dari Dinas Kesehatan setempat, terlebih untuk obat golongan narkotik dan psikotropik.

c. Pelaksanaan Pemusnahan

Pemusnahan dilakukan oleh Apoteker, disaksikan oleh Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota untuk narkotik dan psikotropik. Obat lain dapat disaksikan oleh tenaga kefarmasian lain yang memiliki SIP atau SIK

Metode pemusnahan yang digunakan antara lain dibakar (insenerasi), dilarutkan dan diencerkan (obat cair non-B3., serta menggunakan metode ramah lingkungan (terutama limbah B3)

2. Dokumentasi Pemusnahan.

Gunakan Berita Acara Pemusnahan sesuai Formulir 1 dalam lampiran Permenkes No. 73 tahun 2016. Dokumen minimal harus memuat tanggal dan tempat pemusnahan, nama dan jumlah obat, tanda tangan saksi, tanda tangan apoteker, serta cap dan nama apotek (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Pemusnahan resep dilakukan terhadap resep yang telah disimpan lebih dari 5 (lima) tahun. Prosedur pemusnahan resep adalah dilakukan oleh apoteker, disaksikan oleh petugas apotek lain, pemusnahan dilakukan dengan cara dibakar atau metode lain yang sah, dilengkapi

dengan Berita Acara Pemusnahan Resep (formulir 3 dalam Permenkes 73/2016).

Pemusnahan obat yang tidak sesuai prosedur berisiko menimbulkan dampak lingkungan (terutama limbah B3 seperti antibiotik, kemoterapi), penyalahgunaan obat keras atau narkotika. Sanksi administratif diberikan jika pemusnahan tidak sesuai regulasi seperti: teguran, pembekuan izin, bahkan pencabutan Surat Izin Praktik Apoteker (SIPA).

G. Pelaporan dan Dokumentasi

Pelaporan dan dokumentasi adalah bagian penting dari pengelolaan obat di apotek. Hal ini tidak hanya bersifat administratif, tetapi juga mencerminkan akuntabilitas profesional apoteker dan membantu otoritas kesehatan mengawasi kualitas dan keamanan penggunaan obat.

Pelaporan yang tepat dan menyeluruh memberikan manfaat antara lain menjaga keselamatan pasien, mencegah penyalahgunaan obat, mendukung kebijakan yang berkaitan dengan Kesehatan berbasis data.

1. Jenis Pelaporan di Apotek

a. Pelaporan narkotika/psikotropika

Sesuai Permenkes No. 73/2016 menetapkan bahwa apotek harus melaporkan jumlah penerimaan dan pengeluaran narkotika dan psikotropika. Laporan dibuat setiap bulan. Secara umum, pelaporan mencakup nama obat, bentuk sediaan, jumlah masuk dan keluar, nomor batch, serta tujuan penyaluran/penggunaan.

Apotek wajib melakukan pelaporan narkotika dan psikotropika ke platform SIPNAP (Aplikasi Sistem Pelaporan Narkotika dan Psikotropika) secara online (<https://sipnap.kemenkes.go.id>).

Sesuai Permenkes No. 5 tahun 2023, pelaporan dilakukan sebulan sekali selambat-lambatnya tanggal 10 bulan berikutnya. SIPNAP dikembangkan serta dikelola

oleh Direktorat Produksi dan Distribusi Kefarmasian, Ditjen Binfar dan Alkes, Kemenkes RI.

b. Laporan penggunaan obat ke BPOM (Pelaporan Efek Samping dan Pelacakan)

Apotek dalam pelayanannya juga memiliki kewajiban untuk ikut serta dalam farmakovigilans, yaitu pelaporan terhadap: kejadian tidak diinginkan atau Efek Samping Obat (ESO) serta kecurigaan terhadap obat yang dipalsukan atau tidak memenuhi mutu.

Pelaporan ESO dapat dikirim ke BPOM melalui website <https://e-meso.pom.go.id>

Laporan ini berperan penting dalam mendekripsi dini efek samping yang jarang/langka, tindakan regulasi seperti penarikan obat (*recall*), serta dalam pengambilan kebijakan keamanan obat di Indonesia.

c. Laporan pemusnahan dan audit internal

Proses pemusnahan tidak hanya dilakukan secara fisik, tetapi harus disertai dengan pelaporan dan dokumentasi formal.

1) Dokumen wajib: Berita Acara Pemusnahan (BAP)

BAP merupakan dokumen resmi yang mendokumentasikan detail tentang proses pemusnahan. Dokumen ini berfungsi sebagai bukti administrative dan legal atas tindakan pemusnahan.

Isi minimal BAP antara lain tanggal dan tempat pemusnahan, identitas apotek (nama, alamat, nomor izin), nama obat, bentuk sediaan, dan jumlah obat yang dimusnahkan, nomor batch dan tanggal kadaluwarsa, alasan pemusnahan (misalnya kadaluwarsa, rusak), metode pemusnahan (dibakar, diencerkan, dikembalikan ke distributor), tanda tangan apoteker penanggung jawab, tanda tangan saksi (misalnya TTK, staf apotek), stempel apotek.

Untuk narkotika dan psikotropika, BAP harus disertai notifikasi dan/atau persetujuan Dinas Kesehatan setempat serta dilaporkan segera setelah pemusnahan dilakukan.

2) Pelaporan ke Dinas Kesehatan

Apotek harus mengirimkan salinan BAP ke Dinkes Kabupaten/Kota. Ini terutama berlaku untuk pemusnahan obat narkotika, psikotropika, atau obat yang ditarik.

2. Audit Internal Apotek

Audit internal merupakan kegiatan evaluasi sistematis terhadap kegiatan operasional apotek, terutama berkaitan dengan pengelolaan obat, layanan, pencatatan, dan pelaporan. Audit dilakukan secara berkala dan bersifat mandiri.

a. Tujuan Audit internal

- 1) Memastikan kesesuaian antara stok obat fisik dan catatan.
- 2) Mengidentifikasi kemungkinan penyimpangan (misal: stok hilang, stok berlebih).
- 3) Evaluasi kepatuhan terhadap Standar Operasional Prosedur (SOP) dan regulasi.
- 4) Mengembangkan rencana perbaikan untuk meningkatkan pelayanan.

b. Frekuensi Audit

Ada kemungkinan untuk dilakukan setiap bulan, triwulanan, semesteran, atau tahunan tergantung dari kebijakan manajemen yang diambil. Sebaiknya tetap dijadwalkan dan tercatat.

c. Ruang lingkup Audit

- 1) Stok opname: pemeriksaan stok actual di rak dibandingkan dengan data sistem/kartu stok.
- 2) Pengeluaran dan penerimaan: cek kesesuaian antara catatan pembelian dan distribusi.
- 3) Pemusnahan: Verifikasi bahwa semua pemusnahan telah didokumentasikan dan dilaporkan.

- 4) Pelaporan resmi: pastikan bahwa laporan ke Dinkes dan BPOM telah dikirim tepat waktu.

d. Dokumentasi Hasil Audit

Laporan audit harus ditulis dengan format yang jelas dan terperinci, yang berisi: temuan audit, analisis kesenjangan (gap), rekomendasi perbaikan, serta tindakan korektif dan preventif.

Dapat dilampirkan dalam rekapan bulanan/kinerja apotek, dan digunakan untuk evaluasi tahunan.

3. Digitalisasi Pelaporan Melalui Sistem Informasi Apotek

Sistem informasi apotek adalah aplikasi yang dirancang untuk membantu operasional apotek, termasuk manajemen stok dan transaksi, dispensing resep, pencatatan pengeluaran dan penerimaan obat, serta pelaporan berkala ke pihak regulator. Manfaat digitalisasi antara lain efisiensi waktu, akurasi data, integrasi laporan, jejak digital yang rapi (mudah dilakukan pelacakan termasuk nomor batch dan kadaluwarsa), dan pelaporan online.

H. Tantangan dan Strategi Perbaikan

Pengelolaan obat di apotek tidak sekedar bergantung pada teori dan SOP, melainkan juga sangat dipengaruhi oleh situasi di lapangan, keterbatasan sumber daya, serta perubahan dalam peraturan dan kebutuhan pasien. Dalam implementasinya, apoteker seringkali menghadapi berbagai tantangan yang berdampak pada kualitas layanan. Oleh karena itu, penting untuk merumuskan rencana perbaikan yang praktis dan berkelanjutan.

1. Tantangan di Lapangan

a. Kekurangan Sumber Daya Manusia (SDM)

Tidak semua apotek memiliki apoteker penuh waktu. Tenaga teknis kefarmasian kadang merangkap tugas administrasi dan pelayanan. Kurangnya pelatihan rutin menyebabkan kesalahan operasional seperti salah dispensing, kesalahan pencatatan, atau pelaporan terhambat.

b. Lemahnya sistem informasi

Masih banyak apotek yang melakukan pencatatan secara manual. Sistem komputerisasi belum terintegrasi antara bagian stok, penjualan, dan pelaporan. Tidak semua tenaga apotek menguasai penggunaan software/aplikasi.

c. Stok tidak sesuai kebutuhan

Obat yang ada tidak selalu sejalan dengan pola penyakit yang umum di daerah tersebut atau kebutuhan pasien. Pengaturan masih dilakukan berdasar tradisi atau firasat, dan bukan berdasarkan informasi/data yang ada. Ada risiko tinggi terkait dengan kelebihan stok dan kadaluwarsa.

d. Kurangnya edukasi pasien dan komunikasi tim

Penyerahan obat tanpa informasi yang cukup (PIO kurang). Komunikasi yang tidak efektif di antara staf mengakibatkan distribusi yang tidak efisien. Pendidikan mengenai risiko penyalahgunaan obat tertentu masih sangat terbatas.

2. Strategi Perbaikan yang Disarankan

a. Peningkatan kompetensi melalui pelatihan rutin

Pelatihan berkala bagi apoteker dan TTK terutama tentang sistem pelaporan, penggunaan software manajemen apotek, regulasi terbaru. Mendorong budaya kerja berbasis SOP dan dokumentasi.

b. Digitalisasi dan pemanfaatan e-logistik

Implementasi sistem informasi apotek untuk pencatatan stok otomatis, pengingat stok minimum, dan pelaporan digital ke instansi terkait. Pemanfaatan e-catalogue dan e-logistic untuk transparansi pengadaan. Rekomendasi: gunakan system berbasis cloud yang bisa diakses banyak perangkat dan punya fitur backup otomatis.

- c. Kolaborasi dengan Dinas Kesehatan dan apotek sekitar
Membentuk forum komunikasi apoteker local. Berbagi informasi tentang stok darurat (misal saat terjadi wabah). Sinkronisasi sistem pelaporan untuk memudahkan pengawasan.
- d. Evaluasi dan monitoring berkala.
Menyusun dan melakukan audit internal secara bulanan terkait stok opnam, evaluasi pelaporan, pelacakan pemusnahan. Menyusun laporan evaluasi kinerja.

I. Kesimpulan

Pengelolaan obat di apotek sangat penting untuk memberikan layanan kefarmasian yang berkualitas. Seluruh proses, mulai dari perencanaan, pengadaan, penyimpanan, hingga penyerahan obat kepada pasien, harus dilihat sebagai sistem kerja profesional yang memastikan keselamatan pasien dan kepatuhan terhadap hukum.

Beberapa prinsip kunci yang harus diterapkan dalam setiap tahapan pengelolaan obat di apotek adalah efisiensi dan ketepatan, keamanan dan mutu, ketertelusuran, dan kepatuhan hukum. Tantangan yang dihadapi apoteker semakin kompleks di era digital dan regulasi yang dinamis. Namun, dengan penguatan kompetensi, teknologi, dan koordinasi yang baik, apoteker dan tim mampu menjadi garda depan dalam memastikan akses obat yang aman, efektif, dan rasional.

Setiap apotek wajib memiliki dan menjalankan SOP. Dengan SOP yang tertulis, dipahami, dan dijalankan oleh seluruh tim apotek, maka mutu pelayanan tidak bergantung pada individu tertentu, melainkan menjadi bagian dari sistem kerja profesional yang berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Dwidara, S. *et al.* (2023) 'Evaluasi Sistem Penyimpanan Obat Berdasarkan Standar Pelayanan Kefarmasian pada Salah Satu Apotek di Kota Bandung', *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6.
- Fadila, N. *et al.* (2025) 'Analisis Manajemen Logistik Obat di Apotek Bersinar Farma Medan Tuntungan', *HEMAT: Journal of Humanities Education Management Accounting and Transportation*, 2(1).
- Fadli *et al.* (2023) *Manajemen Apotek*. Edited by A. Asari. Sumatera Barat, Indonesia: PT. Mafy Media Literasi Indonesia.
- Kementerian Kesehatan RI (2016) Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI (2019) Petunjuk Teknis Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek. Indonesia.
- Kustriyani, A. *et al.* (2023) 'Gambaran Penyimpanan Obat Di Apotek "X" Kabupaten Banyuwangi Tahun 2022', *PROFESIONAL HEALTH JOURNAL*, 4.
- Nurhikmah, N. *et al.* (2024) 'Gambaran Sistem Manajemen Apotek X Berdasarkan Standar Pelayanan Kefarmasian', *Jurnal Surya Medika*, 10(2), pp. 90–94. Available at: <https://doi.org/10.33084/jsm.v10i2.7729>.
- Republik Indonesia (2009) Undang-undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan. Jakarta: Sekretariat Negara.
- Republik Indonesia (2023) Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan. Jakarta, Indonesia: Sekretariat Negara.

BAB |

6 |

DOSIS DAN PENGATURAN DOSIS OBAT

apt. Akbar Awaluddin, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan

Dosis obat merujuk pada jumlah zat aktif yang diberikan kepada pasien dalam satu waktu pemberian. Dosis ini merupakan komponen kunci dalam berbagai model farmakokinetik yang digunakan untuk menentukan rejimen pemberian suatu obat. Regulasi kesehatan mewajibkan produsen mencantumkan informasi dosis secara jelas pada setiap produk farmasi yang beredar di pasaran. Penentuan dosis dipengaruhi oleh sejumlah faktor seperti berat badan, usia, luas permukaan tubuh, jenis kelamin, dan faktor individual lainnya. Selain itu, penyesuaian dosis juga dapat dilakukan berdasarkan tingkat keparahan penyakit atau kondisi klinis pasien. Sebagai ilustrasi, obat Tylenol (asetaminofen) direkomendasikan dikonsumsi setiap 4–6 jam dengan dosis 325 mg untuk mengatasi nyeri ringan, namun dosisnya dapat ditingkatkan menjadi 500 mg untuk nyeri yang lebih berat. Kondisi serupa juga berlaku pada neonatus dan bayi, karena fungsi metabolisme mereka yang belum sempurna mengharuskan pemberian dosis yang lebih rendah untuk mencegah toksisitas (Choudhary *et al.*, 2021)

Dalam praktik farmasi modern, kesalahan dosis masih menjadi masalah serius. Kesalahan pengobatan, yang merupakan penyebab paling umum dan dapat dicegah dari cedera pasien, meliputi pemberian obat atau dosis yang salah,

penggunaan jalur yang tidak tepat, serta pemberian yang tidak benar atau kepada pasien yang salah, dengan insiden yang dilaporkan di rumah sakit akut sekitar 6,5 per 100 penerimaan (Tariq *et al.*, 2024). Tiga masalah peresepan utama yang sering dilaporkan di fasilitas layanan kesehatan tingkat pertama adalah polifarmasi, kesulitan pemberian obat, dan kurangnya kesadaran akan efek samping obat (Christopher *et al.*, 2023). Selain itu, masalah kepatuhan pasien, akses ke layanan kesehatan, dan kurangnya komunikasi yang efektif antara tenaga kesehatan dan pasien juga menjadi tantangan. Hal ini menunjukkan pentingnya pengaturan dosis yang akurat dan berbasis individualisasi (Tri Wardhani and Medisa, 2022)

Dalam konteks inilah peran farmasis menjadi sangat penting. Farmasis tidak hanya bertugas memastikan obat yang diberikan sesuai dengan standar, tetapi juga bertanggung jawab dalam menilai faktor-faktor pasien yang mempengaruhi kebutuhan dosis, termasuk usia, berat badan, fungsi ginjal, dan potensi interaksi obat (Kemenkes RI, 2016; Pemerintah Republik Indonesia, 2023). Pemahaman mendalam tentang konsep dosis, metode perhitungannya, serta penyesuaian pada kelompok pasien khusus seperti anak-anak dan lansia menjadi kompetensi dasar yang wajib dimiliki oleh tenaga kefarmasian dalam upaya meningkatkan keselamatan pasien dan efektivitas terapi (Awaluddin, 2024).

B. Konsep Dasar Dosis

Dosis merupakan elemen fundamental dalam ilmu farmasi dan farmakologi karena menentukan efektivitas dan keamanan terapi obat. Dosis obat didefinisikan sebagai jumlah zat aktif yang diberikan kepada pasien dalam satu kali pemberian atau selama periode waktu tertentu, bergantung pada bentuk sediaan, jalur pemberian, dan tujuan terapi. Pemahaman yang tepat mengenai konsep dosis sangat penting untuk memastikan respons terapeutik optimal sekaligus meminimalkan risiko efek samping (Maddison *et al.*, 2008; Page and Maddison, 2008).

Penentuan dosis tidak bersifat universal, tetapi mempertimbangkan berbagai faktor fisiologis dan patologis seperti usia, berat badan, jenis kelamin, fungsi hati dan ginjal, serta interaksi obat yang mungkin terjadi (Derendorf and Schmidt, 2020). Selain itu, prinsip-prinsip farmakokinetik – terutama yang berkaitan dengan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat – memainkan peran krusial dalam menetapkan dosis yang sesuai bagi individu (Vanderah, 2021; Winter, 2010).

Dalam praktik klinik, variasi respons antar pasien terhadap obat yang sama menuntut adanya pendekatan individualisasi dosis. Misalnya, pasien pediatrik dan geriatrik sering kali memerlukan penyesuaian dosis khusus karena perbedaan fungsi metabolisme dan farmakodinamik dibandingkan dengan populasi dewasa sehat, sehingga farmasis memiliki peran penting dalam menilai kecocokan dosis yang diresepkan, memastikan akurasi informasi dosis pada etiket obat, dan memberi edukasi kepada pasien (Drenth-van Maanen *et al.*, 2020; Ngcobo, 2025). Dengan berkembangnya terapi presisi dan teknologi farmasi, pendekatan terhadap penetapan dosis kini semakin berbasis bukti dan data individual pasien. Hal ini menandai pergeseran dari model "one-size-fits-all" menuju pendekatan personalisasi, yang bertujuan meningkatkan hasil klinis dan mengurangi risiko terapi (Lesko and Schmidt, 2012).

1. Rejimen Dosis

Pemahaman tentang konsep dosis tidak hanya berhenti pada definisi dasar, tetapi juga harus mencakup variasi penggunaannya yang disesuaikan dengan kebutuhan terapeutik pasien. Setiap rejimen obat dirancang untuk mencapai efek yang optimal dengan mempertimbangkan bentuk dan pola pemberian dosis. Oleh karena itu, penting untuk mengenal berbagai jenis dosis yang umum digunakan dalam terapi, seperti dosis tunggal, dosis harian, dosis pemeliharaan, dan dosis maksimum, karena masing-masing memiliki peran spesifik dalam menjamin efektivitas dan keamanan pengobatan.

Dosis Tunggal (Single Dose), merupakan jumlah obat yang diberikan sekali pada satu waktu tertentu untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Tujuan adalah untuk pengobatan satu kali atau awal terapi (misalnya loading dose), dan dapat digunakan saat efek jangka pendek sudah cukup. Contoh: Pemberian parasetamol 500 mg untuk mengatasi nyeri sesekali. **Dosis Harian (Daily Dose)**, adalah total jumlah obat yang diberikan dalam 24 jam, bisa diberikan dalam satu kali atau dibagi menjadi beberapa dosis. Tujuannya adalah untuk terapi berkelanjutan. Dosis ini memperhitungkan farmakokinetik (misalnya waktu paruh) agar kadar obat tetap stabil dalam darah. Contoh: Amoksisilin 1500 mg per hari, diberikan 500 mg tiap 8 jam. **Dosis Pemeliharaan (Maintenance Dose)**, merupakan dosis yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma pada tingkat terapeutik setelah kadar obat stabil tercapai. Tujuan pemberian dosis pemeliharaan adalah memastikan efek obat tetap optimal tanpa toksisitas. Umumnya diberikan secara berkala setelah dosis awal yang lebih tinggi (loading dose). Contoh: Digoksin 0,125 mg/hari sebagai pemeliharaan setelah loading dose diberikan. Dosis **Maksimum (Maximum Dose)**, adalah jumlah tertinggi obat yang boleh diberikan dalam jangka waktu tertentu tanpa menimbulkan efek toksik. Dosis ini menentukan batas keamanan penggunaan obat, sehingga terhindar dari efek samping berat atau keracunan. Contoh: Dosis maksimum ibuprofen untuk dewasa adalah 3200 mg/hari (Amarji *et al.*, 2018; Lesko and Schmidt, 2012; Vanderah, 2021).

Tabel 6.1 Perbedaan sederhana dosis tunggal, dosis harian, dosis pemeliharaan, dan dosis maksimum.

Jenis Dosis	Tujuan	Frekuensi Pemberian	Contoh
Dosis Tunggal	Efek sesaat atau awal	Sekali	500 mg parasetamol
Dosis Harian	Efek berkelanjutan	1-3 kali/hari	3×500 mg amoksisilin

Jenis Dosis	Tujuan	Frekuensi Pemberian	Contoh
Dosis Pemeliharaan	Menjaga kadar plasma obat	Rutin (harian)	0,125 mg digoksin/hari
Dosis Maksimum	Batas aman penggunaan obat	Tidak boleh dilewati	3200 mg ibuprofen/hari

Sumber: Amarji et al. (2018); Lesko and Schmidt (2012); Vanderah (2021)

2. Indeks Terapi

Dalam praktik farmasi klinik dan pengembangan obat, pemahaman terhadap batas keamanan dan efektivitas suatu terapi menjadi aspek fundamental yang harus dikuasai oleh setiap tenaga kesehatan. Dua konsep penting yang merepresentasikan keseimbangan antara manfaat dan risiko obat adalah indeks terapi (therapeutic index) dan jendela terapi (therapeutic window)(Smith, 2011). Keduanya memberikan gambaran mengenai rentang dosis aman dan potensi toksitas dari suatu zat aktif, yang menjadi dasar dalam pemilihan dosis serta kebutuhan pemantauan terapi obat. Sementara itu, dalam konteks uji praklinik dan evaluasi toksikologi, dikenal pula istilah NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) dan LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) yang digunakan untuk menentukan tingkat paparan aman serta mengidentifikasi awal mula munculnya efek toksik (Smith, 2011; Vandivort and Eaton, 2014). Penguasaan terhadap keempat konsep ini tidak hanya penting dalam peresepan rasional, tetapi juga krusial dalam proses regulasi, evaluasi risiko, dan pengembangan protokol uji klinis obat baru.

Indeks terapi adalah rasio antara dosis toksik dan dosis efektif dari suatu obat, digunakan untuk menilai keamanan relatif suatu agen farmakologis. TI menunjukkan seberapa besar jarak antara dosis yang menghasilkan efek terapeutik dan dosis yang menyebabkan toksitas.

Rumus:

$$IT = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

Keterangan:

IT: Indeks Terapi

LD₅₀ (Lethal Dose 50%): Dosis yang menyebabkan kematian pada 50% populasi uji.

ED₅₀ (Effective Dose 50%): Dosis yang menghasilkan efek terapeutik pada 50% populasi uji.

Interpretasi:

IT tinggi → obat relatif aman (contoh: penicillin).

IT sempit/rendah → memerlukan pemantauan ketat (contoh: digoksin, litium, warfarin).

Contoh:

Jika ED₅₀ = 10 mg dan LD₅₀ = 100 mg, maka TI = 10. Artinya, dosis toksik 10 kali lebih besar dari dosis efektif → relatif aman.

Jendela terapi adalah rentang konsentrasi obat dalam plasma di mana obat memberikan efek terapeutik maksimal tanpa menimbulkan toksisitas.

Rumus:

$$\text{Jendela Terapi} = \frac{\text{Konsentrasi Minimum Toksik (MTC)}}{\text{Konsentrasi Minimum Efektif (MEC)}}$$

Pentingnya:

Menjadi dasar dalam penyesuaian dosis dan frekuensi pemberian obat.

Obat dengan jendela terapi sempit harus dimonitor secara ketat dengan *Therapeutic Drug Monitoring (TDM)*.

Contoh Obat dengan Jendela Sempit:

- a. Digoksin: risiko aritmia jika melebihi batas atas.
- b. Teofilin: rentan toksik pada sedikit peningkatan konsentrasi.

Tabel 6.2 Perbandingan IT dan Jendela Terapi.

Aspek	Indeks Terapi	Jendela Terapi
Bentuk	Rasio numerik (LD ₅₀ /ED ₅₀)	Rentang konsentrasi plasma
Tujuan	Mengukur keamanan	Menentukan kadar aman
Terkait Populasi/Uji	Hewan uji (biasanya)	Pasien secara klinis

Sumber: McCallum *et al.*(2014), dan Smith *et al.* (2011)

3. NOAEL dan LOAEL

NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) adalah tingkat paparan tertinggi dari suatu zat atau obat di mana tidak teramati adanya efek samping atau efek toksik yang merugikan pada subjek uji (biasanya hewan laboratorium) dalam studi praklinik. NOAEL berperan dalam dasar penetapan dosis aman awal untuk uji klinis pada manusia. Selain itu, dapat digunakan dalam penentuan Acceptable Daily Intake (ADI) oleh badan regulatori seperti FDA dan WHO (Vandivort and Eaton, 2014). Contoh: Jika tikus yang diberi dosis 10 mg/kg tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas, sementara pada 20 mg/kg mulai terjadi gangguan fungsi hati, maka 10 mg/kg adalah NOAEL (Awaluddin, 2023).

LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) adalah tingkat paparan terendah dari suatu zat di mana telah teramati adanya efek toksik atau efek merugikan pertama kali pada subjek uji. Fungsi LOAEL adalah menunjukkan ambang batas awal toksisitas. Selain itu, jika NOAEL tidak tersedia, LOAEL dapat digunakan dengan faktor koreksi lebih konservatif untuk penentuan dosis aman (Vandivort and Eaton, 2014)..

Tabel 6.3 Perbedaan NOAEL dan LOAEL.

Aspek	NOAEL	LOAEL
Arti	Tidak ada efek samping	Mulai muncul efek samping
Tujuan	Titik aman tertinggi	Titik awal toksisitas
Penggunaan dalam regulasi	ADI, RfD	Bila NOAEL tidak tersedia
Sifat dosis	Lebih rendah dari LOAEL	Lebih tinggi dari NOAEL

Sumber: Vandivort and Eaton (2014).

C. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Dosis

Penentuan dosis obat bukanlah suatu pendekatan yang bersifat seragam, melainkan bergantung pada berbagai faktor individual dan klinis yang mempengaruhi farmakokinetik serta farmakodinamik obat. Faktor-faktor ini sangat penting untuk dipertimbangkan agar obat dapat bekerja secara optimal dengan efek samping minimal. Berikut beberapa faktor utama yang mempengaruhi penyesuaian dosis obat:

1. Berat Badan dan Indeks Massa Tubuh (IMT)

Dosis banyak obat dihitung berdasarkan berat badan (mg/kg) untuk menyesuaikan distribusi obat ke jaringan tubuh (Lubsch *et al.*, 2023). Obat-obatan lipofilik cenderung tersimpan dalam jaringan lemak, sehingga pasien obesitas bisa memiliki volume distribusi yang berbeda dibanding individu dengan berat badan normal (Barras and Legg, 2017). Oleh karena itu, indeks massa tubuh juga dipertimbangkan dalam pengaturan dosis.

2. Usia

Usia mempengaruhi fungsi organ yang penting dalam metabolisme dan eliminasi obat. Pada neonatus dan bayi, fungsi hati dan ginjal belum berkembang sempurna, sehingga membutuhkan penyesuaian dosis lebih rendah. Sementara pada lansia, penurunan fungsi ginjal dan perubahan komposisi tubuh dapat memperpanjang waktu

paruh obat dan meningkatkan risiko toksisitas (Smith, 2011; Vanderah, 2021; Awaluddin, 2023).

3. Jenis Kelamin

Perbedaan hormon, enzim metabolisme, dan komposisi lemak tubuh antara laki-laki dan perempuan dapat mempengaruhi farmakokinetik obat. Contohnya, wanita memiliki aktivitas enzim CYP3A4 lebih tinggi, yang berperan dalam metabolisme banyak obat (Anderson, 2005).

4. Fungsi Hati dan Ginjal

Obat yang dimetabolisme secara ekstensif di hati memerlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan penyakit hati. Begitu pula, obat yang diekskresikan melalui ginjal seperti aminoglikosida harus disesuaikan jika terjadi gangguan ginjal, biasanya berdasarkan nilai laju filtrasi glomerulus (GFR) (Kyriakopoulos C and Gupta V, 2025).

5. Genetik (Farmakogenomik)

Variasi genetik dapat mempengaruhi enzim metabolisme (misalnya CYP2D6, CYP2C19), transporter obat, dan reseptor target. Sebagai contoh, individu dengan metabolisme lambat terhadap kodein karena polimorfisme CYP2D6 tidak akan memperoleh efek analgesik optimal (McCallum, Lip and Padmanabhan, 2014). Oleh karena itu, farmakogenomik kini mulai diterapkan dalam praktik klinis untuk penyesuaian dosis berbasis profil genetik.

6. Kondisi Penyakit

Tingkat keparahan penyakit, adanya kondisi akut atau kronis, serta keadaan kritis seperti sepsis dapat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat. Misalnya, pasien dengan edema luas atau hipoalbuminemia dapat mengalami perubahan dalam distribusi obat yang terikat protein, yang mempengaruhi efektivitas dan toksisitasnya (Tyson *et al.*, 2020).

7. Interaksi Obat

Kombinasi obat dapat meningkatkan atau menurunkan efek satu sama lain. Obat-obatan yang menginduksi atau menghambat enzim metabolisme seperti

rifampisin (induktor CYP3A4) atau eritromisin (inhibitor CYP3A4) dapat mengubah konsentrasi obat dalam darah dan memerlukan penyesuaian dosis (Cai and Chen, 2021)

8. Rute dan Bentuk Sediaan Obat

Rute pemberian (oral, intravena, intramuskular, subkutan) serta bentuk sediaan (tablet, kapsul, suspensi) mempengaruhi bioavailabilitas. Misalnya, sediaan oral mungkin mengalami efek lintas pertama di hati (first-pass effect), sehingga memerlukan dosis lebih tinggi dibandingkan sediaan parenteral.

D. Perhitungan Dosis

Ketepatan perhitungan dosis merupakan elemen krusial dalam terapi farmakologis karena mempengaruhi efektivitas dan keamanan pengobatan. Variasi parameter pasien seperti usia, berat badan, fungsi ginjal, serta kondisi klinis memerlukan pendekatan individual dalam penentuan dosis. Menurut Katzung(Vanderah, 2021), perbedaan farmakokinetik antar individu menyebabkan dosis obat yang sama dapat menghasilkan respons yang sangat bervariasi. Pada populasi pediatrik dan geriatrik, perubahan dalam metabolisme dan ekskresi obat membuat pendekatan berbasis berat badan dan usia menjadi penting (Tyson *et al.*, 2020). Sementara itu, penggunaan luas permukaan tubuh (BSA) lebih akurat pada kemoterapi karena mencerminkan kebutuhan metabolik secara fisiologis (Flint, Das and CA. Hall, 2025)

Dalam praktik klinik, perhitungan dosis juga sering memanfaatkan fungsi ginjal, terutama melalui rumus Cockcroft-Gault untuk penyesuaian obat yang diekskresikan secara renal (Kyriakopoulos and Gupta, 2025). Oleh karena itu, pemahaman metode perhitungan dosis menjadi dasar pencegahan medication errors, yang menurut Tariq, *et al.* (Tariq *et al.*, 2024), merupakan penyebab signifikan kejadian tidak diinginkan di layanan kesehatan.

Berikut adalah tabel komparatif perhitungan dosis obat berdasarkan berbagai parameter, yang dapat memperjelas perbedaan metode perhitungan serta penggunaannya dalam praktik klinik.

Tabel 6.4. Perbandingan rumus perhitungan dosis dan aplikasinya

Metode Perhitungan	Rumus / Formula	Parameter yang Digunakan	Aplikasi Klinis	literatur
Berat Badan (BB)	Dosis = Dosis standar (mg/kg) × Berat badan (kg)	Berat badan pasien	Obat-obatan pediatric, pasien dengan dosis individual	(WHO (World Health Organization), 2014)
Luas Permukaan Tubuh (LPT/BSA)	$\text{BSA (dewasa)} = 0.007184 \times (\text{tinggi badan [cm]})^{0.725} \times (\text{berat badan [kg]})^{0.425}$ $\text{BSA anak (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{tinggi badan (cm)} \times \text{Berat Badan (kg)}}{3600}}$ $\text{Dosis} = \text{Dosis standar (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA}$	Berat badan & tinggi badan	Kemoterapi, imunoterapi, beberapa antibiotik	(Flint, Das and C. Hall, 2025)
Fungsi Ginjal (ClCr)	$\text{ClCr (laki - laki)} = \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{BB (kg)}}{72 \times \text{Serum Kreatinin (mg/dL)}}$ $\text{ClCr (perempuan)} = \left[\frac{(140 - \text{umur}) \times \text{BB (kg)}}{72 \times \text{Serum Kreatinin (mg/dL)}} \right] \left[\frac{(140 - \text{umur}) \times \text{BB (kg)}}{72 \times \text{Serum Kreatinin (mg/dL)}} \right] \times 0,85$	Umur, berat badan, serum kreatinin	Penyesuaian dosis obat yang diekskresikan ginjal (aminoglikosida)	(Kyriakopoulos and Gupta, 2025)

Metode Perhitungan	Rumus / Formula	Parameter yang Digunakan	Aplikasi Klinis	literatur
Usia (Rumus Young)	$Dosis anak = \frac{usia \text{ (tahun)}}{usia + 12} \times Dosis Dewasa$	Usia anak	Obat oral anak, ketika informasi farmakokinetik belum tersedia	(Wade and Martinez, 2025)
Berat Badan (Rumus Clark)	$Dosis anak = \frac{Berat badan anak (kg)}{68} \times Dosis Dewasa$	Berat badan anak	Sama seperti Rumus Young	(Delgado, Safadi and Bajaj, 2025)
Farmakokinetik (PK)	Dosis = Konsentrasi target × Volume distribusi Dosis rumatan = Cl × Konsentrasi target × Interval dosis	Volume distribusi, Cl, interval dosis, target PK	<i>Therapy Drug Monitoring (TDM)</i> , seperti digoksin, fenitoin, teofilin	(Vanderah, 2021)

Keterangan:

ClCr = Creatinine Clearance

Cl = Clearance

PK = Farmakokinetik

TDM = Therapeutic Drug Monitoring

Penguasaan konsep dan keterampilan dalam perhitungan serta pengaturan dosis obat merupakan fondasi penting dalam praktik farmasi klinik yang bertanggung jawab. Di tengah berkembangnya terapi berbasis personalisasi, precision medicine, dan penggunaan teknologi digital dalam pelayanan kesehatan, pengaturan dosis tidak lagi dapat dilakukan secara seragam. Harapan ke depan adalah munculnya pendekatan yang lebih terstandardisasi namun tetap fleksibel terhadap variasi individual pasien, baik dari sisi genetik, fisiologis, maupun kondisi klinis. Tantangan terbesar adalah memastikan keamanan pasien dalam konteks penggunaan obat yang kompleks, terutama pada populasi rentan seperti anak-anak, lansia, dan pasien dengan gangguan organ. Dalam hal ini, peran apoteker menjadi sangat strategis – bukan hanya sebagai peracik dan penyalur obat, tetapi juga sebagai ahli terapi obat yang mampu memberikan rekomendasi dosis yang tepat, berbasis bukti ilmiah dan hasil monitoring terapi. Sinergi antara ilmu farmakokinetik, farmakodinamik, dan keterampilan klinis akan menentukan seberapa jauh profesi farmasi dapat berkontribusi dalam menciptakan terapi yang aman, efektif, dan rasional di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Amarji, B., Kulkarni, A., Deb, P.K., Deepika, Maheshwari, R., Tekade, R.K., 2018. Package Development of Pharmaceutical Products: Aspects of Packaging Materials Used for Pharmaceutical Products. *Dosage Form Design Parameters* 2, 521–552. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00015-4>
- Awaluddin, A., 2023. Organ Target Toksikan, in: Jafriati, Parawansah (Eds.), *Toksikologi Dasar*. CV. Eureka Media Aksara, Purbalingga, pp. 100–26.
- Awaluddin, A., 2024. Rumah Sakit dan Farmasi Rumah Sakit, in: Jabbar, A. (Ed.), *Manajemen Obat*. CV. Eureka Media Aksara, Purbalingga.
- Barras, M., Legg, A., 2017. Drug dosing in obese adults. *Aust Prescr* 40, 189–193. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.053>
- Cai, H., Chen, X., 2021. The impact of disease-drug interactions on drug development and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 87, 712–714. <https://doi.org/10.1111/bcp.14469>
- Choudhary, D., Goykar, H., Kalyane, D., Desai, N., Tekade, R.K., 2021. Dose, dosage regimen, and dose adjustment in organ failure. *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Considerations: Volume 1 in Advances in Pharmaceutical Product Development and Research* 29–82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814425-1.00004-8>
- Christopher, C.M., Blebil, A.Q., Bhuvan, K.C., Alex, D., Mohamed Ibrahim, M.I., Ismail, N., Cheong Wing Loong, M., 2023. Medication use problems and factors affecting older adults in primary healthcare. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 19, 1520–1530. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2023.08.001>
- Delgado, BJ., Safadi, AO., Bajaj, T., 2025. Clark's Rule, in: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

- Derendorf, H., Schmidt, S., 2020. Rowland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concept and Applications, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- Drenth-van Maanen, A.C., Wilting, I., Jansen, P.A.F., 2020. Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol* 86, 1921–1930. <https://doi.org/10.1111/bcp.14094>
- Flint, B., Das, JM., Hall, CA., 2025. Body Surface Area, in: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Kemenkes RI, 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan RI.
- Kyriakopoulos, C., Gupta, V., 2025. Renal Failure Drug Dose Adjustments. [Updated 2024 Jul 27], in: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Lesko, L.J., Schmidt, S., 2012. Individualization of Drug Therapy: History, Present State, and Opportunities for the Future. *Clin Pharmacol Ther.* <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.113>
- Lubsch, L., Kimler, K., Passerrello, N., Parman, M., Dunn, A., Meyers, R., 2023. Patient Weight Should Be Included on All Medication Prescriptions. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 28, 380–381. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-28.4.380>
- Maddison, J.E., Page, S.W., Dyke, T.M., 2008. Clinical pharmacokinetics. *Small Animal Clinical Pharmacology* 27–40. <https://doi.org/10.1016/B978-070202858-8.50004-X>
- McCallum, L., Lip, S., Padmanabhan, S., 2014. Pharmacodynamic Pharmacogenomics. *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* 365–383. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00018-9>

- Miah, M.K., Shaik, I.H., Feturi, F.G., Ali, A., Venkataraman, R., 2018. Clinical pharmacokinetics. Clinical Pharmacy Education, Practice and Research: Clinical Pharmacy, Drug Information, Pharmacovigilance, Pharmacoeconomics and Clinical Research 409–424. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814276-9.00029-5>
- Ngcobo, N.N., 2025. Influence of Ageing on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Chronically Administered Medicines in Geriatric Patients: A Review. Clin Pharmacokinet. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01466-0>
- Page, S.W., Maddison, J.E., 2008. Principles of clinical pharmacology. Small Animal Clinical Pharmacology 1–26. <https://doi.org/10.1016/B978-070202858-8.50003-8>
- Pemerintah Republik Indonesia, 2023. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan, Lembaran Negara Republik Indonesia. Sekretariat Negara RI, Indonesia.
- Smith, G.F., 2011. Designing drugs to avoid toxicity. Prog Med Chem 50, 1–47. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381290-2.00001-X>
- Tariq, R.A., Vashisht, R., Sinha, A., Scherbak, Y., 2024. Medication Dispensing Errors and Prevention, in: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Tri Wardhani, K., Medisa, D., 2022. Assessment of prescribing pattern based on WHO indicators at “X” Primary Health Care in Sleman Regency. Jurnal Ilmiah Farmasi (Scientific Journal of Pharmacy) Special Edition 2022, 87–96.
- Tyson, R.J., Park, C.C., Powell, J.R., Patterson, J.H., Weiner, D., Watkins, P.B., Gonzalez, D., 2020. Precision Dosing Priority Criteria: Drug, Disease, and Patient Population Variables. Front Pharmacol 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00420>

- Vanderah, T.W., 2021. Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 16th ed. McGraw Hill, New York.
- Vandivort, T.C., Eaton, D.L., 2014. Principles of Toxicology. Reference Module in Biomedical Sciences. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00203-8>
- Wade, C.I., Martinez, T., 2025. Young's Rule, in: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- WHO (World Health Organization), 2014. Weight-based dosing for children, in: Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization.
- Winter, M.E., 2010. Farmakokinetika Klinis Dasar, 5th ed. Penerbit EGC, Jakarta.

BAB

7

EFEK SAMPING OBAT DAN INTERAKSI OBAT

apt. Romauli Lumbantobing, S.Si., M.Farm.

A. Pendahuluan

Efek samping dan interaksi obat merupakan kejadian yang tidak diharapkan dan muncul secara tidak disengaja selama penggunaan obat dalam dosis terapeutik pada manusia untuk tujuan pencegahan, diagnosis, maupun pengobatan. *Institute of Medicine (IoM)* mencatat sekitar 10% penggunaan obat oleh masyarakat mengalami kesalahan, menimbulkan reaksi obat merugikan, dimana 2% dari kasus tersebut memerlukan perawatan di rumah sakit. Selain itu, laporan tersebut juga memperkirakan bahwa setiap tahunnya terdapat 44.000 hingga 98.000 kematian yang disebabkan kesalahan dalam pengobatan. Kejadian ini sangat merugikan pasien, menambah angka kesakitan dan biaya pengobatan namun hal ini dapat dicegah dengan menambah pengetahuan dari tenaga medis dengan memantau saat obat digunakan dan setelah dipasarkan yang dikenal dengan *Farmakovigilans*.

B. Efek Samping Obat

Ketika seseorang meminum obat, maka kemungkinan reaksi efek samping akan muncul dan hal tersebut tentu menimbulkan kerugian pada pengguna. Efek samping obat dapat bervariasi dari yang ringan, seperti rasa kantuk, mual, reaksi alergi dan pusing hingga yang lebih serius, seperti syok anafilaksis, gangguan saluran pencernaan (misalnya: nyeri

lambung), gangguan darah, gangguan sistem pernafasan. Permasalahan terkait efek samping obat tidak dapat dianggap sepele karena dapat menimbulkan dampak merugikan seperti kegagalan terapi akibat penggunaan obat yang tidak tepat, munculnya gejala penyakit baru sebagai respon terhadap obat, serta gangguan psikologis yang berpotensi menurunkan kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan. Efek samping obat merupakan penyebab yang sering dilaporkan dalam penggunaan awal terapi (1-10 hari).

Efek samping obat diklasifikasikan menurut jenisnya antara lain:

1. *Type A = Augmented*: dapat diperkirakan
2. *Type B = Bizarre*: tidak dapat diperkirakan
3. *Type C = Chronic*: penggunaan jangka lama
4. *Type D = Delayed: Delayed effect*
5. *Type E = End of use*: penghentian obat yang sdh lama digunakan secara tiba-tiba
6. *Type F = Failure of Efficacy*

1. Type A

Sekitar 80% dari kejadian efek samping obat dapat diprediksi dan umumnya bersifat ringan, biasanya berkaitan dengan ketidaktepatan dosis seperti *overdosis* atau toksisitas. Contohnya penggunaan *aminoglikosida* dapat menyebabkan nefropati. Efek samping ini juga dapat dipicu oleh lamanya penggunaan obat dan faktor farmakokinetik yang dipengaruhi oleh gangguan fungsi organ. Manifestasi klinis Efek klinis maupun farmakologis yang berlebihan, reaksi yang muncul akibat penghentian obat, efek samping diluar mekanisme farmakologis utama, serta interaksi obat yang timbul akibat penggunaan lebih dari dua jenis obat secara bersamaan. Faktor penyebab terjadinya antara lain:

- a. Faktor pasien, seperti usia, jenis kelamin, predisposisi genetik, dan kondisi penyakit yang dialami.

Usia menjadi salah satu pertimbangan penting, terutama pada anak-anak (khususnya bayi) karena organ tubuh mereka belum berkembang secara sempurna,

sehingga sistem metabolisme obat belum optimal dan risiko efek samping menjadi lebih tinggi. Hal serupa juga terjadi pada pasien usia lanjut (geriatrik), dimana fungsi organ tubuh sudah mengalami penurunan, yang turut meningkatkan kemungkinan timbulnya efek samping obat.

Beberapa penelitian menemukan bahwa lebih banyak perempuan mengalami efek samping obat dibandingkan laki-laki, kemungkinan akibat adanya perbedaan hormonal. Risiko efek samping obat yang dapat menginduksi *torsade de pointes* dikaitkan dengan jenis kelamin perempuan. Pada umumnya interval QT yang dikoreksi terjadi lebih lama pada perempuan, tetapi mungkin juga terjadi respon negatif (berlawanan) untuk obat-obat yang berpotensi dapat memblokir saluran kalium jantung seperti sotalol. Alasan perbedaan jenis kelamin ini dikaitkan dengan pengaturan spesifik saluran ion oleh pengaruh hormon steroid.

Faktor genetik atau perbedaan individu secara genetik dapat meningkatkan risiko munculnya efek samping obat dan kecenderungan terhadap reaksi alergi. Pada individu dengan variasi atau kelainan genetik tertentu, suatu obat dapat menimbulkan respon farmakologis yang berlebihan sehingga berpotensi menimbulkan efek samping. Selain itu faktor genetik juga berperan dalam menentukan kerentanan seseorang terhadap alergi. Contoh defisiensi glukosa 6-fosfat dehidrogenasi pada perbedaan etnofarmakologis yang mempengaruhi kecenderungan beberapa obat dalam menyebabkan anemia hemolitik. Contoh ini sering terjadi pada rakyat jelata di bangsa Afrika, Yahudi, Irak, Kurdi beberapa orang Mediterania serta Filipina tetapi relatif jarang terjadi pada ras-ras lain.

Kondisi penyakit yang diderita. Pasien yang mengidap penyakit tertentu memerlukan perhatian khusus dalam pemberian obat-obatan. Sebagai contoh

pada individu dengan gangguan ginjal atau hati, beberapa jenis obat dapat menimbulkan efek samping serius. Khususnya pasien dengan gangguan ginjal, perlu kewaspadaan tinggi terhadap penggunaan obat yang dieliminasi melalui ginjal, karena dapat meningkatkan risiko toksitas. Kemungkinan dosis harus diturunkan ataupun frekuensi penggunaan obat ditinjau kembali.

b. Faktor obat

Dosis dan durasi penggunaan obat merupakan faktor penting yang dapat mempengaruhi munculnya efek samping obat. Konsumsi obat dosis tinggi atau dalam jangka waktu yang panjang dapat meningkatkan risiko terjadinya reaksi yang merugikan. Sebagai contoh penggunaan paracetamol dosis tinggi secara terus menerus dapat menyebabkan hepatotoksik. Demikian pula, penggunaan kortikosteroid oral pada jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping serius seperti *moon face*, hiperglikemia, hipertensi, dan lainnya. Sementara itu konsumsi anti inflamasi non steroid (AINS) secara berkepanjangan dapat menyebabkan iritasi dan nyeri lambung.

