

FARMAKOLOGI



PENULIS :

Herda Ariyani
Adhe Septa Ryant Agus
Ayu Rahmawati
Anisa Dwirizky Abdullah
Dichy Nuryadin Zain
Ika Kurnia Sukmawati
Nursyafni
Mega Yulia
Istianatus Sunnah

FARMAKOLOGI

**Herda Ariyani
Adhe Septa Ryant Agus
Ayu Rahmawati
Anisa Dwirizky Abdullah
Dichy Nuryadin Zain
Ika Kurnia Sukmawati
Nursyafni
Mega Yulia
Istianatus Sunnah**



PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

FARMAKOLOGI

Penulis :

Herda Ariyani
Adhe Septa Ryant Agus
Ayu Rahmawati
Anisa Dwirizky Abdullah
Dichy Nuryadin Zain
Ika Kurnia Sukmawati
Nursyafni
Mega Yulia
Istianatus Sunnah

ISBN : 978-623-198-416-6

Editor : Dr. Neila Sulung, S.Pd., Ns., M.Kes.

Penyunting : Tri Putri Wahyuni, S.Pd

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Pasir Sebelah No. 30 RT 002 RW 001
Kelurahan Pasie Nan Tigo Kecamatan Koto Tangah
Padang Sumatera Barat

Website : www.globaleksekutifteknologi.co.id

Email : globaleksekutifteknologi@gmail.com

Cetakan pertama, Juni 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Farmakologi ini.

Buku Ini Membahas Anti Hipertensi, Obat Asma, Obat Batuk, Hormon, Antihistamin, Obat Infeksi Saluran Nafas, Anti Tuberkulosis, Toksikologi, Obat kanker.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vi
BAB 1 HIPERTENSI	1
1.1 Definisi Hipertensi.....	1
1.2 Mekanisme Pengaturan Tekanan Darah.....	2
1.3 Penatalaksanaan Terapi	4
DAFTAR PUSTAKA.....	25
BAB 2 OBAT ASMA	29
2.1 Pendahuluan.....	30
2.2 Definisi Asma.....	30
2.2.1 Pemicu terjadinya asma	30
2.2.2 Patogenesis Asma	31
2.3 Farmakologi Asma	34
2.3.1 Bronkodilator	35
2.3.2 Kortikosteroid	38
2.3.3 Metilxantin	42
2.4 Kesimpulan Penggunaan Obat Asma	43
DAFTAR PUSTAKA.....	46
BAB 3 OBAT BATUK.....	49
3.1 Pendahuluan.....	49
3.2 Mekanisme Batuk	49
3.3 Penatalaksanaan	50
DAFTAR PUSTAKA.....	61
BAB 4 HORMON.....	63
4.1 Pendahuluan.....	63
4.2 Hormon Pertumbuhan (Somatotropin)	64
4.2.1 Struktur Kimia dan Farmakokinetik	65
4.2.2 Farmakodinamika.....	66
4.2.3 Penggunaan Terapeutik	67

4.2.4 Sediaan	67
4.2.5 Toksisitas dan Kontraindikasi	69
4.3 Prolaktin	69
4.3.1 Fisiologi	69
4.3.2 Farmakodinamik	70
4.3.3 Indikasi	70
4.4 Gonadotropin	71
4.4.1 Gugus Kimia	72
4.4.2 Fisiologi	72
4.4.3 Farmakodinamik	72
4.4.4 Indikasi	73
4.4.5 Sediaan	73
DAFTAR PUSTAKA	75
BAB 5 ANTIHISTAMIN	77
5.1 Pendahuluan	77
5.2 Klasifikasi Antihistamin pada Reseptor	80
5.2.1 Antagonis kompetitif pada reseptor histamin H1	84
5.2.2 Antagonis penenang (sedatif) pada reseptor H1	85
5.3 Mekanisme Kerja Obat	85
DAFTAR PUSTAKA	89
BAB 6 OBAT INFEKSI SALURAN NAFAS	91
6.1 Pendahuluan	91
6.2 Farmakologi Obat Infeksi Saluran Napas	93
6.2.1 Antibiotika	93
6.2.2 Terapi Pendukung	101
6.3 Terafi Antibiotik Infeksi Saluran Napas Bawah	104
6.3.1 Bronkhitis	104
6.3.2 Bronkhiolitis	106
6.3.3 Pneumonia	107
6.4 Terafi Antibiotik Infeksi Saluran Napas Atas	107
6.4.1 Otitis Media	107
6.4.2 Faringitis	107
6.4.3 Sinusitis	108

DAFTAR PUSTAKA.....	110
BAB 7 ANTI TUBERKULOSIS	111
7.1 Pendahuluan.....	111
7.2 Defenisi	112
7.3 Gejala Klinis.....	112
7.4 Etiologi	113
7.5 Tatalaksana Pengobatan	114
7.5.1 Pengobatan pada Populasi Tertentu.....	116
7.6 Obat-Obat TB.....	117
DAFTAR PUSTAKA.....	121
BAB 8 TOKSIKOLOGI	123
8.1 Pengertian Toksikologi.....	123
8.2 Faktor Yang Mempengaruhi Toksisitas	123
8.3 Klasifikasi Toksikan.....	124
8.4 Toksikokinetika	129
8.5 Toksikodinamika	131
8.6 Metode Uji Toksisitas	132
DAFTAR PUSTAKA.....	135
BAB 9 OBAT OBAT KANKER	137
9.1 Pendahuluan.....	137
9.2 Penggolongan obat kanker.....	138
DAFTAR PUSTAKA.....	149
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Skema imunopatogenesis asma.....	33
Gambar 2.2. Bronkodilatasi dimulai oleh aktivasi cAMP	35
Gambar 5.1. Biosintesis dan jalur metabolisme utama untuk histamin	78
Gambar 5.2. Model kompartemen dua keadaan yang disederhanakan dari reseptor H1 histamin	86
Gambar 7.1. Algoritma pengobatan Pasien TB	115

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa menurut JNC VIII.....	2
Tabel 1.2. Faktor yang memengaruhi tekanan darah atrial sistematis.....	3
Tabel 1.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar renin.....	3
Tabel 1.4. Target Tekanan Darah dan Pilihan Pengobatan Pada Dewasa dengan Hipertensi.....	4
Tabel 1.5. Indikasi khusus dan terapi yang direkomendasikan	5
Tabel 1.6. Ringkasan obat yang digunakan pada Hipertensi.....	9
Tabel 1.7. Rekomendasi Modifikasi Gaya Hidup.....	19
Tabel 1.8. Memonitor obat antihipertensi sesuai kelasnya	20
Tabel 1.9. Interaksi antara obat antihipertensive dengan obat lain	22
Tabel 2.1. Contoh Sediaan.....	40
Tabel 3.1. Pedoman pengobatan batuk akut pada pasien dewasa	51
Tabel 3.2. Pedoman terapi batuk kronis pada pasien dewasa	53
Tabel 3.3. Pedoman terapi batuk subakut pada pasien dewasa	58
Tabel 7.1. Dosis Obat Anti Tuberkulosis Dewasa dan Anak	120
Tabel 8.1. Klasifikasi Potensi Toksisitas	12

BAB 1

HIPERTENSI

Oleh Herda Ariyani

1.1 Definisi Hipertensi

Alhalaqia *et al*, (2012) mendefinisikan hipertensi sebagai kondisi di mana tekanan darah sistolik dan diastolik lebih dari 140/90 mmHg. Dapat disimpulkan bahwa hipertensi adalah istilah medis di mana kondisi tekanan darah tinggi yaitu lebih dari 140/90 mmHg. Pasien dengan hipertensi esensial atau primer yang tidak disertai komplikasi kadang tanpa menimbulkan gejala. Manifestasi klinik yang dapat muncul antara lain sakit kepala, epitaksis, marah, telinga berdengung, rasa berat ditengkuk, sukar tidur, mata berkunang-kunang, dan pusing (Priyanto, 2008).

Hipertensi terdiri atas tiga tahap, Bersama dengan tekanan darah normal (sistolik dan diastolik), ketiga tahap tersebut adalah:

1. Normal (<120 dan 80 mmHg).
 2. Prehipertensi (120-139/80-89 mmHg).
 3. Tahapa 1 hipertensi (140-159/90-99 mmHg).
 4. Tahap 2 hipertensi (160-179/100-109 mmHg).
- (Kamienksi dan Keogh, 2015).

Menurut paduan baru dalam penatalaksanaan hipertensi pada dewasa yang dikeluarkan JNC 8 (*The Eight Joint National Comittee*), klasifikasi hipertensi yang harus diberikan terapi dibedakan berdasarkan tiga kategori pasien berikut ini :

Tabel 1.1. Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa menurut JNC
VIII

Kategori Pasien	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	Target Tekanan Darah (mmHg)
Usia ≥ 60 tahun	≥ 150	≥ 90	$< 150/90$
Usia < 60 tahun	≥ 140	≥ 90	$< 140/90$
Usia ≥ 18 tahun dengan Ginjal Kronis atau DM	≥ 140	≥ 90	$< 140/90$

(James *et al.*, 2014).

1.2 Mekanisme Pengaturan Tekanan Darah

Kontraksi jantung mengakibatkan gaya tekan terhadap darah yang kemudian disebut tekanan darah. Tekanan darah diartikan sebagai kekuatan yang dihasilkan oleh darah terhadap setiap satuan luas dinding pembuluh dan hampir selalu dinyatakan dalam milimeter air raksa (mmHg). Tekanan darah normal pada orang dewasa kira-kira sistole 120 mmHg dan diastole 80 mmHg (120/80 mmHg). Jantung dinervasi oleh sistem saraf parasimpatis (vagus) dan simpatis (*cardioaccelerator*). Sistem saraf parasimpatis melepaskan asetilkolin (ACh). Kemudian berikatan dengan reseptor muskarintik di SA node, AP node, dan jaringan konduksi.

Stimulasi dari sistem parasimpatis menyebabkan penurunan denyut jantung dan kecepatan hantaran darah ke jaringan. Ventrikel hanya sedikit diinervasi parasimpatis dan stimulasi parasimpatis hanya memiliki efek langsung yang sedikit terhadap kontraktilitas jantung. Beberapa serabut parasimpatis berakhir pada serabut simpatis dan menghambat pengeluaran

norepinefrin (NE). Stimulasi sistem simpatis menyebabkan peningkatan denyut jantung dan kecepatan hantaran darah ke jaringan dan kontraktilitas jantung. Serabut simpatis mengeluarkan norepinefrin yang berikatan dengan reseptor B1-adrenegrik di SA node, AV node, jaringan konduksi, dan otot jantung. Kedua sistem autonom tersebut menjaga fungsi jantung dengan efek yang saling berlawanan (Syamsudin, 2011). Pengaturan tekanan darah atrial sistematis melibatkan beberapa faktor seperti yang ditampilkan pada Tabel 1.2.

Tabel 1.2. Faktor yang memengaruhi tekanan darah atrial sistematis

1. Hemodinamik • Curah jantung • Resistensi vaskular 2. Sistem saraf simpatis 3. Sistem renin angiotensi aldosteron 4. Fungsi ginjal • Keseimbangan elektrolit 5. Faktor hormonal • Hormon korteks adrenal / vasopresin/ tiroid 6. Faktor penghambat • Kinin/kalikren/prostaglandin/histamin
--

(Syamsudin, 2011).

Tabel 1.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar renin

Penurunan aktivitas renin plasma (PRA)	Kadar garam berlebihan insufensesi ginjal
Depresi sistem saraf simpatis	Disfungsi saraf otonom, Obat tertentu : reserpin, metildopa, kadar kalium berlebihan, Penurunan sintesis renin.
Peningkatan PRA	Penurunan volume plasma,

Penurunan aktivitas renin plasma (PRA)	Kadar garam berlebihan insufisiensi ginjal
	Terapi diuretik, Edematosus kronis
Penurunan perfusi ginjal	Terapi vasodilator, Iskemik ginjal
Peningkatan saraf simpatis	Stres, aktivitas berat, hiperteroid
Hipokalemia	
Peningkatan substrat renin	Kehamilan
	Terapi estrogen

(Syamsudin, 2011).