2. Reaksi Type B

Reaksi *type B* adalah reaksi hipersensitivitas yang tidak dapat diprediksi dan bersifat individual, terjadi 10-15% dari kejadian efek samping, dan 5-10% dari kejadian tersebut dinamakan alergi karena hal itu terjadi akibat adanya reaksi hypersensitive yang melibatkan suatu mekanisme imun (IgE, sel *T-mediated*, reaksi imun kompleks dan reaksi sitotoksik). Hal inilah yang menyebabkan patofisiologi pasien sangat buruk. Efek samping obat yang tidak dapat diperkirakan dari farmakologis obat yang diketahui

a. Efek samping akibat intoleransi obat (sensitivitas)

Intoleransi atau sensitivitas obat merupakan kondisi dimana seseorang menunjukkan respon terhadap dosis obat yang berada pada ambang terendah dari aksi farmakologis normal. Intoleransi berbeda dengan alergi

obat, karena tidak melibatkan mekanisme sistem imun. Kondisi ini tergolong jarang terjadi dan bersifat idiopatik (tidak diketahui penyebab pastinya), sehingga sulit untuk diprediksi, kecuali jika terdapat riwayat intoleransi sebelumnya pada individu atau riwayat serupa dalam keluarganya. Sebagian penyebab intoleransi obat diketahui karena variasi metabolism obat secara genetik.

b. ESO akibat hipersensitif obat

Sistem kekebalan tubuh berperan penting dalam melindungi tubuh dari penyakit serta berbagai zat yang berpotensi membahayakan. Namun, terdapat kondisi ketika sistem imun bereaksi secara tidak tepat atau berlebihan terhadap rangsangan tertentu, yang justru menimbulkan dampak merugikan. Respon yang berlebihan ini dikenal dengan hipersensitivitas yaitu kondisi dimana sistem imun menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan, mulai dari gangguan ringan hingga berpotensi fatal.

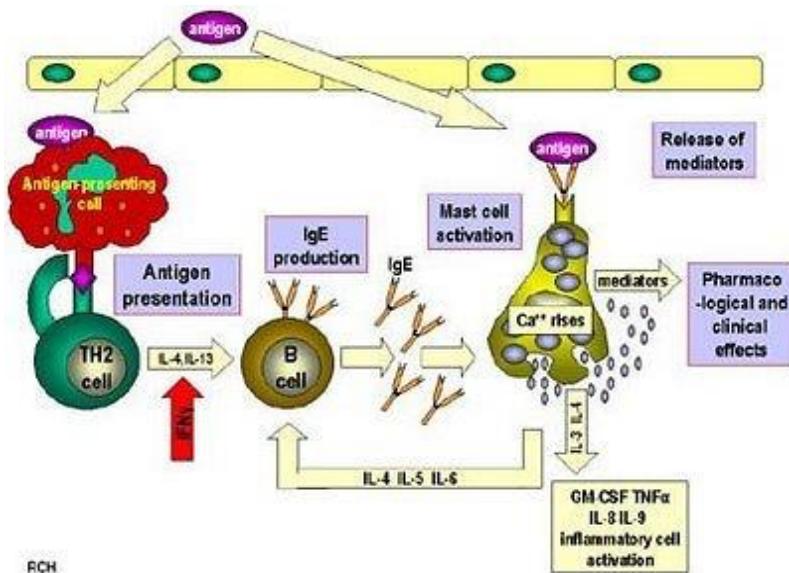
Hipersensitivitas mencakup berbagai bentuk gangguan mulai dari alergi ringan, reaksi anafilaksis, hingga penyakit autoimun. Pada umumnya, reaksi hipersensitivitas diawali dengan paparan terhadap suatu zat pemicu (antigen). Setelah tubuh melakukan kontak awal dengan antigen tersebut, sistem imun membentuk respon-namun secara berlebihan-yang kemudian menimbulkan gejala klinis. Menurut klasifikasi Gell dan Coombs reaksi Hipersensitivitas dibagi menjadi lima tipe sebagai berikut:

- 1) tipe I - Hipersensitif Anafilaktik: reaksi cepat yang dimediasi oleh antibodi IgE, seperti pada alergi makanan atau sengatan serangga.
- 2) tipe II- Hipersensitif Sitotoksik: melibatkan antibodi yang menyerang sel tubuh sendiri, seperti pada anemia hemolitik.

- 3) tipe III- Hipersensitif Kompleks Imun: terbentuknya kompleks antigen-antibodi yang mengendap di jaringan dan menyebabkan peradangan, seperti pada lupus eritematosus sistemik.
- 4) tipe IV- Hipersensitif yang Dimediasi Sel (Cell-Mediated/Delayed Type): reaksi lambat yang dimediasi oleh limfosit T, seperti dermatitis kontak atau tuberkulosis.
- 5) tipe V- Hipersensitivitas Stimulasi Berlebihan (stimulatory hypersensitivity) dimana antibodi menstimulasi sel secara abnormal, seperti pada penyakit Graves.

- 1) Reaksi Hipersensitivitas Tipe I

Hipersensitivitas tipe I terjadi ketika sistem imun merespon secara berlebihan terhadap suatu antigen atau alergen. Reaksi ini terbagi menjadi dua fase yaitu reaksi alergi fase cepat(RAFC) dan reaksi alergi fase lambat (RAFL). RAFC berlangsung dengan cepat, biasanya dalam beberapa menit setelah terpapar alergen. Selanjutnya, reaksi diikuti oleh RAFL yang muncul beberapa jam kemudian, ditandai dengan proses inflamasi akibat infiltrasi sel-sel inflamasi seperti neutrofil, eosinofil, dan makrofag. Kedua fase tersebut secara bersama sama membentuk respon hipersensitivitas tipe I terhadap alergen.



Gambar 7.1 Contoh: urtikaria (hives), eksim atau dermatitis atopik (eczema), rinitis alergi (hay fever), konjungtivitis alergi, alergi makanan dan asma

2) Reaksi Hipersensitivitas Tipe II

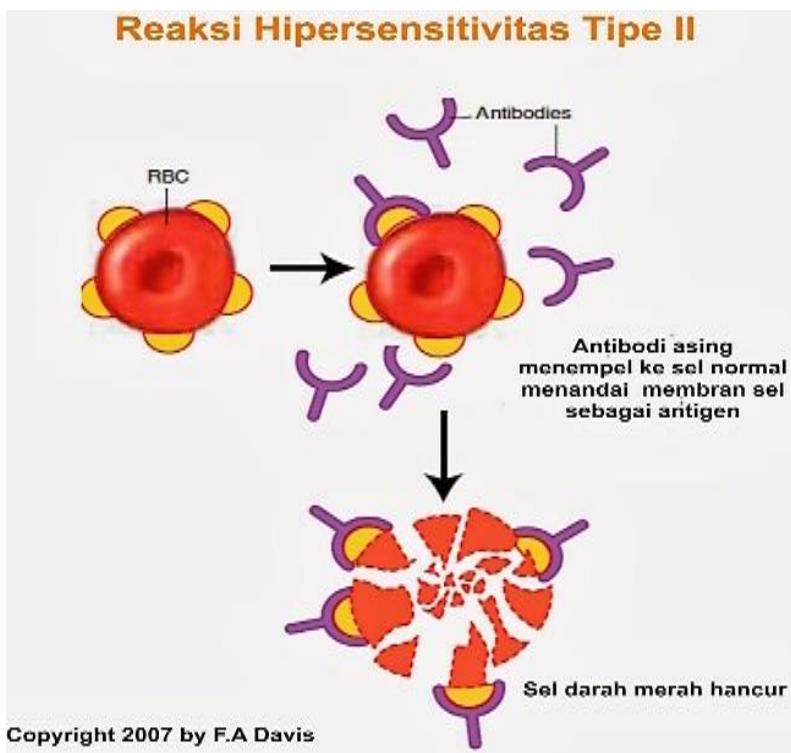
Reaksi ini merupakan bentuk sitotoksitas yang dimediasi oleh antibodi, khususnya immunoglobulin G (IgG) atau imunoglobulin M (IgM) terhadap antigen spesifik. Antigen yang terlibat umumnya bersifat endogen, namun dapat pula berupa zat kimia eksogen yang berikatan dengan membran sel, sehingga dikenali sebagai target oleh sistem imun. Antibodi yang terbentuk mampu mengaktifasi sel K efektor seperti sel natural killer (NK), melalui interaksi dengan reseptor Fc, dan memicu mekanisme Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC). Contoh: Reaksi transfusi darah yang tidak kompatibel dan inkompatibilitas Rhesus (Rh incompatibility).

Dapat menimbulkan *Graves Disease* yang disebabkan karena produksi hormon tiroid yang berlebihan (hipertiroidisme), normalnya hormon tiroid dihasilkan oleh kelenjar tiroid yg terdapat pada leher

yang berfungsi mengatur proses metabolisme dalam tubuh dan berpengaruh pada hampir semua organ tubuh.

Produksinya dipengaruhi Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

Pada Graves Disease terdapat antibodi yang dikenali TSH sehingga produksi tiroid menjadi semakin banyak karena adanya ikatan antara antibodi dengan reseptor TSH



Gambar 7.2 Reaksi Imun Tipe 2

3) Reaksi Hipersensitivitas *Tipe III*

Mekanisme: Adanya komplek Antigen-antibodi IgM atau IgG bebas di jaringan menyebabkan terjadinya kompleks imun. Kompleks imun yang terbentuk dapat mengendap di berbagai jaringan tubuh, termasuk pada dinding pembuluh darah atau

sirkulasi sistemik, sehingga memicu respon peradangan lokal. Aktivasi sistem komplemen dalam proses ini menghasilkan pelepasan faktor kemotaktik bagi makrofag. Makrofag yang direkrut ke lokasi tersebut kemudian melepaskan berbagai enzim proteolitik dan mediator inflamasi yang berpotensi merusak jaringan sekitarnya.

Apabila kompleks imun mengendap di jaringan ginjal, hal ini dapat memicu glomerulonefritis yaitu suatu bentuk peradangan ginjal pada glomerulus. Reaksi hipersensitivitas tipe 3 umumnya berkembang dalam rentang waktu 4 hingga 10 hari setelah paparan terhadap antigen. Kompleks imun yang bersirkulasi dalam sistem peredaran darah dapat menimbulkan manifestasi alergi klinis, termasuk penyakit serum, glomerulonephritis kompleks imun, serta sindrom-sindrom yang menyerupai penyakit autoimun sistemik seperti *systemic Lupus Erythematosus*, *Erythema Nodosum*, *Polyarteritis Nodosa*, *Rheumatoid Arthritis*, dan reaksi terhadap *Wuchereria Bancrofti* pada kasus filariasis (*Elephantiasis*).

4) Reaksi Hipersensitivitas Tipe IV

Reaksi ini dikenal sebagai hipersensitif tipe lambat (delayed *type* hipersensitivitas, DTH) yang dimediasi oleh sel limfosit T spesifik terhadap antigen tertentu. Manifestasi klinis biasanya muncul lebih dari 24 jam setelah tubuh terpapar antigen. Reaksi ini terjadi akibat aktivasi sel T yang telah mengalami sensitivasi sebelumnya, yang kemudian memicu respon imun seluler berlebihan dan menyebabkan peradangan lokal. Mekanisme utama melibatkan kerusakan jaringan oleh sel T efektor dan makrofag yang teraktivasi. Proses ini memerlukan waktu yang relatif panjang karena mencakup tahapan aktivasi dan diferensiasi sel T, sekresi berbagai sitokin dan

kemokin, serta akumulasi makrofag dan leukosit lainnya di area yang terkena paparan.

Beberapa contoh umum dari hipersensitivitas tipe IV adalah hipersensitivitas *pneumonitis*, *contact hypersensitivitas* (seperti, dermatitis kontak), reaksi hipersensitivitas tipe lambat kronis (*delayed type hypersensitivity*, DTH). Berdasarkan waktu onset gejala, gambaran serta karakteristik histologinya hipersensitivitas tipe IV dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori utama. Rincian dari masing-masing kategori tersebut disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 7.1 Reaksi Hipersensitivitas *Tipe IV*

Tipe	Waktu reaksi	Penampakan klinis	Histologi	Antigen dan situs
Kontak	48-72 jam	Eksem (ekzema)	Limfosit, diikuti makrofag; edema epidermidis	Epidermal (senyawa organik, <i>jelatang</i> atau <i>poison ivy</i> , logam berat, dll.)
Tuberkulin	48-72 jam	Pengerasan (indurasi) lokal	Limfosit, monosit, makrofag	Intraderma (tuberkulin, lepromin, dll.)
Granuloma	21-28 hari	Pengerasan	Makrofag, <i>epitheloid</i> dan sel raksasa, fibrosis	Antigen persisten atau senyawa asing dalam tubuh (<i>tuberkulosis</i> , <i>kusta</i> , etc.)

Contoh: Reaksi Tuberkulin (Tes Mantoux), Dermatitis kontak. Tes Mantoux digunakan untuk mendiagnosa infeksi *Mycobacterium tuberculosis* setelah penyuntikkan. Cara Kerja: dengan menyuntikkan antigen tuberkulin dibawah kulit (intradermal). Mekanisme hypersensitive *type IV* menyebabkan hasil tes ini baru bisa dibaca dalam 48-72 jam. Antigen (seperti jaringan transplantasi) dan mikroorganisme intraseluler termasuk virus, mikobakterium. Selain itu, zat kimia tertentu yang memiliki kemampuan menembus lapisan kulit juga dapat bertindak sebagai haptan. Zat ini akan berikatan dengan protein intraseluler tubuh, membentuk kompleks antigenik yang dikenali oleh sistem imun seluler.

c. Efek samping obat pseudoalergi obat

Reaksi yang menyerupai alergi dapat terjadi sebagai efek samping dari penggunaan obat-obatan tertentu. Reaksi ini biasanya muncul saat obat pertama kali diberikan atau ketika dosisnya ditingkatkan. Berbeda dengan reaksi alergi yang melibatkan mekanisme imun spesifik, reaksi ini bersifat idiosinkratik, tidak terjadi pada semua individu, dan umumnya sulit diprediksi sebelumnya.

d. Efek samping obat akibat idiosinkrasи

Reaksi idiosinkrasи pada pengguna obat ACE Inhibitor menyebabkan Angioedema. Terjadi pada 0,5% pasien yang menjalani pengobatan dg ACE Inhibitor, Lupus yang diinduksi Prokainamida, Obat yang menimbulkan Hepatotoksik

3. Reaksi *Tipe C = Chronic*

Penggunaan jangka lama, akumulasi obat, makin lama Efek samping obat yang timbul akibat penggunaan obat jangka lama, tergantung dosis dan waktu. NSAID menyebabkan gangguan fungsi ginjal, Glukokortikoid menyebabkan osteoporosis, Asetaminophen = hepatotoxic

4. *Type D: Delayed effect*

Penggunaan obat dalam jangka panjang, meskipun obat tersebut tidak bersifat kumulatif, tetap dapat menimbulkan efek samping yang muncul secara tertunda. Dalam beberapa kasus, gejala baru dapat timbul bahkan setelah penghentian obat, sehingga menyulitkan identifikasi penyebabnya. Efek samping ini umumnya tergantung pada dosis dan memerlukan pemantauan jangka panjang.

Contoh: Primaquin menyebabkan Katarak.

5. *Type E: End of use Withdrawal Syndrome*. Setelah penggunaan jangka Panjang Tiba-tiba obat dihentikan Contoh obat Kortikosteroid, Narkotika.

6. Type F = Failure of Efficacy

Kegagalan terapi yang tidak terduga, dimana obat meningkat dan menurunkan kemanjuran yang tidak diinginkan. Pada umumnya terjadi akibat interaksi obat dan tergantung dosis.

7. Efek Teratogenik

Obat-obatan yang memiliki efek teratogenik sangat membahayakan bagi janin, karena dapat memengaruhi perkembangan janin tersebut (Katzung & Trevor, 2012). Obat dapat melintasi plasenta sehingga janin yang sedang berkembang dapat terpapar dan menimbulkan efek farmakologi maupun efek teratogenik (Katzung & Trevor, 2012).

C. Interaksi Obat

Interaksi obat dapat bersifat merugikan atau menguntungkan, yang terjadi antara obat dengan obat, obat dengan makanan, obat dengan suplemen atau dengan kondisi kesehatan pasien itu sendiri. Efek yang timbul dapat berupa peningkatan konsentrasi salah satu obat, penurunan efek terapeutik obat lain atau bahkan menghilangkan efektifitas obat tersebut yang berpotensi menyebabkan efek samping. Beberapa studi menunjukkan bahwa proporsi interaksi obat antar obat pada pasien rawat-inap berkisar antara 2,2% hingga 30% sementara pada pasien-pasien rawat jalan antara 9,2% hingga 70,3%, data ini menggabungkan interaksi yang signifikan serta yang berpotensi atau masih bersifat teoritis. Salah satu contoh interaksi obat yang menguntungkan antara lain Penisilin dengan Probenesid, Dimana Probenesid menghambat sekresi Penisilin di tubuli ginjal sehingga meningkatkan kadar Penisilin dalam plasma dan dengan demikian meningkatkan efektivitasnya dalam terapi gonore.

Interaksi obat, menurut hebatnya kejadian yang terjadi dapat digolongkan dalam tingkatan seperti ini:

1. Minor (tidak signifikan)
2. Moderat (Perlu monitoring)
3. Mayor (Tidak boleh diberikan)

Berdasarkan mekanisme terjadinya interaksi-obat dapat dikelompokkan dalam tiga kategori yaitu:

1. Interaksi secara farmasetik (inkompatibilitas).
2. Interaksi secara farmakokinetik
3. Interaksi secara farmakodinamik.

1. Interaksi farmasetik:

Interaksi farmasetik disebut juga inkompatibilitas atau obat yang tidak tercampurkan, bersifat langsung secara fisik atau kimiawi, misalnya terjadinya endapan, perubahan warna yang tidak terdeteksi (invisible), yang pada akhirnya dapat menurunkan aktivitas obat. Interaksi ini terjadi diluar tubuh manusia, sebelum obat diberikan kepada pasien. Salah satu contoh umum adalah interaksi obat dengan cairan infus sering terjadi, dimana lebih dari 100 macam obat tidak dapat dicampur dengan cairan infus tertentu. Contoh Fenitoin akan mengendap jika dilarutkan dalam larutan dextrose 5%.

2. Interaksi farmakokinetik:

Interaksi yang terjadi selama proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dapat mempengaruhi kadar plasma obat, baik dengan meningkatkan maupun menurunkan konsentrasi obat tersebut. Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat secara langsung diterapkan pada obat-obat lain dalam golongan yang sama, karena adanya perbedaan sifat fisikokimia yang mendasar, yang menyebabkan variasi dalam profil farmakokinetik masing-masing obat.

a. Interaksi dalam proses Absorpsi

Mekanisme interaksi yang melibatkan absorpsi gastrointestinal dapat terjadi melalui beberapa cara, antara lain:

1) Secara langsung, sebelum absorpsi

Interaksi yang terjadi secara langsung sebelum obat diabsorbsi menyebabkan terganggunya proses absorpsi yang dapat dicegah dengan memberikan jarak waktu antar pemberian obat, mis 2 jam. Sebagai contoh: pemberian Tetrasiklin atau Fluorokuinolon bersama Kation multivalent (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} dalam antasida, Ca^{2+} dalam susu, Fe^{2+} dalam suplemen besi) dapat menyebabkan pembentukan kompleks kelat yang tidak dapat diabsorbsi oleh tubuh. Hal ini mengakibatkan penurunan jumlah obat yang terabsorbsi, termasuk penurunan absorpsi zat besi (Fe^{3+}).

2) Perubahan pH cairan gastrointestinal

Penyerapan obat di gastrointestinal dipengaruhi berbagai faktor, termasuk pKa obat, kelarutannya dalam lemak, pH saluran cerna dan parameter lain. Penyerapan aspirin di lambung jauh lebih besar pada pH rendah daripada pH tinggi. Pemberian Antasida, H₂ bloker atau penghambat pompa proton menaikkan pH cairan saluran cerna, yang menyebabkan peningkatan kelarutan obat yang bersifat asam, seperti aspirin. Pada suasana alkalis aspirin lebih banyak terionisasi, yang menyebabkan penurunan laju penyerapan persatuan luas area, meskipun secara keseluruhan penyerapan masih lebih cepat karena luas area penyerapan yang lebih besar di usus halus. Suasana alkalis dalam saluran cerna akan mengurangi kelarutan obat-obatan bersifat basa (mis Ketokonazol) sehingga mengurangi penyerapan obat tersebut. Sebaliknya, pH alkalis dapat mengurangi kerusakan obat yang tidak stabil dalam suasana asam (mis

Penisilin G, eritromisin) sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya. Selain itu suasana alkalis dapat, mengurangi absorpsi zat besi yang lebih baik diserap dalam kondisi asam. Contoh pemberian Antasida, H₂Bloker (penghambat pompa proton) jika diberikan bersama Aspirin, akan meningkatkan absorpsi Aspirin (obat yang bersifat asam).

- 3) Perubahan waktu pengosongan lambung dan waktu transit dalam usus (motilitas saluran cerna), dapat mempengaruhi penyerapan obat. Obat-obatan seperti antikolinergik, antidepresan trisiklik, analgesic narkotik, Al(OH)₃ dalam antasida dapat memperpanjang waktu pengosongan lambung sehingga memperlambat penyerapan obat-obat seperti Parasetamol, diazepam, propanolol, fenilbutazon, jika diberi bersamaan.
- 4) Kompetisi untuk transporter di saluran cerna

Bioavailabilitas oral beberapa obat dapat terbatas oleh aksi obat protein transporter, yang memfasilitasi pengeluaran obat yang telah diserap kedalam lapisan usus kembali ke dalam lumen usus. Salah satu transporter obat yang paling dikenal adalah P-glikoprotein. Digoxin misalnya, merupakan substrat P-glikoprotein, dan obat-obatan yang menginduksi aktivitas protein ini, seperti rifampisin (rifampisin), dapat menurunkan bioavailabilitas digoksin dengan meningkatkan pemompaan kembali obat tersebut ke dalam usus.

- a) Perubahan flora usus

Penggunaan antibiotika berspektrum luas dapat menghambat flora usus normal, yang dapat mengurangi konversi obat-obat tertentu menjadi bentuk aktifnya. Hal ini terjadi karena beberapa obat memerlukan metabolisme oleh mikroflora usus untuk menghasilkan komponen aktif yang diperlukan untuk efek terapeutiknya.

b) Efek toksis pada saluran cerna

Neomisin dapat mengurangi absorpsi dari Digoksin, Vitamin B12.

c) Mekanisme interaksi obat yang tidak diketahui.

Mekanisme interaksi obat yang belum diketahui penyebabnya, misal: Al(OH)_3 mengurangi jumlah absorpsi obat Propranolol, INH, indometasin

b. Interaksi yang terjadi pada proses Distribusi

Mekanisme yang terjadi pada proses distribusi antara lain:

1) Interaksi dalam ikatan protein Plasma

Mekanisme interaksi yang melibatkan proses distribusi terjadi karena pergeseran ikatan obat dengan protein plasma. Interaksi obat yang berhubungan dengan distribusi akan memiliki relevansi klinis apabila:

a) obat indeks memiliki tingkat ikatan protein plasma lebih dari 85%, volume distribusi (Vd) obat kurang dari 0,15 L/kg dan memiliki batas keamanan sempit.

b) obat presipitan berikatan dengan albumin pada tempat ikatan yang sama dengan obat indeks, serta kadarnya cukup tinggi untuk menempati dan menjenuhkan ikatan tersebut.

Sebagai contoh, fenilbutazon dapat menggeser warfarin (yang memiliki ikatan protein 99% dan volume distribusi (Vd) sebesar 0,14 L/kg), yang menyebabkan peningkatan kadar plasma bebas warfarin dan tolbutamid. Selain itu, fenilbutazon juga menghambat metabolisme kedua obat tersebut, sehingga meningkatkan konsentrasi plasma obat-obat ini.

- 2) Kompetisi untuk transporter membrane di sawar darah otak dan sawar darah dengan cairan serebrospinal.

Loperamid merupakan substrat dari P-glikoprotein (P-gp), sementara kuinidin sebagai substrat sekaligus penghambat P-gp di sawar darah-otak. Pemberian Loperamid bersama kuinidin akan menghambat aktivitas P-gp yang mengakibatkan loperamide mampu menembus sawar darah-otak dan menyebabkan efek samping sentral.

c. Interaksi yang terjadi pada metabolismenya obat

Mekanisme interaksi dalam proses metabolisme dapat berupa:

- 1) Hambatan Metabolisme Obat
- 2) Induksi Metabolisme Obat
- 3) Perubahan aliran darah hepar

Mekanisme interaksi obat dalam proses metabolisme akan dibahas di bawah ini yakni:

- 1) Hambatan Metabolisme Obat

Mekanisme interaksi ini umumnya terjadi pada obat-obat yang merupakan substrat enzim metabolisme sitokrom P450 (CYP) dalam mikrosom hati. Terdapat enam isoenzim CYP yang paling penting dalam metabolisme obat, dimana masing-masing isoenzyme memiliki substrat dan penghambatnya spesifik. Jika suatu substrat diberikan bersamaan dengan penghambat dari isoenzim yang sama, kadar plasma substrat tersebut akan meningkat, yang berpotensi memperkuat efek terapeutik atau bahkan menyebabkan toksisitas. Dari berbagai isoenzim CYP, CYP3A4/5 memiliki peran dominan, karena bertanggung jawab dalam metabolisme sekitar 50% dari total obat-obatan yang beredar. Akibatnya penghambatan terhadap isoenzyme ini memiliki dampak signifikan dan dapat memicu interaksi dengan berbagai jenis obat. Beberapa inhibitor kuat

CYP3A4/5 meliputi ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, dan klaritromisin.

Jika substrat dari suatu isoenzim merupakan obat dengan margin keamanan yang sempit, maka penghambatan metabolisme obat tersebut dapat menyebabkan efek toksik. Oleh karena itu, dosis substrat harus dikurangi jika obat tersebut diberikan bersamaan penghambat bisa menjadi kontraindikasi jika akumulasi obat substrat dapat menimbulkan bahaya bagi pasien.

Obat yang dapat dimetabolisme oleh beberapa isoenzim sitokrom P450 (CYP), umumnya kurang terpengaruh oleh penghambatan pada satu isoenzim tertentu, karena proses metabolisme masih dapat berlangsung melalui jalur isoenzim lainnya. Namun, penghambatan metabolisme akan menjadi lebih signifikan jika obat tersebut mengalami kejemuhan metabolismik, seperti pada fenitoin atau pada kondisi khusus seperti penyakit hati yang berat, status gizi yang buruk, usia ekstrim (sangat muda atau sangat tua), atau kelainan genetika, yang mengakibatkan aktivitas enzim metabolism menjadi rendah.

2) Induksi Metabolisme Obat

Obat-obat yang larut dalam lemak dapat menginduksi sintesis enzim metabolisme di hati dan mukosa saluran pencernaan. Beberapa contoh obat yang memiliki efek ini meliputi fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, etanol, DDT dan Lindan. Induksi enzim ini, yang bergantung pada dosis dan jenis obat, umumnya terjadi dalam waktu 1 hingga 4 minggu. Waktu yang dibutuhkan untuk hilangnya efek induksi setelah obat penghentian obat penginduksi cenderung serupa dengan durasi induksi itu sendiri.

Bergantung pada jenis enzim yang diinduksinya, zat penginduksi dapat mempercepat metabolisme beberapa obat, sementara obat lainnya mungkin tidak terpengaruh. Jika metabolit yang dihasilkan sedikit atau tidak mempunyai efek farmakologis, induksi ini dapat mengurangi efek terapeutik obat tersebut, yang mengarah pada kebutuhan untuk meningkatkan dosis (menyebabkan toleransi farmakokinetik). Sebaliknya, jika metabolit yang terbentuk lebih aktif atau bersifat toksik, penginduksi dapat meningkatkan efek terapeutik atau toksitas obat.

3) Perubahan Aliran darah Hepar

Propanolol dapat menurunkan curah jantung dan menyebabkan vasokonstriksi, yang pada gilirannya mengurangi menurunkan aliran darah ke hati. Jika diberikan bersamaan dengan obat-obatan seperti Lidokain, nitroglycerin, morfin, penurunan aliran darah ini dapat mempengaruhi metabolisme obat-obat tersebut. Pada obat yang dimetabolisme tinggi, klirens hepatis obat tersebut sangat dipengaruhi oleh perubahan aliran darah ke hati.

d. Interaksi yang terjadi pada proses ekskresi obat

Seperti halnya penyerapan obat di usus, reabsorpsi pasif obat tergantung pada kelarutan obat dalam bentuk non-ionisasi yang larut dalam lemak, yang dipengaruhi oleh pKa dan pH urin. Jika pH urin meningkat maka urin menjadi alkalis, ekskresi obat yang bersifat asam lemah, seperti vit C dan NSAIDs akan meningkat. Sebaliknya, jika pH urin menurun, dan menjadi lebih asam, reabsorpsi tubuler obat yang bersifat basa lemah akan berkurang, sehingga memperbesar ekskresi obat tersebut. Interaksi ini berlangsung di ginjal:

- 1) Gangguan Ekskresi Ginjal akibat kerusakan ginjal oleh obat

Beberapa obat seperti Aminiglikosida, Siklosporin, dan Amfoterisin B diketahui dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal. Ketika obat-obat ini diberikan bersama dengan obat lain yang besar eliminasinya melalui ginjal, hal tersebut dapat mengarah pada akumulasi obat-obat tersebut. Akumulasi ini dapat meningkatkan konsentrasi obat lain dalam tubuh, yang selanjutnya meningkatkan risiko terjadinya efek toksik. Sebagai ilustrasi apabila obat A menyebabkan kerusakan ginjal, maka proses eliminasi obat B, yang mayoritas terjadi melalui ginjal, akan terganggu, sehingga konsentrasi obat B dalam plasma meningkat, dan berpotensi menimbulkan efek toksik.

- 2) Kompetisi untuk sekresi aktif di tubulus Ginjal

Hambatan pada proses sekresi aktif di tubulus ginjal dapat terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obatnya dalam memanfaatkan sistem transport aktif yang sama. P-glikoprotein berperan dalam transpor kation organik dan senyawa netral sedangkan protein resistensi multipel obat (Multidrug Resisten Protein /MRP) terutama menangani transpor anion organik serta senyawa yang telah mengalami konjugasi. Kompetensi ini dapat mengurangi ekskresi obat, sehingga meningkatkan kadar plasma dan potensi toksisitasnya.

- 3) Perubahan pH urin

Seperi penyerapan obat di usus, reabsorpsi pasif obat di ginjal juga bergantung pada kelarutan obat dalam bentuk non-ionisasi yang bersifat lipofilik. Proses ini sangat dipengaruhi pKa obat dan pH urin. Ketika pH urin meningkat dan menjadi alkalis ekskresi obat bersifat asam lemah seperti vit C dan NSAIDs akan meningkat karena reabsorpsinya berkurang.

Sebaliknya pada kondisi urin yang bersifat asam (pH menurun), reabsorpsi tubuler terhadap obat-obatan yang bersifat basa lemah akan menurun, sehingga ekskresi obat tersebut meningkat. Perubahan ini dapat mempengaruhi klirens ginjal melalui perubahan dalam jumlah reabsorpsi pasif di tubulus ginjal, dan menjadi signifikan secara klinis apabila:

- a) Fraksi obat yang diekskresikan utuh oleh ginjal cukup besar (lebih dari 30%)
 - b) Obat berupa basa lemah dengan pKa 6,0-12,0 atau asam lemah dengan pKa 3,0-7,5
- 4) Perubahan kesetimbangan Natrium tubuh total

Penggunaan diuretik seperti tiazid dan diuretic kuat menyebabkan peningkatan ekskresi natrium melalui urin. Sebagai mekanisme kompensasi, Apabila Litium diberikan bersamaan, ion Litium akan mengalami reabsorpsi melalui jalur yang sama seperti natrium sehingga meningkatkan kadar litium dalam plasma dan berpotensi menimbulkan toksisitas. Sebaliknya, obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang menyebabkan retensi natrium, juga dapat menghambat ekskresi litium, sehingga penggunaan bersamaan antara AINS dan litium juga meningkatkan risiko toksisitas litium.

3. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi Farmakodinamik adalah jenis interaksi antar obat yang terjadi ketika dua atau lebih obat mempengaruhi sistem reseptor, tempat aksi, atau mekanisme fisiologis yang sama yang menyebabkan terjadinya hal-hal berikut:

- a. Efek Aditif
- b. Efek Sinergisme
- c. Efek Antagonisme,

Tidak dalam interaksi farmakodinamik, tidak terjadi perubahan kadar obat dalam plasma, karena interaksi terjadi pada tingkat efek farmakologis. Interaksi ini sangat

bermanfaat dalam praktik klinis karena efeknya dapat diprediksi, terutama jika mekanisme kerja obat telah diketahui dengan baik. Selain itu karena penggolongan obat didasarkan pada kesamaan efek farmakodinamiknya, interaksi yang terjadi pada suatu obat dapat diekstrapolasikan ke obat lain dalam golongan yang sama, sehingga membantu dalam merencanakan terapi kombinasi yang aman dan efektif.

a. Interaksi pada reseptor

Interaksi farmakodinamik yang terjadi pada reseptor yang sama, umumnya melibatkan mekanisme antagonisme antara agonis dan antagonis terhadap reseptor tersebut. Dalam hal ini, obat antagonis akan menghambat atau menurunkan efek dari agonis yang berkompetisi pada tempat pengikatan reseptor. Contohnya adalah interaksi Vitamin K, yang berperan sebagai agonis pada reseptor vitamin K di hati dan antikoagulan golongan kumarin (misalnya Warfarin) yang bertindak sebagai antagonis vitamin K dengan menghambat siklus regenerasinya, sehingga mengganggu proses pembekuan darah.

b. Interaksi Fisiologik

Interaksi obat yang terjadi pada sistem fisiologik yang sama dapat menghasilkan potensial (peningkatan efek) atau antaginisme (penurunan efek), tergantung pada mekanisme kerja masing-masing obat.

Interaksi ini tidak memerlukan keterlibatan reseptor yang sama, namun berpengaruh pada jalur fisiologis yang saling berhubungan, sehingga memodulasi respon farmakologis secara sinergis atau saling meniadakan

Tabel 7.2 Interaksi Fisiologik

Kombinasi obat antihipertensi dapat berupa aditif/sinergisme		
Antihipertensi	AINS (retensi air dan garam)	Menurunkan efek antihipertensi
Antidiabetik	Tiazid, kortikosteroid	Menurunkan efek antidiabetik
Aminoglikosida	Furosemid	Menaikkan risiko ototoksitas dan nefrotoksitas

c. Perubahan dalam kesetimbangan cairan dan elektrolit

Perubahan pada sistem fisiologi akibat interaksi obat dapat memodifikasi efek farmakologis, terutama pada obat-obatan yang bekerja di jantung, transmisi neuromuskular dan ginjal, karena organ-organ ini sangat sensitif terhadap perubahan lingkungan fisiologis seperti elektrolit, pH dan tekanan perfusi.

Tabel 7.3 Perubahan dalam kesetimbangan cairan dan elektrolit

Obat A	Obat B	Efek
Digitalis	Diuretik, Amfoterisin B	Hipokalemia oleh obat B sehingga meningkatkan toksitas obat A
Diuretik hemat K	Penghambat ACE	Hiperkalemia
Antihipertensi	AINS	Retensi air dan garam oleh obat B sehingga menurunkan efek obat A

d. Gangguan mekanisme ambilan Amin di ujung saraf adrenergic

Obat-obatan penghambat saraf adrenergik (guanetidin, debrisoquin, dan guanadrel) bekerja dengan cara diambil oleh ujung saraf adrenergik melalui mekanisme transport aktif yang sama dengan

norepinefrin. Proses pengambilan ini sangat penting untuk memungkinkan efek antihipertensi dari obat tersebut. Namun, mekanisme ini dapat dihambat secara kompetitif oleh senyawa simpatomimetik, seperti fenilefrin, fenilpropanolamin, efedrin, pseudoefedrin (yang sering ditemukan dalam obat flu) serta agen penekan nafsu makan misalnya amfetamin, mazindol), antidepresan trisiklik (seperti amitriptilin, imipramine, desipramine, maprotiline) kokain dan fenotiazin (klorpromazin). Akibatnya, obat-obat ini dapat menurunkan atau meniadakan efek hipotensi dari penghambat saraf adrenergik.

e. Interaksi dengan penghambat monoamine oksidase (penghambat MAO)

Obat yang digunakan saat ini adalah moklobemid yang bersifat reversible. Penghambat MAO yang irreversible sudah tidak digunakan lagi karena menimbulkan banyak masalah.

Tabel 7.4 Interaksi dengan penghambat monoamine oksidase

Obat	Efek
Petidin, dekstrometorfán	Sindrom serotonin (hindari)
Triptofán	Menurunkan dosis triptofán
Antidepresan trisiklik	Menurunkan dosis obat

Untuk mencegah atau mengurangi terjadinya interaksi obat yang tidak dikehendaki ada beberapa hal berikut ini yang dapat dipertimbangkan:

- Memberikan jenis/jumlah obat sesedikit mungkin pada pasien, termasuk pemberian obat-obat OTC, dan obat-obat herbal yang tidak diperlukan, guna meminimalkan potensi interaksi.
- Mewaspadai penggunaan obat pada kelompok berisiko tinggi seperti anak-anak, lansia, pasien dengan penyakit yang sangat berat, pasien dengan adanya gangguan

fungsi hati atau ginjal, karena mereka lebih rentan mengalami efek interaksi obat

- c. Perlu kehati-hatian dalam penggunaan obat-obat rentang terapeutik sempit seperti antikoagulan, digitalis, antidiabetik, antiaritmia, antikonvulsan antipsikotik antidepresan, imunosupresan dan sitostatika. Demikian pula, hindari penggunaan bersamaan dengan inhibitor kuat enzim CYP seperti ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin) tanpa pemantauan yang ketat...
- d. Melakukan pemantauan terhadap tanda tanda klinis, gejala maupun parameter laboratorium secara berkala sangat penting untuk mendeteksi interaksi sedini mungkin. Jika interaksi terjadi, intervensi segera seperti penyesuaian dosis atau penghentian salah satu obat dapat dilakukan.
- e. Disarankan mengonsumsi obat menggunakan air putih, bukan dengan jus buah, teh atau susu, karena beberapa komponen dalam minuman tersebut dapat mempengaruhi penyerapan atau metabolisme obat.

DAFTAR PUSTAKA

- A. S. (2016). Interaksi Obat. In Farmakologi dan Terapi Ed. 6 (pp. 868-881).
- Badan POM RI. (2012). Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (Meso) Bagi Tenaga Kesehatan. Jakarta: Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapetik dan PKRT.
- Badan POM RI. (2013). Drug for Patient Safety. Buletin MESO, No. ISSN: 0852-6184, Volume 31, N0. 1 Edisi Juni.
- Brunette, S. A. (2014). A Clinical and Forensic Guide. In Handbook of Drug Interaction.
- Cipolle, R. J., Strand, L. M., & Morley, P. C. (2007). Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide, 2nd Edition. The McGraw-Hill Companies.
- Hoan, T. T., & Kirana, R. (2013). In Obat-Obat Penting (pp. 50-54).
- Palleria, C., Paolo, A. D., Giofre, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A.,..., Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction and Their Implication in Clinical Management. In J Res Med Sci. (pp. 601-610).
- Rusli, & Chaliks, R. (2013). In Buku Ajar Farmasi Klinik. Poltekkes Makassar.
- Siregar, C., J.P., & Kumolosari, E. (2006). In Farmasi Klinik: Teori dan Penerapan. Jakarta: Buku Kedokteran, EGC.
- Siregar, C., J.P., & Lia, A. (2003). In Teori dan Penerapan Farmasi Rumah Sakit. Jakarta: BUKU Kedokteran EGC.
- Syamsudin. (2011). In Buku Ajar Farmakologi Efek Samping Obat. Salemba Medika.
- Syamsudin. (2011). In Buku Ajar Farmakologi Efek Samping Obat. Salemba Medika\.
- Tan Hoan Tjai, & Kirana Rahardja. (2007). In Obat-Obat PEnting (pp. 39-42). Gramedia Jakarta ED-6.

BAB

8

ANALGESIK DAN ANTIPIRETIK

apt. Yani Pratiwi, S.Farm., M.Si.

A. Sejarah Perkembangan Analgesik dan Antipiretik

Pada akhir abad ke-19, dalam menurunkan demam pada pasien, dokter menggunakan beberapa metode yakni pendarahan dan bekam. Asetanilida merupakan senyawa yang pertama disintesis sebagai senyawa induk antipiretik dan analgetik, yang dibuat oleh Gerhardt pada tahun 1853 dengan mereaksikan anilin dan asetil klorida dan anhidrida asetat. Efek terapeutik ditemukan secara tidak sengaja pada tahun 1886 oleh Cann dan Hepp merupakan dua dokter yang bekerja di Strasburg, yang secara tidak sengaja diberi asetanilida oleh apoteker. Mereka membeli naftalena untuk mengobati cacingan tetapi diberikan senyawa asetanilida yang tidak berpengaruh pada cacing tetapi sangat efektif menurunkan suhu pasien yang mengalami demam. Obat ini dikenal “Antifebrin” dan selanjutnya ditemukan sebagai analgesik dan antipiretik (Botting, 2004).

Asetanilida memiliki efek toksik. Oleh karena itu para ilmuwan menguji turunan dari “para-nitrofenol” yakni “phenacetin” atau kenal “acetophenetidin”. Hinsberg dan Kast memperkenalkan phenacetin ke dalam terapi pada tahun 1887. Morse mensintesis “asetaminofen” pada tahun 1878 melalui reduksi “para-nitrofenol” yang diikuti asetilasi produk. Uji klinis pertama asetaminofen dilakukan oleh Von Mehring pada tahun 1893, yang menyatakan bahwa meskipun memiliki efek

antipiretik dan analgesik asetaminofen memiliki efek samping. Pada tahun 1894, Hinsberg dan Treupel menyatakan asetaminofen aman dan efektif pada dosis 500 mg yang setara dengan 700 mg phenacetin atau 1 g antipirin dalam menurunkan demam. Phenacetin, asetanilida dan antipirin ditetapkan sebagai antipiretik dan analgetik (Botting, 2004).

Asetaminofen terkenal pada tahun 1940, menjadi metabolit penting dari asetanilida dan phenacetin pada manusia. Obat ini pertama kali dipasarkan di Amerika Serikat tahun 1950 dan 1956 di Inggris. Beberapa penelitian pada tahun 1950 terbukti berkhasiat dalam menurunkan demam, meredakan nyeri yang disebabkan kanker, operasi gigi, dan radang sendi. Tahun 1957 sampai 2000, terdapat 100 penelitian klinis mengenai aksi antipiretik pada asetaminofen, sebagian besar publikasi mengenai infeksi pada saluran nafas pada anak-anak (Botting, 2004).

B. Analgesik

Penanganan terhadap nyeri dapat dilakukan menggunakan obat-obatan analgetika perifer, analgetika lokal, dan analgetika sentral. Analgesik adalah obat yang digunakan untuk mengurangi rasa nyeri akibat reaksi inflamasi yang ditimbulkan oleh rangsangan mekanis, kimia, dan fisis yang melampaui nilai ambang nyeri terjadi pada tubuh. Golongan obat analgesik dibagi menjadi dua yaitu analgesik opioid/narkotika dan analgesik non-narkotika. Analgesik opioid memiliki sifat seperti morfin atau opium, golongan ini digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri seperti fraktur dan kanker. Sedangkan analgesik non-narkotika atau analgetik/ analgetik perifer yakni obat yang tidak bekerja secara sentral. Penggunaan obat analgesik non-narkotika mengurangi nyeri tanpa berpengaruh pada sistem susunan saraf pusat dan tidak mengakibatkan efek adiksi (Ratnawulan *et al.*, 2017).

Paracetamol atau acetaminophen merupakan analgetik antipiretik yang sangat populer yang digunakan menghilangkan nyeri dari ringan ke sedang. Paracetamol bekerja dengan menghambat prostaglandin di jaringan. Paracetamol terbukti memiliki efek analgesik dan antipiretik, tetapi memiliki efek antiinflamasi yang lemah. Kodein merupakan analgesik opioid yang diindikasikan untuk meredakan nyeri ringan ke sedang, kerjanya secara dominan melalui metabolisme terhadap morfin oleh enzim CYP2D6. Kombinasi paracetamol dan opioid merupakan pilihan yang baik, terutama pada individu yang memiliki kontraindikasi terhadap OAINS. Kombinasi paracetamol dan codein memiliki efek analgetik yang lebih baik dibandingkan penggunaan paracetamol *single dose* dan tidak memiliki efek samping yang serius (Ayu Hanifah *et al.*, 2020).

1. Analgesik Narkotika

Analgetik narkotik atau analgetik opioid yakni obat yang mengobati nyeri sedang dan nyeri berat, dapat diberikan melalui beberapa rute pemberian dan efektif pada gejala nyeri nociceptive dan neuropatik. Analgetik opioid memiliki mekanisme kerja seperti opioid endogen yaitu endorfin. Endorfin adalah sistem penghambat nyeri pada tubuh yang bekerja pada sistem saraf pusat (SSP), opioid berinteraksi dengan reseptor opioid di sel otak yang akan menstimulasi pembentukan reseptor baru yang mengakibatkan sifat ketergantungan (Mancano and Gallagher, 2019).

Opioid memiliki daya penghambat nyeri kuat yang bekerja pada sistem saraf sentral, yang mampu menurunkan kesadaran, menimbulkan euphoria, dan menyebabkan ketergantungan fisik dan psikis (adiksi) dengan gejala *abstinensi* bila pengobatan dihentikan. Contoh obat analgetik narkotik yakni Metadon, Fentanil, Kodein, tebain dan pepain (Ayu Hanifah *et al.*, 2020).