1.3 Penatalaksanaan Terapi

1. Tujuan Terapi

Tujuan dari terapi pada pasien hipertensi antara lain (Priyanto, 2008) :

- Menurunkan morbiditas dan mortalitas
- Menurunkan tekanan darah hingga mencapai target yang diharapkan, yaitu (James *et al.*, 2014) :

Tabel 1.4. Target Tekanan Darah dan Pilihan Pengobatan Pada Dewasa dengan Hipertensi

Kategori Pasien	Target Tekanan Darah (mmHg)	Pilihan Pengobatan Tahap Awal
Usia ≥60 tahun	<150/90	Diuretik tiazid, ACEI, ARB, atau CCB
Usia <60 tahun	<140/90	Diuretik tiazid atau CCB
Diabetes	<140/90	Diuretik tiazid, ACEI, ARB, atau CCB
CKD	<140/90	ACEI atau ARB

2. Terapi Farmakologi

Hipertensi merupakan kondisi yang paling sering ditemui pada perawatan primer dan dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti infark miokardium, stroke, gagal ginjal, dan kematian jika tidak dideteksi dini dan diterapi dengan tepat. JNC 8 (*The Eight Joint National Committee*) telah mengeluarkan panduan baru dalam manajemen hipertensi pada dewasa seperti pada tabel 1.4 di atas.

Berdasarkan karakteristik klinis pasien dalam berbagai penelitian Ariyani et al didominasi pasien yang menggunakan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARBs) Candesartan (58,82%) pada kelompok kontrol dan (47,06%) pada kelompok perlakuan. Peringkat kedua terbanyak adalah penggunaan antihipertensi golongan *Calcium Channel Blockers* (CCBs) Amlodipine (35,29%) pada kelompok kontrol dan (26,47%) pada kelompok perlakuan. Kemudian diikuti oleh Nifedipine (14,70%) pada kelompok kontrol dan (26,47%) pada kelompok perlakuan.

Tabel 1.5. Indikasi khusus dan terapi yang direkomendasikan (Dipiro, 2009)

Indikasi Khusus	Terapi
Gagal jantung	<i>Thiazide</i> , BB, ACEI, ARB, Antagonis Aldosteron
<i>Post Myocardial Infarct</i>	BB, ACEI, Antagonis Aldosteron
risiko tinggi CVD	<i>Thiazide</i> , BB, ACEI, CCB
Diabetes melitus	<i>Thiazide</i> , BB, ACEI, ARB, CCB
Gagal ginjal Kronik	ACEI, ARB
Serangan <i>stroke</i> berulang	<i>Thiazide</i> , ACEI

Keterangan : ACEI = *angiotensin converting enzym inhibitor*; ARB = *angiotensin reseptor II blocker*; CCB = *calcium channel blocker*; BB = *beta blocker*. CVD = *cardiovascular disease*

a. Diuretik

Ada tiga faktor utama yang mempengaruhi respons obat ini. Pertama, tempat kerja diuretik di ginjal. Diuretik yang bekerja pada daerah yang mereabsorpsi banyak sodium. Kedua, status fisiologi organ akan memberikan respons yang berbeda terhadap diuretik. Misalnya dekompensasi jantung, sirosis jantung, dan gagal ginjal. Ketiga, interaksi antara obat dengan reseptor.

Klasifikasi Diuretik (Schmitz *et al*, 2008):

- 1) Diuretik osmotik (*Manitol, Sorbitol*)
- 2) Penghambat karboanhidrase (*Asetazolamid*)
- 3) Diuretik jerat Henle tipe Furonsimid (*Furosemid, Bumetamid, Piretanid, Azosemid, Torasemid*)
- 4) Diuretik jerat Henle yang lain (*Asam Etakrinat*)
- 5) Diuretik tiazid (*Benzotiadiazin* sebagai *Hidroklorotiazid, Mefrusid, Xipamid, Klortalidon*)
- 6) Diuretik Penghemat Kalium, antagonis aldosteron (*Spirinolakton, Kaliumkanrenoat*)
- 7) Diuretik hemat kalium, tidak bergantung pada aldosteron tipe sikloamidin (*Amilorid, Triamteren*)

Terapi diuretik meningkatkan efek antihipertensif sebagian besar obat antihipertensi, mekanisme munculnya efek ini adalah karena agen-agen antihipertensi menstimulasi reabsorpsi sodium oleh tubulus ginjal sehingga volume cairan ekstraseluler meningkat (Syamsudin, 2011).

b. Penyekat α (α -Blocker)

Obat golongan ini bekerja dengan menghambat reseptor α , tetapi hambatan terhadap reseptor α (alfa) tergantung dari perbedaan profil farmakokinetiknya.

c. Penyekat β (β - Blocker)

Golongan obat ini memiliki efek kronotropik dan inotropik negatif yang menyebabkan penurunan tekanan darah dan menurunkan curah jantung dan resistensi vaskular perifer.

d. ACE inhibitor

Angiotensin converting enzim (ACE) Inhibitor memiliki efek dalam Penurunan tekanan darah melalui penurunan resistensi tanpa disertai dengan perubahan curah jantung, denyut jantung, maupun laju filtrasi glomerulus. Penurunan tekanan darah melalui penghambatan sistem renin angiotensin aldosteron (RAA).

e. Antagonis Repsetor Angiotensin II

Obat-obat yang memengaruhi jalur sistem renin angiotensin (RAS) antara lain adalah ACE inhibitor dan A II RA. Tampaknya A II RA merupakan obat yang mempunyai prospek yang baik karena obat ini mampu memblok kerja semua Angiotensin II yang terbentuk baik melalui jalur ACE atau non-ACE.

f. Antagonis kalsium

Penghambat kanal kalsium merupakan senyawa heterogen yang memiliki efek bervariasi pada otot jantung, nodus SA, konduksi AV, pembuluh darah perifer, dan sirkulasi koroner. Senyawa penghambat kalsium tersebut adalah nifedipin, nikardipin, nimodipin, felodipin, isradipin, amlodipin, verapamil, diltiazem, bepridil, dan mibefradil. Aktivitas kalsium antagonis inhibitor lebih nyata terhadap kontraksi otot polos vaskular dibandingkan terhadap kontraksi otot jantung yang disebut selektivitas kalar. Sikap vaskuloselektif dari golongan dihidropiridin (DHP) ini memberikan kelebihan dan kekurangan.

g. Vasodilator Lain Yang Bekerja Langsung Pada Otot Polos

Senyawa yang termasuk kelompok yang sampai kini mekanisme kerjanya belum diketahui dengan pasti adalah dihidralazin dan hidralazin, minoksidil, natrium nitroprusid, dan diazoksida.

Terutama dengan bekerja pada arteri kecil dan arterioli, tahanan perifer akan berkurang sehingga tekanan darah turun. Disamping itu sebagian senyawa juga menyebabkan dilatasi pembuluh kapasitas vena (Mutschler, 1991).

h. Pertimbangan Khusus Terapi dengan Antihipertensi

1) Hipertensi Renal

Hipertensi renal adalah suatu ciri khas dari sejumlah kelainan korteks adrenal. Pada aldosteronisme primer, terdapat hubungan yang jelas antara retensi sodium yang diinduksi aldosteron dan juga mengonsumsi sodium.

2) Koartasio Aorta

Hipertensi yang berkaitan dengan koartasio dapat disebabkan oleh kontriksi itu sendiri atau oleh perubahan sirkulasi ginjal yang merupakan akibat dari bentuk hipertensi arteri ginjal.

3) Hipertensi pada Kehamilan

Definisi hipertensi pada kehamilan yaitu tekanan darah mengalami kenaikan 125/75 mmHg yang terjadi pada minggu ke 32 gestasi, tekanan darah dapat menyebabkan kematian pada fetal (Syamsudin, 2011).

Tabel 1.6. Ringkasan obat yang digunakan pada Hipertensi
(Katzung *et al*, 2013):

Subkelas	Mekanisme Kerja	Efek	Penggunaan	Farmakokinetika, Toksisitas Interaksi
Diuretik • Tiazida: Hidroklotiazid • Loop diuretics: Furosemid • Spironolakton • Eplerenon	Menghambat pengangkutan Na/Cl di tubulus kontortus distal ginjal Menghambat pengangkutan Na/K/2Cl di ansa Henle ginjal Menghambat reseptor aldosteron di tubulus koligentes ginjal	Mengurangi volume darah dan efek-efek vaskular yang belum dipahami seperti tiazid. Efikasi lebih besar Meningkatkan ekskresi Na dan menurunkan ekskresi K. Pengurangan angka kematian jantung oleh mekanisme yang belum dipahami	Hipertensi berat, gagal jantung, hipertensi	
SIMPATOLITIK, KERJA SENTRAL • Klonidin, metildopa	Mengaktifkan adrenoseptor α_2	Mengurangi implus simpatis sentral. Mengurangi pengeluaran norepinefrin dari ujung saraf	Hipertensi, Klonidin juga digunakan dalam gejala lucut akibat penyalahgunaan obat	Oral juga tempelan Toksisitas: mengantuk – Metildopa :anemia hemolitik.

Subkelas	Mekanisme Kerja	Efek	Penggunaan	Farmakokinetika, Toksisitas Interaksi
		adrenegrik		
PENGHAMBAT UJUNG SARAF SIMPATIS • Reserpin • Guanetidin	Menghambat pengangkutan amina vesikular di saraf noradrenegrik dan menguras simpanan transmitter. Mengganggu pelepasan amina dan mengganti norepinefrin dalam vesikel	Mengurangi semua efek simpatis, khususnya kardiovaskular, dan menurunkan tekanan darah.	Hipertensi tetapi jarang digunakan	Oral • kerja lama (hari) • Toksisitas : reserpin: depresi kejiwaan, gangguan saluran cerna. • Guanetidin Mengganggu pelepasan amina dan mengganti norepinefrin dalam vesikal.
PENGHAMBAT α • Prazosin • Terazosin • Doksazosin	Secara selektif menghambat adrenoseptor α_1	Mencegah vaskonstriksi simpatis Mengurangi tonus otot polos prostat	Hipertensi Hiperplasia prostat jinak	Oral Toksisitas: Hipotensi ortostatik
PENGHAMBAT β • Metoprolol, dan lainnya • Karvedilol • Propranolol: Prototipe penghambat β	Menghambat reseptor β_1 ; karvedilol juga menghambat reseptor α .	Mencegah stimulasi jantung oleh saraf simpatis Mengurangi sekresi renin.	Hipertensi Gagal jantung	

Subkelas	Mekanisme Kerja	Efek	Penggunaan	Farmakokinetika, Toksisitas Interaksi
non-selektif •Atenolol: penghambat β_1 selektif yang luas digunakan				
VASODILATOR • Verapamil • Diltiazem • Nifedipin, Amlodipin, Dihidropiridin Lainnya • Hidralazin • Minoksidil	Menghambat saluran kalsium tipe L secara non-selektif Menghambat saluran kalsium vaskular > saluran kalsium jantung Menyebabkan pengeluaran nitrat oksida Metabolit membuka saluran K di otot polos vaskular	Mengurangi curah dan kecepatan jantung; Mengurangi resistensi vaskular Mengurangi resistensi vaskular Vasodilatasi Mengurangi resistensi vaskular Arterioli lebih sensitif daripada vena Takikardia refleksi	Hipertensi, angina, aritmia Hipertensi, angina Hipertensi Minoksidil juga digunakan untuk mengobati rambur rontok	Oral Toksisitas: Angina, takikardia Hidralazin: Sindrom mirip-lupus Minoksidil: Hipertrikosis
OBAT PARENTERAL	Membebaskan nitrat	Vasodilatasi kuat	Kedaruratan hipertensif	Parental Kerja singkat

Subkelas	Mekanisme Kerja	Efek	Penggunaan	Farmakokinetika, Toksisitas Interaksi
• Nitroprusid • Fenoldopam • Diazoksid • Labetalol	oksida Mengaktifkan reseptor D_1 Membuka saluran K Penghambat α , β		-	Toksisitas: Hipotensi berat. Syok
INHIBITOR ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE) • Kaptopril, banyak yang lainnya	Menghambat <i>Angiotensin-converting enzyme</i> -	Mengurangi kadar angiotensin II Mengurangi vasokonstriksi dan sekresi aldosteron Meningkatkan bradikinin	Hipertensi • gagal jantung, diabetes	Oral Toksisitas: batuk, angiodema Hiperkalemia Gangguan ginjal teratogenik
PENGHAMBAT RESEPTOR ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER, ARBs) • Losartan, banyak obat lainnya	Menghambat reseptor angiotensin AT_1	Sama seperti inhibitor ACE tetapi tanpa peningkatan bradikinin	Hipertensi Gagal jantung	Oral Toksisitas: seperti inhibitor ACE tetapi batuk lebih jarang.
INHIBITOR RENIN	Menghambat aktivitas	Mengurangi angiotensin	Hipertensi	Oral Toksisitas:

Subkelas	Mekanisme Kerja	Efek	Penggunaan	Farmakokinetika, Toksisitas Interaksi
• Aliskiren	enzimatik renin	I dan II serta aldosteron		Hiperkalemia, gangguan ginjal Berpotensi teratogenik.