2. Analgesik Non-Narkotik

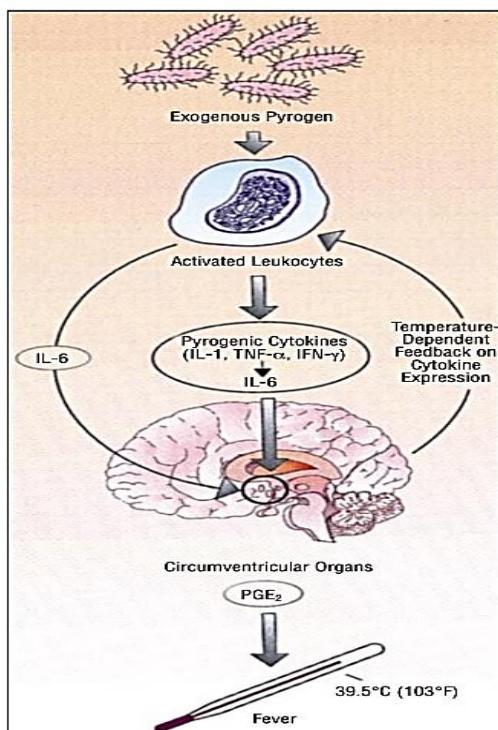
Analgesik golongan non-narkotik adalah obat yang digunakan untuk mengurangi nyeri ringan sampai nyeri sedang. Obat golongan ini bekerja pada sistem saraf tepi yang tidak mempengaruhi kesadaran serta tidak menimbulkan ketergantungan. Mekanisme kerja obat non-narkotika yakni menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) disintesis oleh asam arakidonat dari membran sel oleh phospholipase, yang merupakan biosintesis prostaglandin dan bioaktif lemak yang dapat menginduksi nyeri inflamasi dan peningkatan suhu pada tubuh. Obat ini bekerja secara *triple action* yakni bekerja sebagai analgetik, anti inflamasi, antipiretik digolongkan sebagai obat anti inflamasi non steroid (OAINS), yang terdiri dari AINS non-selektif dan selektif menghambat COX-2 (Hijma and Groeneveld, 2021).

Pemberian dalam jangka waktu panjang pada golongan obat AINS non-selektif dapat menyebabkan beberapa efek samping yakni efek merugikan pada saluran pencernaan seperti lesi pada mukosa lambung, pendarahan, peptic ulcer, inflamasi pada usus menyebabkan perforasi, dan penyempitan pada usus besar dan kecil menyebabkan masalah kronik, kerusakan hati, ginjal, retensi air dan retensi natrium. Sedangkan OAINS selektif menghambat COX-2 menyebabkan efek samping kardiovaskular (Hijma and Groeneveld, 2021).

C. Antipiretik

Demam adalah respon fisiologi yang kompleks disebabkan oleh stimulasi infeksi. Peningkatan suhu tubuh terjadi karena peningkatan proinflamasi pada daerah otak. Sistem termoregulator tubuh menjaga suhu tubuh dalam range 36,2-37,5°C. Peningkatan ini mengubah laju aktivasi neuron yang mengendalikan termoregulasi di hipotalamus. Pirogen endogen yang dihasilkan respon peradangan pada cedera jaringan dan infeksi adalah sitokin polipeptida yakni IL-1, IL-6, *tumor necrosis factor* (TNF) yang bekerja pada hipotalamus yang

menimbulkan respon demam. Pirogen eksogen berupa mikroorganisme yang paling sering menimbulkan demam melalui stimulasi sitokin pirogenik. Hal ini, dapat memicu pelepasan mediator inflamasi yakni prostaglandin yang menyebabkan respon demam. Demam diatur oleh respon imun, inflamasi dapat menstimulasi pembentukan propiretik yang memicu pelepasan zat antipiretik endogen yakni arginine vasopressin (AVP), hormon yang menstimulasi melanosit, glukokortikoid yang bekerja secara sentral dan perifer, dan sitokin IL-10 sebagai antiinflamasi yang menekan demam. Meskipun demam merupakan respon imun tubuh nonspesifik terhadap mikroorganisme yang menyerang, demam menyebabkan ketidaknyamanan yang dapat diatasi dengan pemberian obat antipiretik (Aronoff and Neilson, 2001; Savva, 2023).



Gambar 8.1 Patofisiologi Demam
(Plaisance and Mackowiak, 2000)

Komponen peningkatan demam secara fisiologis disebabkan karena pelepasan sitokin pirogen yang disebabkan beberapa pirogen eksogen akibat infeksi yang direspon oleh sel inflamasi, induksi siklooksigenase (COX) yang diaktivasi oleh asam arakidonat menyebabkan peningkatan sintesis prostaglandin di sel endotelium pembuluh darah hipotalamus. Melalui efek dalam saraf termoregulator pada preoptik anterior hipotalamus, prostaglandin meningkatkan panas pada hipotalamus yang menginduksi jaringan perifer dan mekanisme thermogenic meningkatkan suhu. Prostaglandin salah satu mediator inflamasi, nyeri, dan panas. Secara teori agen antipiretik dapat mengganggu respon panas pada setiap tahapan (Plaisance and Mackowiak, 2000; Sinha *et al.*, 2013).

Obat antipiretik adalah golongan obat yang sering digunakan untuk menurunkan suhu tubuh yang disebabkan oleh demam. Obat antipiretik bekerja dengan mempengaruhi hipotalamus tubuh, pada bagian yang mengatur regulasi suhu. Selama infeksi tubuh mengeluarkan zat kimia yang disebut pirogen yang menyebabkan peningkatan suhu tubuh. Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS), seperti ibuprofen dan acetaminophen bekerja dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX), sehingga menghambat biosintesis prostaglandin yang menyebabkan peningkatan suhu (demam) dan peradangan pada tubuh (Vidya Niwas *et al.*, 2024).

Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (OAINS) efektif meredakan nyeri karena memiliki kemampuan menghambat prostaglandin, mengakibatkan vasodilatasi pembuluh darah otak yang dimediasi oleh prostaglandin sedangkan efek antipiretik pada OAINS melalui penghambatan sintesis prostaglandin E2 di dalam organ preoptik hipotalamus di sirkumventrikular (Sinha *et al.*, 2013).

Obat yang umum digunakan untuk menekan panas adalah salisilat (natrium salisilat dan asam salisilat), ibuprofen, beberapa golongan OAINS, serta para-aminophenol turunan acetaminophen. Acetaminophen, aspirin dan beberapa golongan OAINS memblokir konversi asam arakidonat menjadi

prostaglandin dengan menghambat siklooksigenase (COX). Acetaminophen dan OAINS berbeda dalam potensi penghambatan COX sistem saraf pusat dan perifer. Asetaminofen memiliki efektifitas sama dengan aspirin dan 10 % sama efektif dengan indometasin dalam menghambat COX sentral. Tetapi hanya 5% sama efektif dengan aspirin dan 0,02% sama efektif dengan indometasin dalam menghambat COX perifer. Acetaminophen relatif kurang dalam menghambat COX perifer yang menyebabkan kurang aktivitas antiinflamasi (Plaisance and Mackowiak, 2000).

D. Mekanisme Kerja Analgesik dan Antipiretik

Analgetik dan antipiretik pada dosis terapeutik tidak menyebabkan iritasi lambung, perdarahan atau perforasi, serta tidak memiliki efek agregasi trombosit pada pasien yang ditimbulkan oleh obat antiinflamasi non steroid (OAINS). Asetaminofen yang memiliki efek anti inflamasi lemah merupakan penghambat lemah terhadap COX-1 dan COX-2 di jaringan perifer dan sebagian besar aksi kerjanya langsung mempengaruhi sistem saraf pusat. Hal ini dibuktikan asetaminofen dapat melewati sawar darah otak dan terdistribusi secara homogen ke seluruh jaringan, berbeda dengan asam dari AINS yang terakumulasi secara lokal di tempat inflamasi (Botting, 2004).

Siklooksigenase (COX) dan endoperokida synthesis (PGHS) yang homogen dan aktif secara enzimatik diisolasi pada tahun 1976. Aktivitas COX dapat mengatalisis asam arakidonat dan 15-hydroperoxy menjadi prostaglandin G2. Aspirin dan beberapa OAINS merupakan penghambat non selective COX-1, dan COX-2. COX-1 disebut “*Housekeeping enzyme*”. Sintesis prostaglandin dapat melindungi mukosa lambung dari kerusakan dan agregasi platelet yang diperlukan dalam menjaga fungsi ginjal. COX-2 dapat diinduksi oleh inflamasi yang diakibatkan oleh bakteri *lipopolysaccharide* dan induksi dapat dicegah dengan glukokortikoid. COX-2 banyak terdapat pada otak, rahim, ginjal dan prostat. Kerja AINS dapat menghambat

COX-2 berefek antiinflamasi dan penghambatan COX-1 menyebabkan efek samping pada mukosa saluran pencernaan atas. Tingkat penghambatan masing-masing isoenzim menentukan profil efek samping (Botting, 2004; Sylvester and Mrkp, 2019).

Penelitian oleh Chandrasekharan, telah mengelompokkan varian baru COX-1 yang terdapat sebagian besar pada otak, menetapkan enzim tersebut sebagai COX-3, tetapi beberapa penelitian menyatakan bahwa COX-1b menjadi klasifikasi yang tepat. Varian baru ini, yang terlokalisasi pada sistem saraf pusat hewan coba yakni anjing memiliki kepekaan terhadap penghambatan terhadap obat analgesik dan antipiretik yakni asetaminofen, antipirin, aminopirin, dipiron dan fenasetin. Pada manusia RNA COX-3 yang terlibat dalam sintesis prostaglandin yang meningkatkan nyeri dan demam dapat dihambat secara selektif oleh asetaminofen dan beberapa obat tertentu (Botting, 2004).

Tabel 8.1 Klasifikasi OAINS

Tipe	Komposisi senyawa kimia	Nama Obat
<i>Salicylates</i>	<i>Derivatives of 2-Hydroxybenzoic Acid (Salicylic Acid)</i>	Aspirin, diflunisal, dan salsalate
<i>Propionic Acid derivatives or "Profen"</i>	<i>Derivatives of Arylacetic Acids</i>	Ibuprofen, dexibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen, fenoprofen, flurbiprofen, oxaprozin, dan loxoprofen
<i>Acetic Acid Derivatives</i>	<i>Derivatives of Acetic Acids</i>	Indomethacin, diclofenac, nabumetone,

Tipe	Komposisi senyawa kimia	Nama Obat
		tolmetin sulindac, etodolac, dan ketorolac
<i>Enolic Acid derivatives of Oxicams</i>	<i>Derivatives of 4-Hydroxy Benzothiazine Heterocycle</i>	Piroxicam, isoxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam
<i>Fenamic Acid Derivatives or Fenamates</i>	<i>Derivatives of Anthranilic Acid</i>	Mefenamic acid, flufenamic acid, tolfenamic acid, dan meclofenamic acid
<i>Phenylpyrazolones</i>	<i>Derivatives of 1-aryl-3,5- Pyrazolidinedione</i>	Phenylbutazone, oxyphenbutazone
<i>COX-2 Selective Inhibitors</i>	<i>Diaryl-5- Membered Heterocycles</i>	Celecoxib, rofecoxib, dan valdecoxib
<i>Anilides and Sulphoanilides</i>	<i>Acetamides of Aniline with or without a 4-Hydroxy or 4-Alkoxy Group</i>	Acetaminophen, phenacetin, dan nimesulide

(Sinha *et al.*, 2013)

Golongan OAINS merupakan basa lemah yang mudah diserap oleh lambung dan usus halus, lambung memiliki pH yang lebih rendah dari pada usus halus. OAINS memiliki bioavailabilitas tinggi karena metabolisme hepatic lintas pertama yang terbatas. Obat tersebut memiliki ikatan protein yang tinggi menyebabkan peningkatan konsentrasi obat bebas sehingga meningkatkan risiko efek samping obat (Sylvester and Mrcp, 2019).

Tabel 8.2 Obat analgetik dan antipiretik

OAINS Non-Selective	Antipiretik and Analgetik	Penghambat Selective-COX2
Aspirin	Paracetamol	Nimeselide
Indometasin	Acetanilide	Meloxicam
Ibuprofen	Phenacetin	Etodolac
Piroxicam	Antipyrine	Celecoxib
Naproxen	Amidopyrine	Rofecoxib
Flurbiprofen	Dipyrone	Etoricoxib
Ketoprofen		Valdecoxib
Fenbufen		Lumiracoxib
Tenoxicam		
Asam Mefenamat		
Aceclofenac		
Sulindac		
Nabumetone		

(Botting, 2004)

E. Mekanisme Efek Samping OAINS

Ada beberapa mekanisme OAINS menyebabkan komplikasi pada saluran pencernaan, yakni menghambat enzim COX-1 dan prostaglandin sebagai gastroprotektif, permeabilitas membrane, dan menstimulasi mediator proinflamasi yakni: (Sinha *et al.*, 2013)

1. Menghambat COX-1 dan Prostaglandin sebagai gastroprotektif

Terdapat dua isoform dari COX yakni COX-1 dan COX-2 yang memiliki fungsi yang berbeda, COX-1 berfungsi mensintesis prostaglandin yang melindungi mukosa lambung terhadap gastrin, menjaga aliran darah ke mukosa lambung dan memproduksi bikarbonat. Sedangkan COX-2 di stimulasi oleh kerusakan sel, beberapa sitokin proinflamasi, faktor tumor-derived factors. OAINS dapat menyebabkan gastropati karena menghambat COX-1.

2. Permeabilitas Membran

OAINS secara langsung memiliki efek sitotoksik yang menyebabkan lesi dan luka sel mukosa lambung, permeabilisasi membran sehingga mengganggu barier epitel serta menyebabkan nekrosis dan apoptosis pada sel mukosa lambung.

3. Menstimulasi Mediator Proinflamasi

OAINS menghambat sintesis prostaglandin yang menyebabkan aktivasi lipoxigenase dan sintesis leukotrien. Leukotrien menyebabkan inflamasi dan iskemia jaringan menyebabkan luka pada mukosa lambung. Selain itu, meningkatkan produksi TNF alfa menyebabkan penyumbatan pembuluh darah mikro lambung sehingga berkurangnya aliran darah ke lambung dan pelepasan radikal bebas oleh oksigen. Radikal bebas yang bereaksi dengan asam lemak tak jenuh ganda dari mukosa menyebabkan peroksida lipid dan kerusakan jaringan.

Tabel 8.3 Efek samping pada terapi obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS)

Sistem	Efek Samping
Gastrointestinal	Peptic ulcer
	Esofagitis
	Erosi usus halus dan besar
	Gagal ginjal akut reversible
	Gangguan cairan dan elektrolit
	Gagal ginjal kronik
ginjal	Nefritis interstisial
	Sindrom nefrotik
	Eksaserbasi hipertensi
	Eksaserbasi gagal jantung kongestif
kardiovaskuler	Eksaserbasi angina
	Peningkatan transaminase
	Gagal hati fulminan (jarang)
hepatik	Sakit kepala
	Mengantuk
Sistem saraf pusat	

Sistem	Efek Samping
	Kebingungan dan gangguan perilaku
	Meningitis aseptik
Hematologi	Trombositopenia
	Anemia hemolitik
	Agranulositosis dan anemia aplastik
Lain-lain	Eksaserbasi asma dan polip hidup ruam

(Plaisance and Mackowiak, 2000).

Golongan OAINS menghambat prostaglandin dan prostasiklin yang merupakan agen vasodilatasi ginjal. Berkurangnya proinflamasi tersebut menyebabkan peningkatan kadar tromboksan yang bersifat vasokonstriktor, serta penghambatan reabsorpsi natrium dan air pada ginjal. Penurunan ekskresi natrium dan vasokonstriksi di afferent ginjal mengakibatkan penurunan aliran darah menuju ginjal menyebabkan teraktivitasnya sistem renin angiotensin sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. Selain itu, penghambatan sintesis prostaglandin dapat mengganggu homeostasis sistem kardiovaskuler. Hal ini, disebabkan inhibisi COX-2 menyebabkan eksaserbasi gagal jantung, hipertensi, remodelling ventrikel jantung dan kerusakan pada usus disebut enteropati. OAINS golongan semiselektif (diklofenak dan meloxicam) dan non-selektif (ibuprofen dan naproxen) meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Harahap *et al.*, 2024; Imananta, 2018; Zahra and Carolina, 2017).

F. Terapi dalam Mencegah Luka pada Gastrointestinal akibat OAINS

Dalam mengatasi pencegahan dan penyembuhan nyeri dan demam terhadap dampak efek samping OAINS yang ditimbulkan, terdapat beberapa cara yakni terapi obat kombinasi OAINS dan obat yang bersifat gastroprotektif dan penggunaan obat golongan inhibitor selektif COX-2. Terapi kombinasi OAINS dan obat yang bersifat gastroprotektif yakni analog prostaglandin dan *acid suppressants*. Pada analog prostaglandin bersifat mengantikan prostaglandin yang dihambat oleh

OAINS. Misoprostol merupakan salah satu analog prostaglandin yang mengurangi ulserasi gastroduodenal yang disebabkan OAINS, namun tidak mampu mengurangi dispepsia. *acid suppressants*, golongan antagonis H₂-receptor dan pompa proton inhibitor (PPI) yang biasa digunakan untuk mengurangi sekresi asam yang meningkatkan pH lambung dan menghambat pembentukan radikal bebas. Pada golongan inhibitor selektif COX-2, tetapi mempertahankan sifat antiinflamasi pada OAINS, namun bersifat gastroprotektif yang disebabkan oleh COX-1. Celecoxib dan rofecoxib yang bersifat inhibitor selektif COX-2 memiliki efikasi yang lebih baik dibandingkan golongan AINS non-selektif dalam hal komplikasi gastrointestinal. Celecoxib diidentifikasi pada tahun 1997 dan disetujui tahun 1998 yang memiliki efek antiinflamasi, antipiretik, dan analgetik sedangkan rofecoxib ditemukan pada tahun 1999 yang efektif untuk pengobatan osteoarthritis dan nyeri (Sinha *et al.*, 2013)

Tabel 8.4 Strategi mencegah OAINS menyebabkan luka pada gastrointestinal

Pengobatan	Mekanisme	Aksi
Obat Gastroprotektif 1. Analog Prostaglandin 2. Menghambat Asam seperti Pompa Proton Inhibitor (PPI)	Pengganti prostaglandin Meningkatkan pH intragastrik	Mengurangi ulserasi dan beberapa kerusakan gastrointestinal (GI), tidak dapat mencegah dispepsia. Menurunkan dispepsia, ulserasi, dan kerusakan pada pasien dengan infeksi <i>H pylori</i> .
Inhibitor Selektive COX-2	Tidak menghambat COX-1 Sehingga prostaglandin	Mengurangi dispepsia, gastroduodenal dan mencegah kerusakan

Pengobatan	Mekanisme	Aksi
	sebagai gastroprotektif dapat terjaga	GI yang terkait dengan protrombotik dan meningkatkan risiko kardiovaskular
Prodrugs OAINS seperti Non-OAINS	Pelepasan yang tidak mempertahankan integritas mikrovaskular	Menurunkan kerusakan GI, berefek trombolitik,
Inhibitor COX dan 5-LOX	Menghambat pembentukan leukotrien dan beberapa mediator proinflamasi	Gastroprotektif dan mengurangi kerusakan GI
Peran Laktoferin	Adanya peningkatan lobus c-terminal lakoferin dengan nyeri menyebabkan penghambatan nyeri.	Pada penelitian hewan coba, adanya perbaikan pendarahan lambung dan penghambatan pembentukan myeloperoxidase.

(Sinha *et al.*, 2013).

DAFTAR PUSTAKA

- Aronoff, D.M. and Neilson, E.G. (2001), "Antipyretics: Mechanisms of Action and Clinical Use in Fever Suppression", *The American Journal Of Medicine*, Vol. 111, pp. 305–315.
- Ayu Hanifah, R., Hendara Ningrum, F., Kresnoadi, E. and Adi Wicaksono, S. (2020), "The Effect of Paracetamol and Codeine Analgesic Combination on Serum Glutamic Oxaloacetate Transaminase Level in Male Wistar Rats", *Diponegoro Medical Journal*, pp. 148–153.
- Botting, R. (2004), "Antipyretic therapy", *Frontiers in Bioscience, Bioscience Research Institute*, Vol. 9, pp. 956–966, doi: 10.2741/1303.
- Harahap, H., Imam Taufiq Siregar, M. and Estela Karolina, M. (2024), "Rasionalitas Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) pada Pasien Rawat Jalan di Puskesmas Putri Ayu Kota Jambi Tahun 2023", *JOMS*, Vol. 4, pp. 69–76.
- Hijma, H.J. and Groeneveld, G.J. (2021), "Analgesic drug development: proof-of-mechanism and proof-of-concept in early phase clinical studies", *Medicine in Drug Discovery*, Elsevier B.V., Vol. 10, pp. 1–40, doi: 10.1016/j.medidd.2021.100083.
- Imananta, F.P. (2018), "penggunaan NSAIDS (Non Steroidal Anti Inflammation Drugs) menginduksi tekanan darah pada pasien arthritis", *Farmaka*, Vol. 16, pp. 72–79.
- Mancano, M.A.. and Gallagher, J.C.. (2019), *Frequently Prescribed Medications : Drugs You Need to Know*, 3rd ed., Jones & Bartlett Learning.
- Plaisance, K.I. and Mackowiak, P.A. (2000), "Antipyretic Therapy Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences", *American Medical Association*, Vol. 160.

- Ratnawulan, S., Dan, M. and Husni, P. (2017), "Pemberian Pemahaman Mengenai Penggunaan Obat Analgesik Secara Rasional Pada Masyarakat di Arjasari Kabupaten Bandung", Dharmakarya: Jurnal Aplikasi Ipteks Untuk Masyarakat, Vol. 6 No. 3, pp. 193–195.
- Savva, B. (2023), "The Mechanism of Antipyretic Drugs Regulation and its Importance", Journal of Applied Pharmacy, Vol. 15, doi: 10.35248/1920-4159.23.15.394.
- Sinha, M., Gautam, L., Shukla, P.K., Kaur, P., Sharma, S. and Singh, T.P. (2013), "Current perspectives in NSAID-induced gastropathy", Mediators of Inflammation, Vol. 2013, p. 1, doi: 10.1155/2013/258209.
- Sylvester, J. and Mrcp, M. (2019), "Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs", Anaesthesia Tutorial of The Week, pp. 1–5.
- Vidya Niwas, Sanjita Das and Umar Ashfaque. (2024), "Comprehensive review on advanced antipyretic and antinociceptive agents: Efficacy; safety and emerging therapies", World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences, Vol. 20 No. 2, pp. 258–269, doi: 10.30574/wjbphs.2024.20.2.0816.
- Zahra, A.P. and Carolia, N. (2017), "Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS): Gastroprotektif vs Kardiotoksik", Majority, Vol. 6, pp. 153–158.

BAB |

9 |

OBAT-OBATAN

KARDIOVASKULAR

Prof. apt. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Si., MBM.Sc., Ph.D.

A. Pendahuluan

Sistem kardiovaskular adalah salah satu sistem vital dalam tubuh manusia yang berfungsi untuk mendistribusikan darah yang membawa oksigen, nutrisi, hormon, dan zat penting lain ke seluruh jaringan, sekaligus membantu membuang hasil metabolisme seperti karbon dioksida dan limbah metabolismik. Agar dapat menjalankan tugasnya dengan efisien, sistem kardiovaskular bergantung pada keseimbangan antara sistem sirkulasi dan sistem regulasi (Klabunde, 2021).

1. Sistem Sirkulasi

Sistem sirkulasi dapat diibaratkan sebagai komponen fisik dari sistem kardiovaskular yang memiliki peran mendasar dalam memastikan setiap jaringan dan sel di dalam tubuh menerima suplai darah yang cukup untuk menunjang fungsi metabolismenya. Tugas penting ini dijalankan melalui kerja sinergis dua struktur utama, yaitu jantung dan pembuluh darah.

Jantung berperan sebagai pompa utama yang bekerja secara ritmis, memompa darah ke paru-paru untuk mendapatkan oksigen (sirkulasi pulmonal) dan ke seluruh tubuh untuk mendistribusikan oksigen dan nutrisi (sirkulasi sistemik). Jantung menyesuaikan kecepatan dan kekuatan kontraksi berdasarkan kebutuhan tubuh. Misalnya kecepatan dan kekuatan kontraksi jantung akan melambat ketika

seseorang sedang tertidur, namun akan meningkat pesat saat berolahraga, atau mengalami stres.

Pembuluh darah berfungsi seperti pipa dinamis yang mengalirkan darah ke seluruh tubuh. Sistem vaskuler tidak hanya pasif membawa darah, tetapi juga aktif berkonstriksi atau berdilatasi untuk mengontrol tekanan dan volume aliran darah. Secara umum, pembuluh darah dapat dibedakan menjadi: arteri (umumnya membawa darah dari jantung), vena (membawa darah kembali ke jantung), dan kapiler (tempat pertukaran nutrisi dan gas antara darah dan jaringan).

2. Sistem Regulasi

Untuk memastikan aliran darah tetap stabil dan mampu mencukupi kebutuhan metabolismik jaringan, sistem kardiovaskular tidak hanya bergantung pada fungsi pompa jantung dan jalur pembuluh darah semata, tetapi juga pada sistem regulasi yang bekerja secara otomatis dan adaptif. Sistem regulasi ini berperan dalam mengendalikan denyut jantung, kekuatan kontraksi, serta tonus pembuluh darah, agar sirkulasi darah dapat menyesuaikan diri dengan perubahan kebutuhan tubuh yang selalu berubah, misalnya pada saat beristirahat, beraktivitas fisik, atau kondisi stres. Tanpa regulasi yang efisien, sistem sirkulasi tidak akan mampu menjaga keseimbangan hemodinamik yang vital untuk kelangsungan hidup. Mekanisme pengaturan ini terdiri dari dua komponen utama, yaitu sistem saraf otonom dan sistem hormon.

a. Sistem saraf otonom

Sistem saraf otonom bekerja sebagai pengatur kecepatan dan kekuatan respons jantung serta tonus pembuluh darah dalam hitungan detik. Sistem ini memiliki dua jalur utama yang saling berlawanan namun saling melengkapi: sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Jalur simpatis berfungsi untuk mempersiapkan tubuh dalam menghadapi situasi stres atau aktivitas fisik, dengan mempercepat denyut jantung,

meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung, dan menyebabkan penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi). Sebaliknya, jalur parasimpatis berperan menurunkan denyut jantung dan mendorong pelebaran pembuluh darah (vasodilatasi) agar tubuh dapat beristirahat, memulihkan energi, dan menjaga kestabilan fungsi organ dalam keadaan tenang. Interaksi dinamis antara kedua jalur ini bekerja layaknya pedal gas dan rem pada mobil, menjaga ritme kerja jantung dan pembuluh darah tetap seimbang dan adaptif terhadap kebutuhan metabolismik.

b. Sistem hormon

Selain regulasi saraf yang bersifat cepat, sistem kardiovaskular juga mengandalkan pengaturan hormon untuk respons yang lebih bertahap namun berdampak signifikan dalam menjaga tekanan darah dan volume cairan tubuh. Beberapa hormon memiliki peran penting dalam mekanisme ini. Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) misalnya, bertugas mempertahankan tekanan darah dan volume cairan dengan cara memicu vasokonstriksi dan meningkatkan retensi natrium dan cairan di ginjal. Selain itu, adrenalin dan noradrenalin yang dilepaskan dari medula adrenal berfungsi sebagai respon hormon cepat dalam situasi darurat, dengan cara mempercepat denyut jantung dan meningkatkan kekuatan kontraksi. Sebaliknya, jantung sendiri juga memproduksi hormon, seperti *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP) dan *B-type Natriuretic Peptide* (BNP), yang berperan menurunkan tekanan darah dengan cara mendorong ekskresi natrium dan air melalui ginjal, sehingga mengurangi beban sirkulasi. Seluruh sistem ini saling berinteraksi untuk menciptakan kestabilan hemodinamik yang optimal dalam kondisi fisiologis.

B. Konsep Dasar Pengobatan Kardiovaskular

Walaupun kelainan kardiovaskular bisa bermacam-macam, mulai dari tekanan darah tinggi, gagal jantung, penyakit jantung koroner, hingga gangguan irama jantung, pendekatan farmakologis yang digunakan pada dasarnya memiliki tujuan sederhana yaitu membantu sistem sirkulasi dan regulasi agar dapat kembali menjaga aliran darah yang optimal.

Secara umum, obat-obatan kardiovaskular bekerja dengan dua mekanisme utama: menurunkan resistensi vaskular sistemik dan mengatur irama serta kontraktilitas jantung. Penurunan resistensi vaskular bertujuan untuk mengurangi beban kerja jantung dan menurunkan tekanan darah, sementara pengaturan irama dan kontraktilitas membantu menjaga efisiensi pompa jantung (Katzung & Trevor, 2020).

1. Penurunan resistensi vaskular sistemik

Untuk menurunkan resistensi vaskular, berbagai golongan obat bekerja dengan cara memperlebar pembuluh darah (vasodilatasi). Contohnya, penghambat enzim konversi angiotensin atau lebih dikenal dengan *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor* (ACE inhibitor), serta *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), keduanya mampu menurunkan efek vasokonstriktor dari sistem renin-angiotensin-aldosteron. *Calcium channel blocker* (CCB) menghambat kontraksi otot polos vaskular dengan memblokir ion kalsium, sementara alpha-1 blocker bekerja dengan memblokir reseptor adrenergik perifer. Obat simpatolitik sentral, seperti metildopa, menekan sinyal vasokonstriksi dari sistem saraf pusat, dan nitrat digunakan secara selektif untuk melebarkan vena dan arteri koroner pada kondisi angina.

Meskipun tujuan akhir semua golongan ini adalah memperlancar aliran darah dan menurunkan tekanan, masing-masing memiliki perbedaan dalam target aksi, indikasi klinis, serta efek samping. Oleh karena itu, pemilihan terapi harus mempertimbangkan kondisi pasien secara individual.

2. Mengontrol Irama dan Kontraktilitas Jantung

Selain menurunkan resistensi vaskular, banyak obat kardiovaskular juga bekerja dengan mengatur kerja jantung secara langsung, terutama terkait frekuensi (irama) dan kekuatan kontraksi (kontraktilitas). Kedua aspek ini mempengaruhi seberapa efisien jantung memompa darah ke seluruh tubuh.

Pada kondisi seperti hipertensi, gagal jantung, dan aritmia, jantung sering kali dipaksa bekerja lebih keras. Bila tidak dikendalikan, kerja jantung yang berlebihan dapat mempercepat kerusakan otot jantung. Oleh karena itu, sebagian besar terapi kardiovaskular juga menargetkan penurunan denyut jantung, peningkatan efisiensi kontraksi, atau stabilisasi irama jantung.

Golongan obat seperti *beta blocker* membantu menurunkan frekuensi dan kontraktilitas jantung, sehingga mengurangi konsumsi oksigen dan memperpanjang fungsi jantung. Di sisi lain, obat-obatan yang meningkatkan kontraktilitas seperti glikosida jantung (digoxin), membantu jantung memompa darah lebih efektif, terutama pada gagal jantung dengan denyut lambat.

Ketika masalah utama terletak pada ketidakteraturan irama jantung (fibrilasi atrium, takikardi ventrikel, atau bradiaritmia), pengobatan difokuskan untuk menstabilkan aktivitas listrik jantung agar denyut jantung menjadi lebih teratur dan efisien. Untuk tujuan ini, digunakan obat antiaritmia yang mencakup beberapa kelas obat dengan mekanisme kerja berbeda.

Karena setiap gangguan kardiovaskular memiliki patofisiologi yang berbeda maka pemilihan terapi farmakologis harus disesuaikan secara spesifik agar target terapeutik dapat dicapai secara optimal dan efektif.

C. Hipertensi

Secara klinis, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik (tekanan saat jantung berkontraksi) $\geq 140 \text{ mmHg}$ dan/atau tekanan darah diastolik (tekanan saat jantung relaksasi) $\geq 90 \text{ mmHg}$, berdasarkan pengukuran dalam kondisi istirahat pada setidaknya dua kali kunjungan terpisah.). Dalam jangka panjang, tekanan darah yang tinggi tanpa pengendalian akan meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular serius seperti gagal jantung, stroke, penyakit ginjal kronis, dan kerusakan organ lainnya.

Secara patofisiologi, hipertensi dapat terjadi akibat dua faktor utama, yaitu peningkatan resistensi vaskular dan/atau peningkatan curah jantung. Resistensi vaskular ditentukan oleh diameter pembuluh darah, viskositas darah, dan integritas dinding arteri, sedangkan curah jantung dipengaruhi oleh volume darah, kontraktilitas jantung, denyut jantung, dan tonus sistem saraf otonom.

Berbagai sistem dalam tubuh termasuk sistem saraf otonom, sistem hormonal renin-angiotensin-aldosteron dan ginjal, bekerja secara simultan untuk mempertahankan tekanan darah dalam batas normal. Jika salah satu atau lebih dari sistem ini mengalami gangguan regulasi, tekanan darah dapat meningkat secara kronis dan menetap, menciptakan kondisi hipertensi.

Prinsip Pengobatan Hipertensi

Terapi lini pertama untuk hipertensi dimulai dengan modifikasi gaya hidup, yang mencakup penurunan berat badan, pengurangan asupan natrium dan peningkatan asupan kalium, pola makan sehat, aktivitas fisik teratur, serta pembatasan konsumsi alkohol. Jika terapi farmakologis diperlukan, maka obat-obatan lini pertama yang direkomendasikan meliputi *diuretik tiazid, ACE inhibitor* atau *ARB*, serta *CCB* (lihat Tabel 9.1). Sedangkan, *beta blocker* tidak lagi direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada hipertensi tanpa komorbiditas kardiovaskular (Carey *et al.*, 2022).

1. Diuretik

Diuretik yang paling umum diresepkan dalam mengontrol tekanan darah adalah **diuretik tiazid**, seperti hidroklorotiazid. Obat ini bekerja menghambat reabsorpsi natrium dan klorida di tubulus distal ginjal. Akibatnya, natrium tertahan dalam lumen tubulus dan menarik air melalui proses osmosis, sehingga terjadi peningkatan ekskresi urin (diuresis). Pengurangan volume cairan akan menyebabkan penurunan volume plasma, yang berkontribusi terhadap penurunan tekanan darah. Selain efek diuretiknya, diuretik tiazid juga memiliki efek vasodilatasi ringan, bila digunakan jangka panjang sehingga turut membantu menurunkan tekanan darah secara bertahap.

Diuretik tiazid menjadi bagian dari terapi lini pertama hipertensi, karena efektivitasnya dalam menurunkan tekanan darah, profil efek samping yang relatif ringan, serta harga yang terjangkau. Namun, belakangan ini terdapat trend penurunan penggunaan tiazid sebagai monoterapi dibandingkan ACEI, ARB, atau CCB (Smith *et al.*, 2023), dan lebih sering dikombinasi dengan obat antihipertensi lainnya. Diuretik tiazid bermanfaat terutama pada pasien usia lanjut atau pun pasien dengan retensi cairan ringan. Meski demikian, penggunaan diuretik tiazid tetap memerlukan pemantauan berkala, terutama terhadap kadar elektrolit, seperti natrium dan kalium. Efek samping yang perlu diwaspadai adalah hipokalemia, yang dapat menyebabkan kelemahan otot, kram, atau bahkan gangguan irama jantung pada kasus berat.

2. Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor).

ACE inhibitor, yang mencakup captopril, enalapril, ramipril, dan lisinopril juga sering menjadi pilihan utama dalam terapi antihipertensi. Obat ini bekerja melalui beberapa mekanisme dan bersifat sistemik, sehingga tidak hanya menurunkan tekanan darah, tetapi juga memberikan efek protektif terhadap jantung dan ginjal. Secara umum, mekanisme aksi *ACE inhibitor* mencakup penghambatan

vasokonstriksi, penurunan volume cairan tubuh, penurunan stimulasi saraf simpatis, serta peningkatan efek vasodilatasi endogen.

Mekanisme utama *ACE inhibitor* adalah menghambat pengubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat yang meningkatkan resistensi vaskular sistemik, menstimulasi pelepasan aldosteron dari korteks adrenal, merangsang sekresi hormon antidiuretik (vasopresin), serta memperkuat aktivitas sistem saraf simpatis. Dengan menghambat pembentukan angiotensin II, *ACE inhibitor* secara langsung menurunkan tonus vasokonstriksi, yang menghasilkan pelebaran arteri dan vena, berkurangnya beban kerja jantung, dan penurunan tekanan darah secara bertahap dan stabil.

Selain itu, penghambatan *ACE* menyebabkan sekresi aldosteron menurun, sehingga proses reabsorpsi natrium dan air di tubulus distal ginjal berkurang dan pada akhirnya menyebabkan penurunan volume intravaskular dan mengurangi preload jantung. Dengan demikian, efek tekanan darah menurun bukan hanya melalui vasodilatasi, tetapi juga melalui reduksi volume sirkulasi.

Lebih lanjut, *ACE inhibitor* turut mengurangi stimulasi pelepasan ADH (vasopresin) dari hipofisis posterior. ADH berperan dalam meningkatkan reabsorpsi air di duktus kolektivus ginjal. Penurunan kadar ADH sebagai respons dari penurunan angiotensin II akan menyebabkan ekskresi air yang lebih besar, memperkuat efek diuretik ringan yang mendukung penurunan tekanan darah.

Tak hanya bekerja pada jalur hormonal, *ACE inhibitor* juga memodulasi aktivitas sistem saraf simpatis. Angiotensin II diketahui meningkatkan pelepasan norepinefrin dari ujung saraf simpatis, yang akan meningkatkan denyut jantung dan memperkuat vasokonstriksi. Dengan menekan produksi angiotensin II, *ACE inhibitor* secara tidak langsung menurunkan aktivitas simpatis, sehingga denyut jantung

menjadi lebih stabil dan tekanan darah tidak meningkat secara kompensatorik.

Keunikan dari *ACE inhibitor* adalah kemampuannya untuk meningkatkan kadar bradikinin. Enzim ACE juga bertanggung jawab dalam degradasi bradikinin, sebuah peptida vasodilator endogen. Ketika ACE dihambat, bradikinin mengalami akumulasi dalam sirkulasi, yang kemudian menstimulasi pelepasan *nitric oxide* (NO) dan prostasiklin, dua mediator penting yang menyebabkan relaksasi otot polos vaskular. Mekanisme ini tidak hanya memperkuat efek antihipertensi, tetapi juga berperan dalam perlindungan endotel dan peningkatan fungsi vaskular. Akan tetapi, peningkatan bradikinin ini pula yang menjadi dasar munculnya efek samping khas berupa batuk kering pada sebagian pasien.

Efek multitarget ini tidak hanya efektif dalam menurunkan tekanan darah, tetapi juga bermanfaat dalam mengurangi progresivitas gagal jantung dan memperlambat penurunan fungsi ginjal, khususnya pada pasien dengan komorbiditas. Contoh obat *ACE inhibitor* yang sering digunakan untuk antihipertensi antara lain **captopril**, **ramipril** dan **lisinopril**.

3. *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)*

Berbeda dengan *ACE Inhibitor* yang menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* bekerja secara langsung di tingkat reseptor. Obat ini memblokir reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) yang terletak pada permukaan sel otot polos pembuluh darah dan berbagai jaringan lain, termasuk ginjal, jantung, dan kelenjar adrenal. Dengan menghalangi angiotensin II menempel pada reseptornya, ARB mencegah terjadinya vasokonstriksi dan mengurangi sekresi aldosteron di korteks adrenal. Kombinasi efek ini menghasilkan penurunan tekanan darah secara bertahap dan stabil, tanpa mempengaruhi denyut jantung secara signifikan.

ARB sering dipilih sebagai alternatif pengganti ACE *Inhibitor* terutama pada pasien yang mengalami efek samping batuk kering, yang merupakan reaksi khas akibat akumulasi bradikinin saat menggunakan *ACE Inhibitor*. Karena ARB tidak mempengaruhi metabolisme bradikinin, risiko terjadinya batuk kering jauh lebih rendah, sehingga obat ini lebih dapat ditoleransi oleh sebagian besar pasien.

Beberapa contoh obat dalam kelompok ARB antara lain **losartan**, **valsartan**, **candesartan**, dan **telmisartan**, yang masing-masing memiliki profil farmakokinetik dan durasi kerja yang sedikit bervariasi. Selain digunakan dalam terapi hipertensi, ARB juga berperan penting dalam pengobatan gagal jantung, proteksi ginjal pada nefropati diabetik, dan sebagai terapi tambahan dalam pengelolaan pasca-infark miokard.

4. *Calcium Channel Blocker (CCB)*

Calcium Channel Blocker (CCB) adalah golongan obat antihipertensi yang bekerja dengan menghambat aliran ion kalsium melalui kanal kalsium tipe L di membran sel otot polos pembuluh darah dan otot jantung. Ion kalsium sangat penting dalam proses kontraksi otot; pada otot polos vaskular, peningkatan kadar kalsium intraseluler akan memicu vasokonstriksi yang mempersempit lumen pembuluh dan meningkatkan resistensi vaskular.

Dengan menghambat masuknya ion kalsium, CCB menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah (vasodilatasi) yang pada gilirannya menurunkan resistensi vaskular sistemik dan tekanan darah. Efek penurunan tekanan darah ini berlangsung bertahap dan stabil, menjadikan CCB efektif untuk pengobatan hipertensi, terutama pada pasien tertentu seperti lansia atau penderita diabetes.

Golongan CCB terbagi menjadi dua kelompok utama berdasarkan selektivitas kerjanya:

- a. Dihidropiridin, contohnya **amlodipin**, **nifedipin**, **felodipin**, bekerja dominan pada otot polos pembuluh darah, menghasilkan vasodilatasi kuat dengan efek minimal terhadap denyut jantung. Obat ini paling sering digunakan dalam pengelolaan hipertensi.
- b. Non-dihidropiridin, seperti **verapamil** dan **diltiazem**, selain menyebabkan vasodilatasi, juga memiliki efek inotropik dan kronotropik negatif, yaitu mengurangi kekuatan kontraksi dan memperlambat konduksi listrik jantung. Oleh karena itu, golongan ini lebih sering digunakan untuk angina pektoris dan aritmia supraventrikular.

Secara klinis, CCB tipe dihidropiridin sangat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk hipertensi, terutama pada pasien usia lanjut atau yang tidak toleran terhadap obat golongan lain. Efek kerja yang konsisten, penggunaan sekali sehari, dan profil efek samping yang relatif ringan membuatnya menjadi pilihan dalam praktik sehari-hari.

5. *Beta Blocker*

Beta Blocker atau penghambat reseptor beta-adrenergik adalah kelompok obat yang bekerja dengan cara menghambat efek hormon epinefrin dan norepinefrin pada reseptor beta, terutama reseptor beta-1 yang banyak ditemukan di jantung. Berbeda dengan antihipertensi sebelumnya yang lebih umum dijadikan pilihan lini pertama, *beta blocker* hanya menjadi pilihan apabila pasien mengalami hipertensi dengan riwayat penyakit jantung. Aktivasi reseptor beta-1 oleh hormon-hormon ini secara alami menyebabkan peningkatan denyut jantung, kekuatan kontraksi, dan kecepatan konduksi listrik dalam sistem penghantaran jantung. Ketika reseptor ini diduduki oleh obat *beta blocker*, efek stimulasi dari epinefrin dan norepinefrin menjadi terhambat. Akibatnya, denyut jantung melambat

(kronotropik negatif), kekuatan kontraksi jantung berkurang (inotropik negatif), dan konduksi listrik di jantung menjadi lebih lambat (dromotropik negatif). Dengan menurunkan semua aspek kerja jantung ini, *beta blocker* secara langsung mengurangi kebutuhan oksigen jantung dan mengurangi beban kerja jantung.

Efek inilah yang membuat *beta blocker* sangat berguna dalam pengelolaan hipertensi, terutama pada pasien yang memiliki riwayat penyakit jantung koroner, gagal jantung, atau takikardia. Pada pasien hipertensi, penurunan denyut jantung dan kontraktilitas akan menyebabkan curah jantung menurun, sehingga tekanan darah juga akan ikut turun secara bertahap. Selain itu, *beta blocker* juga berperan dalam menekan aktivitas sistem saraf simpatis yang berlebihan, yang sering kali berkontribusi dalam patogenesis hipertensi.

Beberapa contoh *beta blocker* yang umum digunakan di klinik antara lain **bisoprolol**, **metoprolol**, dan **atenolol**. Obat-obat ini tidak hanya digunakan dalam pengobatan hipertensi, tetapi juga dalam pencegahan serangan jantung berulang, pengelolaan gagal jantung kronik, aritmia jantung, dan bahkan pengendalian gejala kecemasan.

Tabel 9.1 Golongan obat antihipertensi lini pertama

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Contoh Obat	Dosis Awal
Diuretik	Menghambat reabsorpsi natrium dan air di ginjal, sehingga menurunkan volume darah dan tekanan arteri.	Hidroklorotiazid	12.5–25 mg/hari
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor	Menghambat ACE sehingga menurunkan vasokonstriksi dan retensi cairan.	Captopril Enalapril Ramipril Lisinopril	12.5–25 mg, 2x/hari 5 mg/hari 2.5 mg/hari 10 mg/hari

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Contoh Obat	Dosis Awal
Angiotensin Receptor Blocker	Memblokir reseptor angiotensin II sehingga mencegah efek vasokonstriksi.	Losartan Valsartan Candesartan	50 mg/hari 80 mg/hari 8 mg/hari
Calcium Channel Blocker	Menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel otot polos pembuluh darah sehingga menyebabkan vasodilatasi.	Amlodipin Nifedipin ER	5 mg/hari 30 mg/hari
Beta Blocker (kondisi khusus)	Menghambat efek adrenalin pada reseptor beta di jantung sehingga denyut dan kontraktilitas jantung berkurang.	Atenolol Propranolol Bisoprolol Metoprolol succinate	25-50 mg/hari 40 mg, 2x/hari 2.5-5 mg/hari 25-50 mg/hari

Karakteristik pasien, termasuk komorbiditas, serta sifat farmakologis masing-masing obat harus dipertimbangkan sebelum memilih *beta blocker* untuk pasien dengan gagal jantung, aritmia, atau kondisi kardiovaskular lainnya.

- Beta blocker kardioselektif*, contohnya bisoprolol dan metoprolol, cenderung tidak menyebabkan bronkokonstriksi dibandingkan dengan *beta blocker* non-selektif seperti propranolol, sehingga lebih disarankan untuk pasien dengan penyakit pernafasan sebagai komorbiditas.
- Beta blocker dengan efek vasodilatasi*, contohnya carvedilol, dikaitkan dengan risiko efek samping metabolik yang lebih rendah, sehingga lebih sesuai digunakan pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 atau mereka yang berisiko tinggi mengalaminya.

- c. *Beta blocker yang larut dalam air*, contohnya atenolol, memiliki kecenderungan lebih rendah untuk menyebabkan efek samping pada sistem saraf pusat, seperti gangguan tidur, sehingga lebih disukai pada pasien yang mengalami insomnia.

D. Gagal Jantung

Gagal jantung (*heart failure*) adalah kondisi klinis di mana jantung tidak mampu memompa darah dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolismik jaringan, baik saat istirahat maupun aktivitas. Hal ini bisa disebabkan oleh gangguan kontraksi, pengisian, atau keduanya. Diagnosis biasanya ditegakkan berdasarkan kombinasi gejala seperti sesak nafas, kelelahan, dan edema, serta pemeriksaan fisik dan penunjang seperti ekokardiografi. Secara umum, fraksi ejeksi (EF) jantung $< 40\%$ dianggap sebagai salah satu tanda penting gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik

Pada gagal jantung, jantung yang melemah akan memicu kompensasi fisiologis untuk mempertahankan curah jantung dan tekanan darah melalui:

1. Aktivasi sistem saraf simpatik melalui peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas, serta menyebabkan vasokonstriksi untuk menjaga tekanan darah.
2. Aktivasi sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron untuk memicu retensi natrium dan air serta vasokonstriksi, yang menyebabkan peningkatan preload dan afterload, namun lama-kelamaan kondisi ini memperberat beban jantung.
3. Remodeling jantung, dimana terjadi perubahan struktur dan fungsi otot jantung, termasuk hipertrofi ventrikel dan fibrosis, yang makin menurunkan kemampuan pompa jantung.

Mekanisme kompensasi ini awalnya bermanfaat meningkatkan curah jantung, namun dalam jangka panjang bisa memperburuk kondisi gagal jantung, sehingga ketika mekanisme ini target utama terapi gagal jantung

Prinsip Pengobatan Gagal Jantung

Gagal jantung bukan hanya kondisi di mana jantung kehilangan kemampuannya memompa darah secara efektif, melainkan sebuah sindrom klinis kompleks yang melibatkan disfungsi jantung dan respons kompensasi neurohormonal yang maladaptif. Kerusakan otot jantung, entah akibat infark miokard, hipertensi kronik, kardiomiopati, atau kondisi lain, memicu aktivasi sistem saraf simpatik dan sistem renin-angiotensin-aldosteron. Walau awalnya bersifat kompensasi, respons ini justru memperburuk beban hemodinamik, mendorong retensi cairan, vasokonstriksi, dan pada akhirnya memicu remodeling struktural jantung yang progresif. Dalam konteks inilah strategi farmakoterapi gagal jantung dikembangkan. Bukan hanya untuk memperbaiki gejala, tetapi juga untuk mengintervensi jalur-jalur biologis yang mempercepat kerusakan jantung. Terapi medis yang direkomendasikan oleh pedoman manajemen gagal jantung meliputi (Heidenreich *et al.*, 2022):

1. ACE inhibitor dan ARB

Kedua kelas obat ini telah menjadi dasar pengobatan gagal jantung karena efeknya yang dapat membantu mengurangi tekanan darah sekaligus mencegah remodeling ventrikel. Kedua obat ini memiliki efek ganda, bukan hanya menurunkan tekanan darah, tetapi juga mengurangi pelepasan aldosteron dan mencegah fibrosis ventrikel, sehingga memperlambat remodeling jantung yang berujung pada penurunan mortalitas.

2. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNI)

Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan ARNI lebih disarankan daripada ACE inhibitor atau ARB dalam pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF). Obat ARNI yang paling dikenal adalah **sacubitri/valsartan**. ARNI menggabungkan dua mekanisme kerja: memblokade reseptor angiotensin II (seperti pada ARB) dan penghambatan neprilysin, enzim yang bertanggung jawab dalam degradasi *natriuretic peptide*. Kombinasi ini tidak

hanya membantu menurunkan resistensi pembuluh darah dan tekanan darah, tetapi juga meningkatkan efek vasodilatasi, natriuresis, dan mengurangi beban volume pada jantung.

3. *Beta blocker*

Obat ini digunakan untuk mengontrol denyut jantung untuk menormalkan kembali hiperstimulasi adrenergik kronis yang menyebabkan kerusakan miokard lebih lanjut. Untuk terapi gagal jantung, direkomendasikan penggunaan ***beta blocker*** kardioselektif, seperti **metoprolol succinate**, dan **bisoprolol** untuk meminimalisir stimulasi reseptor beta selain yang berada di jantung. Obat-obat ini mengurangi mortalitas dan morbiditas dengan menurunkan denyut jantung dan mengurangi stres pada miokardium.

4. *Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor*

Obat-obatan seperti **dapagliflozin** dan **empagliflozin** kini menjadi bagian integral dari terapi gagal jantung, baik pada pasien HFrEF maupun HFpEF. Mekanisme kerja SGLT2 inhibitor adalah dengan menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal, yang mengarah pada peningkatan ekskresi glukosa dalam urin. Selain efek utama ini, obat ini juga memiliki efek yang menguntungkan pada sistem kardiovaskular, termasuk penurunan beban volume jantung dan perbaikan fungsi ginjal. Inhibitor SGLT2 terbukti mengurangi risiko rawat inap akibat gagal jantung dan menurunkan angka kematian kardiovaskular.

5. *Diuretik*

Golongan *diuretic loop* seperti **furosemid**, menjadi pilihan utama untuk meredakan gejala klinis berupa edema paru, sesak nafas, dan akumulasi cairan. Oleh karena itu, diuretik biasanya diposisikan sebagai obat simptomatik yang digunakan bersama dengan obat lain yang mempengaruhi neurohormonal, yang juga memiliki efek modifikasi penyakit.

6. Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA)

MRA telah menunjukkan peran penting dalam menekan efek fibrotik dan retensi natrium dan air akibat aktivasi RAAS yang berlebihan. Contoh obat yaitu **spironolakton** dan **eplerenone**. Efek ini berdampak langsung dalam memperlambat progresivitas gagal jantung, terutama pada pasien dengan fraksi ejeksi rendah.

7. Digoxin

Meskipun tidak meningkatkan angka kelangsungan hidup, digoxin memberikan keuntungan dalam mengontrol gejala, terutama pada pasien dengan gagal jantung yang disertai fibrilasi atrium. Dengan efek inotropik positif dan pengaruhnya dalam memperlambat konduksi atrioventrikular, digoxin memperbaiki kapasitas aktivitas fisik pasien, meski penggunaannya memerlukan pemantauan kadar plasma untuk menghindari toksitas.

8. Ivabradine

Obat ini digunakan sebagai terapi tambahan untuk pasien dengan HFrEF yang masih bergejala dan memiliki denyut jantung ≥ 70 denyut per menit meskipun telah menerima terapi *beta blocker*. Ivabradine bekerja dengan menghambat *pacemaker current* (If) di nodus SA jantung, yang berfungsi untuk memperlambat frekuensi denyut jantung tanpa mempengaruhi kontraktilitas jantung.

Tabel 9.2 Golongan obat yang digunakan dalam terapi gagal jantung

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Contoh Obat	Dosis Awal
ACE Inhibitor	Menghambat ACE sehingga menyebabkan vasodilatasi, mengurangi retensi cairan dan menurunkan beban kerja jantung.	Captopril Enalapril Ramipril	6.25 mg, 3x/hari 2.5 mg, 2x/hari 1.25 mg/hari

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Contoh Obat	Dosis Awal
ARB	Memblokir reseptor angiotensin II di pembuluh darah, mengurangi vasokonstriksi dan beban jantung.	Losartan Valsartan Candesartan	25-50 mg/hari 40 mg, 2x/hari 4-8 mg/hari
ARNI	Kombinasi penghambatan neprilysin dan blokade reseptor angiotensin II, meningkatkan <i>natriuretic peptide</i> dan mengurangi vasokonstriksi.	Sacubitril/ Valsartan	24/26 mg dua kali sehari, titrasi bertahap hingga target 97/103 mg dua kali sehari
Beta Blocker	Menghambat reseptor beta-adrenergik, menurunkan denyut jantung, kontraktilitas, dan konsumsi oksigen jantung.	Bisoprolol Carvedilol Metoprolol succinate	1.25 mg/hari 3.125 mg, 2x/hari 12.5-25 mg/hari
SGLT2 Inhibitor	Menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal, meningkatkan ekskresi glukosa.	Dapagliflozin Empagliflozin	10 mg/hari 10 mg/hari
Diuretik	Meningkatkan ekskresi natrium dan air, mengurangi volume sirkulasi dan gejala kongesti.	Furosemide	20-40 mg/hari
MRA	Menghambat efek aldosteron, menurunkan	Spironolakton Eplerenon	12.5-25 mg/hari 25 mg/hari

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Contoh Obat	Dosis Awal
	retensi natrium dan fibrosis miokard.		
<i>Digoxin</i>	Meningkatkan kontraktilitas jantung, memperlambat denyut jantung, digunakan pada gagal jantung dengan fibrilasi atrium.	Digoxin	0.125–0.25 mg/hari, sesuai kadar plasma
<i>Ivabradine</i>	Menghambat If channels di nodus SA, menurunkan denyut jantung tanpa mempengaruhi kontraktilitas miokard.	Ivabradine	5 mg, 2x/hari, dosis dapat ditingkatkan hingga 7.5 mg 2x/hari, tergantung toleransi

Dengan pendekatan multidimensi seperti ini, penatalaksanaan gagal jantung modern lebih dari sekadar menurunkan tekanan darah atau membuang cairan berlebih. Fokusnya adalah stabilisasi hemodinamik jangka panjang, pencegahan remodeling jantung, dan perbaikan kualitas hidup pasien. Keberhasilan pengobatan gagal jantung kini bergantung pada kombinasi cermat berbagai agen farmakologis yang dipilih bukan hanya berdasarkan gejala, tetapi juga berdasarkan profil penyakit dan jalur patofisiologis yang mendasarinya.

E. Aritmia

Aritmia adalah gangguan irama jantung yang timbul akibat abnormalitas dalam pembentukan atau konduksi impuls listrik di sistem konduksi jantung. Kondisi ini tidak hanya menyebabkan ketidaknyamanan berupa palpitas, pusing, atau sinkop, namun juga dapat berujung pada komplikasi serius

seperti stroke, gagal jantung, bahkan henti jantung jika tidak ditangani secara tepat.

Patofisiologi aritmia bermula dari dua mekanisme utama, yaitu gangguan otomatisasi dan gangguan *re-entry*. Gangguan otomatisasi terjadi ketika sel-sel *pacemaker* jantung, seperti nodus sinoatrial (SA), menghasilkan impuls listrik dengan kecepatan atau pola yang abnormal. Ini bisa disebabkan oleh perubahan aktivitas ion, pengaruh stimulasi simpatis berlebihan, atau kerusakan sel *pacemaker* akibat iskemia dan stres metabolismik. Sementara itu, *re-entry* terjadi ketika impuls listrik yang seharusnya hanya sekali melintas malah kembali berputar dalam sirkuit yang abnormal karena adanya jalur konduksi yang lambat dan heterogen, biasanya akibat perubahan struktur jaringan jantung (seperti fibrosis pasca-infark) atau gangguan propagasi ion. Sirkuit ini menyebabkan impuls berulang dan memicu kontraksi jantung yang tidak terkoordinasi. Kedua mekanisme ini menjadi dasar munculnya berbagai jenis aritmia, mulai dari yang bersifat ringan seperti kontraksi arteri prematur, hingga yang mengancam jiwa seperti fibrilasi ventrikel.

Prinsip Pengobatan Aritmia

Penggunaan obat antiaritmia didasarkan pada prinsip modifikasi aktivitas listrik sel miokard dengan menargetkan kanal ion seperti natrium, kalium, dan kalsium, yang terlibat dalam fase depolarisasi dan repolarisasi jantung. Obat antiaritmia diklasifikasikan oleh Vaughan Williams menjadi beberapa golongan, masing-masing dengan mekanisme kerja spesifik (Merino *et al.*, 2025):

1. Kelas I — *Sodium Channel Blocker*. Obat ini menghambat aliran ion natrium yang berperan dalam fase depolarisasi cepat sel jantung. Contohnya adalah **lidokain** dan **propafenon**, yang sering digunakan untuk mengatasi aritmia ventrikular.
2. Kelas II — *Beta Blocker*. Obat ini memperlambat kecepatan impuls melalui nodus SA dan AV, sekaligus mengurangi efek stimulasi simpatis berlebihan. Obat seperti **bisoprolol** dan **metoprolol** sering menjadi pilihan pada fibrilasi atrium atau aritmia yang dipicu oleh stres adrenergik.

3. Kelas III — *Potassium Channel Blocker*. Obat ini memperpanjang durasi repolarisasi dan periode refrakter, sehingga mencegah re-entry. Amiodaron adalah salah satu contoh yang efektif, meski penggunaannya memerlukan pemantauan ketat karena efek samping pada tiroid, paru-paru, dan hati. Contoh obat: **amiodaron**.
4. Kelas IV — *Calcium Channel Blocker non-dihidropiridin*. Obat ini memperlambat konduksi di nodus AV, efektif dalam menangani takikardia supraventrikular dan fibrilasi atrium dengan respon ventrikel yang cepat. Contoh obat: **verapamil** dan **diltiazem**.

Tabel 9.3 Golongan obat yang digunakan dalam terapi aritmia

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Contoh Obat	Dosis Awal
Kelas I: <i>Sodium Channel Blocker</i>	Menghambat kanal natrium, memperlambat konduksi listrik di jantung, khususnya ventrikel.	Lidokain	IV: 50-100 mg bolus, dapat diulang setiap 5-10 menit; Pemeliharaan: 1-4 mg/menit infus.
		Propafenon	150-300 mg oral tiap 8 jam.
Kelas II: <i>Beta Blocker</i>	Menghambat stimulasi adrenergik di jantung, memperlambat impuls SA dan AV node.	Bisoprolol	1.25-10 mg per hari, oral.
		Metoprolol succinate	25-100 mg, 2 kali sehari, oral.
Kelas III: <i>Potassium</i>	Memperpanjang repolarisasi, meningkatkan	Amiodaron	Dosis loading: 800-1200 mg/hari

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Contoh Obat	Dosis Awal
Channel Blocker	periode refrakter, stabilisasi irama jantung.		(oral) 1-2 minggu, maintenance: 100-400 mg/hari.
Kelas IV: <i>Calcium Channel Blocker (non-DHP)</i>	Menghambat aliran kalsium ke dalam sel jantung, memperlambat konduksi di nodus AV.	Verapamil	80-120 mg, 3 kali sehari, oral.
		Diltiazem	30-120 mg, 3-4 kali sehari, oral.
Terapi tambahan: <i>Antikoagulan</i>	Menghambat sintesis faktor koagulasi vitamin K dependent, mencegah pembekuan darah.	Warfarin	Dosis awal: 2-5 mg/hari, disesuaikan dengan INR target (2-3).
	Inhibitor faktor Xa, mencegah pembentukan trombus.	Rivaroxaban	20 mg sekali sehari (untuk AF non-valvular).
		Apixaban	5 mg, 2 kali sehari.

Walaupun demikian, penggolongan diatas dianggap tidak terlalu detail membedakan cara kerja obat yang bisa saja saling bersinggungan. Oleh karena itu, beberapa literatur telah merekomendasikan penambahan golongan obat antiaritmia yang lebih ekstensif (Lei *et al.*, 2018).

Selain obat-obat antiaritmia, beberapa jenis aritmia terutama fibrilasi atrium seringkali memerlukan terapi tambahan berupa antikoagulan untuk mencegah terbentuknya

trombus di atrium kiri yang dapat berujung pada stroke iskemik. Salah satu pilihan antikoagulan klasik adalah warfarin, yang memerlukan pemantauan ketat terhadap nilai INR (*International Normalized Ratio*). Namun, seiring berkembangnya terapi, muncul golongan antikoagulan baru yang disebut *Non-Vitamin K Oral Anticoagulants* (NOAC), juga dikenal sebagai *Direct Oral Anticoagulants* (DOAC). Obat-obat dalam kelompok ini seperti rivaroxaban, apixaban, dabigatran, dan edoxaban menawarkan keunggulan karena tidak memerlukan pemantauan INR rutin, memiliki dosis tetap, dan risiko interaksi obat yang lebih minimal dibandingkan warfarin, sehingga semakin banyak digunakan dalam praktik klinis saat ini.

Strategi penatalaksanaan aritmia selalu disesuaikan untuk setiap individu, mulai dari tipe aritmia, stabilitas hemodinamik pasien, hingga risiko komplikasi. Pada beberapa kondisi, farmakoterapi hanya bersifat jembatan menuju terapi definitif seperti kardioversi, ablasi kateter, atau pemasangan alat pacu jantung. Namun dalam banyak kasus, kombinasi farmakologis tetap menjadi tulang punggung pengendalian irama jantung dalam jangka panjang.

F. Penutup

Manajemen penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, gagal jantung, aritmia, dan infark miokard melibatkan pendekatan farmakologis yang disesuaikan dengan patofisiologi masing-masing kondisi. Dalam setiap kasus, tujuan utama pengobatan adalah mengendalikan beban kerja jantung, mengurangi komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Pada hipertensi, terapi bertujuan menurunkan tekanan darah untuk mencegah kerusakan organ. Obat yang paling sering digunakan adalah *ACE inhibitor*, ARB, CCB, dan diuretik. Pemilihan obat disesuaikan dengan komorbiditas dan toleransi pasien. Pada gagal jantung, terapi fokus pada pengurangan beban jantung dan pengaturan volume cairan, dengan obat utama seperti *ACE inhibitor*, ARB, *beta blocker*, diuretik, serta

tambahan seperti digoksin dan spironolakton untuk kasus berat. Aritmia ditangani dengan obat antiaritmia yang menormalkan ritme jantung, serta antikoagulan untuk mencegah stroke pada aritmia berisiko tinggi.

Secara keseluruhan, tatalaksana farmakologis yang tepat, terstruktur, dan disertai pemantauan klinis yang berkesinambungan memiliki peran penting dalam memperlambat progresivitas penyakit kardiovaskular, menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, serta mempertahankan fungsi organ jantung secara optimal. Keberhasilan terapi tidak hanya bergantung pada pemilihan obat yang sesuai, tetapi juga pada penyesuaian regimen pengobatan berdasarkan kondisi klinis, karakteristik individu pasien, dan respons terhadap terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Carey, R. M., Moran, A. E., & Whelton, P. K. (2022). Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA*, 328(18), 1849-1861.
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), e895-e1032.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2020). Basic and Clinical Pharmacology (15th ed.): McGraw-Hill Education.
- Klabunde, R. E. (2021). Cardiovascular physiology concepts (3rd ed. Vol. 3rd edition): Wolters Kluwer.
- Lei, M., Wu, L., Terrar, D. A., & Huang, C. L. H. (2018). Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation*, 138(17), 1879-1896.
- Merino, J. L., Tamargo, J., Blomström-Lundqvist, C., Borian, G., Crijns, H. J. G. M., Dobrev, D., Camm, A. J. (2025). Practical Compendium of Antiarrhythmic Drugs: A Clinical Consensus Statement of the European Heart Rhythm Association of the ESC. EP Europace, euaf076.
- Smith, S. M., Winterstein, A. G., Gurka, M. J., Walsh, M. G., Keshwani, S., Libby, A. M., Cooper-DeHoff, R. M. (2023). Initial Antihypertensive Regimens in Newly Treated Patients: Real World Evidence From the OneFlorida+ Clinical Research Network. *Journal of the American Heart Association*, 12(1), e026652.

BAB

10

SISTEM PENGELOLAAN OBAT DI PUSKESMAS

apt. Rahmad Aksa, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan

Layanan kesehatan masyarakat memiliki berbagai aspek yang saling berhubungan untuk menciptakan sistem yang efektif dan berkelanjutan. salah satu komponen utama perawatan kesehatan di fasilitas utama seperti pusat kesehatan masyarakat (puskesmas) adalah manajemen obat. obat ini memainkan peran penting dalam mengobati penyakit, baik terapi kuratif maupun preventif. oleh karena itu, peraturan yang efisien, aman dan tindak lanjut adalah faktor penting dalam mendukung upaya negara untuk mendukung upaya negara untuk meningkatkan kesehatan masyarakat.

Puskesmas sebagai unit pelayanan kesehatan yang tersebar di berbagai wilayah—baik perkotaan maupun daerah terpencil— memiliki tantangan tersendiri dalam pengelolaan obat. Ketersediaan dan distribusi obat harus memperhitungkan kebutuhan populasi, pola penyakit yang berkembang, serta keterbatasan sumber daya manusia dan fasilitas. Pengelolaan obat yang buruk dapat menyebabkan berbagai **konsekuensi negatif**, seperti kekurangan stok obat esensial, penggunaan obat yang tidak rasional, hingga resistensi antimikroba akibat ketidakteraturan dalam pemberian terapi.

Untuk menjamin sistem pengelolaan obat yang baik, Kementerian Kesehatan telah menetapkan berbagai regulasi dan standar melalui **Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) No. 26 Tahun 2020**, yang mengatur standar pelayanan kefarmasian

di Puskesmas. Regulasi ini memberikan pedoman bagi tenaga farmasi dalam memastikan bahwa setiap tahap pengelolaan – mulai dari **perencanaan, pengadaan, penyimpanan, distribusi, hingga monitoring dan evaluasi** – berjalan sesuai standar yang telah ditetapkan.

B. Kegiatan Pengelolaan Obat dan Bahan Medis Habis Pakai

Kegiatan Pengelolaan Obat dan Bahan Medis Habis Pakai meliputi:

1. Perencanaan

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2014, perencanaan obat adalah proses seleksi untuk menentukan jumlah dan jenis obat yang dibutuhkan guna memenuhi kebutuhan sediaan farmasi di Puskesmas. Proses ini bertujuan untuk memastikan pemilihan yang tepat sehingga tercapai jumlah dan jenis obat yang sesuai serta efisien. Perencanaan obat dilakukan dengan tujuan untuk meningkatkan efisiensi penggunaan obat, mendorong penggunaan obat secara rasional, serta memperkirakan jenis dan jumlah obat yang diperlukan.

Perencanaan obat di Puskesmas merupakan langkah awal yang sangat krusial dalam memastikan ketersediaan obat yang cukup dan sesuai dengan kebutuhan masyarakat. Perencanaan ini dilakukan berdasarkan beberapa faktor utama:

- a. Data epidemiologi dan pola penyakit yang sering muncul di wilayah kerja Puskesmas.
- b. Data konsumsi obat tahun sebelumnya sebagai acuan dalam memperkirakan kebutuhan di tahun berikutnya.
- c. Ketersediaan dana dari anggaran kesehatan yang dialokasikan untuk pengadaan obat.
- d. Kebijakan pemerintah dan regulasi yang menentukan jenis dan jumlah obat yang diperbolehkan untuk digunakan di fasilitas kesehatan primer.

Puskesmas menggunakan metode perencanaan kebutuhan obat berbasis konsumsi dan pendekatan morbiditas untuk menentukan daftar obat yang harus tersedia. Perencanaan berbasis konsumsi menggunakan data historis konsumsi obat, sementara pendekatan morbiditas memperhitungkan jumlah kasus penyakit yang membutuhkan terapi spesifik.

2. Pengadaan

Untuk menjamin mutu pelayanan kefarmasian, pengadaan sediaan farmasi seperti obat dan bahan medis habis pakai harus dilakukan melalui jalur resmi yang sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Pengadaan obat merupakan langkah untuk merealisasikan rencana kebutuhan sediaan farmasi. Agar pengadaan berjalan efektif, harus dipastikan bahwa obat tersedia dalam jumlah yang cukup, pada waktu yang tepat, dengan harga yang terjangkau, serta memenuhi standar mutu. Pengadaan merupakan proses yang berkelanjutan, mencakup tahapan mulai dari pemilihan obat, penentuan jumlah kebutuhan, penyesuaian antara kebutuhan dan anggaran, pemilihan metode dan pemasok, penyusunan spesifikasi kontrak, pemantauan pelaksanaan pengadaan, hingga proses pembayaran.

Hal – hal yang perlu diperhatikan dalam pengadaan obat adalah:

a. Kriteria Obat dan Perbekalan Kesehatan

1) Kriteria Umum

- a) Obat yang digunakan harus tercantum dalam Daftar Obat Generik, Daftar Obat untuk Pelayanan Kesehatan Dasar (PKD), dan Daftar Obat Program Kesehatan, yang semuanya mengacu pada Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) yang berlaku saat ini.

- b) Obat telah memiliki izin edar atau nomor registrasi dari Kementerian Kesehatan RI dalam hal ini BPOM.
- c) Batas kadaluarsa obat pada saat pengadaan minimal 2 tahun
- d) Khusus untuk vaksin dan preparat biologis ketentuan kadaluarsa diatur sendiri.
- e) Obat memiliki sertifikat analisa dan uji mutu yang sesuai dengan nomor batch masing - masing produk.
- f) Obat diproduksi oleh industri Farmasi yang memiliki Sertifikat CPOB.

2) Kriteria Mutu Obat

Pemeriksaan mutu obat secara organoleptik dilakukan oleh apoteker yang bertanggung jawab di instalasi farmasi tingkat provinsi atau kabupaten/kota. Jika terdapat keraguan terhadap mutu obat, maka pengujian lebih lanjut dapat dilakukan di laboratorium yang ditunjuk, dan hal tersebut menjadi tanggung jawab distributor yang menyediakan obat.

Adapun kriteria mutu obat meliputi:

- a) Mutu harus memenuhi standar yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi terbaru.
- b) Tanggung jawab atas obat berada pada industri farmasi yang memproduksinya, melalui pelaksanaan pemeriksaan mutu (Quality Control) oleh pihak industri farmasi tersebut.
- c) Pada sistem suplai obat terdapat tiga model pengadaan obat, yaitu: (1). Pembelian tahunan (2). Pembelian terjadwal (3). Pembelian tiap waktu.

3) Persyaratan Pemasok

Pemilihan pemasok merupakan langkah krusial karena berpengaruh langsung terhadap mutu dan ketersediaan obat. Adapun kriteria yang harus dipenuhi oleh pemasok meliputi:

- a) Memiliki izin sebagai Pedagang Besar Farmasi (PBF) atau industri farmasi yang masih berlaku
- b) PBF harus didukung oleh industri farmasi yang memiliki sertifikat Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) untuk setiap bentuk sediaan obat yang akan diadakan.
- c) Industri farmasi harus memiliki sertifikat CPOB untuk setiap bentuk sediaan obat yang diperlukan dalam pengadaan
- d) PBF atau industri farmasi harus memiliki rekam jejak atau reputasi yang baik dalam kegiatan pengadaan obat.
- e) Pemilik atau apoteker penanggung jawab di Pedagang Besar Farmasi (PBF), serta apoteker yang bertanggung jawab atas produksi dan pengawasan mutu di industry farmasi, tidak sedang menjalani proses hukum atau tindakan yang berkaitan dengan pelanggaran profesi kefarmasian.
- f) Memiliki kemampuan untuk memastikan ketersediaan obat secara berkelanjutan selama masa kontrak berlangsung.

b. Penentuan waktu pengadaan dan kedatangan obat

Waktu pengadaan dan waktu kedatangan obat dari berbagai sumber anggaran perlu ditetapkan berdasarkan hasil analisis data:

- 1) Sisa stok dengan memperhatikan waktu.
- 2) Jumlah obat yang akan diterima sampai dengan akhir tahun anggaran.
- 3) Rata - rata pemakaian.
- 4) Waktu tunggu / lead time.

c. Penerimaan dan pemeriksaan Obat

Penerimaan dan pemeriksaan obat merupakan tahapan penting dalam proses pengelolaan obat untuk memastikan bahwa obat yang diterima sesuai dengan jenis, jumlah, dan dokumen pendukung yang menyertainya. Setelah proses pengadaan selesai, perlu

dilakukan pemantauan terhadap status pesanan. Tujuan dari pemantauan ini antara lain:

- 1) Mempercepat proses pengiriman guna meningkatkan efisiensi
- 2) Pemantauan dapat dilakukan berdasarkan sistem VEN (Vital, Essential, Non-essential).
- 3) Petugas instalasi farmasi kabupaten / kota memantau status pesanan secara berkala
- 4) Pemantauan dan evaluasi pesanan harus dilakukan dengan memperhatikan nama obat, satuan kemasan, jumlah obat diadakan, obat yang sudah diterima, obat yang belum diterima.

3. Penyimpanan

Penyimpanan adalah rangkaian kegiatan yang dimulai dari penerimaan obat, proses penyimpanan, hingga distribusi obat ke unit pelayanan di dalam Puskesmas maupun jaringan Puskesmas lainnya. Penyimpanan bertujuan untuk menempatkan obat-obatan di lokasi yang aman, terlindung dari pencurian serta gangguan fisik yang dapat merusak kualitas obat.

Tujuan dari penyimpanan adalah untuk menjaga kualitas obat, mencegah gangguan dari pihak yang tidak berwenang, menjamin keberlangsungan ketersediaan obat, serta mempermudah proses pencarian dan pengawasan. Penyimpanan merupakan bagian penting dalam rantai pengelolaan obat, yang mencakup pengaturan tata letak ruang penyimpanan dan penataan stok, pemantauan mutu obat berdasarkan suhu dan kelembaban, serta pencatatan persediaan obat secara berkala.

a. Pengaturan tata ruang

Untuk mendapatkan kemudahan dalam penyimpanan, penyusunan, pencarian dan pengawasan obat - obat, maka diperlukan pengaturan tata ruang dengan baik. Faktor - faktor yang perlu dipertimbangkan dalam merancang gudang adalah kemudahan bergerak,

sirkulasi udara yang baik, penempatan rak yang tepat dan penggunaan pallet.

Penataan ruang penyimpanan yang optimal dapat meningkatkan sirkulasi udara dan mempermudah pergerakan stok obat, serta mendukung kondisi penyimpanan khusus. Misalnya, vaksin memerlukan sistem rantai dingin (*cold chain*) yang khusus, harus dilindungi dari gangguan listrik, dan suhu penyimpanannya perlu diperiksa setiap hari. Obat-obatan seperti narkotika, psikotropika, serta bahan berbahaya wajib disimpan dalam lemari khusus yang selalu dalam keadaan terkunci. Sementara itu, bahan yang mudah terbakar seperti alkohol dan eter harus ditempatkan di ruangan tersendiri dan idealnya disimpan di bangunan terpisah dari gudang utama.

b. Penyusunan stok obat

Beberapa sistem penyusunan stok obat antara lain menggunakan sistem FIFO (*First In First Out*), di mana obat yang baru datang ditempatkan di belakang obat yang lebih dulu datang. Sistem lainnya adalah FEFO (*First Expired First Out*), di mana obat dengan tanggal kadaluwarsa yang lebih dekat ditempatkan di depan obat dengan tanggal kadaluwarsa yang lebih jauh. Selain itu, obat juga dapat disusun berdasarkan jenisnya, abjad pabrik yang memproduksinya, atau berdasarkan khasiat farmakologinya.

c. Pencatatan stok obat

Pencatatan mutasi obat dilakukan pada kartu stok yang memiliki fungsi sebagai berikut:

- 1) Kartu stok digunakan untuk mencatat setiap mutasi obat, seperti penerimaan, pengeluaran, kehilangan, kerusakan, atau kadaluwarsa.
- 2) Setiap kartu stok hanya digunakan untuk mencatat mutasi dari satu jenis obat yang berasal dari satu sumber dana.

- 3) Setiap baris data pada kartu stok hanya mencatat satu peristiwa mutasi obat.
- 4) Data yang tercatat pada kartu stok digunakan untuk menyusun laporan, perencanaan, pengadaan, distribusi, serta sebagai perbandingan

Pada akhir bulan, kartu stok harus ditutup untuk memeriksa kesesuaian antara catatan dan kondisi fisik obat. Untuk memudahkan hal ini, pada setiap akhir bulan kartu stok diberi tanda atau garis dengan warna yang berbeda, seperti warna merah. Adapun beberapa persyaratan dalam penyimpanan obat adalah sebagai berikut:

- 1) Obat atau bahan obat harus disimpan dalam wadah asli dari pabrik, kecuali dalam situasi darurat di mana isi obat dipindahkan ke wadah lain. Dalam hal ini, wadah baru harus diberi label yang jelas, mencantumkan nama obat, nomor batch, dan tanggal kadaluwarsa.
- 2) Semua obat atau bahan obat harus disimpan dengan cara yang tepat untuk memastikan keamanan dan stabilitasnya.
- 3) Tempat penyimpanan obat tidak boleh dicampur dengan barang lain yang dapat menyebabkan kontaminasi.
- 4) Penyimpanan obat dilakukan dengan mempertimbangkan bentuk sediaan dan kelas terapi obat, serta disusun secara alfabetis.
- 5) Pengeluaran obat menggunakan sistem FEFO (First Expire First Out) dan FIFO (First In First Out).

4. Pendistribusian Obat

Distribusi obat bertujuan untuk memastikan pengiriman obat dilakukan secara merata dan teratur, sehingga obat dapat tersedia ketika dibutuhkan, menjamin kecukupan dan keberlanjutan penggunaan obat di unit pelayanan kesehatan, serta memastikan pemerataan

kecukupan obat sesuai dengan kebutuhan pelayanan dan program kesehatan. Distribusi atau penyaluran obat adalah proses pengeluaran dan penyerahan obat secara merata dan teratur untuk memenuhi kebutuhan di berbagai sub-unit pelayanan kesehatan Puskesmas dan jaringannya, seperti:

- a. Sub-unit pelayanan kesehatan di lingkungan Puskesmas
- b. Puskesmas Pembantu (PUSTU)
- c. Puskesmas Keliling (PUSLING)
- d. Bidan Desa (Permenkes RI, 2016)

Kegiatan distribusi meliputi:

- a. Menentukan frekuensi/jadwal distribusi

Dalam menentukan frekuensi distribusi, perlu mempertimbangkan jarak antar sub-unit pelayanan serta biaya distribusi yang tersedia.

- b. Menentukan jumlah obat

Penentuan jumlah obat harus memperhitungkan penggunaan rata-rata setiap jenis obat, sisa stok, pola penyakit yang ada, jumlah kunjungan di masing-masing unit pelayanan kesehatan, serta perhitungan stok optimum untuk setiap jenis obat

- c. Memeriksa mutu dan kadaluwarsa obat

Obat dan alat kesehatan yang didistribusikan ke sub-unit pelayanan kesehatan harus melalui pemeriksaan mutu dan tanggal kadaluwarsa untuk memastikan kelayakannya.

Penyerahan obat dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- a. Gudang obat menyerahkan atau mengirim obat yang kemudian diterima di sub-unit pelayanan.
- b. Petugas sub-unit pelayanan mengambil obat secara langsung. Obat diserahkan dengan formulir LPLPO yang telah ditandatangani, dan satu salinan disimpan sebagai bukti penyerahan obat.
- c. Menandatangani dokumen penyerahan obat kepada sub-unit berupa formulir LPLPO sub-unit.

5. Pemusnahan dan Penarikan

Pemusnahan dan penarikan sediaan farmasi serta bahan medis habis pakai yang tidak dapat digunakan harus dilakukan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Penarikan sediaan farmasi yang tidak memenuhi standar atau ketentuan peraturan dilakukan oleh pemilik izin edar berdasarkan perintah penarikan dari BPOM (mandatory recall) atau berdasarkan inisiasi sukarela dari pemilik izin edar (voluntary recall), dengan tetap memberikan laporan kepada Kepala BPOM. Penarikan bahan medis habis pakai dilakukan terhadap produk yang izin edarnya dicabut oleh Menteri. Pemusnahan dilakukan untuk sediaan farmasi dan bahan medis habis pakai apabila:

- a. Produk tidak memenuhi persyaratan mutu;
- b. Sudah kadaluwarsa;
- c. Tidak memenuhi syarat untuk digunakan dalam pelayanan kesehatan atau kepentingan ilmu pengetahuan; dan/atau
- d. Izin edarnya dicabut.

Tahapan pemusnahan sediaan farmasi dan bahan medis habis pakai terdiri dari:

- a. Menyusun daftar sediaan farmasi dan bahan medis habis pakai yang akan dimusnahkan;
- b. Menyiapkan berita acara pemusnahan;
- c. Mengkoordinasikan jadwal, metode, dan tempat pemusnahan dengan pihak terkait;
- d. Menyiapkan tempat pemusnahan; dan melakukan pemusnahan sesuai dengan jenis dan bentuk sediaan serta peraturan yang berlaku (Permenkes RI, 2016).

6. Pengendalian

Pengendalian dilakukan untuk memastikan jenis dan jumlah persediaan tetap sesuai dengan kebutuhan pelayanan, melalui pengaturan sistem pemesanan atau pengadaan, penyimpanan, dan pengeluaran. Tujuannya adalah untuk mencegah terjadinya kelebihan, kekurangan,

kekosongan, kerusakan, kadaluarsa, kehilangan, serta pengembalian pesanan. Pengendalian persediaan dilakukan dengan menggunakan kartu stok, baik secara manual maupun elektronik. Kartu stok minimal harus mencantumkan nama obat, tanggal kadaluarsa, jumlah pemasukan, jumlah pengeluaran, dan sisa persediaan.

7. Pencatatan dan Pelaporan

Pencatatan dilakukan pada setiap tahap pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan BMHP, yang mencakup pengadaan (surat pesanan, faktur), penyimpanan (kartu stok), penyerahan (nota atau struk penjualan), serta pencatatan lainnya yang disesuaikan dengan kebutuhan. (Permenkes RI, 2016). Pelaporan terdiri dari dua jenis, yaitu pelaporan internal dan eksternal. Pelaporan internal digunakan untuk kebutuhan manajemen apotek, mencakup laporan keuangan, barang, dan laporan lainnya.

Fungsi Pencatatan obat yaitu untuk mengetahui jenis dan jumlah obat yang tersedia di tempat penyimpanan obat. Disamping hal itu dengan memiliki pencatatan yang baik memiliki manfaat sebagai pertanggung jawaban yang akan melindungi kita dari dugaan manipulatif. (Permenkes RI, 2016).

Kegiatan pencatatan dilakukan sebagai berikut:

- a. Kartu stok induk disimpan di ruang kepala instalasi gudang
- b. Pencatatan rutin terhadap mutasi barang harian harus dilakukan.
- c. Kolom judul pada kartu stok mencantumkan nama obat, satuan obat, sumber/asal obat, serta jumlah persediaan minimum dan maksimum yang harus tersedia.

Kolom-kolom pada kartu stok induk diisi dengan:

- a. Tanggal Penerimaan atau pengeluaran obat
- b. Nomor bukti pengeluaran atau pemasukan
- c. Keterangan lain yang dianggap perlu, seperti tanggal dan tahun kadaluarsa.

- d. Pengeluaran dan penerimaan barang dihitung pada akhir bulan.

8. Monitoring dan Evaluasi

Pemantauan dan evaluasi terhadap pengelolaan obat dilakukan secara berkala dengan tujuan untuk meningkatkan pengelolaan obat secara berkelanjutan, mengontrol serta mencegah kesalahan dalam pengelolaan obat, memastikan kualitas dan pemerataan pelayanan, serta memberikan penilaian mengenai pencapaian kinerja pengelolaan.

C. Strategi Peningkatan Sistem Pengelolaan Obat di Puskesmas

Untuk mewujudkan pelayanan kefarmasian yang bermutu dan menjamin ketersediaan obat secara berkesinambungan, diperlukan strategi peningkatan yang bersifat komprehensif dan berkelanjutan. Strategi ini tidak hanya berfokus pada aspek teknis pengelolaan obat, tetapi juga mencakup perbaikan sistem, sumber daya manusia, regulasi, serta pemanfaatan teknologi informasi. Upaya peningkatan ini penting untuk menjawab berbagai tantangan yang telah diidentifikasi sebelumnya.

1. Penguatan Kapasitas dan Kompetensi Sumber Daya Manusia

Peningkatan kualitas tenaga kefarmasian di Puskesmas merupakan langkah krusial. Pelatihan rutin dan berjenjang mengenai manajemen obat, penggunaan sistem informasi logistik, serta pemahaman terhadap regulasi terbaru harus menjadi agenda utama. Kementerian Kesehatan perlu memastikan pelatihan teknis seperti *Pelatihan Pengelolaan Obat dan Perbekalan Kesehatan* tersedia secara nasional dan disesuaikan dengan kebutuhan lokal (Kemenkes RI, 2019).

Lebih lanjut, perlu ada kebijakan untuk menempatkan minimal satu apoteker di setiap Puskesmas sebagaimana tertuang dalam Permenkes No. 26 Tahun 2022 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian. Pendampingan oleh dinas

kesehatan dan penguatan jejaring antar tenaga kefarmasian juga dapat meningkatkan kapasitas secara kolektif.

2. Digitalisasi dan Penguatan Sistem Informasi Obat

Penerapan sistem informasi manajemen logistik seperti **SIMOBA**, **e-Logistik**, dan integrasi dengan **Sistem Informasi Manajemen Puskesmas (SIMPUS)** perlu diperluas. Digitalisasi ini memungkinkan pencatatan, pelaporan, serta pemantauan stok obat secara real-time. Keakuratan data dapat ditingkatkan, sekaligus mempercepat proses perencanaan dan evaluasi kebutuhan obat (Kemenkes RI, 2021).

Penguatan sistem ini harus diiringi dengan pelatihan pengguna (user training) dan dukungan teknis berkelanjutan, serta integrasi sistem pada tingkat kabupaten/kota hingga nasional untuk meningkatkan akuntabilitas dan transparansi.

3. Peningkatan Kualitas Infrastruktur Penyimpanan

Puskesmas perlu didukung dengan fasilitas penyimpanan obat yang memenuhi standar seperti ruang bersuhu terkontrol, rak penyimpanan sesuai kriteria, serta lemari pendingin untuk obat-obatan tertentu. Ketersediaan generator cadangan juga penting untuk memastikan kestabilan suhu penyimpanan, terutama di daerah terpencil. Prinsip *Good Storage Practice (GSP)* harus diterapkan secara konsisten (WHO, 2009).

4. Pemantapan Mekanisme Pengadaan dan Distribusi

Penguatan sistem pengadaan obat melalui **e-catalogue**, **e-purchasing**, dan pengelolaan kontrak dengan penyedia harus disertai pengawasan yang ketat terhadap pelaksanaan dan ketepatan waktu pengiriman. Pengadaan alternatif darurat juga perlu diatur untuk mengantisipasi keterlambatan pasokan obat dari jalur reguler. Distribusi internal harus mengadopsi sistem logistik berbasis permintaan (pull system) yang didasarkan pada data kebutuhan riil.

5. Peningkatan Monitoring dan Evaluasi Berkala

Monitoring dan evaluasi secara rutin terhadap seluruh proses pengelolaan obat merupakan strategi penting untuk memastikan perbaikan berkelanjutan (*continuous quality improvement*). Indikator seperti tingkat ketersediaan obat, jumlah obat kadaluwarsa, frekuensi stock out, dan akurasi pelaporan perlu dievaluasi setiap bulan dan dilaporkan secara sistematis ke tingkat dinas kesehatan kabupaten/kota.

Evaluasi ini juga dapat digunakan untuk memberikan umpan balik kepada petugas, menyusun kebijakan perbaikan, dan menjadi dasar pengambilan keputusan.

6. Koordinasi Lintas Sektor dan Pelibatan Pemangku Kepentingan

Koordinasi yang efektif antara Puskesmas, dinas kesehatan, dan pihak penyedia obat sangat penting untuk memperlancar rantai pasok. Selain itu, pelibatan manajemen Puskesmas, tenaga medis, dan bahkan masyarakat dalam memantau penggunaan obat dan pelaporan masalah (misalnya lewat forum MFK atau pengaduan masyarakat) dapat meningkatkan akuntabilitas dan partisipasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. (2010). Pedoman Pengelolaan Obat Publik dan Perbekalan Kesehatan di Puskesmas. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), 2021. Petunjuk Teknis Sistem Informasi Manajemen Obat dan Bahan Habis Pakai (SIMOBA). Jakarta: Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), 2022. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 26 Tahun 2022 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas, Klinik, dan Rumah Sakit. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2016). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 74 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 26 Tahun 2020 tentang Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Management Sciences for Health (MSH), 2012. MDS-3: Managing Access to Medicines and Health Technologies. Arlington, VA: MSH.
- World Health Organization (WHO), 2003. Operational Principles for Good Pharmaceutical Procurement. Geneva: WHO.
- World Health Organization (WHO), 2009. Managing Drug Supply: The Selection, Procurement, Distribution, and Use of Pharmaceuticals, 2nd ed. Geneva: WHO.

BAB 11 | OBAT UNTUK PENYAKIT ENDOKRIN

apt. Dassy Abdullah, M.Biomed., Ph.D.

A. Pendahuluan

Sistem endokrin adalah sistem pengaturan tubuh yang terdiri dari berbagai kelenjar yang menghasilkan hormon. Hormon ini bertindak sebagai sinyal kimia yang mengatur berbagai fungsi tubuh seperti metabolisme, pertumbuhan, dan reproduksi. Dalam ilmu kedokteran dan farmasi, obat-obatan endokrin memainkan peran yang sangat penting, baik dalam mengobati gangguan endokrin yang berhubungan dengan hormon maupun dalam mengelola kondisi kesehatan yang lebih luas, seperti diabetes, hipotiroidisme, dan hipertensi. (Strus, 2024)

Hormon bekerja dengan cara mengikat reseptor pada sel target dan memicu rangkaian reaksi biokimia yang mempengaruhi fisiologi sel tersebut. (Cho *et al.*, 2025). Pemahaman mendalam tentang cara kerja hormon dan obat-obatan yang mempengaruhi sistem endokrin sangat penting bagi mahasiswa kedokteran dan farmasi, karena dapat membantu mereka dalam merancang terapi yang efektif untuk pasien.

Obat-obatan yang digunakan untuk gangguan endokrin beragam, mulai dari pengganti hormon, penghambat sintesis hormon, hingga obat yang memodulasi reseptor hormon. Untuk itu, penting bagi mahasiswa memahami prinsip dasar farmakologi endokrin, seperti farmakokinetik (proses tubuh terhadap obat) dan farmakodinamik (cara obat mempengaruhi

tubuh), serta interaksi antara obat-obatan endokrin dan obat lainnya.

Pada bab ini, kita akan membahas dasar-dasar mengenai konsep sistem endokrin, obat-obatan yang digunakan untuk gangguan endokrin, serta farmakoterapi yang diterapkan untuk kondisi klinis tertentu. Dengan pemahaman yang baik tentang hal ini, mahasiswa akan dapat mengaplikasikan pengetahuan mereka dalam praktik medis dan farmasi yang lebih efektif.