PREPARAT YANG TERSEDIA PENGHAMBAT ADRENOSEPTOR BETA

Asebutolol (generik, sectral)

Oral: kapsul 200, 400 mg

Atenolol (generik, Tenormin)

Oral: tablet 25,50,100 mg

Parenteral: 0,5 mg/mL untuk injeksi

Betaksolol (Kerlone)

Oral: tablet 10,20mg

Bisoprolol (zebeta)

Oral: tablet 5,10 mg

Karteolol (cartrol)

Oral: tablet, 2.5, 5 mg

Karvedilol (coreg)

Oral: tablet 3,125, 6,25, 12,5, 25 mg: kapsul lepas-lambat : 10, 20, 40, 80 mg

Esmolol (BreviBloc)

Parenteral: 10, 250 mg/mL untuk injeksi

Labetalol (generik, Normodyne, Trandate)

Oral: tablet 100, 200, 300 mg

Parenteral: 5 mg/mL untuk injeksi

Metoprolol (generik, lopressor)

Oral: tablet 50, 100 mg

Oral lepas-lambat (Toprol-XL): tablet 25, 50, 100, 200 mg

Nadolol (generik, Corgrad)

Oral: tablet 20, 40, 80, 120, 160 mg

Nebivolol (Bystolic)

Oral: tablet 2,5, 5, 10 mg

Penbutolol (Levatol)

Oral: tablet 20 mg

Pindolol (generik, visken)

Oral: tablet 5, 10 mg

Propranolol (generik, Inderal)

Oral: tablet 10, 20, 40, 80, 90, mg, larutan oral 4, 8 mg/mL, Intensol larutan 80 mg/mL

Oral lepas-lambat generik, Inderal T A) : kapsul 60, 80, 120, 160 mg

Parenteral: 1 mg/mL

Timolol (generik, biolol)

Oral: tablet 5, 10, 15 mg

Fenoldopam (generik, Corlopam)

Parenteral: 10 mg/mL untuk infus IV

Hydralazin (generik, Apresoline)

Oral: tablet 10, 25, 50, 100 mg

Parenteral: 20 mg/mL untuk injeksi

Minoksidil (generik, Loniten)

Oral: tablet 2, 5, 20 mg

Topikal (generik, Rogaine): losio 2%

Nitroprusid (generik, Nitropress)

Parenteral: vial 50 mg

PENGHAMBAT SALURAN KALSIMUM**Amlodipin (generik, Norvasc)**

Oral: tablet 2,5, 5, 10 mg

Klevidipin (Cleviprex)

Parenteral: emulsi 0,5 mg/mL untuk injeksi

Diltiazem (generik, Cardizem)

Oral: tablet 30, 60, 90, 120 mg (tidak dilabel pada hipertensi)

Oral lepas- lambat (Cardiazem CD, Cardiazem SR, Dilacor XL):
kapsul 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 mg

Parenteral: 5 mg/mL untuk injeksi

Felodipin (generik, Plendil)

Oral lepas-lambat: tablet 2,5, 5, 10 mg

Isradipin (generik, DynaCirc)

Oral: kapsul 2,5, 5 mg; tablet lepas-lambat 5, 10 mg

Nikardipin (generik, Cardene)

Oral: kapsul 20, 30 mg

Oral lepas-lambat (Cardene SR): kapsul 30, 45, 60 mg

Parenteral (Cardene IV): 0,1, 2,5 mg/mL untuk injeksi

Nifedipin (generik, Adalat, Procardia)

Oral: kapsul 10, 20 mg (pemakaian pada hipertensi off label)

Oral lepas-lambat (Adalat CC, Procardia-XL): tablet 30, 60, 90 mg

Nisoldipin (Sular)

Oral lepas-lambat; tablet 8,5, 17, 25,5, 34 mg

Verapamil (generik, Calan, Isoptin)

Oral: tablet 40, 80, 120 mg

Oral lepas-lambat (generik, Calan SR, Verelan): tablet 120, 180, 240 mg; kapsul 100, 120, 180, 240, 300, 360 mg

Parenteral 2,5 mg/mL untuk injeksi

INHIBITOR ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE)

Benazepril (generik, Lotensin)

Oral: tablet 5, 10, 20, 40 mg

OBAT SIMPATOPLEGIK KERJA-SENTRAL

Klonidin (generik, Catapres)

Oral: Tablet 0,1, 0,2, 0,3 mg

Trandermis (Catapres-TTS): tempelan yang mengeluarkan 0,1, 0,2, 0,3 mg/24 jam

Guanabenz (generik, Wytensin)

Oral: tablet 4, 8 mg

Guanfasin (Tenex)

Oral: tablet 1, 2 mg

Metildopa (generik)

Oral: tablet 250, 500 mg

Parenteral (Methyldopate HCl): 50 mg/mL untuk injeksi

PENGHAMBAT SARAF SIMPATIS PASCAGANGLION**Guanadrel (Hylorel)**

Oral: Tablet 10, 25 mg

Guanetidin (Insmelin)

Oral: Tablet 10, 25 mg

Reserpin (generik)

Oral: Tablet 0,1, 0,25 mg

PENGHAMBAT ADRENOSEPTOR ALFA1 SELEKTIF**Doksazosin (generik, Cardura)**

Oral: tablet 1, 2, 4, 8 mg

Prazosin (generik, Hytrin)

Oral: kapsul dan tablet 1, 2, 5, 10 mg

OBAT PENGHAMBAT GANGLION**Mekamilamin (Inversine)**

Oral: tablet 2,5 mg

VASODILATOR YANG DIGUNAKAN PADA HIPERTENSI**Diazoksid (Hyperstat IV)**

Parenteral: ampul 15 mg/mL

Oral (Proglycem): kapsul 50 mg, suspensi oral 50 mg/mL (untuk insulinoma)

Kaptopril (generik, Capoten)

Oral: tablet 12,5, 25, 50, 100 mg

Enalapril (generik, Vasotec)

Oral: tablet 2,5 5, 10, 20 mg

Parenteral (Enalaprilat): 1,25 mg/mL untuk injeksi

Fosinopril (generik, Monopril)

Oral: tablet 10, 20, 40 mg

Lisinopril (generik, Prinivil, Zestril)

Oral: tablet 2,5, 5, 10, 20, 40 mg

Moeksipril (generik, Univasc)

Oral: tablet 7,5, 15 mg

Perindopril (Aceon)

Oral: tablet 2, 4, 8 mg

Kuinapril (Accupril)

Oral: tablet 5, 10, 20, 40 mg

Ramipril (Altace)

Oral: kapsul 1,25, 2,5, 5, 10 mg

Trandolapril (Mavik)

Oral: tablet 1, 2, 4 mg

PENGHAMBAT RESEPTOR ANGIOTENSIN

Azilsartan (Edarbi)

Oral: tablet 40, 80 mg

Candesartan (Atacand)

Oral: tablet 4, 8, 16, 32 mg

Eprosartan (Teveten)

Oral: tablet 600 mg

Ibesartan (Avapro)

Oral: tablet 75, 150, 300 mg

Olmesartan (Benicar)

Oral: tablet 5, 20, 40 mg

Telmisartan (Micardis)

Oral: tablet 20, 40, 80 mg

Valsartan (Diovan)

Oral: tablet 40, 80, 160, 320 mg

INHIBITOR RENIN

Aliskiren (Tekturna)

Oral: tablet 150, 300 mg.(Katzung et al, 2013).

3. Terapi Nonfarmakologi

Semua pasien dengan pre-hipertensi dan hipertensi harus melakukan modifikasi gaya hidup termasuk (1) penurunan berat badan jika kelebihan berat badan, (2) penerapan *Dietary Aprocheas to stop hipertensi (DASH) eating plan*, (3) pembatasan sodium diet idealnya menjadi 1,5 g/ hari (3,5 g/hari natrium klorida) (4) aktivitas fisik aerobik teratur (5) menghindari konsumsi alkohol, (6) berhenti merokok (Wells et al, 2012).

Alternatif Kategori Diet:

Diet gimmick: menyarankan anda untuk berkonsentrasi pada satu atau beberapa jenis makanan (diet buah jeruk besar atau sup kubis), tidak mengombinasikan makanan dari jenis berbeda dalam satu waktu.

Diet rendah-karbohidrat: meminta anda memakan semua jenis makanan yang anda inginkan, dari daging sapi, daging kambing hingga mentega, tetapi jauhi makanan yang mengandung karbohidrat.

Diet rendah lemak: seseorang dapat memakan semua jenis makanan yang diinginkan tanpa menjadi gemuk. Secara teori, sama dengan diet rendah karbohidrat (Kowalski, 2010).

Strategi nonfarmakologi (non obat) terbukti membantu menurunkan tekanan darah. Modifikasi gaya hidup direkomendasikan untuk semua pasien dengan hipertensi. American Heart Association/American College of Cardiology merekomendasikan: diet yang menekankan sayuran, buah-buahan, dan biji-bijian; membatasi asupan garam hingga kurang dari 2.400 mg per hari; dan berolahraga sebanyak tiga atau empat kali per minggu selama rata-rata 40 menit per sesi. Strategi nonfarmakologis lainnya termasuk menurunkan berat badan, penghentian tembakau, menurunkan konsumsi alkohol, dan pemantauan tekanan darah melalui pengukuran sendiri. Suplemen makanan seperti bawang putih, kakao, vitamin C,

koenzim Q10, asam lemak omega-3, dan magnesium (Oza *et al*, 2015 dalam Ariyani *et al*, 2021).

Tabel 1.7. Rekomendasi Modifikasi Gaya Hidup

Modifikasi	Rekomendasi	Kira-kira penurunan tekanan darah, range
Penurunan berat badan (BB)	Pelihara berat badan normal (BMI 18.5 – 24.9)	5-20 mmHg/10-kg penurunan BB (K/DOQI, 2004)
Adopsi pola makan DASH	Diet kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak	8-14 mm Hg (Vollmer <i>et al</i> , 2001)
Diet rendah sodium	Mengurangi diet sodium, tidak lebih dari 100meq/L (2,4 g sodium atau 6 g sodium klorida)	2-8 mm Hg
Aktifitas fisik	Regular aktifitas fisik aerobik seperti jalan kaki 30 menit/hari, beberapa hari/minggu	4-9 mm Hg (Packer <i>et al</i> , 2001)
Singkatan: BMI, body mass index, BB, berat badan, DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension * Berhenti merokok, untuk mengurangi resiko kardiovaskular secara keseluruhan		

Tindak Lanjut

Hipertensi merupakan faktor risiko kronis yang memerlukan pengobatan jangka panjang, dan hal ini harus dijelaskan kepada pasien saat pengobatan antihipertensi dimulai. Patut dicatat bahwa tekanan darah meningkat seiring bertambahnya usia dan pengobatan antihipertensi menurunkan tekanan darah tetapi tidak mencegah peningkatan seiring waktu (Weber, 2001). Untuk melihat toksisitas dari terapi, efek samping dan interaksi obat harus di nilai secara teratur. Efek samping biasanya muncul 2 sampai 4 minggu setelah memulai obat baru atau setelah menaikkan dosis (tabel 1.8). Kejadian efek samping mungkin memerlukan penurunan dosis atau penggantian dengan obat antihipertensi yang lain Adapun interaksi obat antihipertensi dengan obat lain dapat dilihat pada tabel 1.9. Monitoring yang intensif diperlukan bila terlihat ada interaksi obat; misalnya apabila pasien mendapat diuretik tiazid atau loop dan pasien juga mendapat digoksin; yakinkan bahwa pasien juga dapat suplemen kalium atau ada obat-obat lain menahan kalium dan yakinkan kadar kalium diperiksa secara berkala.

Tabel 1.8. Memonitor obat antihipertensi sesuai kelasnya

Kelas Obat	Kontraindikasi	Efek Samping
ACE inhibitors	Kehamilan, <i>bilateral artery stenosis</i> , hiperkalemia	Batuk, angioedema, hiperkalemia, hilang rasa, <i>rash</i> , disfungsi renal
ARB	Kehamilan, <i>bilateral artery stenosis</i> , hiperkalemia	Angioedema (jarang), hiperkalemia, dufungsi renal
Penyekat alfa	Hipotensi ortostatik, gagal jantung, diabetes	Sakit kepala, pusing, letih, hipotensi postural,

Kelas Obat	Kontraindikasi	Efek Samping
		hipotensi dosis pertama, hidung tersumbat, disfungsi ereksi
Penyekat beta	Asma, <i>heart block</i> , sindroma Raynaud's yg parah	Bronkospasm, gagal jantung, gangguan sirkulasi perifer, insomnia, letih, bradikardi, trigliserida meningkat, impoten, hiperglikemi, <i>exercise</i> <i>intolerance</i>
Antagonis kalsium	<i>Heart block</i> , disfungsi sistolik gagal jantung (verapamil, diltiazem)	Sakit kepala, <i>flushing</i> , edema perifer, <i>gingival</i> <i>hyperplasia</i> , constipasi (verapamil), disfungsi ereksi
Agonis sentral (metildopa, klonidine)	Depresi, penyakit liver (metildopa), diabetes	Rebound hipertensi bila dihentikan, sedasi, mulut kering, bradikardi, disfungsi ereksi, retensi natrium dan

Kelas Obat	Kontraindikasi	Efek Samping
		cairan, hepatitis (jarang)
Diuretik	Pirai	Hipokalemia, hiperurisemia, glucose intolerance (kecuali indapamide), hiperkalsemia (tiazid), hiperlipidemia, hiponatremia, impoten (tiazid)

Tabel 1.9. Interaksi antara obat antihipertensive dengan obat lain

Kelas Obat	Berinteraksi dengan	Mekanisme	Efek
<i>Diuretik</i> Tiazide Loop	Digoksin Obat-obat yang menurunkan kadar kalium	Digoksin menjadi lebih toksik Lemah otot, aritmia	Hipokalemi a Hipokalemi a
Potasium-Sparing	ACEI, ARB, siklosporin, garam kalium	Hiperkalemi a	Hiperkalemi a yg serius dapat menyebabkan n <i>cardiac arrest</i>

Kelas Obat	Berinteraksi dengan	Mekanisme	Efek
Tiazid	Carbamazepin, chlorpropamid	Hiponatremia	Mual, muntah, letargi, bingung, dan kejang
Penyekat beta	Diltiazem, verapamil	Efek negatif inotropik yang aditif	Bradikardia, depresi miokardial
	Antidiabetik oral	Blokade reseptor beta-2	Gejala hipoglisemia tertutupi
	Dobutamin	Antagonis reseptor β -1	Efek inotropik dr dobutamin dihambat
	Adrenalin	α -vasokonstriksi oleh adrenalin	Hipertensi dan bradikardi
Verapamil, diltiazem	Penyekat beta	Efek negatif inotropik yang aditif	Bradikardia, depresi miokardial
	Penyekat beta	Menghambat ekskresi renal digoksin	Akumulasi digoksin, efek aritmogenik
ACEI/ARB	Diuretik	Ekskresi	Hiperkalemi

Kelas Obat	Berinteraksi dengan	Mekanisme	Efek
	penahan Kalium	kalium melalui ginjal berkurang	a
	NSAID	Retensi Na dan H ₂ O	Efek antihipertensi berkurang
Klonidin	Penyekat beta	Tidak diketahui	Fenomena <i>rebound</i> bila klonidin dihentikan
	Antidepresan trisiklik	Antagonisme adreno reseptor α -2 sentral	Efek antihipertensi berkurang dan fenomena <i>rebound</i> bila klonidin dihentikan

(Kemenkes, 2006 dalam Ariyani et al, 2021)

DAFTAR PUSTAKA

- Alhaiqa, F., Deane, K.H.O., Nawafleh, A.H., Clark, A., Gray, R., 2012, Adherence therapy for medication non compliant patients with hypertension: a randomised controlled trial, *Journal of Human Hypertension* 26, 117–126
- Ariyani, Herda., Akrom, Hendera, Mukhaimy Gazali, Aziza Fitriah, Rahmatya Nurmeidina, Muhammad Anshari. 2021. *Panduan Konseling Apoteker untuk Pasien Hipertensi*. DOI: <https://doi.org/10.35747/MBUP.129>. MBUnivPress | ISBN: 978-623-98406-8-6
<https://book.mbunivpress.or.id/index.php/home/catalog/book/129>
- Ariyani, H., Akrom. R. Alfian. 2015. Impact of Pharmacist Mediated Brief oral counseling and remainder motivation via text messaging (SMS) on quality of life In ambulatory hypertensive Patients at Dr. H. Moch Ansari Saleh Banjarmasin Hospital, South Kalimantan, Indonesia. *International Conference of Medical and Health Sciences 2015*
http://eprints.uad.ac.id/10503/1/DONE%20akrom_8_ICMHS_2015_BRIEFPHARMASICOUNSEL_ANSARI.pdf
- Ariyani, Herda. Akrom. R. Alfian. 2016. Multi Profesional Kolaboratif untuk Meningkatkan Kualitas Hidup Pasien Hipertensi di Banjarmasin, Kalimantan Selatan, Indonesia. *Conference of National Working Meeting and Annual Scientific Meeting of the 2016 Indonesian Pharmacist Association. Rakernas dan Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2016*, page: 103-110. https://www.researchgate.net/publication/317426566_MULTI_PROFESIONAL_KOLABORATIF_UNTUK_MENINGKATKAN_KUALITAS_HIDUP_PENDEKITA_HIPERTENSI_DI_BANJARMASIN_KALIMANTAN_SELATAN_INDONESIA

- Ariyani,H., Akrom, R. Alfian. 2017. Building care of hypertensive patients in reducing sodium intake in Banjarmasin. Book :Unity in Diversity and the Standardisation of Clinical Pharmacy Services 1st Edition Page 8. CRC Press/Balkemia Taylor & Francis. Proceedings Of The 17th Asian Conference On Clinical Pharmacy (ACCP 2017), 28–30 JULY 2017, YOGYAKARTA, INDONESIA. <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781315112756-6/building-care-hypertensive-patients-reducing-sodium-intake-banjarmasin-ariyani-akrom-alfian>
- Dipiro, Joseph T, barbara G. Wells, Terry L. S., Cecily V. Dipiro, 2009, Pharmacotherapy a pathophysiologic approach seventh edition. American Pharmacist Association, Washington DC.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J., 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. doi:10.1001/jama.2013.284427.
- Priyanto, 2008, Farmakotepi dan Terminologi Medis. Penerbit : Leskonfi Jakta.
- Syamsudin, 2011, Buku Ajar Farmakoterapi Kadrdivaskular Dan Renal, Jakarta : Salemba Medika. ISBN 978-602-8570-85-5
- Schmitz, Gery., Hans Lepper, Michael Heidrich, 2008, Farmakologi dan Toksikologi Edisi 3, Alih Bahasa oleh Luki Setiadi, Editor Joseph I. Sigit, Amalia Hanif, Buku Kedokteran. Jakarta : EGC. ISBN 978-979-448-920-8
- Katzung, Bertram G., Susan B.Masters, Anthony J.Trevor, 2013, Farmakologi Dasar Dan Klinik Edisi 12 Vol.1, Alih Bahasa Brahm U. Pendit, Editor Ricky Soeharsono dkk. Jakarta : EGC.

- Kemenkes RI, 2006, Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hipertensi Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik, Ditjen Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan, Departemen Kesehatan 2006
- Kowalski, Robert E., 2010, Terapi Hipertensi : Program Minggu Menurunkan Tekanan Darah Tinggi dan Mengurangi Risiko Serangan Jantung dan Stroke Secara Alami. Penerjemah Rani S.Ekawati, Penyunting Rahmani Astuti, Cetakan , Bandung : Qanita.
- Mutschler, Ernst., 1991, Dinamika Obat Edisi Kelima, Diterjemahkan oleh Mathilda B.Widianto dan Anna Setiadi Ranti. Bandung : Penerbit ITB
- Kamienski, Mary dan James Keogh, 2015, Farmakologi DeMYSTiFieD Edisi 1. Diterjemahkan oleh Ayyu Sandhi. Yogyakarta : Rapha Publishing
- Oza, Rupal, and Miriam Garcellano, Do. 2015. Nonpharmacologic Management of Hypertension: What Works?. 2015. American Academy of Family Physicians. 2015;91(11):772-776.
- Wells, Barbara G., Joseph T.Dipiro, Terry L. Schwinghammer, Cecily V Dipiro, 2012, Pharmacotherapy Handbook 8th Edition, Amerika: The McGraw-Hill Companies
- Weber, Michael A., 2001, Hypertension Medicine, Foreword by Norman K.Hollenberg, Totowa, New Jersey : Humana Press

BAB 2

OBAT ASMA

Oleh Adhe Septa Ryant Agus

Penyakit asma merupakan salah satu jenis penyakit yang angka kejadiannya tinggi di Indonesia, menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, disampaikan bahwa hingga akhir tahun 2020, prevalensi atau angka kejadian sebesar 4,5% dari keseluruhan jumlah penduduk Indonesia, atau sekitar 12 juta lebih orang yang mengidap penyakit asma baik anak-anak hingga usia dewasa (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Penyakit yang menyerang saluran nafas ini dapat mengakibatkan penderitanya mengalami kesulitan untuk bernafas disertai gejala lain seperti batuk, nyeri di dada dan mengi yang merupakan salah satu penciri utamanya (British Thoracic Society, 2012).

Pada bab ini akan dibahas mengenai obat asma, yang akan dibagi menjadi obat dengan bronkodilator yang mempengaruhi reseptor β adrenergik, obat golongan steroid yang berefek menangani gejala inflamasi dengan mempengaruhi respon nyeri pada mediator nyeri. Selain itu juga terdapat obat golongan pilihan lain seperti metilxantin yang akan dibahas secara singkat. Kemudian dari ketiga golongan obat tersebut, juga ada golongan obat antagonis leukotrien, Antibodi IgE, penstabil sel mast dan sel lainnya, namun untuk golongan-golongan ini tidak dibahas lebih mendalam.

2.1 Pendahuluan

Asma merupakan penyakit yang memiliki efek langsung terhadap salah satu organ pernafasan khususnya paru-paru. Efek ini berupa serangan mengi yang berulang kali, kesulitan bernafas karena konstriksi otot bronkus, nyeri pada dada dan juga batuk yang terjadi pada malam ataupun dini hari (Pate, *et al.*, 2021). Akan tetapi dari kondisi tersebut penyakit asma dapat dikendalikan dengan menghindari adanya pemicu, penggunaan obat-obatan untuk mengatasi gejala yang terjadi serta mempersiapkan kemungkinan akan terjadinya serangan. Menurut *The Global Initiative for Asthma (GINA)* asma merupakan suatu penyakit yang heterogen, biasanya ditandai dengan adanya inflamasi atau radang kronis pada saluran nafas (GAR, 2022).

2.2 Definisi Asma

Asma adalah suatu penyakit peradangan pada saluran nafas yang bersifat kronis, ditandai dengan aktifnya sel-sel inflamasi pada saluran nafas. Oleh karena itu asma disebut juga sebagai penyakit paru obstruktif (PPO) atau *obstructive lung diseases (OLDs)* selain penyakit pada paru lainnya, seperti penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) atau *chronic obstructive pulmonary disease* (Pera *et al.*, 2022).

Berdasarkan uji klinis bahwa asma merupakan suatu proses kompleks peradangan atau inflamasi pada bagian saluran nafas dan bersifat kronis. Proses peradangan ini muncul akibat dari aktivasi sel-sel yang bertanggung jawab terhadap inflamasi seperti Sel T, sel CD⁺ (T Helper), sel mast, basofil, makrofag dan eosinofil (Hamid, *et al.*, 2003).

2.2.1 Pemicu terjadinya asma

Berikut ini adalah bahan-bahan dan senyawa yang dapat menjadi pemicu dari terjadinya serangan asma baik akut maupun kronis, antara lain:

Infeksi pernafasan
<i>Respiratory syncytial virus</i> (RSV), rhinovirus, influenza, parainfluenza, <i>Mycoplasma pneumonia</i> , <i>Chlamydia</i>
Allergen
Polen (rumpun, pohon, kayu), kutu rumah, bulu binatang, kecoa, spora jamur
Lingkungan
Udara dingin, kabut, ozon, SO ₂ , NO ₂ , asap tembakau, asap kayu
Emosi
Cemas, Stres, Tertawa
Latihan
Keadaan dingin, Kondisi kering
Obat / Pengawet
Aspirin, NSAID's (COX inhibitor), sulfit, benzalkonium klorida, β -bloker non selektif
Stimulasi pekerjaan
Roti (serbuk tepung), petani (cetakan jerami), rempah-rempah, pencetak (gum arab), pekerja kimia (senyawa azo, antrakuinon, etilendiamin, toluen, polivinil klorida), plastik, karet dan pekerja kayu (formaldehid, cedar, dimetiletanolamin, anhidrida).

(Sumber: Dipiro, *et al.* 2014).