B. Konsep Dasar Sistem Endokrin

1. Anatomji dan Fisiologi Kelenjar Endokrin

Sistem endokrin terdiri dari berbagai kelenjar yang masing-masing memiliki fungsi spesifik dalam menghasilkan hormon. Kelenjar-kelenjar ini meliputi hipotalamus, hipofisis, tiroid, paratiroid, pankreas, adrenal, dan gonad (testis dan ovarium). Kelenjar-kelenjar ini bekerja dengan cara mengeluarkan hormon ke dalam aliran darah, yang kemudian berfungsi untuk mempengaruhi berbagai organ target di tubuh. Misalnya, hipotalamus yang terletak di otak berfungsi mengatur pelepasan hormon dari kelenjar hipofisis. Hipofisis, sebagai "kelenjar pengatur utama," menghasilkan hormon yang mengendalikan sekresi hormon dari kelenjar endokrin lainnya, seperti tiroid, adrenal, dan gonad. Tiroid menghasilkan hormon tiroksin yang mengatur metabolisme tubuh, sedangkan kelenjar adrenal menghasilkan hormon kortisol yang berfungsi untuk mengatur stres dan metabolisme. (Advances, 2025)

Mekanisme Aksi Hormon

Hormon bekerja dengan mekanisme umpan balik. Umpam balik negatif adalah yang paling umum, di mana peningkatan kadar hormon dalam tubuh akan menurunkan produksi hormon lebih lanjut untuk mencegah kelebihan hormon. Misalnya, pada sistem tiroid, jika kadar hormon tiroid cukup tinggi, hipotalamus akan mengurangi sekresi hormon pelepas tiroid (TRH) yang merangsang hipofisis untuk menghasilkan hormon tiroid.(Lai and Mueller, 2025)

Sebaliknya, umpan balik positif terjadi ketika suatu hormon justru merangsang lebih banyak produksi hormon yang sama, seperti yang terjadi pada proses kelahiran, di mana peningkatan oksitosin merangsang kontraksi rahim, yang kemudian merangsang pelepasan oksitosin lebih banyak lagi. (Walter, Abele and Plappert, 2021)). (Hermesch *et al.*, 2024)

2. Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat Endokrin

Farmakokinetik melibatkan proses bagaimana tubuh menyerap, mendistribusikan, memetabolisme, dan mengeluarkan obat. Dalam kasus obat endokrin, pemahaman tentang bagaimana hormon atau obat terkait diserap dalam tubuh, bagaimana mereka didistribusikan ke berbagai jaringan, serta bagaimana obat ini dimetabolisme di hati dan dikeluarkan melalui ginjal sangat penting untuk merancang terapi yang efektif. (Octaviani and Rostinawati, 2025)

Farmakodinamik berkaitan dengan efek obat pada tubuh, khususnya bagaimana obat berinteraksi dengan reseptor hormon untuk mempengaruhi fungsi tubuh. Sebagai contoh, insulin yang digunakan pada diabetes bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor insulin di membran sel tubuh untuk membantu penyerapan glukosa. (Penelitian *et al.*, 2024)

C. Obat-Obat Endokrin

Obat-obatan endokrin dapat dibagi menjadi beberapa kategori, tergantung pada kelenjar dan hormon yang dipengaruhi. Beberapa jenis obat endokrin yang paling umum digunakan meliputi:

1. Obat untuk Gangguan Tiroid

Obat-obatan untuk gangguan tiroid, seperti levotiroksin dan metimazol, digunakan untuk mengelola hipotiroidisme dan hipertiroidisme. Levotiroksin adalah bentuk sintetis dari hormon tiroid yang digunakan untuk menggantikan hormon tiroid pada pasien dengan hipotiroidisme, sementara metimazol menghambat produksi

hormon tiroid dalam pengobatan hipertiroidisme. ((Strus, 2024)

2. Obat untuk Gangguan Paratiroid

Kalsitonin dan bifosfonat adalah dua obat yang digunakan untuk mengobati gangguan pada kelenjar paratiroid, seperti hiperkalsemia yang disebabkan oleh hiperparatiroidisme. kalsitonin mengurangi kadar kalsium dalam darah dengan menghambat resorpsi tulang, sedangkan bifosfonat digunakan untuk mengurangi penyerapan kalsium dari tulang. (Sile *et al.*, 2023)

3. Obat untuk Gangguan Adrenal

Kortikosteroid, seperti glukokortikoid dan mineralokortikoid, digunakan untuk mengobati insufisiensi adrenal dan berbagai kondisi inflamasi. obat-obatan ini dapat digunakan untuk menggantikan hormon yang tidak diproduksi cukup oleh kelenjar adrenal, seperti pada penyakit addison. (Yazidi *et al.*, 2023)

4. Obat untuk Gangguan Reproduksi

Obat-obatan hormonal, seperti kontrasepsi oral dan hormon pertumbuhan, digunakan untuk mengatur fungsi reproduksi. kontrasepsi hormonal bekerja dengan menekan ovulasi dan mengubah lapisan rahim untuk mencegah kehamilan, sementara hormon pertumbuhan digunakan untuk terapi defisiensi hormon pertumbuhan. (Mameli *et al.*, 2023)

5. Obat untuk Diabetes Mellitus

Obat-obatan untuk diabetes mellitus, termasuk insulin dan agen hipoglikemik oral, bekerja dengan cara mengatur kadar glukosa darah. insulin digunakan pada diabetes tipe 1 dan tipe 2 untuk menggantikan insulin yang tidak cukup diproduksi tubuh, sedangkan obat hipoglikemik oral seperti metformin dan sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin atau merangsang pankreas untuk menghasilkan lebih banyak insulin. (Lorenzati *et al.*, 2010)

D. Farmakoterapi Endokrin

Farmakoterapi endokrin merupakan bidang yang sangat luas dan penting dalam praktik medis. Pemilihan obat yang tepat untuk gangguan endokrin harus mempertimbangkan berbagai faktor, seperti patofisiologi penyakit, kondisi klinis pasien, dan respons terhadap obat. Salah satu prinsip utama farmakoterapi endokrin adalah penggunaan terapi yang berbasis bukti. (Giffoni *et al.*, 2022)

1. Prinsip Farmakoterapi

Prinsip dasar farmakoterapi meliputi pemilihan obat berdasarkan diagnosis yang akurat, mempertimbangkan efek samping, dan memantau respons pasien terhadap pengobatan. Terapi penggantian hormon, seperti penggunaan insulin pada diabetes atau levotiroksin pada hipotiroidisme, adalah terapi utama dalam banyak gangguan endokrin.

2. Monitoring Terapi

Monitoring terapi sangat penting untuk memastikan efektivitas pengobatan dan mencegah efek samping yang tidak diinginkan. Monitoring dapat dilakukan melalui tes darah untuk mengukur kadar hormon, serta tes fungsi organ untuk menilai efek samping jangka panjang dari terapi endokrin, seperti kerusakan ginjal atau hati. (Rusli¹, Nurisyah¹, Ratnasari dewi¹, A. Elmi Rianti², 2024)

E. Efek Samping dan Interaksi Obat

1. Efek Samping Umum

Obat-obatan endokrin dapat menimbulkan efek samping yang bervariasi, tergantung pada jenis obat dan respon tubuh pasien. Efek samping yang umum meliputi gangguan metabolismik, seperti hipoglikemia pada pasien yang menggunakan insulin, atau penurunan fungsi ginjal pada pasien yang menggunakan kortikosteroid jangka panjang. (Giffoni *et al.*, 2022)

2. Interaksi Obat

Interaksi obat dapat mempengaruhi efektivitas terapi atau meningkatkan risiko efek samping. Misalnya, penggunaan obat-obatan yang menghambat metabolisme obat tertentu, seperti obat antimikotik, dapat meningkatkan kadar obat endokrin dalam darah dan memperburuk efek sampingnya. (Rida Pradifta, Ilham alifiar, 2019)

F. Aplikasi Klinis dan Kasus

1. Studi Kasus 1: Hipotiroidisme

a. **Kasus:** Seorang wanita berusia 45 tahun datang ke klinik dengan keluhan merasa lelah, depresi, dan berat badan meningkat. Pemeriksaan fisik menunjukkan bradikardia, kulit kering, dan pembengkakan pada wajah. Hasil tes darah menunjukkan kadar TSH (Thyroid Stimulating Hormone) yang tinggi dan kadar T4 bebas yang rendah.

b. **Diagnosis:** Hipotiroidisme primer.

c. **Manajemen Terapi:**

1) **Levotiroksin (Euthyrox)** diberikan untuk menggantikan hormon tiroid yang tidak diproduksi dengan cukup oleh kelenjar tiroid. Dosis awal biasanya dimulai dengan 50-100 mcg/hari dan dapat disesuaikan berdasarkan hasil tes kadar TSH dan T4.

2) **Pemantauan:** Kadar TSH dan T4 bebas perlu dimonitor setiap 6-8 minggu setelah terapi dimulai untuk menilai apakah dosis levotiroksin sudah tepat.

d. **Tujuan Terapi:** Menormalkan kadar hormon tiroid dalam tubuh, mengurangi gejala-gejala hipotiroidisme, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

2. Studi Kasus 2: Hipertiroidisme

a. **Kasus:** Seorang pria berusia 35 tahun mengeluhkan penurunan berat badan meskipun nafsu makan meningkat, merasa gelisah, dan berkeringat berlebihan. Pemeriksaan fisik menunjukkan tremor pada tangan dan denyut nadi yang cepat. Tes darah menunjukkan kadar TSH rendah dan T4 bebas tinggi.

b. Diagnosis: Hipertiroidisme, kemungkinan besar disebabkan oleh penyakit Graves.

c. Manajemen Terapi:

1) *Metimazol (Tapazole)*: Digunakan untuk menghambat sintesis hormon tiroid. Dosis awal metimazol adalah 10-20 mg/hari, yang dapat disesuaikan berdasarkan respons klinis dan hasil tes darah.

2) *Betablocker (Propranolol)*: Diberikan untuk mengurangi gejala jantung berdebar dan tremor.

3) Terapi radioiodin: Jika metimazol tidak efektif atau ada kontraindikasi terhadap penggunaan obat antitiroid, terapi radioiodin dapat dipertimbangkan untuk menghancurkan sebagian besar jaringan tiroid yang hiperaktif.

d. Tujuan Terapi: Menurunkan kadar hormon tiroid, mengurangi gejala hipertiroidisme, dan mencegah komplikasi jangka panjang seperti penyakit jantung.

3. Studi Kasus 3: Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS)

a. Kasus: Seorang wanita berusia 28 tahun datang ke klinik dengan keluhan siklus menstruasi yang tidak teratur, jerawat, dan peningkatan berat badan. Pemeriksaan ultrasonografi menunjukkan ovarium dengan banyak kista kecil.

b. Diagnosis: Sindrom ovarium polikistik (PCOS).

c. Manajemen Terapi:

1) **Kontrasepsi oral kombinasi (Estrogen-Progestin):** Digunakan untuk mengatur siklus menstruasi, mengurangi kadar androgen, dan mengobati gejala-gejala seperti jerawat dan pertumbuhan rambut yang berlebihan.

2) **Metformin:** Digunakan untuk meningkatkan sensitivitas insulin dan membantu mengatur kadar glukosa darah pada pasien dengan resistensi insulin.

3) **Terapi hormon lainnya:** Jika diperlukan, pasien dapat diberikan terapi hormon untuk mengatasi masalah kesuburan atau pertumbuhan rambut yang berlebihan.

d. **Tujuan Terapi:** Mengatur siklus menstruasi, mengelola gejala klinis PCOS, dan meningkatkan peluang kehamilan pada pasien yang ingin hamil.

4. Studi Kasus 4: Diabetes Mellitus Tipe 2

a. **Kasus:** seorang pria berusia 55 tahun dengan riwayat obesitas mengeluh sering merasa haus, sering buang air kecil, dan penurunan berat badan. Tes darah menunjukkan kadar glukosa puasa 250 mg/dl, serta hba1c 9,5%.

b. **Diagnosis:** diabetes mellitus tipe 2.

c. **Manajemen Terapi:**

- 1) Metformin: diberikan sebagai obat lini pertama untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin. Dosis awal biasanya 500 mg dua kali sehari.
- 2) sulfonilurea (glibenklamid): digunakan jika metformin tidak cukup efektif untuk mengontrol kadar glukosa darah.
- 3) insulin: diberikan jika kadar glukosa darah tidak dapat terkontrol dengan obat oral atau jika pasien mengalami komplikasi berat.
- 4) pemantauan: kadar glukosa darah harus dipantau secara teratur, serta hba1c setiap 3-6 bulan.tujuan terapi: menurunkan kadar glukosa darah ke tingkat yang aman, mencegah komplikasi jangka panjang diabetes, dan memperbaiki kualitas hidup pasien.

Kesimpulan setiap kasus gangguan endokrin memerlukan pendekatan terapi yang berbeda tergantung pada jenis penyakit dan kondisi klinis pasien. Penting bagi mahasiswa kedokteran dan farmasi untuk memahami mekanisme obat-obatan endokrin, serta cara mengelola kondisi tersebut dengan tepat. Studi kasus ini memberikan gambaran nyata tentang bagaimana terapi obat dapat digunakan untuk mengatasi gangguan endokrin dan memperbaiki kesejahteraan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Advances, R. (2025) 'Endosomal parathyroid hormone receptor signaling', (July 2022), pp. 783–790. doi: 10.1152/ajpcell.00452.2021.
- Cho, Y. Y. *et al.* (2025) 'G-Protein-Coupled Receptor (GPCR) Signaling and Pharmacology in Metabolism: Physiology, Mechanisms, and Therapeutic Potential'.
- Giffoni, D. *et al.* (2022) 'Appraising Adjuvant Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive HER2-Negative Breast Cancer – A Literature Review', pp. 4956–4969.
- Hermesch, A. C. *et al.* (2024) 'Expert Review Oxytocin: physiology, pharmacology, and clinical application for labor management', The American Journal of Obstetrics & Gynecology. Elsevier Inc., 230(3), pp. S729–S739. doi: 10.1016/j.ajog.2023.06.041.
- Lai, D. C. Y. and Mueller, J. W. (2025) 'Understanding the biochemistry of hormones – message in a bottle'. Portland Press Limited, 0(September 2024), pp. 1–18.
- Lorenzati, B. *et al.* (2010) 'Mechanism of Action', pp. 3005–3020. doi: 10.3390/ph3093005.
- Mameli, C. *et al.* (2023) 'Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: A systematic', Pharmacological Research. Elsevier Ltd, 193(January), p. 106805. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106805.
- Octaviany, S. T. and Rostinawati, T. (2025) 'Identifikasi Interaksi Obat pada Resep dengan Diagnosa Gangguan Sistem Endokrin Periode Bulan Juli 2024 di Rumah Sakit X Kota Bandung', (1).

- Penelitian, L. *et al.* (2024) 'Analisis Interaksi Obat Secara Farmakokinetik dan Farmakodinamik Terhadap Pasien Nefropati Diabetik di Rumah Sakit X Kota Jambi Tahun 2022', 24(1), pp. 320–325. doi: 10.33087/jubj.v24i1.4688.
- Rida Pradifta, Ilham alifiar, M. N. F. (2019) 'Kajian Interaksi Obat Antidiabetik Dengan Obat Lain Pada Pasien Diabetes Mellitus Rawat Inap The potential drug interaction is an action potential of a drug that changed or influced by other drugs concurrently. Drug interactions are defined as a phenomen', 2(2), pp. 88–93.
- Rusli¹, Nurisyah¹, Ratnasari dewi¹, A. Elmi Rianti², K. 1Jurusan (2024) 'Jurnal Media Analis Kesehatan', 15(2), pp. 112–123.
- Sile, I. *et al.* (2023) 'Safety Concerns Related to the Simultaneou Use of Prescription or Over-the-Counter Medications and Herbal Medicinal Products: Survey Results among Latvian Citizens', International Journal of Environmental Research and Public Health, 20(16). doi: 10.3390/ijerph20166551.
- Strus, D. (2024) 'Endocrine Pharmacology : Managing Hormonal Imbalances and Disorders', 8(1000216), pp. 1–2. doi: 10.35248/JPR.24.8.216.
- Walter, M. H., Abele, H. and Plappert, C. F. (2021) 'The Role of Oxytocin and the Effect of Stress During Childbirth: Neurobiological Basics and Implications for Mother and Child', 12(October), pp. 1–10. doi: 10.3389/fendo.2021.742236.
- Yazidi, M. *et al.* (2023) 'Endocrinología, Diabetes y Nutrición Adherence to glucocorticoid replacement therapy in Addison 's disease : Association with patients ' disease knowledge and quality of life', 70, pp. 532–539.

BAB 12

OBAT UNTUK PENYAKIT REPRODUKSI

apt. Muh. Fadhil As'ad, S.Farm., M.Si.

A. Infertilitas pada Pria

Infertilitas diartikan sebagai ketidakmampuan pasangan untuk mencapai kehamilan meskipun telah berhubungan seksual secara teratur tanpa menggunakan alat kontrasepsi selama satu tahun (Medicine, 2008). Beragam faktor dapat berperan dalam infertilitas pria, namun dalam sejumlah kasus, tidak ditemukan penyebab yang jelas, yang dikenal sebagai infertilitas idiopatik. Istilah ini merujuk pada kondisi infertilitas yang tidak dapat dijelaskan meskipun telah dilakukan pemeriksaan secara komprehensif. Bukti terbaru mengindikasikan bahwa stres oksidatif serta paparan faktor lingkungan memiliki kontribusi besar terhadap infertilitas pria idiopatik (Sengupta *et al.*, 2022).

1. Merangsang Spermatogenesis

Meningkatkan produksi sperma secara langsung dengan merangsang jalur hormonal atau meningkatkan fungsi testis.

a. Gonadotropin

Gonadotropin merupakan hormon yang berperan penting dalam mengendalikan proses spermatogenesis dan sintesis testosteron pada pria. Dua jenis gonadotropin yang umum digunakan dalam terapi infertilitas pria adalah *human chorionic gonadotropin* (hCG) dan *human menopausal gonadotropin* (hMG). hCG berfungsi menyerupai *luteinizing hormone* (LH) dengan

menstimulasi sel Leydig di testis untuk memproduksi testosteron, yang esensial dalam memulai dan menjaga proses spermatogenesis. Terapi hCG sangat efektif bagi pasien dengan hipogonadisme hipogonadotropik, kondisi di mana produksi gonadotropin dalam tubuh menurun (Nieschlag & Lenzi, 2013). Sementara itu, hMG yang mengandung LH dan *follicle-stimulating hormone* (FSH) berperan dalam merangsang sel Sertoli di testis. FSH berfungsi penting dalam mendukung proliferasi serta pematangan spermatogonia, sedangkan LH mendorong produksi testosteron. Kombinasi hormon dalam hMG menjadikannya terapi yang efektif bagi pria dengan kegagalan testis primer, yakni kondisi ketika testis tidak merespons gonadotropin endogen (Nieschlag & Lenzi, 2013).

b. Selektif Selective Estrogen Receptor Modulator

Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) bekerja dengan menghambat umpan balik negatif estrogen pada hipotalamus dan kelenjar pituitari. Mekanisme ini memicu peningkatan sekresi *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH), yang selanjutnya merangsang produksi gonadotropin di pituitari. Rangkaian hormonal ini berperan dalam menstimulasi spermatogenesis, sehingga SERM menjadi terapi off-label yang bermanfaat untuk mengatasi infertilitas pada pria dengan hipogonadisme (Cannarella *et al.*, 2019). Klomifen sitrat dan tamoksifen merupakan dua jenis SERM yang umum digunakan dalam terapi ini. Klomifen, khususnya, dikenal luas karena kemampuannya mengikat reseptor estrogen di hipotalamus. Dengan menghalangi efek umpan balik negatif estrogen, klomifen meningkatkan sekresi GnRH, yang pada gilirannya merangsang pelepasan gonadotropin (LH dan FSH) dari pituitari, serta mendukung proses spermatogenesis (Rambhatla *et al.*, 2016).

c. Inhibitor Aromatase

Aromatase merupakan enzim sitokrom P450 yang tersebar di berbagai jaringan tubuh, termasuk testis, prostat, otak, tulang, dan jaringan lemak. Enzim ini berperan dalam mengubah testosteron dan androstenedion menjadi estrogen, seperti estradiol dan estron, yang kemudian memberikan umpan balik negatif pada poros hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG). Proses umpan balik ini menurunkan sekresi gonadotropin, sehingga mengganggu jalannya spermatogenesis, yang menjadi faktor penting dalam infertilitas pria. Inhibitor aromatase (AI), seperti anastrozole, bekerja dengan menghambat aktivitas enzim aromatase, sehingga mencegah konversi testosteron menjadi estradiol di berbagai jaringan. AI mampu meningkatkan kadar testosteron di dalam testis, yang berperan penting dalam merangsang spermatogenesis dan memperbaiki parameter kualitas sperma (Shiraishi *et al.*, 2021).

2. Meningkatkan Kualitas Sperma

Meningkatkan kualitas sperma dengan mengurangi stres oksidatif dan mengatasi peradangan, sehingga mendukung fungsi dan kelangsungan hidup sperma secara optimal.

Suplemen Antioksidan

Infertilitas idiopatik diyakini berkaitan erat dengan stres oksidatif, yang dianggap sebagai faktor utama dalam mekanisme patologi kondisi ini. Produk sampingan stres oksidatif, yaitu spesies oksigen reaktif, dapat merusak fungsi sperma melalui berbagai jalur (Sidorkiewicz *et al.*, 2017). Penggunaan suplemen antioksidan telah terbukti membantu memperbaiki gangguan fungsi sperma yang disebabkan oleh stres oksidatif, sekaligus meningkatkan peluang terjadinya kehamilan. Beberapa suplemen yang paling umum digunakan, baik secara tunggal maupun dalam kombinasi sebagai formula multi-antioksidan, meliputi: vitamin E (400 mg), karnitin (500–1000 mg), vitamin C (500–1000 mg),

koenzim Q10 (100–300 mg), N-asetilsistein (600 mg), seng (25–400 mg), asam folat (0,5 mg), selenium (200 mg), dan likopen (6–8 mg)(Dimitriadis *et al.*, 2023).

3. Meningkatkan Fungsi Seksual

Peningkatan fungsi seksual, yang secara langsung atau tidak langsung dapat mempengaruhi kesuburan dengan mengatasi masalah seperti disfungsi ereksi dan motilitas sperma.

a. Inhibitor Fosfodiesterase-5 (Selektif)

Inhibitor fosfodiesterase-5 adalah pengobatan pilihan untuk disfungsi ereksi. Namun, penelitian yang muncul menunjukkan bahwa golongan obat ini mungkin juga memiliki efek menguntungkan pada kesuburan pria dengan meningkatkan parameter air mani. Golongan obat ini dapat meningkatkan aktivitas sekresi sel Leydig dan Sertoli, yang sangat penting untuk produksi testosteron dan spermatogenesis. Salah satu mekanisme adalah dengan memodulasi kontraktilitas di tunika albuginea testis dan epididimis. Modulasi ini dapat meningkatkan aliran darah dan mendukung pengangkutan sperma, yang berpotensi meningkatkan kualitas sperma. Selain itu, golongan obat ini telah dikaitkan dengan peningkatan fungsi sekresi prostat, yang selanjutnya dapat berkontribusi pada peningkatan motilitas sperma dan kualitas air mani secara keseluruhan (Sofikitis *et al.*, 2021).

b. Inhibitor Fosfodiesterase-5 (Non-Selektif)

Inhibitor fosfodiesterase-5 non-selektif, seperti pentoksifilin dan senyawa metilxantin lainnya, telah diketahui efektif dalam meningkatkan motilitas sperma secara *in vitro*, sehingga membantu meningkatkan keberhasilan fertilisasi dalam program reproduksi berbantu. Agen-agen ini bekerja dengan meningkatkan kadar siklik adenosin monofosfat (cAMP) dalam sel sperma, yang berperan penting dalam meningkatkan kemampuan motilitas sperma (Tournaye *et al.*, 1994).

B. Disfungsi Ereksi

Disfungsi ereksi (DE) merupakan gangguan seksual yang umum dialami oleh jutaan pria di seluruh dunia. Menurut National Institute of Health, DE didefinisikan sebagai ketidakmampuan yang terus-menerus untuk mencapai atau mempertahankan ereksi penis yang cukup untuk melakukan aktivitas seksual dengan memuaskan (Adam & Alem, 2022). Kondisi ini dapat disebabkan oleh gangguan pada salah satu dari empat sistem yang berperan dalam mekanisme ereksi normal, atau kombinasi dari beberapa gangguan tersebut. Bila penyebabnya melibatkan faktor vaskular, saraf, atau hormonal, maka kondisi ini dikategorikan sebagai DE organik. Sementara gangguan pada sistem keempat, yaitu respon psikologis individu terhadap rangsangan seksual, dikenal sebagai DE psikogenik. Secara anatomi, penis terdiri atas dua corpora cavernosa dan satu corpus spongiosum, yang berisi jaringan sinusoidal yang saling terhubung dan terisi darah untuk memicu terjadinya ereksi (DiPiro *et al.*, 2014).

1. Inhibitor fosfodiesterase-5

Fosfodiesterase adalah enzim yang menguraikan nukleotida siklik seperti cAMP dan cGMP. Inhibitor fosfodiesterase-5 bekerja dengan meningkatkan efek *nitric oxide* (NO) yang dilepaskan saat stimulasi seksual, sehingga mencegah degradasi cGMP. Peningkatan cGMP ini menyebabkan relaksasi otot polos, pengendalian kadar kalsium intraseluler, dan peningkatan aliran darah ke penis yang memfasilitasi ereksi. Saat ini, Inhibitor fosfodiesterase-5 menjadi terapi utama untuk disfungsi ereksi (DE), dengan tingkat keberhasilan di atas 70% dan tolerabilitas yang baik (DiPiro *et al.*, 2014). Empat obat yang disetujui oleh FDA AS adalah sildenafil, vardenafil, tadalafil, dan avanafil (Mitidieri *et al.*, 2020).

a. Sildenafil.

Sildenafil adalah obat pertama yang digunakan untuk DE, tersedia dalam dosis 25, 50, dan 100 mg. Obat ini cepat diserap dengan bioavailabilitas 40% mencapai

konsentrasi plasma maksimum setelah 1 jam. Sildenafil dimetabolisme oleh hati, terutama oleh isoenzim sitokrom CYP3A4 (jalur primer) dan CYP2C9 (jalur sekunder), menjadi metabolit aktif dengan sifat serupa, yang berkontribusi sekitar 20% terhadap aktivitas keseluruhan (Mitidieri *et al.*, 2020).

b. Vardenafil.

Vardenafil adalah turunan dari sildenafil dengan struktur yang sedikit dimodifikasi. Selain untuk DE, vardenafil juga menunjukkan manfaat dalam mengatasi ejakulasi dini, sebagaimana dibuktikan dalam uji klinis yang menunjukkan perbaikan signifikan (Mitidieri *et al.*, 2020).

c. Tadalafil.

Tadalafil mulai bekerja dalam 30 menit dan mencapai efektivitas puncak sekitar 2 jam, dengan durasi kerja yang panjang hingga 36 jam. Dosis yang dianjurkan adalah 10 atau 20 mg sesuai kebutuhan, atau 5 mg setiap hari, yang juga disetujui untuk pengobatan gejala saluran kemih bawah/*Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS) terkait hiperplasia prostat jinak. Ini menjadikannya pilihan ideal bagi pasien yang mengalami DE bersamaan dengan LUTS (Mitidieri *et al.*, 2020).

d. Avanafil.

Avanafil merupakan Inhibitor fosfodiesterase-5 keempat yang disetujui untuk terapi DE dan mulai dipasarkan pada tahun 2013 dalam dosis 50, 100, dan 200 mg (Goldstein *et al.*, 2012). Setelah dikonsumsi secara oral, obat ini diserap dengan cepat melalui saluran pencernaan, dengan kadar puncak plasma tercapai dalam 30 hingga 45 menit. Sekitar 99% avanafil di dalam tubuh terikat pada protein plasma. Obat ini mengalami metabolisme terutama melalui enzim sitokrom P450 CYP3A4, dengan kontribusi yang lebih kecil dari isoform CYP2C (Mitidieri *et al.*, 2020).

2. Regimen Pengganti Testosteron

Regimen penggantian testosteron bertujuan untuk mengembalikan kadar testosteron serum ke dalam kisaran normal (300-1100 ng/dL atau 10,4-38,2 nmol/L). Terapi ini direkomendasikan untuk pasien yang mengalami gejala hipogonadisme, yang ditandai dengan penurunan libido dan kadar testosteron serum yang rendah. Penggantian testosteron dapat memperbaiki DE sekunder dengan meningkatkan dorongan seksual. Peningkatan kekuatan otot, gairah seksual, dan suasana hati umumnya dapat dirasakan dalam beberapa hari atau minggu setelah memulai terapi (DiPiro *et al.*, 2014).

3. Terapi intrakavernosa

Seiring dengan berkembangnya penggunaan inhibitor fosfodiesterase-5 sebagai terapi oral lini pertama, suntikan intrakavernosa agen vasoaktif kini lebih sering diposisikan sebagai pilihan lini kedua. Obat-obatan seperti prostaglandin E-1 (PGE-1), fentolamin, dan papaverin tetap menjadi agen suntik yang paling umum digunakan, dengan efektivitas yang baik dalam menangani DE baik yang disebabkan oleh faktor vaskular maupun nonvaskular, termasuk penyebab psikogenik, hormonal, dan neurogenik (Mitidieri *et al.*, 2020).

a. Prostaglandin E-1

Disetujui oleh FDA pada 1996, Prostaglandin E-1 (PGE-1) menjadi suntikan penis pertama untuk terapi DE. Obat ini bekerja dengan meningkatkan cAMP dan menurunkan kadar Ca²⁺ bebas, yang memicu relaksasi otot polos. Setelah disuntikkan, PGE-1 dimetabolisme cepat di paru-paru, dengan waktu paruh plasma sekitar 1 menit. Penggunaan jangka panjang PGE-1 intrakavernosa dilaporkan dapat memperbaiki fungsi ereksi spontan pada sebagian pria (Mitidieri *et al.*, 2020).

b. Papaverin

Papaverin, alkaloid yang berasal dari tanaman opium *Papaver somniferum*, telah lama digunakan sebagai terapi lini kedua. Obat ini melemaskan otot polos

kavernosa dengan menghambat enzim fosfodiesterase secara nonselektif, meningkatkan cAMP dan cGMP. Namun, kini penggunaannya dibatasi karena efek samping dan ketidaknyamanan yang lebih besar (Mutnuru *et al.*, 2017).

c. Fentolamin

Sebagai antagonis alfa-adrenergik nonselektif, fentolamin mencegah kontraksi otot polos. Namun, efektivitasnya rendah jika digunakan tunggal, sehingga lebih sering dipakai dalam kombinasi dengan agen lain (Mitidieri *et al.*, 2020).

d. Peptida intestinal vasoaktif/Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)

VIP bekerja dengan merangsang aktivitas adenosin siklase yang menyebabkan relaksasi otot polos dan ereksi. Efek sampingnya termasuk kemerahan dan sakit kepala. Biasanya digunakan bersama fentolamin, seperti dalam kombinasi Invicorp® yang disetujui di Denmark, untuk mengurangi risiko priapisme, nyeri, dan fibrosis (Mitidieri *et al.*, 2020).

4. Terapi intrauretra

Prostaglandin E-1 (PGE-1) juga tersedia dalam bentuk suppositoria intrauretra, sebagai alternatif bagi pasien yang ingin menghindari terapi oral atau suntik. Meskipun rute ini terbukti lebih efektif dibandingkan plasebo dalam meningkatkan fungsi ereksi, efektivitasnya masih lebih rendah dibandingkan suntikan intrakavernosa. Penggunaan PGE-1 intrauretra perlu hati-hati pada pasien dengan risiko tinggi priapisme atau gangguan pada uretra (Mitidieri *et al.*, 2020).

5. Terapi topikal

Sebuah studi multisenter jangka panjang terhadap 1.161 pria dengan DE menilai efektivitas dan keamanan alprostadil topikal yang dioleskan di meatus penis sebelum aktivitas seksual. Hasilnya, sebagian besar pasien dan pasangan mereka menilai terapi ini efektif dan aman, dengan

efek samping yang umumnya ringan dan terbatas pada area aplikasi. Alprostadil topikal ini menjadi pilihan alternatif yang menjanjikan (Mitidieri *et al.*, 2020).

C. Hiperplasia Prostat Jinak/ Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

BPH adalah kondisi pertumbuhan jaringan prostat yang bersifat non-kanker dan menjadi penyebab utama LUTS pada pria lanjut usia. Angka kejadian BPH diketahui meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensi histologis BPH mencapai 50–60% pada pria usia 60-an dan meningkat hingga 80–90% pada mereka yang berusia di atas 70 tahun (Roehrborn, 2005). Penyebab BPH umumnya melibatkan dua faktor, yaitu faktor statis berupa pembesaran prostat yang berkembang secara perlahan, dan faktor dinamis yang melibatkan peningkatan tonus otot polos akibat stimulasi α -adrenergik. Beberapa obat juga dapat memperburuk gejala ini, seperti testosteron, agonis α -adrenergik (contohnya dekongestan), serta obat dengan aktivitas antikolinergik tinggi, termasuk antihistamin, fenotiazin, antidepresan trisiklik, antispasmodik, dan obat antiparkinson (DiPiro *et al.*, 2014).

1. Antagonis α -Adrenergik

Antagonis α -adrenergik bekerja dengan mengurangi tonus otot polos di stroma prostat dan leher kandung kemih. Mekanisme ini menyebabkan relaksasi otot polos, sehingga membantu mengatasi komponen dinamis BPH dan memperbaiki aliran urin serta meredakan gejala saluran kemih (Emberton *et al.*, 2008). Prazosin, terazosin, doksazosin, dan alfuzosin termasuk dalam kelompok antagonis α 1-adrenergik generasi kedua. Obat-obatan ini menghambat reseptor α 1-adrenergik tidak hanya di prostat, tetapi juga di pembuluh darah perifer. Efek samping yang dapat muncul antara lain sinkop dosis pertama, hipotensi ortostatik, dan pusing. Di antara agen generasi kedua, alfuzosin memiliki risiko lebih rendah menimbulkan efek samping kardiovaskular (DiPiro *et al.*, 2014). Sementara itu, tamsulosin dan silodosin, yang termasuk antagonis α 1-

adrenergik generasi ketiga, memiliki selektivitas tinggi terhadap reseptor α 1A yang dominan di prostat. Karena itu, mereka cenderung tidak menyebabkan relaksasi otot polos di pembuluh darah perifer sehingga menurunkan risiko hipotensi. Tamsulosin menjadi pilihan tepat bagi pasien yang rentan terhadap hipotensi, seperti penderita penyakit arteri koroner berat, dehidrasi, aritmia, hipotensi ortostatik parah, gagal hati, atau yang sedang menggunakan beberapa obat antihipertensi (DiPiro *et al.*, 2014).

2. Inhibitor fosfodiesterase-5

Peningkatan kadar GMP siklik akibat inhibitor fosfodiesterase-5 dapat menyebabkan relaksasi otot polos di prostat serta leher kandung kemih. Manfaatnya kemungkinan juga berasal dari efek relaksasi langsung pada otot detrusor kandung kemih (DiPiro *et al.*, 2014). Tadalafil, yang termasuk golongan inhibitor fosfodiesterase-5 seperti sildenafil, awalnya digunakan untuk terapi disfungsi ereksi (DE). Namun, penelitian menunjukkan bahwa obat ini juga efektif dalam meredakan gejala BPH, dengan efektivitas yang sebanding dengan tamsulosin dosis 0,4 mg (Cui *et al.*, 2021; Kuno *et al.*, 2022). Dengan dosis harian 5 mg yang direkomendasikan, tadalafil menawarkan keuntungan ganda karena dapat mengobati DE dan BPH sekaligus, sehingga menjadi pilihan yang ideal bagi pasien yang mengalami kedua kondisi tersebut.

3. Inhibitor 5 α -Reduktase

Obat golongan inhibitor 5 α -reduktase bekerja dengan menghambat stimulasi testosteron, sehingga memperlambat perkembangan BPH dan menurunkan risiko komplikasi. Dibandingkan antagonis α 1-adrenergik, kelemahan obat ini adalah membutuhkan waktu sekitar 6 bulan untuk menghasilkan penyusutan prostat secara maksimal, dengan perbaikan gejala yang lebih kecil serta risiko disfungsi seksual yang lebih tinggi. Dutasteride menghambat enzim 5 α -reduktase tipe I dan II, sedangkan finasteride hanya menargetkan tipe II. Dutasteride juga lebih efektif dalam

menekan kadar dihidrotestosteron secara cepat dan menyeluruh (DiPiro *et al.*, 2014).

4. Antimuskarinik

Antimuskarinik umumnya digunakan untuk meredakan gejala seperti sering buang air kecil, urgensi, dan kandung kemih yang terlalu aktif (DiPiro *et al.*, 2014). Pada pasien BPH, obat ini efektif mengatasi ketidakstabilan otot detrusor akibat obstruksi saluran kemih, yang menyebabkan peningkatan urgensi dan frekuensi. Dengan memblokir reseptor muskarinik pada otot detrusor, obat ini membantu mengendurkan otot polos, sehingga meredakan gejala iritatif. Contoh obatnya termasuk solifenacin, tolterodine, trospium, dan oxybutynin (Ghossein *et al.*, 2020).

D. Infertilitas pada Wanita

Infertilitas pada wanita terjadi akibat gangguan pada sistem reproduksi, yang dapat meliputi masalah pada rahim, tuba falopi, ovarium, serta gangguan endokrin yang menyebabkan ketidakseimbangan hormon reproduksi (Silva *et al.*, 2023).

1. Induksi ovulasi

a. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)

Klomifen sitrat, yang termasuk dalam golongan SERM, adalah pilihan pengobatan pertama untuk induksi ovulasi pada wanita dengan *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS). Klomifen bertindak sebagai anti-estrogen dengan memblokir reseptor estrogen di hipotalamus, yang menyebabkan peningkatan amplitudo denyut GnRH, yang pada gilirannya meningkatkan produksi FSH dan LH oleh hipofisis anterior, sehingga merangsang pematangan folikel (Homburg, 2005). Saat ini, klomifen sitrat digunakan sebagai terapi lini kedua pada wanita PCOS yang mengalami infertilitas anovulasi tanpa faktor infertilitas lain (Teede *et al.*, 2018).

b. Inhibitor Aromatase

Enzim aromatase mengubah androgen menjadi estrogen. Letrozole adalah inhibitor aromatase generasi ketiga yang nonsteroid dan selektif yang paling sering digunakan untuk induksi ovulasi (Tanbo *et al.*, 2018). Letrozole menekan sekresi estradiol ovarium, yang mengurangi umpan balik negatif pada hipotalamus, meningkatkan androgen intraovarium, dan merangsang peningkatan sekresi FSH dari hipofisis, yang meningkatkan sensitivitas folikel terhadap FSH dan meningkatkan laju ovulasi berikutnya.

c. Gonadotropin

Terapi gonadotropin untuk induksi ovulasi pada wanita dengan PCOS yang anovulasi direkomendasikan sebagai pilihan lini kedua jika terapi induksi ovulasi oral seperti SERM dan inhibitor aromatase gagal. Penggunaan gonadotropin dapat meningkatkan laju ovulasi pada wanita yang tidak merespon terapi oral (Teede *et al.*, 2018).

2. Obat Metformin

Metformin berfungsi secara langsung di ovarium dengan mengurangi produksi androgen oleh sel teka, yang berujung pada penurunan aktivitas sitokrom P450c17a dan ekspresi protein pengatur akut steroidogenik. Hiperandrogenisme ovarium merupakan penyebab atresia folikel prematur dan anovulasi, sehingga metformin dapat merangsang ovulasi secara teori (Cunha & Póvoa, 2021). Pedoman internasional terbaru menunjukkan bahwa metformin dapat digunakan pada wanita dengan PCOS, meskipun pasien harus diberitahu bahwa terdapat agen induksi ovulasi yang lebih efektif (Teede *et al.*, 2018)

3. Vitamin D

Kekurangan vitamin D pada wanita usia reproduksi mencapai prevalensi 45% hingga 90%. Penelitian menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D pada wanita dengan PCOS yang menjalani stimulasi ovarium untuk pengobatan infertilitas berhubungan dengan penurunan

signifikan dalam tingkat ovulasi, kehamilan, dan peluang kelahiran hidup. Suplemen vitamin D dapat menjadi terapi tambahan yang efektif untuk mengatasi disfungsi ovulasi dan gangguan metabolisme pada wanita dengan PCOS (Cunha & Póvoa, 2021)

E. Kontrasepsi

Kontrasepsi adalah pencegahan kehamilan dengan cara menghambat sperma mencapai sel telur yang matang atau dengan mencegah sel telur yang telah dibuahi menempel pada endometrium (DiPiro *et al.*, 2014)

1. Spermisida dan Teknik Penghalang Implan Spermisida

Sebagian besar spermisida mengandung nonoxynol-9, sebuah surfaktan yang bekerja dengan menghancurkan dinding sel sperma dan menghalangi masuknya sperma ke dalam leher rahim. Spons kontrasepsi vagina mengandung nonoxynol-9 dan memberikan perlindungan selama 24 jam. Setelah berhubungan seksual, spons harus dibiarkan terpasang setidaknya selama 6 jam sebelum dilepas. Spons tidak boleh dibiarkan terpasang lebih dari 24 hingga 30 jam untuk mengurangi risiko *toxic shock syndrome* (TSS) (DiPiro *et al.*, 2014).

2. Kontrasepsi hormonal

Kontrasepsi hormonal mengandung kombinasi estrogen sintetis dan progestin sintetis atau progestin saja. Progestin bekerja dengan mengentalkan lendir serviks, yang menghambat transportasi sperma, dan menyebabkan atrofi endometrium. Progestin juga menghambat lonjakan LH, sehingga mencegah ovulasi. Estrogen menekan pelepasan FSH, yang juga membantu menghalangi lonjakan LH, serta menstabilkan lapisan endometrium dan memberikan kontrol terhadap siklus (DiPiro *et al.*, 2014)

Di Amerika Serikat, terdapat berbagai jenis pil progestin, dengan yang paling umum adalah yang mengandung drospirenon atau norethindrone. Drospirenon tidak hanya menekan ovulasi tetapi juga memiliki sifat anti-

mineralokortikoid. Sementara itu, norethindrone bekerja terutama dengan cara mengentalkan lendir serviks untuk mencegah penetrasi sperma, menekan ovulasi, serta menurunkan kadar puncak LH dan FSH di pertengahan siklus. Selain itu, norethindrone memperlambat pergerakan sel telur melalui tuba falopi dan mengubah ketebalan endometrium. Beberapa progestin juga memiliki sifat antiandrogenik yang lebih kuat, menjadikannya lebih efektif dalam mengobati kondisi seperti sindrom ovarium polikistik, hirsutisme, dan jerawat (Powell, 2017).

F. Terapi Hormon *Menopause, Perimenopause, dan Pascamenopause*

Menopause merupakan penghentian menstruasi secara permanen yang terjadi setelah hilangnya aktivitas folikel ovarium. Perimenopause dimulai dengan timbulnya ketidakteraturan menstruasi dan berakhir 12 bulan setelah periode menstruasi terakhir (DiPiro *et al.*, 2014). Perubahan fisiologis yang terjadi selama menopause disebabkan oleh hilangnya fungsi folikel ovarium. Seiring bertambahnya usia, sirkulasi FSH meningkat, sementara hormon ovarium seperti inhibin-B dan hormon anti-Mullerian menurun. Pada fase menopause, terjadi peningkatan 10 hingga 15 kali lipat pada sirkulasi FSH, peningkatan empat hingga lima kali lipat pada LH, serta penurunan lebih dari 90% dalam konsentrasi estradiol yang bersirkulasi (DiPiro *et al.*, 2014).

1. Terapi Hormon

a. Estrogen

Estradiol merupakan bentuk estrogen endogen yang dominan dan paling aktif. Ketika diberikan secara oral, estradiol dimetabolisme oleh mukosa usus dan hati, sehingga hanya sekitar 10% yang mencapai sirkulasi dalam bentuk estradiol bebas. Selain itu, konsentrasi estrogen yang dihasilkan dapat tiga hingga enam kali lipat lebih tinggi dibandingkan estradiol. Etnil estradiol adalah estrogen semisintetik yang memiliki aktivitas serupa

dengan estradiol setelah pemberian melalui rute oral atau parenteral. Estrogen nonoral, seperti produk transdermal, intranasal, dan vagina, menghindari metabolisme lintas pertama, menghasilkan rasio estradiol: estrone yang lebih fisiologis, dengan konsentrasi estradiol yang lebih besar daripada estron. Estrogen transdermal juga cenderung tidak memengaruhi globulin pengikat hormon seks, lipid yang bersirkulasi, parameter koagulasi, atau kadar protein C-reaktif (DiPiro *et al.*, 2014)

Tabel 12.1 Terapi Hormon estrogen

Nama	Rute	Rentang Dosis Tipikal
17-β estradiol	Oral	0,5-2 mg
	Patch	0,014-0,1 mg
	Gel pouch	0,25-1,25 mg
	Gel pump	1-4 pompa (0,52-0,75 mg/pompa)
	Semprotan	1-3 semprot (1,53 mg/sempot)
Estrogen kuda terkonjugasi	Oral	0,3-1,25 mg
Estrogen terkonjugasi	Oral	0,3-1,25 mg
Ethinyl estradiol	Oral	0,01-0,03 mg
Esterifikasi estrogen	Oral	0,3-2,5 mg
Estradiol asetat	Vaginal ring	0,05 mg; 0,10 mg
Estropipate	Oral	0,625-5 mg

(Duralde *et al.*, 2023)

b. Progestogen

Progestogen oral yang paling sering digunakan adalah medroksiprogesteron asetat, progesteron mikronisasi, dan norethindrone asetat. Beberapa efek samping dari progestogen termasuk mudah tersinggung,

sakit kepala, perubahan suasana hati, retensi cairan, dan gangguan tidur.

Tabel 12.2 Terapi Hormon progesteron

Nama	Rute	Rentang Dosis
Progesteron mikronisasi	Oral	100-300 mg; 200-300 mg
Levonorgestrel	IUD	52 mg
Drospirenon	Oral	4 mg
Medroksiprogesteron asetat	Oral (depo belum dipelajari)	2,5-5 mg; 5-10 mg
Noretindron	Oral	0,35-0,7 mg; 0,7 mg
Noretindron asetat	Oral	2,5 mg (dosis terendah yang dibutuhkan 0,5 mg, tapi 2,5 mg dosis terkecil yang tersedia)
Megestrol asetat	Oral	20-40 mg
Progesteron mikronisasi	Kapsul	100-300 mg; 200-300 mg
Progesteron	Gel vagina	4-8% (45-90 mg); 8%

(Duralde *et al.*, 2023)

c. Kombinasi estrogen-progestogen

Tabel 12.3 Terapi Hormon kombinasi estrogen-progesteron

Nama	Rute	Rentang Dosis
17-β estradiol + Noretindron asetat	Patch	0,05 mg + 0,14 mg; 0,05 mg + 0,25 mg
	Oral	0,5 mg + 0,1 mg; 1,0 mg + 0,5 mg

Nama	Rute	Rentang Dosis
17- β estradiol + levonorgestrel	Patch	0,045 mg + 0,015 mg
Estrogen kuda terkonjugasi + Medroksiprogesteron asetat	Oral	0,625 mg + 5 mg
		0,3 mg + 1,5 mg; 0,45 mg + 1,5 mg; 0,625 mg + 2,5 mg; 0,625 mg + 5 mg
17- β estradiol + norgestimate	Oral	1 mg + 0,09 mg
17- β estradiol + progesteron mikronisasasi	Oral	0,5 mg + 100 mg; 1 mg + 100 mg
17- β estradiol + drospirenon	Oral	0,5 mg + 0,25 mg; 1 mg + 0,5 mg; 1 mg + 1 mg
Bazedoxifene asetat + Estrogen terkonjugasi	Oral	20 mg + 0,45 mg; 20 mg + 0,625 mg
Ethinyl estradiol + Noretindron asetat	Oral	2,5 μ g + 0,5 μ g; 5 μ g + 1 mg

(Duralde *et al.*, 2023)

2. Pengobatan Alternatif

a. Androgen

Penggunaan terapi testosteron pada wanita, meskipun kontroversial, menjadi lebih luas, bahkan tanpa adanya defisiensi androgen. Testosteron, dengan atau tanpa estrogen, dapat meningkatkan kualitas pengalaman seksual pada wanita pascamenopause. Kontraindikasi absolut terhadap terapi androgen meliputi kehamilan atau menyusui dan neoplasia yang diketahui atau diduga bergantung pada androgen. Keamanan testosteron jangka panjang pada wanita belum ditentukan (DiPiro *et al.*, 2014).

b. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)

SERM adalah senyawa nonsteroid yang bekerja sebagai agonis estrogen di beberapa jaringan seperti tulang dan sebagai antagonis estrogen di jaringan lain seperti payudara melalui pengikatan afinitas tinggi ke reseptor estrogen. Tamoxifen bertindak sebagai antagonis di jaringan payudara dan agonis pada tulang serta endometrium. Raloxifene disetujui untuk pencegahan dan pengobatan osteoporosis pascamenopause serta pengurangan risiko kanker payudara invasif pada wanita pascamenopause dengan osteoporosis. Dosis yang disarankan adalah 60 mg sekali sehari. SERM generasi ketiga, seperti bazedoxifene dan lasofoxifene, memiliki profil khasiat dan efek samping yang serupa. Ospemifene baru-baru ini disetujui, digunakan untuk mengatasi dispareunia sedang hingga berat akibat atrofi vulva dan vagina pada menopause (DiPiro *et al.*, 2014)

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, D. R., & Alem, M. M. (2022). Erectile dysfunction: pharmacological pathways with understudied potentials. *Biomedicines*, 11(1), 46.
- Cannarella, R., Condorelli, R. A., Mongioi, L. M., Barbagallo, F., Calogero, A. E., & La Vignera, S. (2019). Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(12), 1517-1525.
- Cui, J., Cao, D., Bai, Y., Wang, J., Yin, S., Wei, W., Xiao, Y., Wang, J., & Wei, Q. (2021). Efficacy and safety of 12-week monotherapy with once daily 5 mg tadalafil for lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: evidence-based analysis. *Frontiers in Medicine*, 8, 744012.
- Cunha, A., & Póvoa, A. M. (2021). Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto biomedical journal*, 6(1), e116.
- Dimitriadis, F., Borgmann, H., Struck, J. P., Salem, J., & Kuru, T. H. (2023). Antioxidant supplementation on male fertility—a systematic review. *Antioxidants*, 12(4), 836.
- DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2014). Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.
- Duralde, E. R., Sobel, T. H., & Manson, J. E. (2023). Management of perimenopausal and menopausal symptoms. *Bmj*, 382.
- Emberton, M., Cornel, E., Bassi, P., Fourcade, R., Gómez, J., & Castro, R. (2008). Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *International journal of clinical practice*, 62(7), 1076-1086.
- Ghossein, N., Kang, M., & Lakhkar, A. D. (2020). Anticholinergic medications.