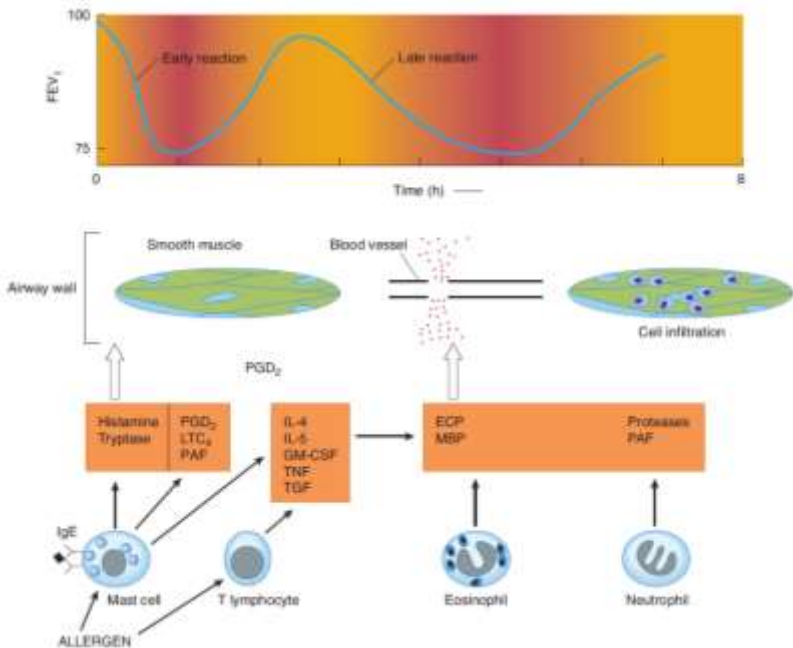
2.2.2 Patogenesis Asma

Terdapat beberapa sel inflamasi yang terlibat di dalam terjadinya suatu proses peradangan yang nantinya akan menghasilkan suatu mediator atau ikatan yang kompleks. Salah satu mediator penting yang utama hingga saat ini adalah sitokin yang berperan pada terjadinya peradangan kronis. Selain itu sel-sel epitel pada saluran nafas juga merupakan sumber sitokin, selain adanya oksida nitrat dan juga endotelin (Barnes, 1996).

Pada kondisi asma ringan, gejala yang ada terkadang muncul tidak setiap saat, misalnya saat terpapar alergen atau

senyawa tertentu, selain itu ketika saat berolahraga, atau pada saat mengalami infeksi saluran atas (Katzung *et al.*, 2015), pada kondisi yang lebih parah proses peradangan tidak hanya mengakibatkan penyempitan pada otot bronkus tetapi juga berakibat pada eksudasi plasma, aktivasi mekanisme persarafan juga ekskresi lendir yang berlebih (Katzung *et al.*, 2015, Pera *et al.*, 2022).

Pada kondisi kronis, proses peradangan ditandai dengan adanya sel T pada saluran nafas, dimana pada kondisi normal sel T ini tidak teraktivasi seperti halnya pada saat serangan asma. Pada saat serangan, aktivasi sel T ini merupakan respon normal karena adanya stimulasi atas rangsangan antigen yang akan menghasilkan sitokin dengan kadar tinggi (Hamid, *et al.*, 2003). Manifestasi atau gejala yang muncul dari respon peradangan tersebut akan mengakibatkan perubahan pada sistem fungsi organ seperti meningkatnya aktivitas otot polos saluran nafas dan juga fibrosis. Secara molekular, target terapi senyawa glukokortikoid adalah pada ekspresi gen (Barnes, 1996).



Gambar 2.1. Skema imunopatogenesis asma.

Allergen akan mengaktivasi reaksi antigen dengan pembentukan IgE, dimana akan mengikat sel mast mukosa pada saluran nafas. Reaksi antigen-antibodi oleh sel mast ini akan memicu pelepasan mediator anafilaksis (histamin, triptase, prostaglandin (PGD), leukotrien (LT) & *platelet activating factor* (PAF)). Efeknya adalah akan terjadi rangsangan pada sel otot polos saluran nafas yang akan berakibat pada penurunan volume ekspirasi paksa (FEV₁). Paparan alergen yang berulang dan terus menerus akan mengaktifasi sitokin (Interleukin (IL), *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), faktor nekrosis tumor (TNF), faktor pertumbuhan jaringan (TGF) dari sel T & sel mast. Sedangkan aktivasi sitokin akan mengaktifkan eosinofil dan neutrofil yang akan menghasilkan *eosinophil cationic protein* (ECP), *major basic protein* (MBP), *platelet* dan PAF. Akibat dari aktivasi ini

akan mengakibatkan terjadinya edema, hipersekresi mukus, kontraksi otot polos dan peningkatan reaktivitas bronkus yang berkaitan dengan respon asma kronik yang ditunjukkan dengan penurunan FEV₁, 3-6 jam setelah terjadi paparan.

(Sumber: Katzung, *et al*, 2015).

Pada tingkat molekuler, bahwa faktor utama adalah adanya globulin imun reagenik (IgE) sebagai pemicunya. Adanya IgE ini akan menghasilkan antibodi IgE yang akan berikatan pada sel mast di mukosa saluran nafas, dan mengaktifasi mediator nyeri seperti histamin, triptase, leukotrien, prostaglandin yang mengakibatkan kontraksi otot sehingga terjadi bronkokonstriksi akut, sedangkan pada jangka panjang terdapat mediator lain yang akan teraktivasi seperti sitokin yang dihasilkan oleh limfosit dan interleukin yang akan mengaktifasi eosinofil.

Efek bronkospasme merupakan ciri utama pada asma, khususnya aktifitas yang berlebihan pada otot bronkus dan ini merupakan patogenesis utama yang ditemukan umumnya pada penderita. Aktifitas yang berlebihan dapat mengakibatkan peradangan pada saluran nafas, oleh karena itu obat golongan kortikosteroid dapat digunakan untuk mengatasi peradangan tersebut khususnya dalam bentuk inhalasi. Selain itu penggunaan obat golongan atropin efeknya hanya pengurangan pada gejala bukan pada hilangnya respon terhadap antigen dan non antigenik pada sistem saraf (Dipiro, *et al*. 2014).

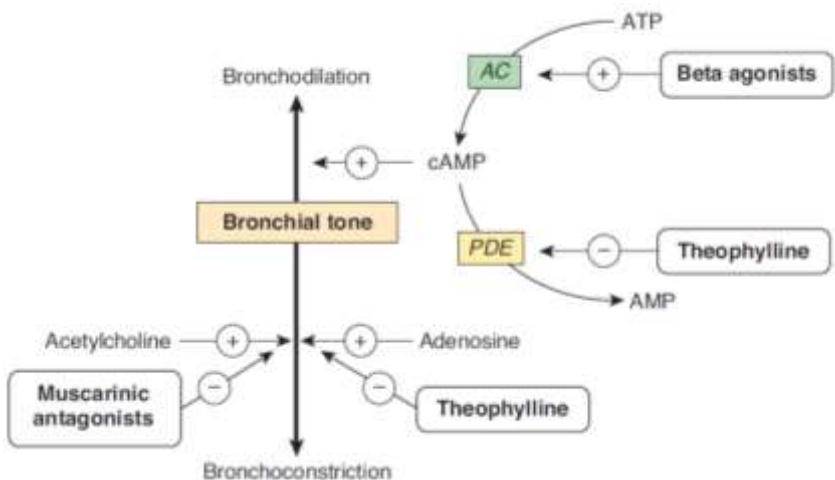
2.3 Farmakologi Asma

Pengobatan pada asma dimaksudkan sebagai manajemen terapi dengan tujuan untuk menghindari atau mencegah terjadinya bronkokonstriksi dan menghambat terjadinya peradangan (inflamasi), ataupun efek dari keduanya (Pera *et al*, 2022). Obat pereda atau bronkodilator, seperti penggunaan golongan agonis adrenoreseptor atau simpatomimetik untuk pengobatan akut, sedangkan pengontrol jangka panjang dapat menggunakan obat

golongan kortikosteroid inhalan (Katzung *et al*, 2015, Dipiro *et al*, 2014).

2.3.1 Bronkodilator

Efek bronkodilator dapat digunakan obat-obatan golongan simpatomimetik atau β -2-adrenoreseptor (β_2 AR) yang merupakan pilihan untuk asma akut maupun untuk profilaksis (Pera *et al*, 2022). Obat golongan bekerja dengan cara relaksasi atau pelepasan otot polos saluran nafas dan menghambat berbagai macam mediator penyebab bronkokonstriksi dari sel mast. Selain itu juga menghambat kebocoran mikrovaskular dan meningkatkan transpor mukosilia dengan memperbesar aktivitas silia. Agonis tipe ini merangsang adenil siklase dan meningkatkan pembentukan cAMP intrasel (Katzung *et al*, 2015).



Gambar 2.2. Bronkodilatasi dimulai oleh aktivasi cAMP.

Kadar cAMP di dalam sel meningkat dengan adanya senyawa agonis β -adrenoreseptor, hal ini akan meningkatkan laju sintesis adenilsiklase (AC); ataupun oleh penghambat

fosfodiesterase (PDE) seperti teofilin, yang nanti akan menurunkan laju degradasinya. Efek bronkokonstriksi kemungkinan dihambat oleh aktivitas antagonis muskarinik, dan mungkin juga dari antagonis adenosin.

(Sumber: Katzung, 2015).

Senyawa Aktif. Albuterol, levalbuterol, salmeterol, formoterol, terbutalin, pirbuterol, bitolterol, metaproterenol, hexoprenalin, arfofoterol, indacaterol, olodaterol, senyawa-senyawa ini merupakan golongan β -agonis yang penggunaannya secara inhalasi atau sebagai inhaler. Senyawa ini juga paling sering diresepkan dalam pengobatan asma.

Target kerja. Senyawa-senyawa golongan ini memiliki target kerja pada β -2 adrenoreseptor.

Mekanisme kerja. Senyawa golongan ini bersifat agonis dan mengikat β_2 -adrenoreseptor yang akan mengaktivasi reseptor yang berhubungan dengan protein GPCRs. Sehingga akan memberikan efek bronkodilatasi pada serangan asma akut dan juga efek pada profilaksis. (Pera *et al*, 2022).

Indikasi obat. Formoterol dan salmeterol memiliki efek bronkodilatasi jangka panjang (± 12 jam) apabila diberikan secara aerosol, karena senyawa ini larut dalam lemak (*lipid soluble*). Formoterol sama seperti albuterol, yang memiliki mula kerja yang cepat dibandingkan dengan salmeterol (Dipiro *et al*, 2014).

Penggunaan golongan β_2 -adrenoreseptor terbukti memberikan efek lebih baik, apabila dikombinasikan dengan kortikosteroid inhalan untuk pengobatan asma jangka panjang, daripada hanya meningkatkan dosis tunggal.

Penggunaan Metakolin, histamin, efek toleransi akan muncul pada penggunaan jangka panjang, namun tidak berpengaruh terhadap efek bronkodilatornya, hanya saja akan kehilangan efek bronkoprotektifnya.

Dosis. Albuterol, terbutalin, metaproterenol dan pirbuterol digunakan dalam bentuk MDI (*metered-dose inhalers*). Pemberian secara inhalasi untuk memberikan efek bronkodilatasi yang setara dengan isoproterenol. Efek bronkodilatasi maksimal dalam waktu 15-30 menit dan memiliki durasi hingga 3-4jam, dapat juga diencerkan dengan saline apabila digunakan dalam bentuk nebulizer, namun perlu penyesuaian dosis yang lebih tinggi (2,5-5,0mg vs 100-400µg) namun pemberian ini tidaklah lebih efektif. Oleh karena itu penggunaan nebulizer hanya apabila pasien tidak dapat menggunakan MDI.

Albuterol dan terbutalin juga terdapat dalam sediaan oral (tablet), dengan dosis 1 tablet untuk 2 atau 3 kali sehari.

Terbutalin terdapat dalam bentuk sediaan injeksi subkutan (0,25mg), hanya diberikan pada kondisi darurat seperti pemberian epinefrin, dimana pemberian secara aerosol tidak efektif (Pera, *et. al*, 2022).

Efek samping. Albuterol dan terbutalin bila digunakan secara oral (tablet) dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan seperti tremor otot, rasa gugup. Efek ini dapat dikurangi dengan pemberian setengah tablet untuk pemakaian 2minggu pertama. Penggunaan injeksi subkutan terbutalin secara berulang dalam jangka panjang akan mengakibatkan akumulasi efek.

Contoh Sediaan. Ventolin HFA, Proventil HVA, Accuneb, Xopenex, Serevent, Foradil, Brethine, Bricanyl, Alupent, Metaprel, Arcapta, Striverdi RespiMat.