- Goldstein, I., McCullough, A. R., Jones, L. A., Hellstrom, W. J., Bowden, C. H., DiDonato, K., Trask, B., & Day, W. W. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*, 9(4), 1122-1133.
- Homburg, R. (2005). Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Human reproduction*, 20(8), 2043-2051.
- Kuno, T., Tamura, K., Fukuhara, H., Fukata, S., Ashida, S., Karashima, T., Sawada, K., Yasuda, M., Watanabe, H., & Komatsu, F. (2022). Tadalafil 5 mg Once Daily Improved Each IPSS Subscore, QOL, and Nocturia in Elderly BPH Patients over 70 Years Old in a Real-World Clinical Setting. *Urologia Internationalis*, 106(10), 1005-1011.
- Medicine, P. C. o. t. A. S. f. R. (2008). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*, 90(5), S60.
- Mitidieri, E., Cirino, G., di Villa Bianca, R. d. E., & Sorrentino, R. (2020). Pharmacology and perspectives in erectile dysfunction in man. *Pharmacology & therapeutics*, 208, 107493.
- Mutnuru, P. C., Ramanjaneyulu, H. K., Susarla, R., Yarlagadda, J., Devraj, R., & Palanisamy, P. (2017). Pharmaco penile duplex ultrasonography in the evaluation of erectile dysfunction. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(1), TC07.
- Nieschlag, E., & Lenzi, A. (2013). The conventional management of male infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 123, S31-S35.
- Powell, A. (2017). Choosing the right oral contraceptive pill for teens. *Pediatric Clinics of North America*, 64(2), 343-358.
- Rambhatla, A., Mills, J. N., & Rajfer, J. (2016). The role of estrogen modulators in male hypogonadism and infertility. *Reviews in urology*, 18(2), 66.
- Roehrborn, C. G. (2005). Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Reviews in urology*, 7(Suppl 9), S3.

- Sengupta, P., Roychoudhury, S., Nath, M., & Dutta, S. (2022). Oxidative stress and idiopathic male infertility. *Oxidative stress and toxicity in reproductive biology and medicine: a comprehensive update on male infertility*-volume one, 181-204.
- Shiraishi, K., Oka, S., & Matsuyama, H. (2021). Testicular testosterone and estradiol concentrations and aromatase expression in men with nonobstructive azoospermia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(4), 1803-1815.
- Sidorkiewicz, I., Zaręba, K., Wołczyński, S., & Czerniecki, J. (2017). Endocrine-disrupting chemicals—Mechanisms of action on male reproductive system. *Toxicology and industrial health*, 33(7), 601-609.
- Silva, A. B. P., Carreiró, F., Ramos, F., & Sanches-Silva, A. (2023). The role of endocrine disruptors in female infertility. *Molecular biology reports*, 50(8), 7069-7088.
- Sofikitis, N., Kaltsas, A., Dimitriadis, F., Rassweiler, J., Grivas, N., Zachariou, A., Kaponis, A., Tsounapi, P., Paterakis, N., & Karagiannis, A. (2021). The effect of PDE5 inhibitors on the male reproductive tract. *Current Pharmaceutical Design*, 27(23), 2697-2713.
- Tanbo, T., Mellembakken, J., Bjercke, S., Ring, E., Åbyholm, T., & Fedorcsak, P. (2018). Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 97(10), 1162-1167.
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., & Norman, R. J. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 33(9), 1602-1618.

Tournaye, H., Van Steirteghem, A. C., & Devroey, P. (1994).
Pentoxifylline in idiopathic male-factor infertility: a review of
its therapeutic efficacy after oral administration. *Human
Reproduction*, 9(6), 996-1000.

BAB 13

OBAT UNTUK GANGGUAN MENTAL DAN NEUROLOGIS

apt. Neli Syahida Ni'ma, M.Si.

A. Pendahuluan

Gangguan mental dan neurologis merupakan kelompok penyakit yang kompleks dan dapat menimbulkan beban kesehatan yang signifikan secara individu maupun sosial. Seiring meningkatnya kesadaran masyarakat terhadap kesehatan mental dan berbagai faktor risiko yang ada saat ini, gangguan mental terus meningkat prevalensinya. Gangguan ini mencakup spektrum kondisi yang luas, mulai dari depresi, skizofrenia, dan gangguan kecemasan hingga epilepsi, penyakit Parkinson, dan Alzheimer. Meskipun penyebabnya bervariasi dan multifaktorial, banyak dari gangguan ini memiliki dasar patologis yang melibatkan ketidakseimbangan neurotransmitter dan disfungsi sistem saraf pusat.

Perkembangan ilmu farmasi dan neuropsikofarmakologi telah memungkinkan penemuan berbagai obat yang mampu mengendalikan gejala gangguan ini secara efektif, meningkatkan kualitas hidup pasien, serta menurunkan angka kekambuhan dan rawat inap. Obat-obatan seperti antidepresan, anxiolytics, antiepileptic, dan agen antiparkinson bekerja dengan menargetkan sistem neurotransmitter seperti dopamin, serotonin, GABA, dan glutamat, yang memainkan peran sentral dalam regulasi suasana hati, persepsi, gerakan, dan fungsi kognitif.

Bab ini akan membahas secara komprehensif berbagai kelas obat yang digunakan dalam penanganan gangguan mental dan neurologis, termasuk mekanisme kerja, indikasi klinis, dan efek samping. Diharapkan pembahasan ini dapat memberikan pemahaman yang mendalam tentang peran farmakoterapi dalam mengatasi penyakit-penyakit tersebut dan tantangan yang dihadapi dalam praktik klinis sehari-hari.

B. Antidepresan

Antidepresan diindikasikan terutama untuk depresi tipe gangguan depresi mayor atau *Major Depressive Disorder* (MDD). Selain untuk kondisi tersebut, antidepresan juga disetujui untuk beberapa gangguan mental lainnya seperti gangguan panik, gangguan kecemasan umum, *Post-traumatic Stress Disorder* (PTSD), dan *Obsessive-compulsive Disorder* (OCD). Beberapa antidepresan juga memiliki aktivitas untuk meredakan nyeri neuropati dan nyeri pada fibromyalgia.

Gangguan depresi erat kaitannya dengan keterlibatan dua neurotransmitter utama, yaitu serotonin dan norepinefrin. Antidepresan bekerja dengan cara meningkatkan ketersediaan dua neurotransmitter ini di otak. Untuk mencapai tujuan tersebut, beberapa obat berfungsi untuk menghambat transporter yang mengangkut kembali (*reuptake*) neurotransmitter ke neuron, yaitu serotonin transporter (SERT) dan norepinefrin transporter (NET). Obat lainnya bekerja dengan cara menghambat enzim yang mendegradasi neurotransmitter tersebut, yaitu enzim monoamine oxidase (Katzung, 2018).

Berdasarkan struktur kimia dan mekanisme kerjanya, antidepresan digolongkan menjadi antidepresan trisiklik, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI), Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI).

1. Antidepresan Trisiklik/ *Tricyclic Antidepressant (TCA)*

Antidepresan trisiklik merupakan kelas antidepresan yang digunakan sejak dulu dan sudah tergantikan oleh obat golongan SSRI. Saat ini, antidepresan trisiklik hanya digunakan untuk depresi yang tidak responsif terhadap SSRI atau SNRI. Penggunaan antidepresan trisiklik dibatasi bukan karena *efficacy*-nya yang rendah, melainkan efek sampingnya yang tidak disukai dan bahkan tergolong fatal dibandingkan dengan SSRI atau SNRI. Selain untuk depresi, TCA juga digunakan untuk kondisi lain seperti penanganan nyeri, enuresis, dan insomnia. Obat yang termasuk ke dalam golongan TCA di antaranya amitriptyline, clomipramine, dan imipramine.

TCA bertindak sebagai antidepresan karena kemampuannya untuk menghambat serotonin transporter (SERT) dan norepinefrin transporter (NET), sehingga ketersediaan neurotransmitter pada sinapsis akan tetap tinggi. Namun, TCA tidak hanya menghambat kedua transporter tersebut. TCA dapat menghambat berbagai reseptor lainnya yang menyebabkan efek sampingnya yang banyak. Hambatan TCA terhadap reseptor muskarinik mengakibatkan munculnya efek samping antikolinergik seperti mulut kering, konstipasi, retensi urin, penglihatan kabur, dan kebingungan. Efek ini dijumpai lebih sering lagi pada TCA yang merupakan amina tersier, seperti amitriptyline dan imipramine, dibandingkan dengan amina sekunder seperti desipramine dan nortriptyline. TCA juga dapat memblok reseptor α adrenergic, sehingga menyebabkan efek samping kenaikan berat badan dan sedasi. Untuk aktivitas antihistamin tersebut, beberapa obat TCA bahkan juga diresepkan sebagai hipnotik dan penanganan pruritus. Obat golongan TCA pada umumnya memiliki waktu paruh yang panjang, sehingga biasanya cukup diberikan satu kali sehari pada malam hari untuk antisipasi efek sedasinya. TCA

merupakan antiaritmia kelas 1A dan pada dosis tinggi dapat menyebabkan aritmogenik. Hal ini yang harus diwaspadai terutama pada pasien berusia lanjut. Efek serotonergic dari TCA dapat menyebabkan efek samping seksual seperti penurunan libido (Schwinghammer, 2021).

2. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)*

Obat golongan SSRI merupakan antidepresan yang bekerja spesifik, yaitu dengan menghambat transporter serotonin saja. SSRI ini merupakan pilihan pertama untuk gangguan depresi dan kecemasan disebabkan oleh penggunaannya yang mudah, efek samping yang relatif masih bisa ditolerir, keamanan jika terjadi overdosis, dan spektrum penggunaan yang lebih luas. Obat yang termasuk ke dalam golongan SSRI adalah citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, dan vortioxetine.

Fluoxetine memiliki kekhususan di mana obat ini dimetabolisme menjadi metabolit yang juga punya efek antidepresan, yaitu norfluoxetine. Norfluoxetine memiliki waktu paruh yang 3x lebih panjang dari fluoxetine, sehingga jika pasien akan beralih dari fluoxetine ke obat golongan lain yang juga serotonergic, fluoxetine sebaiknya dihentikan dulu minimal 4 minggu sebelumnya untuk mencegah munculnya sindrom serotonin(Katzung, 2018).

Efek samping serotonin masih terkait dengan fungsinya sebagai serotonergic. Di saluran cerna, efek samping yang muncul biasanya meliputi mual, diare, dan gangguan pencernaan lainnya. SSRI dapat mempengaruhi fungsi seksual, seperti penurunan libido. Efek samping lain yang mungkin muncul adalah sakit kepala, insomnia atau hypersomnia. Beberapa pasien mengalami kenaikan berat badan saat menggunakan SSRI, terutama paroxetine. SSRI sebaiknya tidak dihentikan secara tiba-tiba karena dapat menyebabkan pusing dan paresthesia. Paroxetine merupakan obat SSRI yang masuk kategori FDA D karena

dapat menyebabkan cacat katup jantung jika ibu hamil mengonsumsi obat ini pada trimester pertama.

3. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)

Selain diindikasikan sebagai antidepresan, SNRI juga digunakan pada gangguan nyeri neuropati dan fibromyalgia, gangguan kecemasan umum, enuresis, dan gejala vasomotor pada wanita menopause, seperti *hot flashes* dan berkeringat saat malam hari. Mekanisme kerja SNRI serupa dengan obat golongan TCA, yaitu menghambat serotonin transporter dan norepinefrin transporter. Namun berbeda dengan TCA yang bekerja secara nonspesifik karena dapat menghambat reseptor lain yang tidak terkait dengan patofisiologi depresi, SNRI bekerja spesifik hanya menghambat kedua reseptor tersebut. Obat-obatan yang tergolong dalam SNRI di antaranya adalah *venlafaxine*, *duloxetine*, *milnacipran*, dan *levomilnacipran*.

Se semua obat golongan SNRI dapat mengikat SERT dan NET, namun afinitasnya dalam mengikat kedua transporter tersebut berbeda-beda untuk setiap obat. Sebagai contoh, Venlafaxine merupakan inhibitor lemah untuk NET dibandingkan dengan SERT, sementara desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran, dan levomilnacipran dapat mengikat SERT dan NET sama baiknya.

Efek samping dari obat SNRI menyerupai SSRI karena memiliki efek serotonergic. Karena SNRI juga memiliki efek noradrenergic, maka obat ini juga dapat menimbulkan efek samping peningkatan tekanan darah dan denyut jantung serta aktivasi sistem saraf pusat, seperti insomnia, kecemasan, dan agitasi.

4. Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)

Obat golongan MAOI bekerja dengan cara menghambat enzim monoamine oxidase yang bertugas mendegradasi neurotransmitter yang ada di otak, seperti norepinefrin, epinefrin dan serotonin. Terdapat 2 tipe MAO, yaitu MAO_A yang bertugas mendegradasi norepinefrin, epinefrin, dan serotonin; sementara MAO_B bertugas

mendegradasi *dopamine*, *tyramine*, *phenylethylamine*, *benzylamine* (Müller *et al.*, 2017).

Target MAOI sebagai antidepresan adalah MAO_A, namun tidak ada obat antidepresan yang selektif hanya menghambat MAO_A saja. Karena risiko toksisitas yang tinggi, MAOI tidak dijadikan sebagai lini pertama dalam penanganan depresi. Penggunaan obat ini terbatas hanya untuk depresi yang tidak responsif terhadap antidepresan lainnya. Selain digunakan sebagai antidepresan, MAO juga digunakan untuk menangani kondisi kecemasan, termasuk kecemasan sosial dan gangguan panik. Obat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah selegiline, isocarboxazid, phenelzine, dan tranylcypromine. Selegiline juga digunakan sebagai antiparkinson karena dapat menghambat degradasi dopamine.

Efek samping MAOI yang paling sering adalah hipotensi ortostatik dan peningkatan berat badan. Efek samping lainnya yang mungkin muncul terkait dengan gangguan seksual seperti anorgasme, insomnia, dan kegelisahan pada beberapa pasien. Pada dosis yang tinggi, MAOI juga dapat menyebabkan kebingungan.

MAOI dapat berinteraksi dengan makanan karena enzim ini juga yang memetabolisme tiramin pada saluran cerna dan hati. Tiramin banyak terdapat pada makanan fermentasi seperti keju dan daging yang mengalami pemrosesan (seperti bacon, sosis, daging asap). Tiramin yang jumlahnya tinggi karena tidak didegradasi dapat menyebabkan pelepasan norepinefrin dalam jumlah yang besar. Hal ini akan menyebabkan hipertensi, stroke, dan *myocardial infarct*. MAOI juga dapat berinteraksi dengan obat serotonergic lainnya. MAOI yang dihentikan tiba-tiba dapat menyebabkan kondisi seperti delirium yang diikuti psikosis, eksitasi, dan kebingungan.

5. Modulator Reseptor 5-HT₂

Inhibisi terhadap reseptor serotonin 5-HT₂ berkaitan erat dengan efek anti kecemasan, antipsikotik, dan antidepresan. Sebaliknya, agonis reseptor 5-HT_{2A} seperti LSD dapat menginduksi efek halusinogenik dan anxiogenic. Antidepresan yang bertindak sebagai antagonis reseptor serotonin 5-HT₂ adalah trazodone dan nefazodone. Nefazodone juga memiliki aktivitas antidepresan tambahan melalui inhibisi lemah terhadap serotonin transporter (SERT) dan norepinefrin transporter (NET). Trazodone juga menghambat SERT, namun memiliki efek minimal terhadap NET. (Jaronczyk and Walory, 2022)

Indikasi utama dari obat-obatan ini adalah untuk pengobatan depresi mayor. Namun, keduanya juga digunakan untuk mengatasi gangguan kecemasan. Trazodone sering digunakan secara off-label sebagai agen hipnotik karena memiliki efek sedatif yang kuat tanpa menimbulkan toleransi atau ketergantungan.

Efek samping paling umum dari golongan ini adalah sedasi dan gangguan gastrointestinal, meskipun gejala saluran cerna biasanya ringan dan bergantung pada dosis. Efek samping pada saluran cerna tidak seberat yang terjadi pada penggunaan SSRI atau SNRI. Obat ini juga dapat menghambat reseptor α -adrenergik, yang berpotensi menyebabkan hipotensi ortostatik. Nefazodone memiliki risiko efek samping berupa hepatotoksitas yang dapat berakibat fatal akibat gagal hati.

C. Anti Ansietas

Kecemasan adalah respons fisiologis alami tubuh terhadap ancaman dan secara evolusioner berfungsi sebagai mekanisme perlindungan. Namun, apabila intensitasnya berlebihan atau muncul tanpa adanya ancaman nyata, kondisi ini dikategorikan sebagai gangguan kecemasan (*anxiety disorder*). Gangguan ini berhubungan dengan berbagai wilayah otak serta disfungsi pada beberapa sistem neurotransmitter, termasuk

norepinefrin (NE), asam γ -aminobutirat (GABA), serotonin (5-HT), *corticotropin-releasing factor* (CRF), dan kolesistokinin. Obat-obatan yang dapat digunakan untuk meredakan gejala kecemasan dijelaskan pada bagian berikut (Garakani *et al.*, 2020; Tafet and Nemeroff, 2020).

1. Benzodiazepine

GABA merupakan neurotransmiter inhibitori utama di otak yang berfungsi untuk menenangkan aktivitas saraf. GABA memiliki efek regulasi atau penghambatan yang kuat pada sistem 5-HT, NE, dan dopamin. Ketika GABA mengikat reseptor GABAA, rangsangan saraf berkurang. Defisiensi GABA menyebabkan peningkatan aktivitas neuron dan berakibat pada munculnya kecemasan. Terdapat dua superfamily reseptor GABA, yaitu GABA-A dan GABA-B. Obat-obatan yang memiliki efek ansiolitik dan sedatif, seperti benzodiazepin, bekerja dengan memodulasi reseptor GABA-A.

Benzodiazepin memperbaiki kecemasan melalui peningkatan aktivitas penghambatan GABA. Reseptor GABA terdiri dari subunit protein yang tersusun dalam pentamer dengan saluran ion di bagian tengah. Benzodiazepin berikatan pada reseptor GABA-A pada subunit $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, dan $\alpha 5$ dalam kombinasi dengan subunit β dan subunit $\gamma 2$. Efek ansiolitik benzodiazepin dimediasi di situs $\alpha 2$ sementara efek sedatif dihasilkan dari pengikatan pada subunit $\alpha 1$.

Benzodiazepin telah lama digunakan dalam terapi gangguan kecemasan dan tetap menjadi salah satu obat psikiatri yang paling banyak diresepkan secara global. Benzodiazepin merupakan obat serbaguna yang diindikasikan untuk berbagai kondisi, termasuk gejala putus alkohol, agitasi, katatonia, mania, insomnia, kejang otot, epilepsi, serta gangguan tidur REM dan gerakan. Meski demikian, benzodiazepin tidak lagi dianggap sebagai terapi lini pertama untuk gangguan panik maupun gangguan kecemasan lainnya. Saat ini, penggunaannya lebih diarahkan

untuk penanganan jangka pendek, terutama bila diperlukan efek kerja cepat misalnya pada gangguan panik, gangguan kecemasan umum, dan gangguan kecemasan sosial, yang dikombinasikan dengan SSRI atau SNRI.

Penggunaan benzodiazepin harus dilakukan dengan hati-hati, terutama pada anak-anak, lansia, pasien dengan komorbiditas medis, serta individu dengan riwayat gangguan penggunaan zat, khususnya pengguna depresan sistem saraf pusat seperti opioid atau alkohol. Selain itu, penggunaan jangka panjang benzodiazepin pada pasien dengan kecemasan dan depresi komorbid dapat mengurangi efektivitas terapi antidepresan.

2. Antikonvulsan Non Benzodiazepin

Beberapa antikonvulsan non-benzodiazepin juga menunjukkan efek ansiolitik, termasuk pregabalin, gabapentin, tiagabine, lamotrigine, dan topiramat.

Pregabalin diduga bekerja dengan cara berikatan dengan subunit $\alpha 2\delta$ pada saluran kalsium bergerbang voltase, sehingga mengurangi pelepasan neurotransmitter glutamat. Obat ini telah disetujui untuk pengobatan nyeri neuropatik, neuralgia pascaherpes, fibromialgia, serta sebagai terapi tambahan untuk kejang parsial. Selain itu, pregabalin digunakan secara off-label untuk gangguan kecemasan umum dan gangguan kecemasan sosial. Pregabalin umumnya ditoleransi dengan baik; efek samping yang paling sering dilaporkan meliputi sedasi, pusing, dan peningkatan berat badan. Meskipun demikian, obat ini memiliki potensi untuk disalahgunakan dan menimbulkan ketergantungan.

Gabapentin, yang memiliki mekanisme kerja mirip pregabalin, memodulasi pelepasan neurotransmitter melalui saluran kalsium yang bergantung pada voltase. Gabapentin telah disetujui untuk pengobatan nyeri neuropatik, neuralgia pascaherpes, dan kejang parsial, serta digunakan secara off-label untuk berbagai indikasi lain, termasuk fibromialgia. Meskipun telah digunakan untuk gangguan kecemasan, data

ilmiah yang mendukung indikasi ini masih terbatas. Efek sampingnya serupa dengan pregabalin, meliputi sedasi, mulut kering, konstipasi, peningkatan berat badan, dan edema perifer.

Tiagablin adalah antikonvulsan yang telah disetujui untuk pengobatan kejang parsial dan menunjukkan potensi efek ansiolitik dalam studi praklinis. Mekanisme pastinya belum diketahui, namun diperkirakan bekerja dengan menghambat reuptake GABA di neuron presinaptik melalui hambatannya pada GABA transporter GAT-1, sehingga meningkatkan aktivitas GABA di sinapsis.

Lamotrigin bekerja dengan menghambat saluran natrium yang bergantung pada voltase, yang menyebabkan penurunan pelepasan glutamat. Obat ini disetujui untuk pengobatan gangguan bipolar tipe I dan beberapa jenis epilepsi. Studi praklinis menunjukkan bahwa lamotrigin memiliki sifat ansiolitik, namun bukti klinisnya masih terbatas. Salah satu laporan kasus kecil menunjukkan perbaikan gejala pada pasien dengan gangguan panik disertai agorafobia.

Topiramat adalah antikonvulsan dengan mekanisme yang kompleks, di antaranya adalah penghambatan saluran natrium dan kalsium yang bergantung pada voltase, peningkatan aktivitas GABA, antagonisme terhadap glutamat, serta penghambatan enzim karbonat anhidrase. Meskipun data klinisnya terbatas, beberapa uji coba *open label* telah mengevaluasi penggunaannya untuk gangguan kecemasan sosial, dan terdapat uji klinis yang meneliti efektivitas topiramat sebagai tambahan terapi pada kecemasan sosial yang resisten terhadap pengobatan.

Asam valproat (valproat), yang bekerja dengan memblokir saluran natrium dan meningkatkan kadar GABA melalui penghambatan transmisi eksitatori glutamat, terutama digunakan dalam pengobatan gangguan bipolar. Dalam konteks gangguan kecemasan umum, terdapat satu uji klinis terkontrol acak menunjukkan efektivitasnya

dibanding plasebo. Selain itu, studi label terbuka pada gangguan kecemasan sosial juga menunjukkan potensi manfaat terapeutik.

Levetirasetam adalah antikonvulsan yang telah disetujui untuk pengobatan gangguan kejang. Meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami, obat ini diyakini bekerja melalui pengikatan dengan protein vesikel sinaptik SV2A untuk mengurangi hipereksitasi neuron tanpa mempengaruhi aktivitas listrik normal. Levetirasetam telah diuji dalam dua uji klinis terkontrol acak untuk gangguan kecemasan sosial.

3. Antidepresan (SSRI/SNRI/TCA)

Antidepresan dianggap sebagai terapi lini pertama dalam penanganan gangguan kecemasan umum. Namun, onset efek ansiolitiknya cenderung lambat, yaitu sekitar 2 hingga 4 minggu setelah pemberian. Oleh karena itu, untuk kebutuhan penanganan kecemasan dengan onset cepat, benzodiazepin lebih direkomendasikan.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) dan *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI)* merupakan pilihan utama dalam terapi gangguan panik, gangguan kecemasan umum, dan gangguan kecemasan sosial (SAD). Keduanya telah terbukti efektif dalam mengurangi gejala kecemasan.

Neurotransmiter serotonin (5-HT) memiliki peran sebagai penghambat dan digunakan oleh neuron yang berasal dari nukleus raphe di batang otak yang memproyeksikan secara luas ke berbagai area otak, seperti korteks, amigdala, hipokampus, dan sistem limbik. Gangguan kecemasan dapat dipengaruhi oleh disfungsi sistem serotonergik, yang melibatkan abnormalitas dalam pelepasan dan reuptake serotonin melalui autoreseptor presinaptik (seperti 5-HT₁A dan 5-HT₁D), serotonin reuptake transporter (SERT), serta efek pada reseptor postsinaptik (misalnya 5-HT₁A, 5-HT₂A, dan 5-HT₂C).

Salah satu teori menyebutkan bahwa peningkatan aktivitas serotonin dapat menurunkan aktivitas norepinefrin di locus coeruleus, yang pada akhirnya menghambat respons *fight-or-flight*. SSRI secara akut meningkatkan kadar 5-HT di celah sinaptik dan efektif dalam mengurangi manifestasi panik dan gejala kecemasan.

Antidepresan memodulasi aktivasi reseptor dan jalur transduksi sinyal neuronal yang berhubungan dengan neurotransmitter seperti 5-HT, dopamin (DA), dan NE. Aktivasi jalur ini mengarah pada peningkatan mRNA untuk reseptor glukokortikoid dan peningkatan kadar *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) untuk reseptor trkB, serta penurunan ekspresi mRNA untuk *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH). Diperkirakan bahwa aktivasi jalur adaptasi stres ini berkontribusi pada pengurangan gejala kecemasan somatik dan tekanan psikologis secara umum.

Beberapa obat dari golongan SSRI yang telah disetujui penggunaannya untuk pengobatan gangguan kecemasan antara lain fluoxetine, sertraline, escitalopram, paroxetine, dan fluvoxamine. Untuk golongan SNRI, obat yang telah disetujui meliputi duloxetine dan venlafaxine. Sementara itu, antidepresan trisiklik (TCA) belum disetujui untuk indikasi ansietas, tetapi masih digunakan secara *off-label* dalam beberapa kasus klinis.

4. Antipsikotik

Hingga saat ini, hanya terdapat satu antipsikotik yang secara resmi disetujui untuk pengobatan kecemasan, yaitu trifluoperazine, yang termasuk dalam golongan antipsikotik generasi pertama. Meskipun demikian, antipsikotik yang umumnya bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin D2, telah digunakan secara *off-label* untuk berbagai kondisi di luar gangguan psikotik, termasuk gangguan kecemasan.

Antipsikotik lain yang pernah diteliti untuk antiansietas adalah quetiapine, antipsikotik generasi kedua yang bekerja sebagai antagonis terhadap reseptor 5-HT2 dan H1. Quetiapine menunjukkan potensi sebagai monoterapi

dalam pengobatan gangguan kecemasan umum, meskipun tolerabilitasnya sering menjadi kendala, terutama akibat efek samping seperti sedasi dan penambahan berat badan.

Pedoman klinis dari Kanada mengenai pengobatan kecemasan dan gangguan terkait menyarankan penggunaan antipsikotik generasi kedua sebagai terapi adjuvan dalam gangguan kecemasan umum dan gangguan panik. Beberapa antipsikotik yang direkomendasikan antara lain: Olanzapine (antagonis D2, 5-HT2, dan H1), Aripiprazole (agonis parsial D2 dan 5-HT1A, serta antagonis 5-HT2A), dan Risperidone (antagonis D2 dan 5-HT2). Selain itu, risperidone dan aripiprazole juga direkomendasikan sebagai terapi tambahan dalam penanganan gangguan kecemasan sosial.

Meskipun terdapat potensi manfaat, penggunaan antipsikotik dalam gangguan kecemasan menimbulkan sejumlah kekhawatiran, baik jangka pendek maupun jangka panjang. Pertama, bukti ilmiah masih terbatas. Kedua, belum dapat dipastikan apakah pasien yang menggunakan antipsikotik menerima edukasi yang memadai mengenai risiko efek samping, termasuk tardive dyskinesia, gejala ekstrapiramidal, sindrom neuroleptik malignan, penambahan berat badan, dan sindrom metabolik.

5. Buspirone

Buspirone bertindak sebagai agonis parsial pada reseptor 5-HT1A presinapsis, sehingga mengurangi sekresi serotonin pada sinapsis. Obat ini telah disetujui untuk pengobatan gangguan kecemasan dan umumnya digunakan sebagai terapi tambahan bersama SSRI atau SNRI, khususnya dalam kasus gangguan kecemasan umum.

Menurut tinjauan sistematik Cochrane, buspirone menunjukkan efektivitas yang signifikan dibandingkan plasebo dalam pengobatan gangguan kecemasan umum. Namun, efeknya masih lebih rendah bila dibandingkan dengan benzodiazepin dan antidepresan lain. Selain itu, tolerabilitas buspirone tergolong rendah, dengan efek samping yang umum berupa mual, pusing, dan sakit kepala.

Obat ini juga cenderung kurang efektif pada pasien yang sebelumnya telah menggunakan benzodiazepin.

Beberapa laporan menyebutkan adanya gangguan pergerakan yang berkaitan dengan penggunaan buspirone, meskipun insidensnya relatif jarang. Secara keseluruhan, meskipun buspirone merupakan pilihan non-benzodiazepin yang lebih aman dalam hal risiko ketergantungan, keterbatasan dalam efektivitas dan tolerabilitasnya perlu dipertimbangkan dalam pemilihan terapi untuk gangguan kecemasan.

D. Antiparkinson

Penyakit Parkinson merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang umumnya muncul pada usia dewasa akhir hingga lanjut usia. Kondisi ini ditandai dengan gejala motorik khas seperti bradikinesia (perlambatan gerakan), tremor saat istirahat, dan kekakuan otot. Secara patofisiologis, Parkinson disebabkan oleh degenerasi neuron dopaminergik pada *substantia nigra pars compacta*, suatu wilayah di otak tengah yang berperan penting dalam pengaturan Gerakan (Katzung, 2018).

Dopamin memiliki fungsi penghambatan terhadap neuron GABAergik di *corpus striatum*, sehingga produksi GABA tetap dalam batas normal. Sebaliknya, neurotransmitter asetilkolin memiliki efek yang berlawanan, yaitu merangsang produksi GABA. Pada pasien Parkinson, berkurangnya dopamin menyebabkan dominasi aktivitas kolinergik, yang berujung pada peningkatan produksi GABA. Kelebihan GABA ini selanjutnya memicu peningkatan aktivitas glutamat di *subthalamic nucleus*, yang menjadi hiperaktif dan turut berkontribusi terhadap gangguan pergerakan (Katzung, 2018).

Dengan memahami keseimbangan antara dopamin dan asetilkolin di sistem ganglia basalis, pendekatan farmakologis pada penyakit Parkinson umumnya diarahkan pada dua strategi utama, yaitu:

1. mengganti atau meningkatkan aktivitas dopamin, baik melalui prekursor dopamin, agonis dopamin, atau inhibitor enzim yang memetabolisme dopamin.
2. menurunkan aktivitas asetilkolin melalui penggunaan antikolinergik, guna mengembalikan keseimbangan neurotransmitter di corpus striatum.

Obat dan golongan obat yang digunakan untuk menangani Parkinson dijelaskan pada bagian berikut (Armstrong and Okun, 2020; Katzung, 2018).

1. Levodopa

Dopamin, sebagai neurotransmitter utama yang defisien pada penyakit Parkinson, tidak dapat menembus sawar darah otak (*blood-brain barrier/BBB*) sehingga tidak dapat diberikan secara langsung dalam bentuk aktifnya. Oleh karena itu, levodopa, prekursor dari dopamine, digunakan sebagai alternatif. Levodopa mampu melewati BBB melalui transport aktif yang dimediasi oleh L-amino acid transporter (LAT). Setelah mencapai otak, levodopa akan mengalami dekarboksilasi menjadi dopamin oleh enzim *aromatic L-amino acid decarboxylase* (AADC), kemudian dopamin disimpan dalam vesikel sinaptik oleh *vesicular monoamine transporter-2* (VMAT-2) untuk selanjutnya dilepaskan ke celah sinaptik.

Namun, bioavailabilitas levodopa yang mencapai sistem saraf pusat sangat rendah. Bila diberikan secara oral tanpa kombinasi, hanya sekitar 1-3% dari levodopa yang berhasil mencapai otak, karena sebagian besar mengalami metabolisme perifer menjadi dopamin oleh enzim dekarboksilase yang berada di jaringan sistemik. Untuk mengatasi hal ini, levodopa umumnya diberikan bersama inhibitor dekarboksilase dopa perifer seperti carbidopa atau benserazide, yang tidak dapat menembus BBB. Kombinasi ini dapat meningkatkan bioavailabilitas levodopa secara signifikan: tanpa inhibitor, hanya 27-29% levodopa yang mencapai sirkulasi sistemik dan 1-3% ke otak; namun dengan inhibitor, hingga 60% levodopa terserap ke darah dan 10% berhasil mencapai otak.

Penggunaan levodopa dapat menimbulkan berbagai efek samping, baik perifer maupun sentral. Efek samping gastrointestinal di antaranya adalah mual, muntah, dan anoreksia. Kejadian ini sangat tinggi bila levodopa diberikan tanpa inhibitor dekarboksilase (hingga 80%), tetapi dapat menurun menjadi sekitar 20% jika dikombinasikan dengan carbidopa atau benserazide.

Pada kardiovaskuler, levodopa dapat mengakibatkan aritmia jantung, takikardia, ekstrasistol ventrikular, fibrilasi atrium, hipotensi ortostatik, serta hipertensi. Efek ini disebabkan oleh peningkatan kadar dopamin perifer, yang dapat menjadi prekursor katekolamin lain seperti norepinefrin dan epinefrin.

Efek neuropsikiatrik juga dapat muncul akibat penggunaan levodopa, seperti depresi, kecemasan, insomnia, agitasi, kebingungan, somnolensi, mimpi buruk, halusinasi, delusi, euforia, dan perubahan suasana hati atau kepribadian lainnya. Risiko efek ini meningkat seiring meningkatnya kadar levodopa di otak, terutama saat dikombinasikan dengan inhibitor dekarboksilase.

Untuk menangani gejala psikosis akibat levodopa, dapat diberikan antipsikotik dengan afinitas rendah terhadap reseptor D2 seperti clozapine, olanzapine, quetiapine, atau risperidone. Obat-obatan ini tidak secara signifikan mengganggu kontrol motorik pasien Parkinson. Selain itu, pimavanserin, antagonis invers selektif terhadap reseptor 5-HT2A, juga dapat digunakan untuk mengatasi halusinasi dan delusi pada pasien Parkinson. Levodopa tidak boleh diberikan pada pasien yang dari awal diagnosis sudah memiliki gangguan psikosis karena levodopa akan memperparah gejala psikosisnya.

2. Agonis Reseptor Dopamin

Agonis reseptor dopamin bekerja dengan mengaktifkan langsung reseptor dopamin postsinaptik di striatum, khususnya yang termasuk dalam subfamili reseptor D2. Berbeda dengan levodopa yang membutuhkan konversi

enzimatik terlebih dahulu untuk menjadi aktif, obat golongan ini tidak memerlukan metabolisme awal dan dapat langsung menstimulasi reseptor target setelah mencapai sistem saraf pusat.

Keunggulan utama dari agonis dopamin adalah tidak memiliki metabolit toksik, tidak berkompetisi dengan zat lain untuk transport aktif melintasi sawar darah otak, dan respons klinis lebih stabil dibanding levodopa, dengan insidensi diskinesia yang lebih rendah.

Agonis dopamine dapat digunakan sebagai lini pertama, terutama pada pasien usia muda atau tahap awal penyakit. Namun, agonis dopamin juga memiliki profil efek samping neuropsikiatrik yang lebih signifikan. Obat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah bromocriptine, pramipexole, pergolide, ronipirole, rotigotin.

Pramipexole merupakan agonis reseptor D2/D3 yang saat ini lebih sering digunakan dibanding pendahulunya seperti bromocriptine dan pergolide. Selain efek agonistik terhadap dopamin, pramipexole juga memiliki efek neuroprotektif, yaitu mampu mengikat hidrogen peroksida untuk mengurangi pembentukan radikal bebas dan meningkatkan aktivitas neurotropik terhadap neuron dopaminergik mesensefalik. Pramipexole tersedia dalam bentuk *immediate release* (IR) dan *controlled release* (CR), yang memungkinkan penyesuaian dosis berdasarkan kebutuhan klinis pasien.

Rotigotine merupakan agonis dopamin non-ergoline yang tersedia dalam bentuk *patch transdermal* berbasis silikon, memberikan penghantaran dopaminergik kontinu sepanjang 24 jam. *Patch* harus dipindah lokasi setiap harinya dan tidak boleh digunakan di area kulit yang sama dalam rentang waktu 14 hari untuk mencegah iritasi. Obat ini dapat digunakan untuk terapi awal Parkinson, meskipun efektivitas jangka panjang pada Parkinson lanjut belum sepenuhnya dipastikan.

Ropinirole merupakan agonis reseptor D2 non-ergoline lainnya yang digunakan dalam pengobatan Parkinson dan juga sindrom kaki gelisah (*restless leg syndrome*). Bromocriptine dan Pergolide termasuk agonis dopamin ergoline yang kini jarang digunakan karena risiko fibrosis dan efek samping jangka panjang. Penggunaannya telah banyak digantikan oleh pramipexole dan ropinirole.

Apomorfina merupakan agonis dopamin yang bekerja terutama pada reseptor D2 di nukleus kaudatus dan putamen, digunakan untuk meredakan gejala akinesia pada fase "off" secara cepat. Obat ini diberikan melalui injeksi subkutan, dengan onset kerja sekitar 10 menit dan durasi efek hingga 2 jam. Karena potensi emetogeniknya, antiemetik sering diperlukan sebelum pemberian.

Efek samping terkait penggunaan agonis dopamine di antaranya mengantuk berlebihan dan serangan tidur mendadak, mual, konstipasi, dyspepsia, hipotensi ortostatik, halusinasi, gangguan kontrol impuls, edema perifer, dan munculnya gejala putus obat jika dikurangi atau dihentikan dengan cepat. Agonis dopamin harus digunakan dengan hati-hati pada pasien usia lanjut (>70 tahun), karena risiko efek samping kognitif dan neuropsikiatrik meningkat. Agonis dopamine dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat penyakit psikosis, myocardial infarct, atau pasien dengan tukak lambung aktif.

3. Monoamine Oxidase Inhibitor (MAO)

Obat golongan inhibitor MAO-B bekerja dengan menghambat enzim monoamine oksidase-B, yang bertanggung jawab dalam metabolisme dopamin di otak, sehingga meningkatkan kadar dopamin ekstraseluler dan memperpanjang efeknya. Dua obat utama dalam kelompok ini adalah selegiline dan rasagiline. Selegiline merupakan inhibitor selektif MAO-B pada dosis rendah, namun dapat kehilangan selektivitasnya dan juga menghambat MAO-A jika diberikan dalam dosis tinggi. Oleh karena itu, potensi terjadinya efek samping sistemik seperti krisis hipertensi dan

toksisitas serotonin meningkat bila dikombinasikan dengan obat serotonergik lainnya.

Selegiline tidak cukup efektif bila digunakan sebagai monoterapi, namun berguna sebagai terapi adjuvan pada pasien Parkinson yang mengalami fluktuasi motorik atau penurunan respons terhadap levodopa. Dengan menghambat degradasi dopamin, selegiline memperpanjang efek levodopa dan dapat membantu menstabilkan gejala.

Rasagiline juga merupakan inhibitor MAO-B yang lebih poten dibanding selegiline, dan memiliki keunggulan dalam hal farmakokinetik yang lebih stabil serta profil efek samping yang lebih baik. Rasagiline dapat digunakan baik sebagai monoterapi pada tahap awal Parkinson maupun sebagai terapi tambahan pada fase lanjut.

Interaksi obat yang harus dihindari karena berpotensi menimbulkan risiko toksitas serotonin atau hipertensi adalah meperidine, tramadol, methadone, propoxyphene, cyclobenzaprine, dextromethorphan, dan obat antidepresan serotonergik lainnya (SSRI, SNRI, TCA)

Efek samping yang dapat terjadi akibat penggunaan obat ini adalah mual, hipotensi ortostatik, kebingungan atau delirium terutama pada pasien lansia, insomnia, dan peningkatan kadar dopamin ekstraseluler di otot lurik yang dapat memicu efek samping motorik.

4. COMT Inhibitor

Enzim catechol-O-methyltransferase (COMT) merupakan salah satu enzim perifer yang berperan dalam metabolisme levodopa. Ketika enzim *dopa decarboxylase* (DDC) dihambat menggunakan inhibitor (misalnya karbidopa), metabolisme levodopa oleh COMT akan meningkat sebagai jalur kompensasi. COMT mengubah levodopa menjadi *3-O-methyldopa* (3-OMD), suatu metabolit yang dapat berkompetisi dengan levodopa untuk transport aktif menembus mukosa gastrointestinal dan sawar darah otak (*blood-brain barrier*). Dengan demikian, penghambatan COMT akan berefek pada: mengurangi pembentukan 3-OMD,

meningkatkan bioavailabilitas levodopa di otak, memperpanjang waktu paruh levodopa dalam sirkulasi sistemik, dan menstabilkan respons motorik pasien Parkinson. Inhibitor COMT tidak digunakan sebagai monoterapi, melainkan selalu dikombinasikan dengan levodopa-karbidopa untuk meningkatkan efektivitas dan menstabilkan gejala motorik pada pasien Parkinson stadium lanjut, khususnya mereka yang mengalami fluktuasi respons (“wearing-off” atau “end-of-dose deterioration”).

Contoh obat yang masuk ke dalam golongan ini adalah tolcapone dan entacapone. Entacapone bekerja di perifer, tidak menembus sawar darah otak. Obat ini digunakan secara luas karena profil keamanannya lebih baik. Dibandingkan entacapone, tolcapone lebih poten karena bekerja di perifer dan sentral (otak). Namun, obat ini berisiko menyebabkan hepatotoksisitas serius hingga kematian akibat gagal hati. Oleh karena itu, penggunaannya diperlukan monitoring fungsi hati secara ketat, dan dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati.

Efek samping dari penggunaan obat golongan ini adalah dyskinesias, mual, kebingungan, diare, nyeri perut, hipotensi ortostatik, gangguan tidur, dan perubahan warna urin menjadi jingga, peningkatan enzim hati.

5. Amantadine

Amantadine awalnya dikembangkan sebagai obat antivirus, namun kemudian ditemukan memiliki aktivitas antiparkinson yang lemah hingga sedang. Meskipun mekanisme kerjanya belum sepenuhnya dipahami, beberapa mekanisme yang diduga berkontribusi terhadap efek terapeutiknya pada Parkinson, di antaranya: meningkatkan sintesis, pelepasan, dan reuptake dopamin di otak, antagonisme reseptor adenosin A2A yang menghambat aktivitas reseptor dopamin D2, serta antagonisme terhadap reseptor glutamat NMDA yang meningkat pada pasien Parkinson. Amantadine menghambat reseptor NMDA dan memberikan efek antidiskinesia. Selain itu, amantadine juga

dapat meningkatkan pelepasan katekolamin perifer. Amantadine digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien Parkinson, khususnya: pasien dengan diskinesia akibat levodopa, pasien pada tahap awal penyakit dengan gejala ringan, dan pasien yang mengalami fluktuasi respons motorik.

Amantadine memiliki efek samping pada sistem saraf pusat, kardiovaskular, dan lainnya, termasuk: kegelisahan, agitasi, insomnia, depresi, mudah marah, halusinasi, kebingungan, psikosis toksik akut (pada overdosis), kejang (pada dosis tinggi, khususnya pada pasien dengan riwayat epilepsi), livedo reticularis (perubahan warna kulit biru-kemerahan berbentuk jaring dan sifatnya reversibel), edema perifer, hipotensi ortostatik, retensi urin, gagal jantung kongestif, gangguan saluran cerna (mual, konstipasi, anoreksia, mulut kering), dan sakit kepala

6. Antimuscarinic

Obat antimuskarinik atau antikolinergik bekerja dengan cara menghambat reseptor muskarinik asetilkolin di sistem saraf pusat, khususnya pada nukleus striatum. Pada penyakit Parkinson, terdapat penurunan kadar dopamin akibat degenerasi neuron dopaminergik di substantia nigra. Ketidakseimbangan ini menyebabkan aktivitas kolinergik (asetilkolin) menjadi dominan, yang menstimulasi neuron GABAergik secara berlebihan. Oleh karena itu, penghambatan aktivitas asetilkolin dengan antimuskarinik diperlukan untuk mengurangi gejala.

Obat ini dapat memperbaiki tremor dankekakuan pada pasien Parkinson namun efeknya minim untuk menangani bradykinesia. Umumnya, obat ini digunakan pada pasien Parkinson stadium awal atau pada pasien muda yang gejalanya didominasi tremor. Contoh dari obat golongan ini adalah triheksifidil.