Toksistas. Pada saat pertama kali dapat mengakibatkan aritmia jantung dan hipoksia akut serta takifilaksis atau toleransi, ketika diberikan secara cepat. Efek vasodilatasi dapat mengakibatkan peningkatan perfusi paru dari ventilasi yang buruk, menurunkan tekanan oksigen arteri (PaO₂). Pemberian modifikasi dosis yang bermacam-macam

pada β_2 -agonis mungkin dapat mengakibatkan aritmia dan kematian jantung (Dandan & Brunton, 2014).

2.3.2 Kortikosteroid

Golongan obat lainnya yang dapat digunakan pada terapi asma adalah kortikosteroid, umumnya digunakan secara inhalasi (*Inhaled corticosteroids/ICS*). ICS ini efektif dalam mengendalikan peradangan paru-paru pada sebagian besar kasus asma, sehingga sering diberikan saat terjadi peradangan dan bukan bersifat sebagai terapi profilaksis. Pemberian umumnya sering dalam bentuk tunggal atau monoterapi seperti beklometason, budesonid, flutikason dan mometason. Senyawa steroid sintetik lainnya juga dapat digunakan yang memiliki inti kortisol pada carbon-17 androstan turunan dari kolesterol, yang memiliki afinitas terbesar pada reseptor glukokortikoid (GR) (Pera *et al.*, 2022).

Pemberian obat umumnya secara inhalasi, baik digunakan untuk penghantaran obat asma ataupun penyakit paru obstruktif kronik, dikarenakan obat langsung masuk ke dalam saluran nafas sehingga efek samping lebih rendah pada jaringan sistemik (Pera *et al.*, 2022).

Senyawa Aktif. Beklometason telah lama digunakan dan menjadi kortikosteroid inhalasi pertama untuk mengontrol asma dengan efek sistemik. Dari segi farmakodinamika senyawa yang digunakan secara inhalasi haruslah memperhatikan kemampuan ikatannya dengan reseptor glukokortikoid (GR), lipofilisitas, kelarutan dalam air, bioavailabilitas dan klirens pada plasma yang nantinya akan menunjukkan kemanfaatannya (Pera *et al.*, 2022). Senyawa lain dari kortikosteroid yang dapat digunakan adalah budesonide, siklesonide, funisolid, flutikasone propionat, mometason furoate, triamsinolon.

Target kerja. Senyawa golongan ini memiliki target pada reseptor glukokortikoid (GR).

Mekanisme kerja. Sebagai obat anti inflamasi spektrum luas, kortikosteroid sangat kuat dalam menekan reaksi alergi peradangan paru-paru dengan penghambatan produksi sitokin reaksi inflamasi (Pera *et al.*, 2022) dan juga penghambatan infiltrasi dari limfosit, eosinofil dan sel mast (Katzung *et al.*, 2015). Kortikosteroid berdifusi melintasi membran plasma dari sel menuju sitosol GR, kemudian bertanslokasi ke nukleus dan membentuk ikatan kompleks dengan banyak molekul lain untuk menekan atau mengaktifkan transkripsi gen (Pera *et al.*, 2022, Katzung *et al.*, 2015). Senyawa ini tidak mengendorkan otot halus saluran nafas secara langsung tetapi mengurangi reaktifitas bronkus dan mengurangi frekuensi kondisi yang buruk apabila digunakan secara teratur.

Indikasi. Efektif digunakan dalam mengontrol asma, dapat berupa penanganan gejala, reaktifitas bronkus maupun mengendalikan frekuensi serangan. Digunakan pada kondisi darurat bersama dengan bronkodilator, ataupun saat gejala yang buruk meskipun telah diberikan terapi penjagaan. Terapi umum digunakan sebagai inhalan kortikosteroid (Katzung, *et al.* 2015).

Dosis. Beklometason, budesonid, siklesonid, flunisolid, flutikason, mometason dan triamsinolon baik diberikan secara inhalasi untuk meminimalkan absorpsi sistemik. Dosis harian rata-rata beklometason 4 semprotan (puffs) dua kali sehari (400mcg per hari) setara dengan 10-15mg per hari prednison oral. Dosis yang lebih tinggi dapat menjadi lebih efektif, untuk flutikason dan siklesonid namun hal ini dapat menekan kerja dari adrenal.

Pada penggunaan oral 30-60mg prednison per hari atau intravena 1mg/Kg, metilprednisolon setiap 6 jam. Dosis harian dapat diturunkan setelah tidak terjadi lagi obstruksi pada saluran nafas. Pada pemberian sistemik terapi dapat dihentikan dalam waktu seminggu atau 10 hari (Pera, *et al.*, 2022).

Efek samping. Sejumlah efek samping klinis dari kortikosteroid yang digunakan secara per oral dapat

mengakibatkan disfonia, kandidiasis, katarak, osteoporosis dan penekanan kelenjar adrenal, namun hal ini juga dapat terjadi pada penggunaan inhalasi meskipun lebih kecil.

Penggunaan inhalasi juga dapat menimbulkan efek buruk dikarenakan adanya partikel yang tidak mencapai paru-paru, selain itu pada area mulut dan tenggorokan dapat menyebabkan faringitis, batuk dan infeksi orofaringeal. Penggunaan dosis tinggi berhubungan dengan faktor pertumbuhan pada anak-anak dan memperlambat pubertas (Pera *et al.*, 2022). Kandidiasis orofaringeal juga dapat terjadi namun hal ini dapat dikurangi dengan melakukan kumur-kumur dengan air dan membuangnya setelah dilakukan pengobatan (Katzung *et al.*, 2015).

Tabel 2.1. Contoh Sediaan

		Standar UK		
Steroid	Dosis Ekivalen	>12 tahun	5-12 tahun	<5 tahun
Beklometason dipropionate CFC	400 microgram	Tidak digunakan lagi		
Beklometason				
Clickhaler	400 microgram	√	>6 tahun	x
Aerobec Autohaler		√	x	x
Asmabec Clickhaler		√	>6 tahun	x
Pulvinal		√	>6 tahun	x
Fostair	200 microgram	>18 tahun	x	x
Budesonid				
Turbohaler		√	√	x
Metered Dose Inhaler		√	√	>2 tahun

		Standar UK		
Steroid	Dosis Ekivalen	>12 tahun	5-12 tahun	<5 tahun
Easyhlaer	400 microgram	√	>6 tahun	x
Novolizer		√	>6 tahun	x
Symbicort		√	>6 tahun	x
Symbicort (regular & dosis tertentu)		>18 tahun	x	x
Flutikason				
Metered dose inhaler (HFA)	200 microgram	√	√	>4 tahun
Accuhaler		√	√	>4 tahun
Seretide HFA		√	√	>4 tahun
Seretide (Accuhaler)		√	√	>4 tahun
Mometason	200 microgram	√	x	x
Siklesonid	200-300 microgram	√	x	x

(Sumber: British Thoracic Society, 2012)

Toksisitas. Risiko toksisitas dari penggunaan kortikostreoid secara sistemik tidak terlalu nampak dibandingkan pemberian secara oral. Untuk meminimalkan resiko toksisitas maka saat ini juga dikembangkan senyawa turunan siklesonid, yang merupakan pro-obat dan akan diaktivasi menjadi obat oleh sel epitel bronkus. Hal ini terbukti ketika di absorpsi dalam sirkulasi, obat aktif ini terikat erat pada protein serum, sehingga

sedikit aksesnya terhadap reseptor glukokortikoid di kulit, mata dan tulang, sehingga meminimalkan penipisan kulit, katarak, osteoporosis dan perlambatan sementara pertumbuhan (Dipiro, *et al.*, 2014).

2.3.3 Metilxantin

Teofilin merupakan turunan metilxantin yang utama, dengan efek bronkodilator sebagai terapi antiradang yang ringan. Metilxantin berperan sebagai antagonis bronkospasme seperti senyawa β -2 adrenoreseptor, namun memiliki indeks terapi yang rendah.

Target kerja. Teofilin merupakan turunan utama metilxantin, yang bekerja dengan berikatan pada siklik adenosin monofosfat (cAMP) dan juga siklik guanosin monofosfat (cGMP).

Mekanisme kerja. Teofilin menghasilkan efek bronkodilatasi dengan berikatan pada enzim nonselektif fosfodiesterase (PDE) yang akan menghambat peningkatan produksi cAMP dan siklik guanosin monofosfat (cGMP). Penghambatan ini akan berperan pada penurunan ekspresi gen proinflamasi serta pengaturan regulasi sel yang berhubungan dengan peradangan seperti sel mast, neutrofil, eosinofil dan T limfosit.

Dosis. Dewasa dan anak-anak > 1 tahun: 10mg/kg/hari (sampai 300mg/hari). Sedangkan untuk bayi < 1 tahun, dosis (mg/Kg) = $0,2 \times (\text{usia dalam minggu}) + 5$.

Toksisitas. Efek yang bersifat toksisitas sama seperti efek kafein yang dapat menyebabkan mual, muntah, takikardia, kegelisahan dan susah tidur. Pada toksisitas yang lebih parah dapat mengakibatkan takiaritmia dan kejang (Katzung, *et Al*, 2015).

2.4 Kesimpulan Penggunaan Obat Asma

Sub klas	Mekanisme kerja	Efek	Penggunaan Klinik	Farmakokinetika, Toksisitas
BETA AGONIS				
Albuterol	Selektif β_2 agonis	Cepat, Bronkodilatasi	Asma, COPD. Obat pilihan untuk bronkospasme akut	Inhalasi aerosol, durasi beberapa jam, terdapat dalam nebulizer, parenteral Toksisitas: tremor, takikardia Overdosis: aritmia
Salmeterol	Selektif β_2 agonis	Pelan, Prefentif, Potensial kortikosteroid	Profilaksis Asma	Inhalasi aerosol, durasi 12-24jam Toksisitas: Termor, takikardia Overdosis: Aritmia
• Metaproterenol, terbutalin: sama seperti albuterol, terbutalin terdapat sebagai obat oral. • Formoterol: sama seperti salmeterol				
Epinefrin	Nonselektif α & β agonis	Bronkodilatasi, semua efek simpatomimetik pada kardiovaskular dan	Anafilaksis, asma, lainnya. Kadang untuk asma (senyawa β_2 -selektif)	Aerosol, nebulizer atau parenteral

Sub klas	Mekanisme kerja	Efek	Penggunaan Klinik	Farmakokinetika, Toksisitas
		sistem organ		
Isoprote renol	Agonis β_1 & β_2	Bronkodilatasi dan efek kardiovaskular kuat	Asma, namun sebagai senyawa β_2 selektif	Aerosol, nebulizer, atau parenteral
KORTIKOSTEROID, INHALASI				
Flutikason	Mengubah ekspresi gen	Mengurangi mediator inflamasi, profilaksis kuat saat ekserbasi	Asma, tambahan pada COPD	Aerosol, durasi beberapa jam. Toksisitas: tergantung pada penggunaan aerosol, infeksi candidal, perubahan suara
• Beklometason, budesonid, flunisolid, lainnya : sama seperti flutikason				
KORTIKOSTEROID, SISTEMIK				
Prednison	Seperti Flutikason	Seperti Flutikason	Asma, Tambahan COPD	Oral, durasi 12-24jam. Toksisitas: Bermacam-macam
• Metilprednisolon: parenteral seperti prednison				
METILXANTIN				
Teofilin	Tidak pasti, penghambat fosfodiesterase,	Bronkodilatasi, stimulasi jantung, meningkatkan	Asma, COPD	Oral, durasi 8-12jam (lepas perlahan). Toksisitas: bermacam-macam

Sub klas	Mekanis me kerja	Efek	Pengguna an Klinik	Farmakokinet ika, Toksisitas
	reseptor antagonis adenosin	kekuatan otot skeletal (Diafragm a)		
(Sumber : Katzung, <i>et al</i> , 2015)				

DAFTAR PUSTAKA

- Barnes, PJ. 1996. *Patophysiology of asthma*. British Journal Clinical of Pharmacology (42), 3-10.
- British Thoracic Society. 2012. *British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline*. London: The Scottish Intercollegiate Guidelines Network and The British Thoracic Society.
- Dandan, RH. dan Brunton, LL., 2014. *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. US: Mc Graw-Hill Education. 2nd edition.
- Dipiro, JT., Talbert, RL., Yee, GC., Matzke, GR., Wells., BG., Posey, LM. 2014. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. US: Mc Graw-Hill Education.
- Hamid, Q., Tulic, MK., Liu, MC., Moqbel, R. 2003. *Inflammatory cells in asthma: Mechanisms and implications for therapy*. Canada: Journal Allergy Clinical Immunology.
- Katzung, BG., Masters, SB., Trevor, AJ. 2015. *Basic & Clinical, Pharmacology*. 13th edition. US: Mc Graw-Hill Education.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. *Asma*. Jakarta. Artikel terbit pada 31/08/2022, Diakses pada 26/03/2023. https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1433/asma
- The Global Asthma Report (GAR). 2022. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) and The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) to monitor asthma and improve asthma care, particularly in low- and Middle-income countries (Imics)*. The Global Asthma Report. Internatinal Journal of Tuberclose Lung Diseases. 2022; 26:S1-S102.

- Pate, CA., Zahran, HS., Qin, X., Johnson, C., Hummelman, E., Malilay, J. 2021. *Asthma Surveillance – United States, 2006-2018*. Centers for Disease Control and Prevention. Artikel terbit pada 17/09/2021, Diakses pada 28/03/2023. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/ss/ss7005a1.htm?s_cid=ss7005a1_w
- Pera, T., Loblundo, C., Penn, RB. 2022. *Pharmacological Management of Asthma and COPD*. US: Elsevier.

BAB 3

OBAT BATUK

Oleh Ayu Rahmawati

3.1 Pendahuluan

Berdasarkan lama waktu gejala yang timbul, batuk dikategorikan menjadi 3 jenis, yakni: batuk akut, batuk sub-akut, dan batuk kronis. Batuk merupakan salah satu respon imun tubuh terhadap serangan penyakit patogen. Pemeliharaan kesehatan paru-paru juga merupakan manfaat dari batuk, namun batuk yang terus-menerus atau atuk yang berlebihan tidak lagi dapat dijadikan sebagai respon imun tubuh. Ia bahkan menjadi pengganggu dan merubah kualitas hidup. Potensi penyebab gejala batuk dapat dipersempit saat melakukan pengamatan pada lama kejaadian batuk. Lakukan pengobatan kepada dokter bila ditemukan adanya gejala yang timbul seperti: dispepsia, gejala *red flag*, dan /atau rinosinusitis bakterial akut. Penggunaan obat kortikosteroid intanasal, antihistamin generasi pertama, serta pengobatan untuk penyakit refluks gastroesofagus dapat digunakan untuk mengobati batuk kronis (Wells *et al.*, 2015).

3.2 Mekanisme Batuk

Refleks pelindung utama dalam menecegah aspirasi ke paru-paru merupakan kerja dari batuk. Refleks batuk yang buruk pada pasien yang mengalami neurologis sering disalah artikan sebagai penyakit infeksi dada, akibat adanya aspirasi yang berulang (Ebihara, Ebihara and Kohzuki, 2012). Batuk terjadi dari refleks vagal (saraf kranial urutan ke-10, yang mengatur fungsi jantung, paru-paru, dan saluran pencernaan) yang distimulus sistem saraf aferen (Canning, 2011). Saraf aferen vagal di mukosa saluran nafas

terdapat reseptor dan saluran ion (TRPV1, TRPA1, TRPV4, ASIC, P2X3) untuk menginduksi timbulnya *noxious stimuli* (rangsangan berbahaya), seperti asam lambung, proton, asap rokok, partikula, hiper/hipotonisitas (Belvisi *et al.*, 2016). Sistem persarafan (afere) ini dapat menerima rangsangan kimia dan mekanik yang berbeda-beda, namun adanya pelepasan ATP oleh *stress seluler* merupakan stimulus penting dalam batuk (Bonvini *et al.*, 2016). Dua jalur reaksi biokimia dalam penghantaran signal saraf afere dari akson ke batang otak (Morice *et al.*, 2019). Batuk, baru-baru ini mengalami peninjauan secara neurobiologi, ditandai dengan redundansi, plastisitas, dan adaptasi yang nyata akibat pengaruh kortikal yang memodulasi refleksi (Mazzone and Farrell, 2019). Ketika benda asing atau uap berbahaya maka akan timbul refleksi batuk normal karena distimulasi secara berlebihan. Tetapi, paparan stimulasi dari suhu, kimia, atau mekanis kecil memunculkan terjadinya hipersensitivitas refleksi batuk kronis (Mazzone and Farrell, 2019).

3.3 Penatalaksanaan

Langkah awal untuk mempersempit diagnose penyakit batuk diperlukan mengetahui lamanya kejadian batuk yang dialami (Irwin *et al.*, 1998). Masih banyak kontroversi untuk mendefinisikan sebagai batuk kronis. Pada jurnal ini, batuk diusulkan menjadi 3 kategori, yakni: (1) Batuk Akut, (2) Batuk Sub-Akut, dan (3) Batuk Kronis. Batuk yang berlangsung selama kurang dari 3 minggu merupakan batuk akut. Batuk yang berlangsung dari 3 sampai 8 minggu merupakan batuk sub-akut. Batuk yang terjadi lebih dari 8 minggu merupakan batuk kronis. Hampir semua batuk pada awalnya merupakan batuk akut, namun yang akan menentukan adalah spektrum kemungkinan penyebabnya (Care *et al.*, 2000).

Tabel 3.1. Pedoman pengobatan batuk akut pada pasien dewasa

Penyebab	Terapi	Keterangan
<i>Common cold</i> / selesma	Deksbrompheniramin, 6 mg + pseudoefedrin, 120 mg, 2 kali sehari selama 1 minggu Atau Nafrokson, dosis awal 500 mg, kemudian 500 mg 3 kali sehari selama 5 hari Atau Ipratropiumsemprotan hidung (0.06%), 2 semprotan 42µg perlubang hidung 3 sampai 4 kali setiap hari sesuai lebuhan selama 4 hari	Anatagonis Histamin 1 generasi pertama bisa jadi membantu terapi, namun untuk antagonis yang tidak memiliki efek sedasi, kemungkinan besar tidak efektif sebagai terapi pengobatan. Gunakan ipratropium bila pasien tidak dapat atau mentolerir obat jenis lain
Rhinitis alergi	Menghindari allergen penyebab penyakit Loratadin, 10 mg 1 kali sehari	Antagonis Histamin1 oral lainnya, kromolin hidung, kortikosteroid, dan azelastine juga dapat digunakan sebagai terapi pengobatan
Sinusitis bakteri akut	Dexbrompheniramine, 6mg + Pseudoephendrine 120 mg, 2 kali sehari selama 2 minggu	Penggunaan antibiotik yang tepat disesuaikan dengan beberapa faktor, yakni: biaya

Penyebab	Terapi	Keterangan
	Oksimetazolin, 2 semprotan 2 kali sehari selama 5 hari Antibiotik untuk mengobati <i>Haemiphilus influenzae</i> dan <i>Streptococcus pneumoniae</i>	pengobatan, kejadian alergi, serta pola resistensi bakteri
Eksaserbasi PPOK (Penyakit Paru Obstruksi Kronik)	Antibiotik untuk <i>H. influenzae</i> dan <i>S. pneumoniae</i> selama 10 hari Kortikosteroid sistemik dengan dosis tapering selama 2 minggu Ipratropium, 2 tiupan 18 µg + albuterol, 2 tiupan 90 µg, 4 kali sehari dengan inhaler dosis terukur (spacer) Berhenti merokok	Pilihan terapi antibiotic juga memerlukan beberapa pertimbangan(sama dengan di atas). Berikan metilprednisolon, 125 mg setiap 6 jam selama 72 jam, Kemudian Prednison, 60 mg/hari selama 4 hari, 40 mg/hari selama 4 hari, dan 20 mg/hari selama 4 hari
Infeksi <i>Bordetella pertusis</i>	Eritromisi, 500 mg 4 kali sehari selama 14 hari atau jika alergi	Berikan oksigen untuk meningkatkan PaO ₂

Penyebab	Terapi	Keterangan
	gunakan trimethoprim-sulfametoksazol, 160 mg – 800 mg 2 kali sehari selama 14 hari	hingga mencapai 60-80 mmHg ketika istirahat, saat Latihan dan tidur tambah 1 L/menit. Setelah 1 bulan, evaluasi kebutuhan oksigen mulai dinilai

Sumber: (Irwin *et al.*, 1998)

Batuk akut dapat juga merupakan gejala untuk beberapa penyakit berikut, seperti: (1) pneumonia, (2) kegagalan venrikel kiri, (3) asma, (4) atau kondisi pasien yang dipengaruhi oleh aspirasi benda asing (Irwin, 1999). Tanda dan gejala penyakit tersebut di atas pada pasien lanjut usia tidak terlihat atau minimal, sehingga perlu untuk memiliki kecuriaan yang tinggi (Irwin *et al.*, 1998).

Tabel 3.2. Pedoman terapi batuk kronis pada pasien dewasa

Penyebab	Terapi	Keterangan
Sindrom <i>postnasal drip</i> rhinitis non-alergi	Dexbrompheniramine + pseudoefedrin selama 3 minggu, atau Semprotan hidung ipratropium (0.06%) selama 3 minggu	Dosis yang sama pada terapi <i>common cold</i> (table 1) Hanya 2 sampai 7 hari untuk perbaikan Tidak dainjurkan penggunaan kortikosteroid hidung

Penyebab	Terapi	Keterangan
		atau antagonis H1 generasi kedua sebagai terapi awal karena akan memberikan hasil yang buruk Semprotan hidung beklometason, 1 tu 2 tiupan 84 µg per lubang hidung setiap hari selama 3 bulan apabila batuk telah sembuh Flare bisa timbul secara tiba-tiba pada pilek selanjutnya
Rinitis alergi	Hindari allergen penyebab penyakit Loratadin, 10 mg sekali sehari	Sama dengan table 3.1
Rinitis vasomotor	Semprotan hidung ipratropium (0.06%) selama 3 minggu dan selanjutnya sesuai kebutuhan	Dosis sama dengan <i>common cold</i> . Jika perlu tambahkan deksbrompheniramin + pseudoefedrin
Sinusitis bakteri kronis	Deksbrompheniramin + pseudoefedrin selama 3 minggu	Terapi awal sama dengan sinusitis bacterial akut (Tabel 3.1) kecuali untuk

Penyebab	Terapi	Keterangan
	Oksimetazolin selama 5 hari Gunakan antibiotik untuk <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, dan bakteri anaerob di mulut	dekongestan antihistamin dan antibiotic diberikan selama 3 minggu. Stelah batuk membaik, berikan kortikosteroid hidung selama 3 bulan (Tabel 3.1)
Asma	Beklometason dengan dosis terukur Albuterol dengan dosis terukur sesuai kebutuhan	Lihat pada Tabel 3.1 1 minggu batuk akan membaik dan 6 sampai 8 minggu batuk butuh peneymbuhan. Terapi jangka Panjang dengan obat antiinflamasi sangat diperlukan
Penyakit refluks gastroesofagus	Mengatur pola makan dan gaya hidup Terapi supresi asam Terapi prokinetik	Perubahan pola makan, inhibisi pompa proton, dan metoklopramid Perlunya terapi awal yang intensif Diperlukannya terapi jangka Panjang

Penyebab	Terapi	Keterangan
		Jika dalam 3 bulan tidak ada perbaikan, tetap pada terapi ini, jangan menganggap hilang. Pantau pH esofagus selama 24 jam saat pasien terima terapi
Bronkitis kronis	Menghilangkan atau meringankan iritan Ipratropium, 2 isapan 18µg 4 kali sehari dengan dosis terukur (spacer)	94-100% pasien yang berhenti merokok menyebabkan batuk membaik atau menghilang. Gunakan ipratorium untuk pasien yang masih merokok. Jika batuk memburuk ketika penghentiaan rokok, maka gunakan terapi ipratropium dan kotrikosteroid
Penghambat enzim konversi angiotensin	Penghentian terapi obat yang sedang dikonsumsi	Dosis tidak terkait dengan batuk, tidak akan ada perbedaan bila obat diganti dengan kelas yang sama. Batuk akan membaik

Penyebab	Terapi	Keterangan
		atau hilang dalam waktu 4 minggu setelah penghentian. Nyeri akibat penggunaan obat dapat dikurang dengan pemberian sulindac oral, indometasin, nifedipine, dan natrium kromolin inhalasi Batuk tidak mempersulit terapi dengan antagonis reseptor II
Bronkitis eosinofilik	Inhalasi budesonide 400µg 2 kali sehari selama 14 hari	Kontikosteroid inhalasi jenis lain juga efektif. Prednison 30mg/hari selama 2 sampai 3 minggu Perlu terapi jangka Panjang Resin dan akrilik harus dihindari

Sumber: (Irwin et al., 1998)

Tabel 3.3. Pedoman terapi batuk subakut pada pasien dewasa

Penyebab	Terapi	Keterangan
Pascainfeksi	Dekbromfeniramin + pseudoefedrin selama 1 minggu atau Semprot hidung Ipratropium (0.06%) selama 1 minggu, 4 µg 4 kali sehari dengan dosis terukur selama 1-3 minggu. Postnasal drip dan pembersihan tenggorokan dapat menggunakan terapi yang sama dengan <i>common cold</i>. Bila tidak muncul efek terapi (<i>common cold</i>), maka gunakan kortikosteroid dengan tapering dosis selama 2-3 minggu. Antitusif sentral	Gunakan obat yang sama pada <i>common cold</i> untuk postnasal drip dan pembersihan tenggorokan. Jika sebagian atau tidak ada tanggapan terhadap terapi <i>common cold</i>. Maka, gunakan terapi berikut: Prednison, 30 sampai 40 mg/hari (atau setara) selama 3 hari Dekstrometorfan dan kodein digunakan untuk batuk yang berkepanjangan dan mengganggu. Gunakan antibiotik bila terinfeksi <i>Bordetella pertussis</i>.