Efek samping yang mungkin muncul akibat penggunaan obat ini adalah kebingungan, gangguan memori, delirium, retensi urin, sembelit, mulut kering, mata

kering. Alasan utama penurunan penggunaan antikolinergik dalam terapi saat ini berkaitan erat dengan peningkatan risiko demensia, khususnya pada populasi usia >60 tahun.

DAFTAR PUSTAKA

- Armstrong, M.J., Okun, M.S., 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*.
- Garakani, A., Murrough, J.W., Freire, R.C., Thom, R.P., Larkin, K., Buono, F.D., Iosifescu, D. V., 2020. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*.
- Jaronczyk, M., Walory, J., 2022. Novel molecular targets of antidepressants. *Molecules*.
- Katzung, B.G., 2018. *Basic & Clinical Pharmacology*, 14th ed. McGraw Hill Education, USA.
- Müller, T., Riederer, P., Grünblatt, E., 2017. *Clin Neuropharmacol* 40, 208–211.
- Schwinghammer, T.L.J.T.D.P., 2021. *Pharmacotherapy Handbook*, 11th ed. Mc Graw Hill, New York.
- Tafet, G.E., Nemeroff, C.B., 2020. Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis. *Front Psychiatry*.

BAB

14

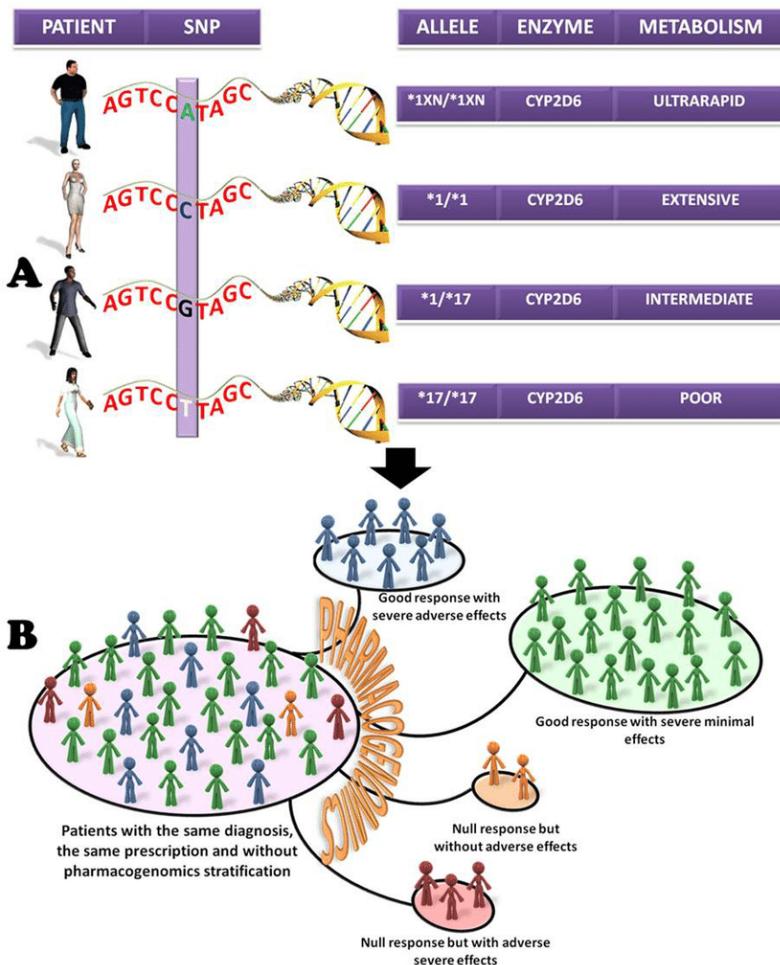
FARMAKOGENOMIK DALAM PRAKTIK FARMASI: MENUJU PENGOBATAN PRESISI

Jekmal Malau, S.Si., M.Si.

A. Dasar-Dasar Farmakogenomik dan Farmakogenetik

Farmakogenomik adalah disiplin ilmu yang mempelajari bagaimana keseluruhan genom mempengaruhi respons individu terhadap pengobatan farmakologis (Wang, 2010). Farmakogenomik merupakan komponen penting dalam pengobatan presisi, karena memberikan wawasan genetik yang diperlukan untuk menyesuaikan terapi obat bagi setiap individu. Tujuan utama dari farmakogenomik adalah mengoptimalkan efektivitas dan keamanan pengobatan dengan mengintegrasikan data genetik ke dalam pengambilan keputusan klinis. Pendekatan ini mampu mengurangi kemungkinan terjadinya reaksi obat yang merugikan serta meningkatkan efektivitas terapi (Hicks *et al.*, 2019; Singh, 2019).

Farmakogenetik, meskipun sering digunakan secara bergantian dengan farmakogenomik, secara tradisional merujuk pada studi mengenai bagaimana variasi pada suatu gen tertentu mempengaruhi respons terhadap obat. Fokus utamanya adalah pada konsekuensi fungsional dari polimorfisme genetik spesifik terutama yang mempengaruhi enzim-enzim metabolisme obat, seperti keluarga sitolokrom P450, serta transporter dan target obat (Gambar 14.1). Sebagai contoh, varian pada gen CYP2C9 dapat secara signifikan mempengaruhi metabolisme warfarin, sehingga diperlukan penyesuaian dosis untuk mencegah efek yang kurang optimal maupun komplikasi perdarahan (Ross and Paré, 2013).



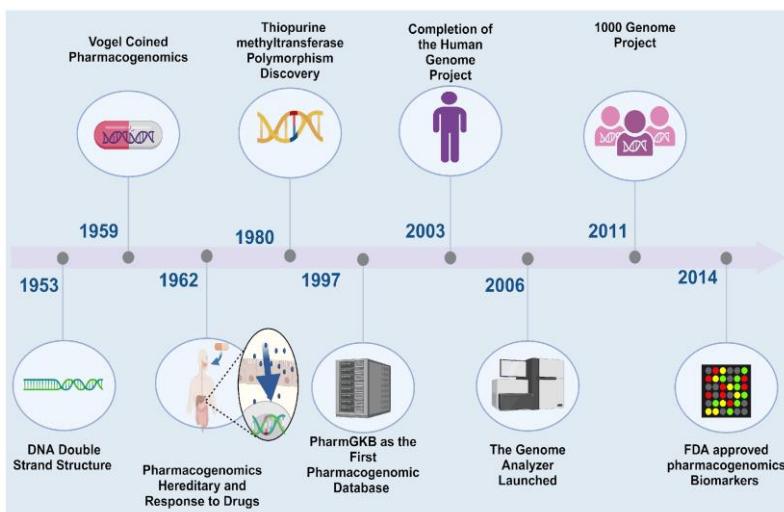
Gambar 14.1 Hubungan variabilitas genetik, fenotipe dalam farmakogenomik. A) Fenotipe (tipe metabolizer) dikaitkan dengan variabilitas genotipe individu. B) Dengan menggunakan alat farmakogenomik untuk melacak SNP dari sekelompok pasien dengan diagnosis, resep, dan pengobatan yang sama
 (León-Cachón *et al.*, 2012)

Meskipun farmakogenetik dapat dianggap sebagai subdisiplin dari farmakogenomik, kedua bidang ini bersifat sinergis. Farmakogenomik menawarkan perspektif yang lebih luas dalam skala genom, sering kali menggunakan teknologi

sekuensi yang canggih untuk mengungkap interaksi antar-gen yang kompleks serta pengaruh poligenik terhadap respons obat. Kedua bidang ini merupakan bagian yang tak terpisahkan dari perkembangan terapi farmakologis individual, khususnya dalam bidang onkologi, psikiatri, dan pengobatan kardiovaskular (Hicks *et al.*, 2019; Ingelman-Sundberg *et al.*, 2023; Singh, 2019).

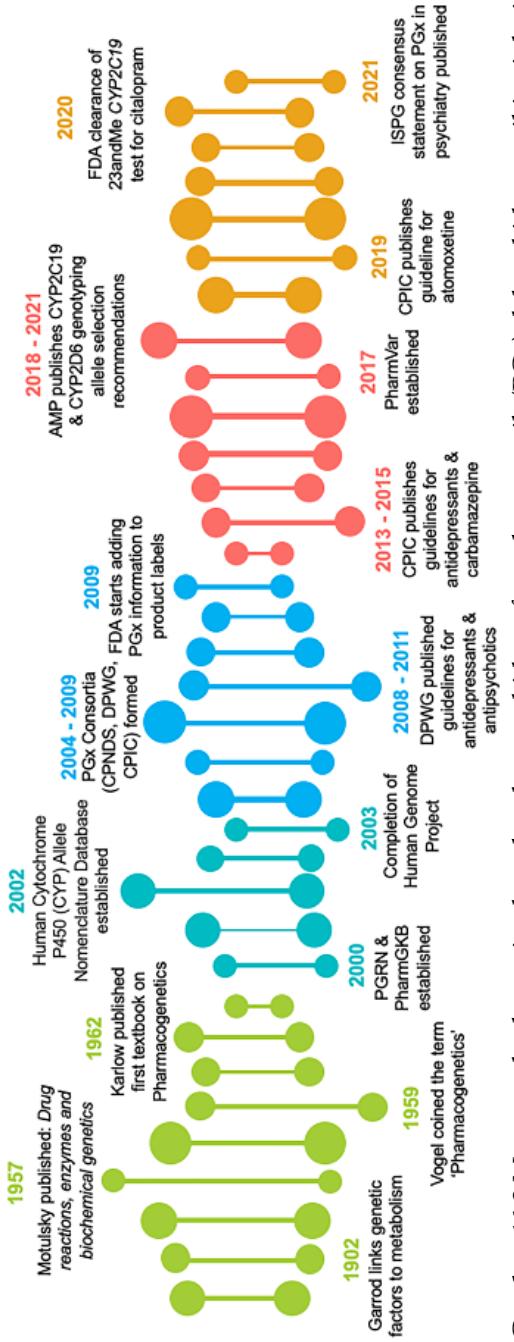
1. Perkembangan Historis dan Relevansi Klinis

Asal-usul farmakogenetik dapat ditelusuri kembali ke tahun 1950-an, ketika reaksi obat yang tidak terduga pertama kali dikaitkan dengan sifat bawaan. Salah satu temuan penting pada masa itu adalah bahwa pasien dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) mengalami hemolisis setelah mengonsumsi primaquine, yaitu obat antimalaria. Pengamatan awal ini menjadi dasar bagi pengenalan resmi istilah "farmakogenetik" oleh Friedrich Vogel pada tahun 1959 (Ingelman-Sundberg *et al.*, 2023; Kalow, 2004).



Gambar 14.2 Menggambarkan sejarah perkembangan bidang farmakogenomik (PGx) dari waktu ke waktu (Elgarhy *et al.*, 2024)

Terobosan besar terjadi pada tahun 1980-an dengan ditemukannya polimorfisme pada gen CYP2D6, yang diketahui menyebabkan metabolisme buruk terhadap obat-obatan seperti debrisoquine dan kodein. Penyelesaian Proyek Genom Manusia pada tahun 2003 semakin mendorong perkembangan bidang ini, mengubah farmakogenetik menjadi farmakogenomik serta memungkinkan dilakukannya studi asosiasi seluruh genom Gambar 14.2 (*Genome-Wide Association Studies* atau GWAS) (Ingelman-Sundberg *et al.*, 2023; Potamias *et al.*, 2014). Studi-studi ini memfasilitasi identifikasi penanda biomolekuler farmakogenomik yang baru dan mendukung implementasi klinis dari terapi yang dipandu oleh genotipe. Gambar 14.3 menunjukkan bagaimana perkembangan Farmakogenetik dan farmakogenomik untuk penyakit psikiatri.



Gambar 14.3 Menggambarkan sejarah perkembangan bidang farmakogenomik (PGx) dalam bidang psikiatri dari waktu ke waktu

(Bousman *et al.*, 2023)

Dalam beberapa dekade terakhir, integrasi farmakogenomik ke dalam praktik klinis telah berkembang secara signifikan berkat inisiatif seperti *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) dan *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) (Chang *et al.*, 2021; Hicks *et al.*, 2019). Organisasi-organisasi ini menyediakan panduan berbasis bukti ilmiah yang membantu klinisi dalam menginterpretasikan hasil farmakogenomik dan menerapkannya dalam pengambilan keputusan terapi. Lembaga regulatori, termasuk FDA, juga telah mengintegrasikan informasi farmakogenomik ke dalam label obat, yang mendorong peningkatan kesadaran dan adopsi oleh para profesional kesehatan.

2. Prinsip Molekuler dan Mekanisme Genetik yang Mempengaruhi Respons Terhadap Obat

Variabilitas farmakogenomik pada dasarnya muncul dari mekanisme genetik yang mempengaruhi metabolisme obat, transportasi, serta aksi farmakologis. Pada tingkat molekuler, variabilitas ini paling sering disebabkan oleh polimorfisme nukleotida tunggal (SNPs), variasi jumlah salinan gen (CNVs), serta penghapusan atau duplikasi gen. Variasi-variasi ini dapat secara signifikan mempengaruhi perilaku farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) maupun farmakodinamik (interaksi obat dengan target) dari suatu pengobatan.

Enzim metabolisme obat, khususnya yang termasuk dalam keluarga sitolokrom P450 (CYP450), merupakan salah satu target paling luas yang dikaji dalam studi farmakogenomik. Sebagai contoh, CYP2D6 merupakan gen yang sangat polimorfik, dengan lebih dari 100 varian yang telah diketahui, yang menghasilkan rentang kapasitas metabolismik yang luas, mulai dari *poor metabolizer* hingga *ultra-rapid metabolizer*. Hal ini memiliki implikasi klinis langsung terhadap obat-obatan seperti tamoxifen, di mana bioaktivasi obat tersebut sangat bergantung pada metabolisme yang

dimediasi oleh enzim CYP2D6 (Goetz *et al.*, 2008; Zhou *et al.*, 2009).

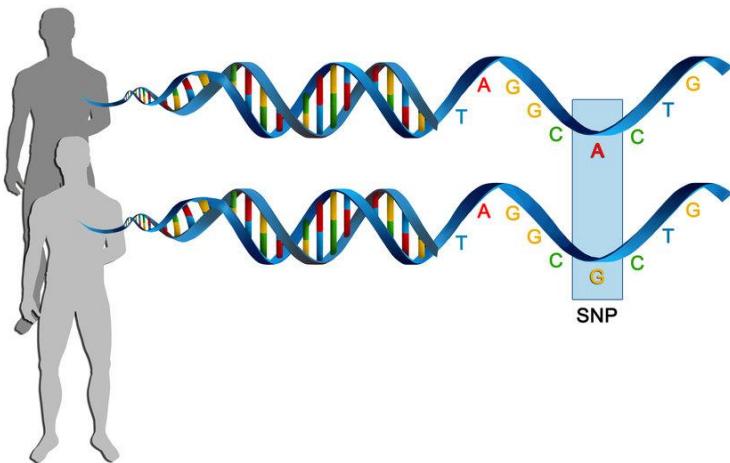
Protein transporter, seperti SLCO1B1 dan ABCB1, juga memainkan peran penting dalam menentukan konsentrasi obat di dalam sel. Variasi pada gen SLCO1B1 telah dikaitkan dengan perubahan dalam penyerapan statin oleh hati, yang berkontribusi terhadap risiko miositis akibat statin (Lai *et al.*, 2012; Niemi, 2010). Dari sisi farmakodinamik, variasi pada gen yang mengkode target obat (misalnya VKORC1 untuk warfarin atau HER2 untuk trastuzumab) dapat mempengaruhi sensitivitas terhadap obat dan hasil terapeutik secara keseluruhan. Secara keseluruhan, mekanisme genetik ini menegaskan pentingnya pemahaman terhadap profil genetik individu dalam mengoptimalkan intervensi farmakologis.

B. Dasar Genetik dan Variasi yang Mempengaruhi Respons terhadap Obat

Informasi genetik yang tersimpan dalam genom manusia memainkan peran sentral dalam memodulasi respons terhadap obat. Di sentral dari sistem ini terdapat gen, yaitu unit fungsional pewarisan yang terdiri dari urutan DNA yang mengarahkan sintesis protein dan molekul regulatori. Setiap gen terdiri atas daerah pengkode (ekson), non-pengkode (intron), urutan regulatori seperti promoter dan enhancer, serta daerah DNA yang tidak diterjemahkan (UTR) pada ujung 5' dan 3' dari transkrip RNA messenger (mRNA). Orkestrasi kompleks dari ekspresi gen melibatkan beberapa tahap: transkripsi DNA menjadi RNA, pemrosesan RNA, dan translasi menjadi protein. Proses-proses ini dapat dipengaruhi oleh mekanisme genetik maupun epigenetik, yang pada akhirnya menyebabkan perbedaan dalam tingkat atau aktivitas protein yang berperan penting dalam metabolisme obat, transportasi, atau interaksi dengan target molekuler (Kim *et al.*, 2014).

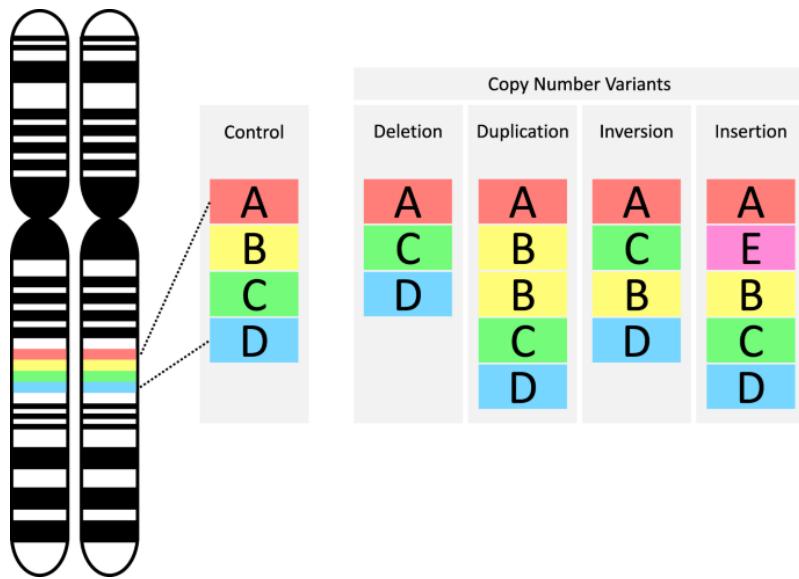
Regulasi ekspresi gen tidak semata-mata ditentukan oleh urutan DNA, tetapi juga oleh modifikasi epigenetik. Sebagai contoh, metilasi DNA dan modifikasi histon dapat mengaktifkan atau menonaktifkan ekspresi gen tertentu tanpa mengubah urutan nukleotida dasar (Lauschke *et al.*, 2018). Dalam konteks farmakogenomik, perubahan epigenetik semacam ini dapat mempengaruhi bagaimana seseorang memetabolisme obat, terutama dalam kondisi penyakit seperti kanker atau inflamasi kronis, di mana pola ekspresi gen mengalami perubahan (Lauschke *et al.*, 2018). Ciri molekuler ini menjadi dasar biologis bagi variabilitas antar individu dalam hal efikasi obat dan toksisitas.

Varian genetik, khususnya yang memodifikasi protein yang terlibat dalam farmakokinetik dan farmakodinamik, merupakan faktor utama yang mendorong variabilitas respons obat antar individu (Arbitrio *et al.*, 2021). Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) merupakan jenis variasi genetik yang paling umum, dan dapat mempengaruhi aktivitas enzim, fungsi transporter, atau sensitivitas reseptör (Gambar 14.4). Dalam beberapa kasus, SNP dapat menyebabkan substitusi asam amino yang mengubah aktivitas katalitik dari suatu enzim metabolismik (Chaudhary *et al.*, 2015). Disisi lain, variasi jumlah salinan gen (Copy Number Variations/CNVs) (Gambar 14.5), seperti penghapusan atau duplikasi gen, dapat mengubah tingkat ekspresi produk gen tersebut. Selain itu, struktur haplotype, kombinasi alel yang diwariskan bersama, juga memberikan informasi penting dalam memprediksi respons terhadap obat, terutama ketika beberapa varian dalam satu gen saling berinteraksi dan mempengaruhi fungsi secara sinergis (Gambar 14.6 and Stranger, 2015).



Gambar 14.4 Polimorfisme Nukleotida Tunggal (SNP)
(Pereira *et al.*, 2022)

Di antara gen-gen yang paling penting secara klinis dalam mempengaruhi metabolisme obat adalah yang termasuk dalam keluarga enzim sitolokrom P450 (CYP450). Enzim-enzim ini berperan dalam metabolisme oksidatif berbagai jenis obat, dan aktivitasnya sering kali dipengaruhi oleh polimorfisme genetik. Sebagai contoh, CYP2D6 menunjukkan tingkat variasi alel yang tinggi, yang dapat menghasilkan fenotipe poor, intermediate, extensive, atau ultra-rapid metabolizer (Preissner *et al.*, 2013). Variasi ini berdampak langsung terhadap metabolisme berbagai obat psikotropika, opioid seperti kodein, dan kemoterapeutik seperti tamoxifen.



Gambar 14.5 Variasi jumlah salinan gen (*Copy Number Variations/CNVs*)
(Mollon *et al.*, 2023)

Demikian pula, polimorfisme CYP2C19 diketahui mempengaruhi aktivasi clopidogrel, yaitu agen antiplatelet, khususnya pada individu dengan alel fungsi rendah. Varian CYP2C9 mempengaruhi klirens warfarin dan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan, sehingga memerlukan penyesuaian dosis. Selain itu, keluarga CYP3A—termasuk CYP3A4 dan CYP3A5—juga menunjukkan variasi fungsional yang relevan terhadap metabolisme obat-obatan seperti tacrolimus dan penghambat saluran kalsium (Deptta and Cresci, 2015). Ringkasan mengenai enzim-enzim kunci CYP450 serta implikasi farmakogenetiknya disajikan dalam tabel 14.1

Tabel 14.1 Ringkasan gen penyandi enzim kunci CYP450 dan implikasi farakogenetiknya

Gen	Variasi Alel	Dampak Fenotipik	Relevansi Klinis
CYP2D6	*3, *4, *5 (tidak aktif); *1xN	Metabolisme rendah hingga sangat cepat	Codeine, tamoxifen, antidepressants
CYP2C19	*2, *3 (kehilangan fungsi)	Aktivasi obat yang kurang yang berkurang	Clopidogrel, penghambat pompa proton
CYP2C9	*2, *3	Metabolisme lebih lambat	Penyesuaian dosis warfarin
CYP3A5	*3	Ekspresi enzim rendah	Penyesuaian dosis tacrolimus pada pasien transplantasi

Interpretasi terhadap polimorfisme genetik ini sangat penting untuk individualisasi dosis dan untuk meminimalkan risiko terkait paparan obat yang terlalu rendah atau akumulasi berlebihan. Dalam praktik kefarmasian sehari-hari, penentuan dosis berbasis genotipe semakin didukung oleh panduan klinis dari CPIC, DPWG, dan FDA.

Selain variabilitas genetik individu, perbedaan genetik pada tingkat populasi juga memberikan kontribusi yang signifikan terhadap bagaimana kelompok etnis dan leluhur yang berbeda merespons pengobatan. Beberapa alel lebih umum ditemukan pada populasi tertentu, dan dapat membuat individu lebih rentan terhadap peningkatan efektivitas obat maupun risiko efek samping yang lebih tinggi. Sebagai contoh, alel CYP2C19 yang kehilangan fungsi sangat umum ditemukan pada populasi Asia Timur, dengan prevalensi hingga 35%, yang berdampak pada penurunan efektivitas clopidogrel. Sementara itu, duplikasi gen CYP2D6, yang dikaitkan dengan fenotipe *ultra-rapid metabolizer*, lebih sering dijumpai pada populasi Timur Tengah, dan dapat meningkatkan risiko toksisitas opioid

(Alali *et al.*, 2022). Di kawasan Asia Tenggara, termasuk Indonesia, alel HLA-B*15:02 cukup umum ditemukan dan memiliki keterkaitan yang kuat dengan reaksi kulit berat seperti *Sindrom Stevens-Johnson* (SJS) setelah terpapar karbamazepin (Yuliwulandari *et al.*, 2017). Demikian pula, pada individu dengan keturunan Afrika, alel TPMT*3C merupakan varian penting yang mempengaruhi toksisitas tiopurin.

Mengingat adanya disparitas ini, sangat penting bagi tenaga medis, tenaga kefarmasian dan tenaga keperawatan lainnya untuk menginterpretasikan data farmakogenetik dalam konteks latar belakang etnis pasien. Meskipun pengujian genetik memberikan informasi yang spesifik dan akurat, data frekuensi alel berbasis populasi serta program skrining farmakogenomik regional dapat menjadi panduan dalam pengambilan keputusan terapeutik, terutama di lingkungan yang belum memiliki akses luas terhadap teknologi genotipe. Pada akhirnya, integrasi antara informasi genetik individu dan populasi akan meningkatkan keamanan dan efektivitas farmakoterapi, khususnya dalam konteks pelayanan kesehatan yang beragam secara budaya atau minim sumber daya.

C. Farmakogenetik dalam Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Farmakokinetik (PK) dan farmakodinamik (PD) merupakan pilar penting dalam kajian aksi obat. Farmakokinetik menggambarkan bagaimana tubuh mempengaruhi obat, secara khusus melalui proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) sedangkan farmakodinamik merujuk pada efek obat terhadap tubuh, termasuk interaksi dengan target biologis seperti reseptor, enzim, atau asam nukleat (Doogue and Polasek, 2013; Hughes, 2016). Relevansi klinis dari proses farmakokinetik dan farmakodinamik semakin diperkuat oleh adanya variabilitas genetik, yang secara signifikan berkontribusi terhadap perbedaan respons obat antar individu. Farmakogenetik mempelajari bagaimana perbedaan genetik yang diturunkan memengaruhi mekanisme PK dan PD,

sehingga memungkinkan perumusan strategi pengobatan yang lebih akurat dan terpersonalisasi (Arbitrio *et al.*, 2021).

Polimorfisme genetik pada enzim metabolisme obat, khususnya yang terlibat dalam metabolisme Fase I, merupakan salah satu contoh paling terdokumentasi dari pengaruh farmakogenetik. Keluarga enzim sitolokrom P450 (CYP450) bertanggung jawab atas metabolisme oksidatif berbagai jenis obat. Salah satu enzim yang paling banyak diteliti adalah CYP2D6, yang memetabolisme sekitar 25% dari obat-obatan yang umum digunakan. Individu yang membawa alel non-fungsional seperti *CYP2D6* *3, *4, atau *5 cenderung menunjukkan fenotipe metabolisme buruk, sedangkan duplikasi gen (misalnya *CYP2D6* *1xN) mengarah pada metabolisme sangat cepat (*ultra-rapid*). Perbedaan ini dapat menyebabkan baik akumulasi obat dan toksisitas, maupun kegagalan terapi akibat konsentrasi plasma yang tidak mencukupi.

Enzim Fase II mengkatalisis reaksi konjugasi yang meningkatkan kelarutan dalam air dan memfasilitasi eliminasi obat. Di antara enzim-enzim ini, thiopurine S-methyltransferase (TPMT) memiliki relevansi khusus dalam metabolisme obat-obatan tiopurin seperti merkaptopurin dan azathioprin. Polimorfisme TPMT—termasuk *TPMT* *2, *3A, dan *3C, mengakibatkan aktivitas enzimatik yang menurun atau tidak ada sama sekali. Pasien dengan varian homozigot defisien berisiko tinggi mengalami supresi sumsum tulang yang berat jika diberikan dosis standar obat-obatan tiopurin (Blaker *et al.*, 2012).

Variabilitas genetik pada protein transporter mempengaruhi pergerakan obat melintasi membran sel dan berdampak pada proses absorpsi, distribusi, serta eliminasi obat. Salah satu transporter yang paling relevan secara klinis adalah *SLCO1B1*, yaitu transporter pengambilan hepatis yang berperan dalam transpor statin. Alel *SLCO1B1* 5 (c.521T>C) diketahui menurunkan efisiensi transpor, yang mengakibatkan peningkatan kadar statin dalam plasma dan meningkatkan risiko terjadinya miositis (Niemi, 2010).

Selain mempengaruhi metabolisme dan transportasi, polimorfisme genetik juga berperan dalam memodulasi farmakodinamik obat melalui perubahan fungsi atau ekspresi dari target obat. Salah satu contoh yang menonjol adalah gen VKORC1, yang mengkode kompleks vitamin K epoksida reduktase, target utama dari warfarin. Polimorfisme -1639G>A pada VKORC1 menyebabkan penurunan ekspresi enzim, sehingga meningkatkan sensitivitas terhadap warfarin dan memerlukan dosis yang lebih rendah untuk mencapai efek antikoagulasi terapeutik (Bedewy *et al.*, 2016; Loriot and Beaune, 2007).

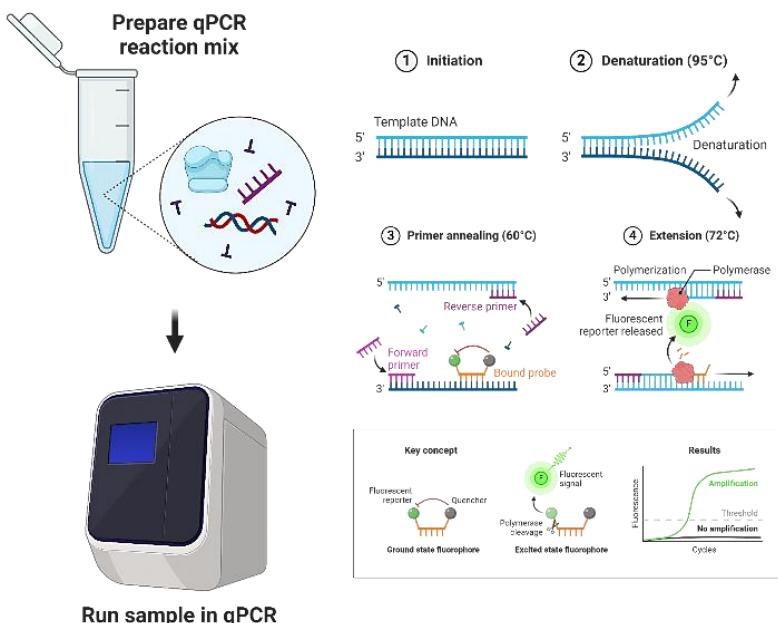
D. Teknologi dan Platform dalam Analisis Farmakogenetik

1. Teknik Real-Time PCR dan Digital PCR

Polymerase Chain Reaction berbasis Real-Time (qPCR) tetap menjadi salah satu metode yang paling luas digunakan dalam pengujian farmakogenetik karena kecepatan, sensitivitas, dan kemampuannya dalam melakukan kuantifikasi. Dalam teknik ini, digunakan probe berfluoresensi untuk mendeteksi dan mengkuantifikasi urutan DNA spesifik secara real-time selama proses amplifikasi, sehingga memungkinkan identifikasi polimorfisme nukleotida tunggal (SNPs) atau insersi/delesi kecil pada gen seperti CYP2D6, CYP2C19, dan TPMT. Real-time PCR sering digunakan di laboratorium rumah sakit maupun panel farmakogenomik karena keandalan klinis dan waktu pemrosesan yang cepat. Prinsip kerja Real-Time PCR disajikan seperti pada gambar 14.6

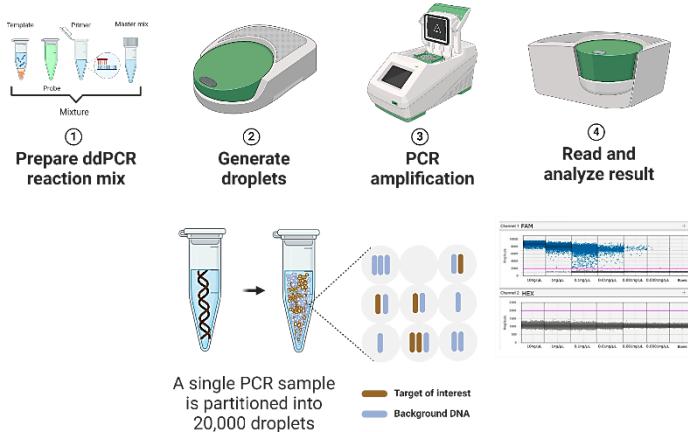
Digital PCR (dPCR) merupakan pengembangan dari teknik qPCR konvensional yang memungkinkan kuantifikasi absolut molekul DNA dengan membagi reaksi PCR ke dalam ribuan droplet. Setiap droplet berfungsi sebagai mikroreaksi PCR independent (Gambar 14.7). Digital PCR sangat berguna untuk mendeteksi varian langka, membedakan genotipe heterozigot dan homozigot, serta menganalisis variasi jumlah salinan gen (misalnya, duplikasi gen CYP2D6). Karakteristik

ini menjadikan dPCR sebagai alat yang sangat bernilai dalam farmakogenomik presisi, terutama ketika pengujian membutuhkan akurasi tinggi (Moreno-Manuel *et al.*, 2020; Pavšič *et al.*, 2016).



Gambar 14.6 Alur kerja Real-Time PCR

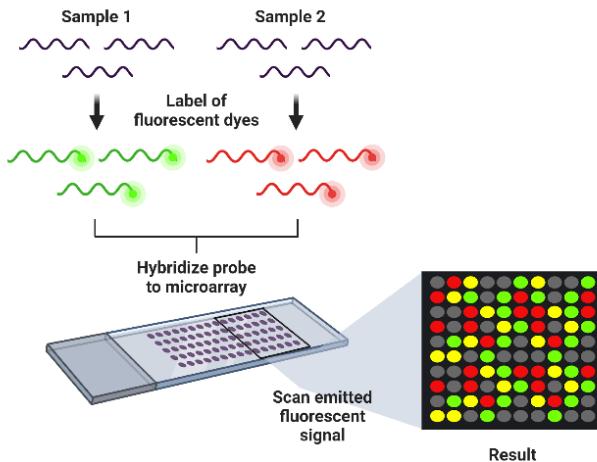
(Meilani *et al.*, 2025)



Gambar 14.7 Alur kerja droplet digital PCR
(Meilani *et al.*, 2025)

2. Panel Farmakogenetik Berbasis Microarray

Teknologi microarray memungkinkan deteksi simultan terhadap ribuan varian genetik di seluruh genom melalui proses hibridisasi sampel DNA yang telah diberi label dengan probe oligonukleotida yang dipasang pada permukaan padat (Lagraulet, 2010). Microarray farmakogenetik komersial, seperti Affymetrix DMET™ dan PharmacoScan™ (**gambar 14.8**), dapat digunakan untuk mendeteksi polimorfisme pada gen-gen yang terlibat dalam metabolisme obat, transportasi, dan respons farmakologis, termasuk isoenzim CYP450, SLCO1B1, VKORC1, dan ABCB1.



Gambar 14.8 Prinsip kerja teknologi Microarray
(Meilani *et al.*, 2025)

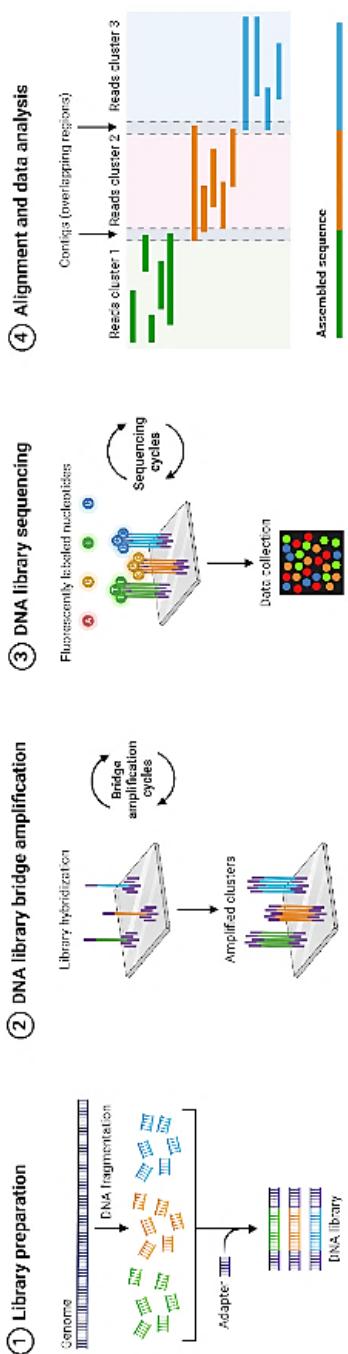
Keunggulan utama dari teknologi microarray terletak pada skalabilitas dan efisiensi biaya, yang memungkinkan penyaringan banyak penanda farmakogenetik dalam satu kali uji. Namun, teknologi ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain sensitivitas yang lebih rendah terhadap varian langka atau baru, serta ketergantungan pada set probe yang telah ditentukan sebelumnya. Meskipun demikian, pengujian berbasis microarray tetap sering digunakan dalam penelitian farmakogenetik dan dalam program genotipe pre-emptif di lingkungan rumah sakit (Bhasker and Hardiman, 2010; Chicurel and Dalma-Weiszhausz, 2002).

3. *Next-Generation Sequencing* (NGS) untuk Penemuan Biomarker

Teknologi *Next-Generation Sequencing* (NGS) merepresentasikan pergeseran paradigma dalam analisis farmakogenetik, dengan memungkinkan sekruensing berkapasitas tinggi dan menyeluruh terhadap seluruh gen, eksom, atau genom. NGS memungkinkan identifikasi varian umum maupun langka, termasuk SNPs, indel, restrukturisasi

struktural, serta mutasi baru yang berpotensi mempengaruhi respons terhadap obat (Russell *et al.*, 2021; Russell and Schwarz, 2020).

Platform NGS seperti Illumina, Oxford Nanopore, Pacific Biosciences dan Ion Torrent banyak digunakan untuk penemuan biomarker farmakogenomik, terutama dalam bidang onkologi, di mana DNA tumor dapat disekuens untuk mengidentifikasi mutasi yang memprediksi sensitivitas atau resistensi terhadap obat (misalnya EGFR, ALK, BRCA1/2). Whole Exome Sequencing (WES) dan panel gen tertarget kini juga diterapkan dalam skrining farmakogenetik untuk sifat kompleks yang melibatkan banyak gen, seperti respons terhadap antidepresan atau resistensi terhadap berbagai obat (Hong *et al.*, 2013).



Gambar 14.9 Prinsip kerja teknologi NGS
(Meilani *et al.*, 2025)

Meskipun NGS menawarkan kedalaman dan keluasan data yang tak tertandingi, tantangan yang dihadapi meliputi interpretasi data yang kompleks, biaya yang relatif tinggi, waktu pemrosesan yang lebih lama, serta kebutuhan akan infrastruktur bioinformatika yang andal. **Gambar 14.9** menunjukkan tahapan umum dalam Teknik NGS.

4. Perangkat Bioinformatika untuk Interpretasi dan Validasi Data

Kompleksitas data genomik yang dihasilkan oleh platform canggih seperti NGS memerlukan penggunaan perangkat bioinformatika untuk analisis, interpretasi, dan translasi ke dalam konteks klinis. Alur kerja bioinformatika umumnya mencakup variant calling, anotasi, dan prioritisasi berdasarkan basis data farmakogenomik yang telah dikenal. Beberapa perangkat yang banyak digunakan meliputi:

- a. ANNOVAR dan VEP (Variant Effect Predictor) untuk anotasi fungsional varian genetik.
- b. GATK (Genome Analysis Toolkit) untuk penemuan varian.
- c. ClinVar dan dbSNP untuk klasifikasi varian dan informasi frekuensi populasi.
- d. PharmCAT (Pharmacogenomics Clinical Annotation Tool), yang dikembangkan oleh CPIC, untuk translasi otomatis data genotipe mentah menjadi fenotipe klinis serta rekomendasi obat berbasis panduan klinis.

Integrasi perangkat ini ke dalam alur kerja klinis memastikan interpretasi yang akurat dan meningkatkan utilitas klinis dari hasil farmakogenetik. Tabel 14.2 menjelaskan secara ringkas terkait beberapa teknologi dalam analisis farmakogenetik yang sudah dibahas diatas.

Tabel 14.2 Ringkasan perbandingan teknologi dalam analisis farmakogenetik

Teknologi	Prinsip	Keunggulan	Keterbatasan
Real-Time PCR	Amplifikasi DNA kuantitatif dengan fluoresensi	Cepat, hemat biaya, banyak digunakan di laboratorium klinis	Terbatas pada SNP yang telah diketahui
Digital PCR	PCR terpartisi untuk kuantifikasi absolut	Sensitivitas tinggi, akurat untuk deteksi CNV	Biaya lebih tinggi, throughput lebih rendah
Microarray	Hibridisasi DNA dengan array probe	Multiplexing, ekonomis untuk panel gen besar	Tidak dapat mendeteksi varian baru
NGS	Sekuensing paralel masif terhadap gen/genom	Deteksi varian yang komprehensif, throughput tinggi	Membutuhkan keahlian bioinformatika, infrastruktur mahal
Bioinformatika	Perangkat lunak untuk analisis dan anotasi varian	Esensial untuk interpretasi data dan prediksi fenotipe	Bergantung pada akurasi basis data

5. Implikasi bagi Praktik Kefarmasian

Kemajuan dalam teknologi farmakogenetik telah merevolusi kemampuan untuk mendeteksi dan menginterpretasikan variasi genetik yang mempengaruhi terapi obat. Bagi praktisi kesehatan, pemahaman terhadap platform analitik di balik pengujian genetik meningkatkan kepercayaan diri dalam menafsirkan hasil serta dalam berdiskusi dengan dokter dan pasien. Kemampuan untuk membedakan antara berbagai metode—seperti mengetahui kapan digital PCR lebih tepat digunakan dibandingkan qPCR, atau kapan NGS diperlukan untuk kasus yang

kompleks, memungkinkan membuat keputusan yang tepat terkait pemilihan uji, validasi klinis, dan perencanaan terapi.

Seiring dengan semakin terintegrasinya pengujian farmakogenomik ke dalam sistem pelayanan kesehatan, tenaga medis, kefarmasian dan analis laboratorium akan memegang peran sentral dalam mengevaluasi keandalan metode laboratorium, memvalidasi interaksi gen-obat, serta mendorong adopsi praktik peresepan berbasis genotipe.

E. Aplikasi Klinis Farmakogenomik dalam Manajemen Penyakit Onkologi: Kanker Payudara, Kanker Kolorektal, dan Kanker Paru

Farmakogenomik telah menjadi pilar utama dalam pengobatan yang dipersonalisasi atau disebut juga pengobatan presisi dalam bidang onkologi, memungkinkan klinisi untuk mencocokkan profil genetik spesifik dengan terapi target yang sesuai. Pada kasus kanker payudara, polimorfisme CYP2D6 berpengaruh terhadap biotransformasi tamoxifen, yaitu modulator reseptor estrogen selektif yang digunakan pada kanker dengan reseptor hormon positif. Tamoxifen merupakan prodrug yang membutuhkan aktivasi metabolik menjadi metabolit aktif endoxifen. Pasien dengan fenotipe poor metabolizer CYP2D6, akibat keberadaan alel seperti *4 atau *5, memiliki kadar endoxifen plasma yang lebih rendah, sehingga respons terapi berkurang dan risiko kekambuhan meningkat (Goetz *et al.*, 2007). Tenaga medis, kefarmasian dan keperawatan memiliki peran penting dalam mengidentifikasi pasien yang berpotensi lebih diuntungkan dari terapi alternatif, seperti penggunaan aromatase inhibitor.

Pada kanker kolorektal, analisis farmakogenomik gen DPYD, yang mengkode enzim dihidropirimidin dehidrogenase, berperan penting dalam penentuan dosis fluoropirimidin seperti 5-fluorourasil (5-FU) dan capecitabine. Varian seperti *DPYD 2A dikaitkan dengan toksisitas berat, bahkan berpotensi fatal, akibat terganggunya eliminasi obat. Skrining genetik sebelum

pengobatan dan penyesuaian dosis secara signifikan meningkatkan keselamatan pasien.

Pada kanker paru (*Non-Small Cell Lung Cancer/NSCLC*), mutasi pada gen EGFR menjadi panduan dalam penggunaan tyrosine kinase inhibitor (TKI) seperti gefitinib, erlotinib, dan osimertinib. Delesi pada ekson 19 dan mutasi L858R diketahui memprediksi respons terapi yang baik, sedangkan mutasi T790M berasosiasi dengan resistensi terhadap TKI generasi pertama, sehingga diperlukan penggunaan agen target lini kedua atau ketiga (Chung, 2016). Pengujian farmakogenomik kini menjadi standar pelayanan dalam diagnosis dan pemilihan terapi kanker paru.

1. Psikiatri: Depresi, Skizofrenia, dan Gangguan Kecemasan

Farmakoterapi psikiatri sering kali dihadapkan pada tantangan berupa variasi respons obat dan tolerabilitas yang tidak konsisten. Farmakogenomik telah memberikan wawasan penting dalam optimalisasi terapi, khususnya pada gangguan depresi mayor, di mana *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs) dan *tricyclic antidepressants* (TCAs) merupakan obat yang umum diresepkan.

Gen CYP2D6 dan CYP2C19 memiliki pengaruh signifikan terhadap kadar plasma dan respons terapeutik terhadap agen-agen antidepresan tersebut. Sebagai contoh, poor metabolizer CYP2C19 dapat mengalami akumulasi kadar tinggi dari escitalopram atau citalopram, yang meningkatkan risiko terjadinya perpanjangan interval QT dan toksisitas serotonin (Strawn *et al.*, 2019). Sebaliknya, ultra-rapid metabolizer dapat mengalami efek terapeutik yang suboptimal akibat metabolisme obat yang terlalu cepat. Pengujian farmakogenomik memungkinkan penyesuaian dalam pemilihan obat maupun dosisnya, sehingga mengurangi pendekatan coba-coba yang sering dikaitkan dengan pemilihan antidepresan.

Pada skizofrenia, polimorfisme gen DRD2 (reseptor dopamin D2) dan COMT (*catechol-O-methyltransferase*) telah dikaitkan dengan respons berbeda terhadap antipsikotik dan

gejala kognitif, meskipun utilitas klinisnya masih dalam tahap pengembangan. Demikian pula, variasi pada gen transportir serotonin SLC6A4 (khususnya polimorfisme 5-HTTLPR) mempengaruhi hasil terapi pada gangguan kecemasan.

2. Penyakit Kardiovaskular: Warfarin, Clopidogrel, dan Statin

Farmakogenomik telah merevolusi manajemen penyakit kardiovaskular dengan meningkatkan keamanan dan efektivitas agen-agen terapi yang banyak digunakan. Warfarin, sebagai antikoagulan oral, memiliki indeks terapeutik yang sempit dan respons dosis yang sangat bervariasi antar individu. Polimorfisme pada gen VKORC1 dan CYP2C9 secara signifikan memengaruhi sensitivitas terhadap warfarin serta proses klirensnya. Pasien dengan alel VKORC1 -1639A memerlukan dosis yang lebih rendah karena penurunan ekspresi target obat, sedangkan varian **CYP2C9 2/3 menyebabkan penurunan klirens metabolik, sehingga meningkatkan risiko perdarahan (Bodin, 2005). Algoritma penentuan dosis berbasis genotipe kini telah digunakan secara klinis untuk menyesuaikan protokol inisiasi terapi.

Clopidogrel, suatu prodrug antiplatelet, memerlukan aktivasi metabolik melalui enzim CYP2C19. Individu yang membawa alel fungsi rendah (misalnya *2, *3) diklasifikasikan sebagai *poor metabolizer* dan memiliki risiko lebih tinggi terhadap trombosis stent dan kejadian iskemik. Dalam kasus seperti ini, agen alternatif seperti prasugrel atau ticagrelor direkomendasikan (Alkattan and Alsalameen, 2021).

Pada penggunaan statin, khususnya simvastatin, variasi pada gen SLCO1B1 mempengaruhi pengambilan obat oleh hati. Alel *SLCO1B1 5* (c.521T>C) dikaitkan dengan penurunan aktivitas transporter dan peningkatan risiko miositis akibat statin. Modifikasi dosis atau pemilihan statin dengan risiko miositis yang lebih rendah (misalnya

pravastatin) dapat menjadi pilihan yang tepat berdasarkan hasil genotipe.

3. Penyakit Infeksi: HIV dan Hepatitis C

Farmakogenomik juga memainkan peran penting dalam manajemen penyakit infeksi. Dalam terapi HIV, keterkaitan antara HLA-B*57:01 dan reaksi hipersensitivitas terhadap abacavir merupakan contoh penting bagaimana pengujian farmakogenetik dapat meningkatkan keselamatan pasien. Skrining terhadap alel ini wajib dilakukan sebelum memulai terapi abacavir, karena keberadaannya secara signifikan meningkatkan risiko reaksi hipersensitivitas yang mengancam jiwa (Mounzer *et al.*, 2019).

Pada infeksi virus hepatitis C (HCV), polimorfisme pada gen IL28B (yang kini dikenal sebagai IFNL3) sebelumnya digunakan untuk memprediksi respons terhadap terapi berbasis interferon. Meskipun kini telah banyak digantikan oleh direct-acting antivirals (DAAs), pemahaman terhadap faktor genetik inang tetap relevan dalam optimisasi terapi dan pengawasan resistensi (Peiffer *et al.*, 2015).

Selain itu, farmakogenomik juga berkontribusi dalam memahami metabolisme dan toksisitas obat antiretroviral, seperti gen CYP2B6 yang mempengaruhi kadar plasma efavirenz, yang pada gilirannya berdampak pada efek samping sistem saraf pusat serta kepatuhan pasien terhadap pengobatan.

4. Penyakit Kronis: Asma, Gangguan Autoimun, Penyakit Alzheimer, Obesitas, dan Migrain

Pada penyakit kronis yang kompleks, farmakogenomik berkontribusi terhadap stratifikasi terapeutik dan prediksi risiko. Pada asma, varian genetik pada ADRB2 (reseptor beta-2 adrenergik) mempengaruhi respons terhadap beta-agonis seperti salbutamol, yang berdampak pada efikasi bronkodilatasi (Chung *et al.*, 2011). Beberapa polimorfisme telah dikaitkan dengan penurunan respons, terutama pada anak-anak.

Untuk gangguan autoimun seperti arthritis reumatoid dan lupus, varian pada gen TPMT dan NUDT15 digunakan untuk memandu dosis tiopurin, sementara alel HLA dapat memprediksi respons atau risiko hipersensitivitas terhadap agen biologis seperti abatacept dan infliximab.

Pada penyakit Alzheimer, alel APOE ε4 dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit, dan dapat mempengaruhi respons terhadap inhibitor kolinesterase tertentu, meskipun nilai utilitas klinisnya masih dalam tahap penelitian. Dalam farmakoterapi obesitas, varian pada gen seperti MC4R, FTO, dan LEPR dapat mempengaruhi efikasi obat, metabolisme energi, dan hasil penurunan berat badan.

Pada migrain, studi farmakogenetik sedang mengeksplorasi peran gen seperti MTHFR dan CYP1A2 dalam menentukan respons terhadap triptan, NSAID, serta kombinasi yang mengandung kafein. Meskipun translasi klinisnya masih berkembang, wawasan ini memiliki potensi untuk memandu manajemen individual penyakit neurologis kronis.

F. Integrasi Farmakogenomik dalam Praktik Kefarmasian

1. Aplikasi Klinis Farmakogenomik

Integrasi farmakogenomik ke dalam praktik farmasi klinis merepresentasikan langkah transformatif menuju terapi obat yang terindividualisasi. dokter, analis laboratorium dan apoteker memiliki posisi strategis dalam menginterpretasikan data farmakogenetik dan mengaplikasikannya ke dalam perawatan pasien, sehingga pemilihan obat dan penyesuaian dosis dapat dioptimalkan berdasarkan profil genetik individu. Dalam praktik klinis, informasi farmakogenomik semakin sering digunakan untuk memandu penggunaan obat berisiko tinggi, mencegah reaksi obat yang merugikan, dan meningkatkan efektivitas terapi.

Sejumlah obat kini telah memiliki label farmakogenomik yang disetujui oleh U.S. Food and Drug Administration (FDA), yang menyatakan bahwa pengujian

genetik sebaiknya dipertimbangkan sebelum peresepan (Drozda *et al.*, 2018). Sebagai contoh, pasien dengan alel HLA-B*57:01 berisiko mengalami reaksi hipersensitivitas yang mengancam jiwa terhadap abacavir, sehingga skrining genetik wajib dilakukan sebelum memulai terapi. Demikian pula, pasien dengan alel kehilangan fungsi CYP2C19 mungkin tidak dapat mengkonversi clopidogrel menjadi bentuk aktifnya secara efisien, yang mengakibatkan aktivitas antiplatelet suboptimal dan peningkatan risiko trombosis. Dalam perawatan psikiatri, genotipe CYP2D6 dan CYP2C19 dapat digunakan untuk memandu pemilihan dan penyesuaian dosis antidepresan, sehingga meningkatkan baik efikasi maupun tolerabilitas terapi (Cheng *et al.*, 2020). Aplikasi klinis ini menegaskan utilitas pengujian farmakogenomik dalam berbagai bidang terapi, termasuk kardiologi, psikiatri, onkologi, penyakit infeksi, dan manajemen nyeri.

2. *Clinical Decision Support Systems (CDSS) dan Interpretasi Genotipe*

Pemanfaatan data farmakogenomik secara efektif dalam lingkungan klinis sangat bergantung pada penggunaan Sistem Pendukung Keputusan Klinis (Clinical Decision Support Systems/CDSS) yang terintegrasi ke dalam rekam medis elektronik (Electronic Health Records/EHRs). CDSS secara otomatis menggabungkan genotipe pasien dengan pedoman farmakogenetik untuk memberikan peringatan secara real-time dan rekomendasi peresepan. Sistem ini membantu dokter dan apoteker dalam menghindari penggunaan obat yang memiliki kontraindikasi gen-obat, serta menyarankan modifikasi dosis jika diperlukan (Hicks *et al.*, 2016; Wake *et al.*, 2021).

Sebagai contoh, ketika seorang dokter meresepkan clopidogrel, CDSS dapat memberikan peringatan apabila pasien merupakan poor metabolizer CYP2C19, dan merekomendasikan agen antiplatelet alternatif seperti prasugrel. Demikian pula, jika terdeteksi alel HLA-B*15:02,

CDSS dapat memperingatkan terhadap penggunaan karbamazepin guna mencegah terjadinya Sindrom Stevens-Johnson (SJS). (Hicks *et al.*, 2016; O'Donnell *et al.*, 2017) Dokter dan apoteker memainkan peran penting dalam meninjau, memvalidasi, dan menindaklanjuti peringatan ini, serta mengurangi kelelahan akibat peringatan (alert fatigue) dengan membedakan rekomendasi yang benar-benar signifikan secara klinis dari temuan yang kurang kritis.

3. Pedoman Profesional dan Standar Regulasi (CPIC, DPWG, FDA)

Implementasi klinis farmakogenomik secara standar dipandu oleh organisasi-organisasi yang diakui secara internasional. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) menyediakan pedoman berbasis bukti ilmiah dan telah melalui telaah sejawat, yang menerjemahkan hasil uji genetik menjadi keputusan peresepan yang dapat ditindaklanjuti. Pedoman ini menggunakan klasifikasi fenotipe seperti "*poor metabolizer*" atau "*ultra-rapid metabolizer*" dan mengaitkannya dengan rekomendasi spesifik terhadap obat tertentu.

Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) menawarkan panduan serupa, dengan penekanan tambahan pada data populasi Eropa dan integrasi elektronik ke dalam sistem farmasi (Shekhani *et al.*, 2019). Dalam ranah regulasi, *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) secara aktif memperbarui daftar biomarker farmakogenomik dalam label obat, yang kini mencakup lebih dari 300 obat dengan informasi interaksi gen-obat. Beberapa di antaranya mewajibkan genotipe sebelum terapi (misalnya abacavir dan HLA-B*57:01), sementara yang lain bersifat opsional tetapi direkomendasikan (seperti CYP2D6 untuk tamoxifen).

Tenaga medis, kefarmasian dan keperawatan harus senantiasa mengikuti perkembangan sumber daya ini guna memastikan pelayanan yang sesuai dengan regulasi dan berbasis bukti klinis. Pemahaman terhadap basis data seperti PharmGKB dan pedoman CPIC sangat penting untuk

menerjemahkan genotipe ke fenotipe secara akurat serta memberikan rekomendasi terapi yang terinformasi.

4. Aplikasi dalam Pengaturan Farmasi Komunitas dan Rumah Sakit

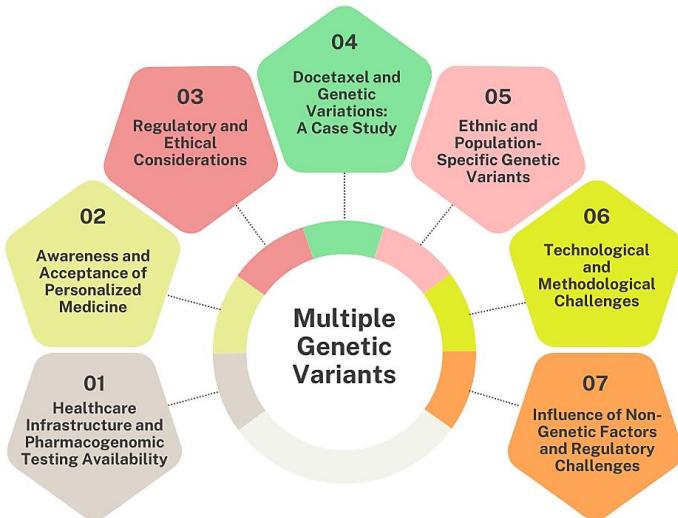
Farmakogenomik semakin relevan baik dalam pengaturan farmasi komunitas maupun rumah sakit. Di rumah sakit, tenaga kesehatan dokter, apoteker dan tim pengujian di laboratorium terlibat dalam tim pengobatan presisi multidisipliner, meninjau hasil farmakogenomik, merekomendasikan alternatif untuk obat yang dikontraindikasikan secara genetik, serta mendukung praktik di spesialisasi berisiko tinggi seperti onkologi, kardiologi, dan transplantasi.

Di sektor farmasi komunitas, tim pengobatan presisi multidisipliner mulai menyediakan layanan farmakogenomik di tempat (*point-of-care*), bekerja sama dengan penyedia layanan uji genetik. Layanan ini mencakup pengambilan sampel saliva, konseling pasien terkait hasil uji, dan komunikasi dengan dokter untuk memodifikasi resep berdasarkan temuan genetik. Dengan pelatihan yang memadai, nakes komunitas memiliki posisi strategis sebagai sumber daya yang mudah diakses untuk pengobatan personal, khususnya di daerah terpencil atau kurang terlayani di mana konseling genetik sulit dijangkau.

G. Tantangan, Etika, dan Arah Masa Depan

Integrasi farmakogenomik ke dalam sistem pelayanan kesehatan modern merupakan sebuah kemajuan ilmiah sekaligus tantangan logistik. Meskipun antusiasme terhadap pengobatan presisi terus meningkat, banyak sistem kesehatan, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah masih belum memiliki infrastruktur yang memadai untuk mengimplementasikan data genomik dalam praktik klinis sehari-hari. Ketersediaan uji genetik yang tervalidasi, prosedur laboratorium yang terstandarisasi, serta rekam medis elektronik (EHR) yang mampu mengintegrasikan informasi genotipe masih

sangat bervariasi antar wilayah. *Clinical Decision Support Systems* (CDSS), yang sangat penting untuk aplikasi data farmakogenomik secara waktunya, sering kali tidak tersedia atau belum dimanfaatkan secara optimal, sehingga menghambat translasi wawasan genetik menjadi keputusan peresepan yang konkret. Tanpa infrastruktur yang kuat, bahkan strategi farmakogenomik yang paling menjanjikan pun berisiko tetap menjadi konsep teoritis tanpa penerapan praktis.



Gambar 14.10 Tantangan dalam Implementasi Farmakogenomik
(Malau *et al.*, 2025)

Secara bersamaan, isu etika dalam farmakogenomik menambah lapisan kompleksitas tambahan. Pengumpulan dan penggunaan informasi genetik menuntut proses persetujuan yang transparan dan diinformasikan, dengan menjunjung tinggi otonomi dan privasi pasien. Pasien perlu diedukasi mengenai tujuan dan ruang lingkup pengujian farmakogenomik, termasuk kemungkinan penemuan insidental atau data yang berdampak di luar konteks terapi obat. Menjaga kerahasiaan secara ketat menjadi hal yang sangat penting, terutama di tengah kekhawatiran akan potensi diskriminasi genetik oleh

perusahaan asuransi atau pemberi kerja. Dokter, Apoteker, praktisi kesehatan dan tenaga kesehatan lainnya wajib memastikan bahwa prinsip-prinsip etika dijalankan secara konsisten, mulai dari rekomendasi uji, interpretasi data, hingga konseling pasien.

Hambatan ekonomi juga menjadi kendala signifikan. Meskipun biaya genotipe telah menurun seiring kemajuan teknologi, pengujian farmakogenomik masih sulit diakses oleh banyak pasien akibat tidak adanya skema pembiayaan atau cakupan asuransi. Hal ini khususnya terasa di sistem kesehatan publik dan layanan primer, di mana pendanaan untuk diagnostik preventif atau personalisasi masih terbatas. Selain itu, disparitas geografis dalam pelayanan kesehatan menyebabkan populasi pedesaan dan daerah kurang terlayani sulit mengakses laboratorium pengujian atau tenaga profesional yang kompeten. Di luar isu keterjangkauan, minimnya data populasi non-Eropa dan Amerika dalam basis data farmakogenomik global membatasi utilitas hasil pengujian, serta meningkatkan risiko ketidaktepatan prediksi fenotipe dan keputusan terapi pada kelompok etnis tertentu.

Tantangan lainnya adalah keterbatasan kesadaran dan kesiapan tenaga kesehatan. Meskipun pedoman klinis seperti dari *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) dan *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) semakin tersedia, banyak tenaga medis melaporkan keraguan dalam menginterpretasikan data farmakogenetik atau dalam mengintegrasikannya ke dalam praktik klinis rutin. Dokter, apoteker, nakes dan praktisi kesehatan lainnya, meskipun secara strategis berada dalam posisi untuk memimpin bidang ini, sering kali masih kurang mendapatkan pelatihan formal dalam bidang genomik selama pendidikan akademik. Oleh karena itu, pendidikan komprehensif dan pengembangan profesional berkelanjutan sangat dibutuhkan untuk membangun kompetensi dalam interpretasi uji, konseling pasien, dan kolaborasi antarprofesional. Pada saat yang sama, peningkatan kesadaran publik juga penting untuk mendorong penerimaan

pengujian genetik dan memberdayakan pasien agar terlibat secara bermakna dalam perawatan yang diinformasikan oleh farmakogenomik. Beberapa tantangan di atas disajikan seperti pada gambar 14.10.

Terlepas dari berbagai tantangan tersebut, masa depan farmakogenomik ditandai oleh inovasi luar biasa dan sinergi lintas disiplin. Inisiatif genomik nasional—seperti *All of Us Research Program* di Amerika Serikat dan *100,000 Genomes Project* di Inggris, menjadi pionir dalam integrasi data genomik skala besar ke dalam layanan kesehatan, didukung oleh investasi dalam bioinformatika, basis data spesifik populasi, dan pengembangan kebijakan. Di Indonesia, pendirian Badan Genomik Nasional Indonesia (BGSi) baru-baru ini merupakan langkah strategis dalam membangun infrastruktur genomik yang disesuaikan dengan keragaman populasi nasional. Misi BGSi untuk mengembangkan data referensi spesifik populasi, memperkuat kapasitas bioinformatika, dan mendorong akses yang adil terhadap diagnostik genomik akan memainkan peran krusial dalam mewujudkan kemajuan farmakogenomik. Seiring dengan matangnya inisiatif ini, serta pemberdayaan tenaga medis dokter, tim laboratorium medis dan apoteker melalui pendidikan dan dukungan kebijakan, farmakogenomik akan semakin menjadi standar praktik pelayanan kesehatan, menjembatani penemuan ilmiah dengan praktik kefarmasian yang relevan secara budaya dan berpusat pada pasien, baik di Indonesia maupun di tingkat global.

Upaya ini dilengkapi oleh ekosistem start-up bioteknologi dan perusahaan diagnostik yang mendorong kemajuan platform uji portabel, alat interpretasi berbasis AI, dan aplikasi seluler yang membuat layanan farmakogenomik lebih mudah diakses oleh pasien dan praktisi. Kolaborasi penelitian yang melibatkan bidang farmakologi, genetika, informatika, dan kesehatan masyarakat juga mempercepat pengembangan alat generasi berikutnya, termasuk platform multi-omik dan model pembelajaran mesin untuk prediksi respons obat yang lebih canggih.

Pada akhirnya, realisasi penuh dari potensi farmakogenomik memerlukan pendekatan sistemik yang secara simultan menangani infrastruktur teknis, perlindungan etika, keadilan ekonomi, pendidikan profesional, serta inovasi kolaboratif. Sebagai pakar pengobatan yang terintegrasi dalam tim layanan kesehatan, tenaga medis dokter, tim laboratorium medis dan apoteker memiliki posisi unik untuk memimpin transformasi ini. Dengan menjembatani pengetahuan ilmiah dan praktik klinis, serta mendorong penerapan data genomik yang berpusat pada pasien, tim ini akan memainkan peran penting dalam memastikan farmakogenomik benar-benar menjadi komponen inti dari layanan kesehatan yang aman, efektif, dan adil.

H. Kesimpulan

Dalam era pengobatan presisi, farmakogenomik telah muncul sebagai disiplin transformatif yang mendefinisikan ulang cara pemilihan, penyesuaian dosis, dan pemantauan pengobatan. Dengan mengungkap faktor genetik yang mempengaruhi respons terhadap obat, farmakogenomik memberdayakan tenaga medis, kefarmasian dan keperawatan untuk melampaui pendekatan trial-and-error menuju perawatan yang lebih personal, berbasis bukti, dan terarah secara ilmiah. Integrasi pengetahuan farmakogenomik ke dalam praktik kefarmasian yang mencakup mekanisme molekuler, teknologi analitik, pedoman klinis, dan interpretasi genotype, semakin memperkuat peran dokter, apoteker dan nakes lainnya sebagai tenaga kesehatan garda depan dalam mengoptimalkan hasil terapi dan meminimalkan reaksi obat yang merugikan.

Seiring dengan pergeseran sistem pelayanan kesehatan global menuju pengobatan yang dipersonalisasi, Indonesia juga mengambil langkah strategis melalui pendirian Badan Genomik Nasional Indonesia (BGSi). Inisiatif ini mencerminkan komitmen nasional untuk membangun infrastruktur genomik, menghasilkan data spesifik populasi, serta mendukung inovasi dalam diagnostik. Namun, keberhasilan farmakogenomik di

Indonesia juga akan sangat bergantung pada kemampuan untuk mengatasi tantangan lokal, seperti keterbatasan kapasitas pengujian molekuler di rumah sakit daerah, akses yang tidak merata terhadap layanan genomik, serta rendahnya literasi farmakogenomik di kalangan tenaga kesehatan. Dokter, apoteker dan nakes lainnya Indonesia, terutama di sektor akademik, klinis, dan komunitas memiliki peluang untuk memimpin transformasi ini melalui kolaborasi interprofesional, edukasi, dan advokasi kebijakan. Dengan dukungan yang tepat, farmakogenomik dapat menjadi penggerak utama praktik kefarmasian yang adil, relevan secara budaya, dan berbasis data di seluruh Nusantara.

DAFTAR PUSTAKA

- Alali, M., Ismail Al-khalil, W., Rijjal, S., Al-Salhi, L., Saifo, M., Youssef, L.A., 2022. Frequencies of CYP2D6 genetic polymorphisms in Arab populations. *Hum. Genomics* 16, 6. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00378-z>
- Alkattan, A., Alsalameen, E., 2021. Polymorphisms of genes related to phase-I metabolic enzymes affecting the clinical efficacy and safety of clopidogrel treatment. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 17, 685–695. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1925249>
- Arbitrio, M., Scionti, F., Di Martino, M.T., Caracciolo, D., Pensabene, L., Tassone, P., Tagliaferri, P., 2021. Pharmacogenomics Biomarker Discovery and Validation for Translation in Clinical Practice. *Clin. Transl. Sci.* 14, 113–119. <https://doi.org/10.1111/cts.12869>
- Bedewy, A.M.L., Showeta, S., Mostafa, M.H., Kandil, L.S., 2016. The Influence of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphisms on the Response to Warfarin in Egyptians. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 34, 328–336. <https://doi.org/10.1007/s12288-016-0725-4>
- Bhasker, C.R., Hardiman, G., 2010. Advances in Pharmacogenomics Technologies. *Pharmacogenomics* 11, 481–485. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.10>
- Biason, P., Masier, S., Toffoli, G., 2008. UGT1A1*28 and Other UGT1A Polymorphisms as Determinants of Irinotecan Toxicity. *J. Chemother.* 20, 158–165. <https://doi.org/10.1179/joc.2008.20.2.158>
- Blaker, P.A., Arenas-Hernandez, M., Marinaki, A.M., Sanderson, J.D., 2012. The Pharmacogenetic Basis of Individual Variation in Thiopurine Metabolism. *Per. Med.* 9, 707–725. <https://doi.org/10.2217/pme.12.85>

- Bodin, L., 2005. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 106, 135–140. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0341>
- Bousman, C.A., Maruf, A. Al, Marques, D.F., Brown, L.C., Müller, D.J., 2023. The emergence, implementation, and future growth of pharmacogenomics in psychiatry: a narrative review. *Psychol. Med.* 53, 7983–7993. <https://doi.org/10.1017/S0033291723002817>
- Chang, W.-C., Tanoshima, R., Ross, C.J.D., Carleton, B.C., 2021. Challenges and Opportunities in Implementing Pharmacogenetic Testing in Clinical Settings. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 61, 65–84. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030920-025745>
- Chaudhary, R., Singh, B., Kumar, M., Gakhar, S.K., Saini, A.K., Parmar, V.S., Chhillar, A.K., 2015. Role of single nucleotide polymorphisms in pharmacogenomics and their association with human diseases. *Drug Metab. Rev.* 47, 281–290. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1047027>
- Cheng, C.M., So, T.W., Bubp, J.L., 2020. Characterization of Pharmacogenetic Information in Food and Drug Administration Drug Labeling and the Table of Pharmacogenetic Associations. *Ann. Pharmacother.* 55, 1185–1194. <https://doi.org/10.1177/1060028020983049>
- Chicurel, M.E., Dalma-Weiszhausz, D.D., 2002. Microarrays in pharmacogenomics – advances and future promise. *Pharmacogenomics* 3, 589–601. <https://doi.org/10.1517/14622416.3.5.589>
- Chung, C., 2016. Tyrosine kinase inhibitors for epidermal growth factor receptor gene mutation-positive non-small cell lung cancers: an update for recent advances in therapeutics. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 22, 461–476. <https://doi.org/10.1177/1078155215577810>

- Chung, L.P., Waterer, G., Thompson, P.J., 2011. Pharmacogenetics of β 2 adrenergic receptor gene polymorphisms, long-acting β -agonists and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 41, 312–326. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03696.x>
- Deptela, J.P., Cresci, S., 2015. Cyp450 Pharmacogenomics: A Cardiology Perspective. *Per. Med.* 12, 59–62. <https://doi.org/10.2217/pme.14.76>
- Doogue, M.P., Polasek, T.M., 2013. The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Ther. Adv. Drug Saf.* 4, 5–7. <https://doi.org/10.1177/2042098612469335>
- Drozda, K., Pacanowski, M.A., Grimstein, C., Zineh, I., 2018. Pharmacogenetic Labeling of FDA-Approved Drugs. *JACC Basic to Transl. Sci.* 3, 545–549. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.06.001>
- Elgarhy, F.M., Borham, A., Alziny, N., AbdElaal, K.R., Shuaib, M., Musaibah, A.S., Hussein, M.A., Abdelnaser, A., 2024. From Drug Discovery to Drug Approval: A Comprehensive Review of the Pharmacogenomics Status Quo with a Special Focus on Egypt. *Pharmaceuticals* 17, 881. <https://doi.org/10.3390/ph17070881>
- Gamazon, E.R., Stranger, B.E., 2015. The impact of human copy number variation on gene expression: Figure 1. *Brief. Funct. Genomics* 14, 352–357. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elv017>
- Goetz, M.P., Kamal, A., Ames, M.M., 2007. Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. *Clin. Pharmacol. Ther.* 83, 160–166. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100367>
- Goetz, M.P., Kamal, A., Ames, M.M., 2008. Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. *Clin. Pharmacol. Ther.* 83, 160–166. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100367>

- Hicks, J.K., Aquilante, C.L., Dunnenberger, H.M., Gammal, R.S., Funk, R.S., Aitken, S.L., Bright, D.R., Coons, J.C., Dotson, K.M., Elder, C.T., Groff, L.T., Lee, J.C., 2019. Precision pharmacotherapy: Integrating pharmacogenomics into clinical pharmacy practice. *JACCP J. Am. Coll. Clin. Pharm.* 2, 303–313. <https://doi.org/10.1002/jac5.1118>
- Hicks, J.K., Stowe, D., Willner, M.A., Wai, M., Daly, T., Gordon, S.M., Lashner, B.A., Parikh, S., White, R., Teng, K., Moss, T., Erwin, A., Chalmers, J., Eng, C., Knoer, S., 2016. Implementation of Clinical Pharmacogenomics within a Large Health System: From Electronic Health Record Decision Support to Consultation Services. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* 36, 940–948. <https://doi.org/10.1002/phar.1786>
- Hong, H., Zhang, W., Su, Z., Shen, J., Ge, W., Ning, B., Fang, H., Perkins, R., Shi, L., Tong, W., 2013. Next-Generation Sequencing (NGS): A Revolutionary Technology in Pharmacogenomics and Personalized Medicine, in: Omics for Personalized Medicine. Springer India, New Delhi, pp. 39–61. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1184-6_3
- Hughes, G., 2016. Friendly pharmacodynamics: A simple introduction. *Nurse Prescr.* 14, 34–43. <https://doi.org/10.12968/npre.2016.14.1.34>
- Ingelman-Sundberg, M., Nebert, D.W., Lauschke, V.M., 2023. Emerging trends in pharmacogenomics: from common variant associations toward comprehensive genomic profiling. *Hum. Genomics* 17, 105. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00554-9>
- Kalow, W., 2004. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: An Overview, in: Molecular Analysis and Genome Discovery. Wiley, pp. 1–15. <https://doi.org/10.1002/0470020202.ch1>
- Karaźniewicz-Łada, M., Danielak, D., Rubiś, B., Burchardt, P., Oszkinis, G., Główka, F., 2014. The influence of genetic polymorphism of Cyp2c19 isoenzyme on the

- pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases. *J. Clin. Pharmacol.* 54, 874–880. <https://doi.org/10.1002/jcph.323>
- Kim, I., Han, N., Burckart, G.J., Oh, J.M., 2014. Epigenetic Changes in Gene Expression for Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* 34, 140–150. <https://doi.org/10.1002/phar.1362>
- Lagraulet, A., 2010. Current Clinical and Pharmaceutical Applications of Microarrays: From Disease Biomarkers Discovery to Automated Diagnostics. *JALA J. Assoc. Lab. Autom.* 15, 405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jala.2010.06.011>
- Lai, Y., Varma, M., Feng, B., Stephens, J.C., Kimoto, E., El-Kattan, A., Ichikawa, K., Kikkawa, H., Ono, C., Suzuki, A., Suzuki, M., Yamamoto, Y., Tremaine, L., 2012. Impact of drug transporter pharmacogenomics on pharmacokinetic and pharmacodynamic variability – considerations for drug development. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 8, 723–743. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.678048>
- Lauschke, V.M., Barragan, I., Ingelman-Sundberg, M., 2018. Pharmacoepigenetics and Toxicogenetics: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 58, 161–185. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-053021>
- León-Cachón, R.B.R., Ascacio-Martínez, J.A., Barrera-Saldaña, H.A., 2012. Individual response to drug therapy: bases and study approaches. *Rev. Invest. Clin.* 64, 364–76.
- Loriot, M.-A., Beaune, P., 2007. Pharmacogenetics of Oral Anticoagulants: The Opportunity for Individualized Drug Treatment of Greater Safety. *Per. Med.* 4, 413–421. <https://doi.org/10.2217/17410541.4.4.413>

- Malau, J., Rohmah, S., Meilani, N.D., Hermosaningtyas, A.A., Kasasiah, A., Rahmasari, R., Setiawan, H., Hasby, F.A., Raekiansyah, M., Manalu, R.T., 2025. Towards personalized prostate cancer treatment with docetaxel in indonesia: a pharmacogenomics perspective. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 26, 63. <https://doi.org/10.1186/s43042-025-00702-x>
- Marques, S.C., Ikediobi, O.N., 2010. The clinical application of UGT1A1pharmacogenetic testing: Gene-environment interactions. *Hum. Genomics* 4, 238. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-4-238>
- Meilani, N.D., Malau, J., Hermosaningtyas, A.A., Zahra, A.A., Kasasiah, A., Rahmasari, R., Lestari, A.N., Raekiansyah, M., 2025. Reference materials for DNA-based diagnostics testing; principles, comparative analysis, contemporary applications, and future recommendation in Indonesia. *J. Appl. Pharm. Sci.* 15. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2025.211186>
- Mollon, J., Almasy, L., Jacquemont, S., Glahn, D.C., 2023. The contribution of copy number variants to psychiatric symptoms and cognitive ability. *Mol. Psychiatry* 28, 1480-1493. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01978-4>
- Moreno-Manuel, A., Calabuig-Fariñas, S., Obrador-Hevia, A., Blasco, A., Fernández-Díaz, A., Sirera, R., Camps, C., Jantus-Lewintre, E., 2020. dPCR application in liquid biopsies: divide and conquer. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 21, 3-15. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1860759>
- Mounzer, K., Hsu, R., Fusco, J.S., Brunet, L., Henegar, C.E., Vannappagari, V., Stainsby, C.M., Shaefer, M.S., Ragone, L., Fusco, G.P., 2019. HLA-B*57:01 screening and hypersensitivity reaction to abacavir between 1999 and 2016 in the OPERA® observational database: a cohort study. *AIDS Res. Ther.* 16, 1. <https://doi.org/10.1186/s12981-019-0217-3>
- Niemi, M., 2010. Transporter Pharmacogenetics and Statin Toxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 87, 130-133. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.197>

- O'Donnell, P., Wadhwa, N., Danahey, K., Borden, B., Lee, S., Hall, J., Klammer, C., Hussain, S., Siegler, M., Sorrentino, M., Davis, A., Sacro, Y., Nanda, R., Polonsky, T., Koyner, J., Burnet, D., Lipstreuer, K., Rubin, D., Mulcahy, C., Strek, M., Harper, W., Cifu, A., Polite, B., Patrick-Miller, L., Yeo, K., Leung, E., Volchenboum, S., Altman, R., Olopade, O., Stadler, W., Meltzer, D., Ratain, M., 2017. Pharmacogenomics-Based Point-of-Care Clinical Decision Support Significantly Alters Drug Prescribing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 102, 859–869. <https://doi.org/10.1002/cpt.709>
- Pavšič, J., Žel, J., Milavec, M., 2016. Assessment of the real-time PCR and different digital PCR platforms for DNA quantification. *Anal. Bioanal. Chem.* 408, 107–121. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9107-2>
- Peiffer, K., Sommer, L., Susser, S., Vermehren, J., Herrmann, E., Döring, M., Dietz, J., Perner, D., Berkowski, C., Zeuzem, S., Sarrazin, C., 2015. Interferon lambda 4 genotypes and resistance-associated variants in patients infected with hepatitis C virus genotypes 1 and 3. *Hepatology* 63, 63–73. <https://doi.org/10.1002/hep.28255>
- Pereira, R., Biroli, P., von hinke, S., Van Kippersluis, H., Galama, T., Rietveld, N., Thom, K., 2022. Gene-Environment Interplay in the Social Sciences. <https://doi.org/10.31219/osf.io/d96z3>
- Potamias, G., Lakiotaki, K., Katsila, T., Lee, M.T.M., Topouzis, S., Cooper, D.N., Patrinos, G.P., 2014. Deciphering next-generation pharmacogenomics: an information technology perspective. *Open Biol.* 4, 140071. <https://doi.org/10.1098/rsob.140071>
- Preissner, S.C., Hoffmann, M.F., Preissner, R., Dunkel, M., Gewiess, A., Preissner, S., 2013. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and Their Role in Personalized Therapy. *PLoS One* 8, e82562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082562>

- Ross, S., Paré, G., 2013. Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran. *Pharmacogenomics* 14, 1565-72. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.149>
- Russell, L.E., Schwarz, U.I., 2020. Variant Discovery Using Next-Generation Sequencing and its Future Role in Pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 21, 471-486. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0190>
- Russell, L.E., Zhou, Y., Almousa, A.A., Sodhi, J.K., Nwabufo, C.K., Lauschke, V.M., 2021. Pharmacogenomics in the era of next generation sequencing – from byte to bedside. *Drug Metab. Rev.* 53, 253-278. <https://doi.org/10.1080/03602532.2021.1909613>
- Scodes, S., Cappuzzo, F., 2020. Determining the appropriate treatment for different EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients. *Expert Rev. Respir. Med.* 14, 565-576. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1746646>
- Shekhani, R., Steinacher, L., Swen, J.J., Ingelman-Sundberg, M., 2019. Evaluation of Current Regulation and Guidelines of Pharmacogenomic Drug Labels: Opportunities for Improvements. *Clin. Pharmacol. Ther.* 107, 1240-1255. <https://doi.org/10.1002/cpt.1720>
- Singh, D.B., 2019. The Impact of Pharmacogenomics in Personalized Medicine. pp. 369-394. https://doi.org/10.1007/10_2019_110
- Strawn, J.R., Powelet, E.A., Ramsey, L.B., 2019. CYP2C19-Guided Escitalopram and Sertraline Dosing in Pediatric Patients: A Pharmacokinetic Modeling Study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 29, 340-347. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0160>

- Turner, R.M., 2013. From the Lab to the Prescription Pad: Genetics, CYP450 Analysis, and Medication Response. *J. Child Adolesc. Psychiatr. Nurs.* 26, 119–123. <https://doi.org/10.1111/jcap.12028>
- Wake, D.T., Smith, D.M., Kazi, S., Dunnenberger, H.M., 2021. Pharmacogenomic Clinical Decision Support: A Review, How-to Guide, and Future Vision. *Clin. Pharmacol. Ther.* 112, 44–57. <https://doi.org/10.1002/cpt.2387>
- Wang, L., 2010. Pharmacogenomics: a systems approach. *WIREs Syst. Biol. Med.* 2, 3–22. <https://doi.org/10.1002/wsbm.42>
- Weitzel, K.W., Duong, B.Q., Arwood, M.J., Owusu-Obeng, A., Abul-Husn, N.S., Bernhardt, B.A., Decker, B., Denny, J.C., Dietrich, E., Gums, J., Madden, E.B., Pollin, T.I., Wu, R.R., Haga, S.B., Horowitz, C.R., 2019. A Stepwise Approach to Implementing Pharmacogenetic Testing in the Primary Care Setting. *Pharmacogenomics* 20, 1103–1112. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0053>
- Yuliwulandari, R., Kristin, E., Prayuni, K., Sachrowardi, Q., Suyatna, F.D., Menaldi, S.L., Wichukchinda, N., Mahasirimongkol, S., Cavallari, L.H., 2017. Association of the HLA-B Alleles with Carbamazepine-Induced Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in the Javanese and Sundanese Population of Indonesia: The Important Role of the HLA-B75 Serotype. *Pharmacogenomics* 18, 1643–1648. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0103>
- Zhang, Y., Somtakoune, S.D., Cheung, C., Listiawan, M., Feng, X., 2016. Therapeutic Application of Pharmacogenomics in Oncology. *AAPS J.* 18, 819–829. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9926-x>
- Zhou, S.-F., Liu, J.-P., Chowbay, B., 2009. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab. Rev.* 41, 89–295. <https://doi.org/10.1080/03602530902843483>

TENTANG PENULIS



Apt. Yuri Pratiwi Utami., S.Farm., M.Si. lahir di Ujungpandang, pada 7 Oktober 1988. Ia tercatat sebagai lulusan Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia (S1 Farmasi). Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin (Profesi Apoteker & S2 Farmasi). Wanita yang kerap disapa Yuri ini adalah anak dari pasangan Dr. Ir. Muh. Usman Asri.,M.Si (ayah) dan Nuraeni Nudju (ibu). **Yuri Pratiwi Utami** seorang akademisi/ dosen di bidang Biologi Farmasi dengan homebase di Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Mega Buana dan Apoteker Penanggung Jawab di Apotek Sentosa Farma. Yuri aktif di beberapa organisasi baik profesi maupun non profesi diantaranya PD IAI SULSEL, ATB, HIASKOS, HIMASTRA, HISFARIN, Perhimpunan Apoteker Penyuluh Narkoba, Perhimpunan Apoteker Penyuluh TB, Perhimpunan Apoteker PPH, Tim Media Nasional PP IAI, DPD Perkumpulan Ahli dan Dosen Republik Indonesia (ADRI) SULSELBAR, OBKESINDO SULSEL, DPD IWAPI SULSEL dan Pengurus IKA Farmasi UNHAS.



Apt. Zahira Amody., S.Farm., M.Si. lahir di Ujungpandang, pada 18 Agustus 1988. Ia tercatat sebagai lulusan Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia (S1 Farmasi). Melanjutkan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Selanjutnya untuk Magister Sains juga di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Wanita yang kerap disapa Zahira. **Zahira Amody.,** seorang akademisi/ dosen di bidang farmasi yang sekarang ini sebagai dosen yang bertugas di Program Studi Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKES) Maluku Husada.



Dr. Apt. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes. lahir di Pangkajene-Sidrap Sulawesi Selatan, pada 23 Februari 1971. Lulusan S1 dan Profesi apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, S2 dan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sejak tahun 1999 sampai sekarang menjalani profesi sebagai staf pengajar bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Universitas Almarisah Madani. Matakuliah yang diampu: Imunologi, Farmakoterapi, Farmakogenomik-Farmakogenetik, Farmakologi Molekuler.



Apt. Tuti Handayani Zainal, S.Farm. M.Si. Penulis lahir November 1989 di Kab. Takalar, Sulawesi Selatan. Sekarang penulis bertempat tinggal di Kab. Maros, Kec. Mandai, Sulawesi Selatan. Penulis menyelesaikan Pendidikan Menengah di SMA Neg. 1 Takalar dan menempuh Pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar pada tahun 2008, Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta pada tahun 2013 dan menyelesaikan Magister Farmasi di Universitas Hasanuddin, Makassar pada tahun 2018. Sebelumnya Penulis memiliki pengalaman kerja sebagai apoteker di Apotek Intan Medical Centre, Makassar, Puskesmas Mangarabombang, Takalar, RSUD Padjonga Dg Ngalle, Takalar, dan Apotek Purnama, Takalar. Saat ini penulis berprofesi sebagai dosen Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Universitas Almarisah Madani, Makassar. Penulis juga aktif menjalankan praktik kefarmasian di Apotek.



Apt. Ade Puspitasari, M. Pharm. lahir di Bogor, pada 25 Februari 1986, anak ke-2 dari 3 bersaudara. Ia menyelesaikan studi di SMA 8 Yogyakarta dan melanjutkan di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada tahun 2004, lulus sarjana Farmasi tahun 2008 dan lulus profesi Apoteker tahun 2009. Program S2 Magister Manajemen Farmasi di Fakultas tempuh di Farmasi Universitas Gadjah Mada pada tahun 2019. Wanita yang kerap disapa Ade ini selain menjadi Dosen Farmasi di Universitas Alma Ata juga sebagai Owner sekaligus Apoteker Pengelola Apotek di Apotek Solusi Sehat.

Email: adepuspitasari@almaata.ac.id



Apt. Akbar Awaluddin, S.Si, M.Si lahir di Ujung Pandang, pada 27 Juli 1988. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin. Laki-laki dengan nama akrab Akbar ini adalah anak dari pasangan bapak H. Awaluddin dan ibu Hj. Murniati. **Akbar** merupakan dosen bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik di Universitas Almarisah Madani Makassar. Beberapa ilmu kefar-masian yang diampuh adalah far-makologi, toksikologi, farmakoterapi, farmakokinetik, dan farmakologi molekuler. Sejumlah artikel ilmiah di bidang penelitian dan pengabdian farmasi telah dipublikasikan baik di jurnal nasional maupun di jurnal internasional.



Romauli Lumbantobing S.Si., M.Fram., Apt., penulis lahir di Medan, pada 17 November 1967. Penulis menempuh S1 Farmasi dari Universitas Sumatera Utara, kemudian penulis juga menempuh S2 Farmasi di Universitas Indonesia. Saat ini penulis merupakan Dosen Farmakologi di Universitas Kristen Indonesia. Email: romauli.lumbantobing@uki.ac.id



Apt. Yani Pratiwi, S.Farm., M.Si
Penulis dilahirkan di Ujung Pandang pada tanggal 17 April 1992. Menyelesaikan program S1 Farmasi (2014) dari Prodi Farmasi Universitas Muslim Indonesia dan Profesi Apoteker (2015) di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Program S2 diselesaikan tahun (2022) pada program Magister Farmasi dengan Peminatan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin Makassar. Yani atau Wiwi adalah nama sapaannya merupakan anak pertama dari pasangan H.Mashud,SKM.,MARS dan Hj. Yunni, S.Farm. Tahun 2022 memulai bekerja sebagai dosen tetap di Institut Ilmu Kesehatan Pelamonia Prodi DIII Farmasi, di Kota Makassar, Provinsi Sulawesi Selatan. Penulis mengajar atau mengampu mata kuliah pada bidang ilmu Farmakologi dan Patofisiologi. Email: wiwipratiwi4992@gmail.com



Prof. Apt. Yulia Yusrini Djabir, MSi, MBMSc, PhD adalah seorang Guru Besar di bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik. Penulis memulai perjalanan karirnya sebagai dosen di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin (Unhas) sejak tahun 2002. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi (2001), Profesi Apoteker (2002), dan Master di bidang Farmasi (2008) dari Universitas Hasanuddin, kemudian melanjutkan pendidikan

di James Cook University, Australia, dimana penulis memperoleh gelar Master Ilmu Biomedik di bidang Fisiologi dan Farmakologi (2008) dan *Doctor of Philosophy* (Ph.D.) di bidang yang sama (2014). Penulis saat ini sebagai Kepala Laboratorium Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Unhas dan ketua *Drug Efficacy and Medication Safety* (DrEaMS) *Research Group* yang bertujuan untuk berkontribusi dalam peningkatan efikasi serta keamanan penggunaan obat. Email: yulia.yusrini@unhas.ac.id.



Apt. Rahmad Aksa, S.Si., M.Si. lahir di Luwuk Banggai, Sulawesi Tengah, pada 29 Mei 1984. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin (Sarjana), (Profesi) dan (Magister). Pria yang kerap disapa Rahmad Saksa ini adalah anak dari pasangan Aksa Makuruppa (ayah) dan Ratna Lapalanty (ibu). **Rahmad Aksa** telah berkecimpung di dunia akademisi sekitar 13 tahun sejak 2012 dan mendapatkan beberapa hibah penelitian dari Kemendikbud.



Apt. Dassy Abdullah, MBiomed, PhD. Ia tercatat sebagai lulusan Lincoln University untuk doktoral dan Universitas Andalas untuk master dan Universitas Sumatera Utara untuk sarjana dan profesinya.. Wanita yang kerap disapa Dassy ini memiliki seorang suami dan seorang putra. Dassy kelahiran 1976 Desember di kota Padang Sumatera Barat.

Email: dessyabdullah@fk.unbrah.ac.id



Apt. Muh. Fadhil As'ad, S.Farm., M.Si lahir di Tanrutedong, pada 14 Juni 1998. Lulusan S1 Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, lulusan Apoteker dan S2 Universitas Hasanuddin. Fadhil merupakan anak dari pasangan H.Muh As'ad (ayah) dan Hj.Mannise (ibu). **Muh. Fadhil As'ad** sudah memiliki beberapa publikasi baik nasional maupun internasional. Pada 2022 lalu, Fadhil mendapat Hibah Penelitian Magister saat menempuh S2. Sekarang Fadhil aktif sebagai dosen di Institut Ilmu Kesehatan Pelamonia Makassar dengan fokus bidang Farmakologi

Email:muhfadhil21@gmail.com



Apt. Neli Syahida Ni'ma, M.Si., lahir di Salatiga pada 19 Maret 1993. Ia tercatat sebagai lulusan S1, S2, dan apoteker dari Institut Teknologi Bandung. Pada saat ini, Ia berprofesi sebagai dosen S1 Farmasi di Universitas Negeri Semarang dan mengampu mata kuliah Farmakologi, Farmakokinetika dan Biofarmasetika, Teknologi Sediaan Farmasi Steril, Biologi Sel Molekuler dan Imunologi, serta Bioteknologi Farmasi. Email: nelisyahida@gmail.com



Jekmal Malau, S.Si., M.Si adalah seorang dosen dan peneliti di Fakultas Ilmu Kesehatan program studi Farmasi Universitas Singaperbangsa Karawang, juga menjabat sebagai Koordinator laboratorium Biologi UPA Lab Terpadu. Beliau juga Konsultan Ahli di PT INBIO Indonesia. Sebelum memilih sebagai pengajar, beliau adalah seorang praktisi profesional dengan pengalaman kerja kurang lebih 6 tahun, sebagai *Field Application Scientist*, PT Enigma Saintia Solusindo dan PT Sciencewerke sebagai *Application Scientist Supervisor*. Beberapa

training baik di dalam dan luar negeri telah diikutinya seperti, *Thermofisher Scientific USA, Bio-Rad laboratories USA, Seegene Korea, Abbott Molecular Singapore, MGI-BGI China, LGC China* dan masih banyak yang lain. Hingga saat ini, Beliau telah menulis 25 buku referensi baik sebagai author maupun menjadi editor. Fokus penelitian yang diminati beliau adalah terkait kajian Bioteknologi Farmasi, Biologi Molekuler dan Farmakogenomik.