Penyebab	Terapi	Keterangan
		Gunakan terapi yang sama pada asma bila terdapat hipersensivitas bronkus, selama 6 – 8 minggu
B. infeksi pertusis	Eritromisin selama 14 hari, jika alergi maka gunakan trimethoprim-sulfametoksazol	Pertimbangkan infeksi oleh <i>B. pertussis</i> pascainfeksi. Tambahkan terapi lanjutan bila belum ada perbaikan
Sinusitis bakterial subakut	Deksibromfeniramin + pseudoefedrin selama 3 minggu Oksimetazoline selama 5 hari Penggunaan antibiotik sesuai dengan mikroorganisme <i>Haemophilus influenza</i> dan <i>Streptokokus pneumonia</i>	Terapi yang diterima sama dengan sinuaitia bakterial akut, namun perlu adanya terapi antihistamin dekongestan dan antibiotik selama 3 minggu
Asma	Beklometason, 4 isapan 42µg 2 kali sehari Atau	Dosis setiap obat yang berbeda menimbulkan efek terapi yang

Penyebab	Terapi	Keterangan
	Albuterol, 2 hisapan 90 µg sesuai kebutuhan, hingga 4 kali sehari	berbeda. Bila batuk muncul, gunakan obat yang lain. Gunakan kortikosteroid oral bila inhalasi gagal.

Sumber: (Irwin *et al.*, 1998)

DAFTAR PUSTAKA

- Belvisi, M.G. *et al.* 2016. 'Neurophenotypes in airway diseases: Insights from translational cough studies', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(12), pp. 1364–1372. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1602OC>.
- Bonvini, S.J. *et al.* 2016. 'Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: Role of adenosine triphosphate', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(1), pp. 249-261.e12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.044>.
- Canning, B.J. 2011. 'Functional implications of the multiple afferent pathways regulating cough', *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 24(3), pp. 295–299. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.01.008>.
- Care, P.Y. *et al.* 2000. 'Primary Care: THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COUGH', *The New England Journal of Medicine*, 343, p. 1715.
- Ebihara, S., Ebihara, T. and Kohzuki, M. 2012. 'Effect of Aging on Cough and Swallowing Reflexes: Implications for Preventing Aspiration Pneumonia', *Lung*, 190(1), pp. 29–33. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9334-z>.
- Irwin, R.S. *et al.* 1998. 'Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: A consensus panel report of the American college of chest physicians', *Chest*, 114(2 SUPPL. 2), pp. 133S-181S. Available at: https://doi.org/10.1378/chest.114.2_Supplement.133S.

- Irwin, R.S. 1999. 'Clinical Significance of Cough as a Defense Mechanism or a Symptom in Elderly Patients With Aspiration and Diffuse Aspiration Bronchiolitis', *Chest*, 115(2), pp. 602-603. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.115.2.602-a>.
- Mazzone, S.B. and Farrell, M.J. 2019. 'Heterogeneity of cough neurobiology: Clinical implications', *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 55, pp. 62-66. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.02.002>.
- Morice, A.H. *et al.* 2019. 'The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: A randomised placebo-controlled study', *European Respiratory Journal*, 54(1). Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00439-2019>.
- Wells, B.G. *et al.* 2015. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, United State: McGraw-Hill Education*.

BAB 4

HORMON

Oleh Anisa Dwirizky Abdullah

4.1 Pendahuluan

Sistem endokrin meliputi biosintesis, tempat produksi, dan mekanisme kerja hormon serta interaksi hormon dengan substrat lainnya. Istilah hormon berasal dari bahasa Yunani yang diartikan sebagai *chemical messenger* yang bersirkulasi di cairan tubuh dan memproduksi efek spesifik pada sel yang letaknya jauh dari tempat produksi hormon. Fungsi utama hormon meliputi pengaturan sistem penyimpanan, produksi dan penggunaan energi pada tubuh, adaptasi terhadap lingkungan baru atau kondisi stres, memfasilitasi pertumbuhan dan perkembangan, dan maturasi dan fungsi sistem reproduksi (Gilman and Brunton, 2018).

Semua hormon yang diproduksi oleh hipofisis anterior kecuali prolaktin adalah senyawa penting dalam sistem hormonal yang berfungsi dalam pengaturan produksi hormon dan faktor autokrin-parakrin oleh kelenjar endokrin dan jaringan perifer lainnya. Dalam sistem endokrin, sekresi hormon hipofisis berada di bawah kendali satu atau lebih hormon hipotalamus. Setiap sistem kelenjar endokrin hipotalamus hipofisis memberikan banyak peluang untuk pengaturan neuroendokrin yang dibutuhkan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan, metabolisme, serta fungsi reproduksi (Katzung, 2018).

Hormon hipofisis anterior dapat diklasifikasikan berdasarkan struktur hormon dan jenis reseptor yang diaktifkannya, yaitu: (Katzung, 2012)

1. Hormon Pertumbuhan (GH) dan prolaktin (PRL), merupakan hormon protein rantai tunggal dengan

homologi yang signifikan. Kedua hormon ini mengaktifkan reseptor dari super famili JAK/STAT

2. Hormon hipofisis, yaitu hormon tiotropin atau hormon yang menstimulasi tiroid (TSH), hormon yang menstimulasi folikel (FSH), dan luteinizing hormone (LH) merupakan protein dimerik akan aktif ketika berikatan dengan reseptor berpasangan protein G. Kelompok hormon glikoprotein ini terdiri dari dua jenis subunit yaitu subunit α dan subunit β . TSH, FSH, dan LH memiliki subunit α yang sama, namun subunit β , walaupun tampak mirip satu sama lain, memiliki spesifikasi reseptor yang berbeda.
3. *Hormon adrenokortikotropik* (ACTH) merupakan sebuah peptida yang dibelah dari prekursor yang lebih besar. Contoh dari kelompok ketiga ini yaitu *pro-opiomelanocortin* (POMC). POMC dapat dibelah menjadi beberapa senyawa peptida aktif lainnya misalnya α -*melanocyte-stimulating hormone* (MSH) dan β -endorphin.

Hormon hipofisis anterior memiliki susunan asam amino yang telah diketahui dan beberapa jenis hormon telah disintesis bentuk analognya. Pemberian hormon kelenjar endokrin atau analog sintetikanya jarang digunakan sebagai pengobatan tetapi digunakan untuk pengujian diagnostik penyakit tertentu, misalnya TRH, TSH, CRH, ACTH, GnRH, GHRH. Sebaliknya GH, SST, LH, FSH GnRH dan dopamin ataupun analog dari hormon-hormon tersebut masih sering digunakan dan akan dibahas pada bab ini.

4.2 Hormon Pertumbuhan (Somatotropin)

Hormon pertumbuhan atau *Growth Hormone* (GH) merupakan hormon hipofisis anterior yang diperlukan selama masa kanak-kanak dan remaja sehingga individu dapat mencapai ukuran dewasa yang normal serta memiliki efek penting pada metabolisme karbohidrat dan lipid yang dimulai dari kehidupan

pasca kelahiran. Efek peningkatan pertumbuhan umumnya dimediasi melalui *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang juga dikenal sebagai **somatomedin C**. Individu dengan defisiensi GH kongenital atau yang didapat pada masa kanak-kanak dan remaja yang gagal mencapai target tinggi orang dewasa dan memiliki peningkatan lemak tubuh serta penurunan massa otot yang tidak proporsional. Orang dewasa yang mengalami defisiensi GH juga mengalami gejala massa tubuh tanpa lemak (*lean body mass*) yang rendah secara tidak proporsional (Brinkman *et al.*, 2022).

Somatotropin merupakan polipeptida dengan berat molekul besar yang dilepaskan oleh hipofisis anterior sebagai respon pelepasan hormon pertumbuhan atau *Growth Hormone* (GH) yang diproduksi oleh hipotalamus. Sekresi GH dihambat oleh hormon hipotalamus yang lain yaitu somatostatin. Hormon ini merupakan 10% dan berat kelenjar hipofisis kering,

4.2.1 Struktur Kimia dan Farmakokinetik

GH merupakan peptida dengan 191 asam amino dengan 2 jembatan sulfahidril. Struktur GH hampir mirip dengan struktur prolaktin. Pada awalnya, terapi GH diisolasi dari hipofisis kadaver manusia. Namun, preparat GH tersebut ditemukan terkontaminasi dengan prion yang dapat menyebabkan penyakit *Creutzfeldt-Jakob*. Berdasarkan alasan ini, sediaan GH tersebut tidak lagi digunakan. Somatropin merupakan bentuk rekombinan GH yang memiliki 191 asam amino yang identik dengan bentuk asal dari GH pada manusia.

GH endogen yang bersirkulasi dalam tubuh manusia memiliki waktu paruh sekitar 20 menit dan sebagian besar dibersihkan oleh hati. *Recombinant human GH* (rhGH) diberikan secara subkutan 6-7 kali setiap minggu. Waktu puncak terjadi dalam 2-4 jam, kadar terapi bertahan selama kurang lebih 36 jam (Katzung, 2018).

4.2.2 Farmakodinamika

Hormon pertumbuhan (GH) memediasi efeknya melalui reseptor pada permukaan sel dari super famili reseptor sitokin JAK/STAT. Hormon ini memiliki dua tempat pengikatan reseptor GH yang berbeda. Dimerisasi dua reseptor GH distimulasi oleh satu molekul GH dan diaktifkan melalui sinyal yang dimediasi oleh reseptor tirosin kinase JAK dan STAT. GH memiliki efek kompleks pada pertumbuhan, komposisi tubuh, dan metabolisme karbohidrat, protein, dan lipid. Efek pemacu pertumbuhan sebagian besar dimediasi melalui peningkatan IGF-1 yang diproduksi oleh hati (Brinkman *et al.*, 2022).

Produksi IGF-1 di tulang, tulang rawan, otot, ginjal, dan jaringan lainnya dapat dirangsang oleh hormon pertumbuhan. Hal ini dapat merangsang pertumbuhan tulang longitudinal sampai lempeng epifisis hingga mendekati masa akhir pubertas pada remaja. Baik pada anak-anak maupun orang dewasa, GH memiliki efek anabolik pada otot dan efek katabolik pada sel adiposa yang menggeser keseimbangan massa tubuh menjadi peningkatan massa otot dan pengurangan adipositas. Hormon pertumbuhan mengurangi sensitivitas insulin, yang menghasilkan hiperinsulinemia ringan dan peningkatan kadar glukosa darah, sedangkan IGF-1 memiliki efek seperti insulin yang berfungsi pada transportasi glukosa. Pada pasien yang tidak dapat merespon GH karena resistensi yang parah (dapat disebabkan oleh mutasi pada reseptor GH, mutasi pensinyalan pasca reseptor, atau antibodi GH), pemberian rekombinan IGF-1 dapat menyebabkan hipoglikemia (Katzung, 2018).

Pada keadaan lapar, hormon pertumbuhan menyebabkan mobilisasi lemak dari depot lemak untuk masuk ke peredaran darah sehingga dapat mengubah sumber energi yang digunakan pada awalnya dari metabolisme karbohidrat beralih menjadi metabolisme dari lemak. Hormon pertumbuhan memperlihatkan keseimbangan positif untuk unsur-unsur N, P, Na, K, Ca dan Cl yang

memiliki peranan penting dalam pembentukan jaringan baru. Kadar nitrogen yang merupakan unsur penyusun asam amino akan dipengaruhi oleh kadar hormon pertumbuhan yang ada di dalam tubuh. Jumlah asam amino yang dibawa ke dalam jaringan untuk membentuk protein akan meningkat ketika berada dibawah pengaruh GH, sehingga kadar nitrogen dan urea dalam darah akan menurun.

4.2.3 Penggunaan Terapeutik

Somatropin digunakan dalam pengobatan defisiensi GH atau kegagalan pertumbuhan pada anak-anak. Somatropin juga diindikasikan untuk kegagalan pertumbuhan akibat sindrom *Prader-Willi*, penatalaksanaan AIDS, sindrom *wasting*, dan penggantian GH pada orang dewasa yang mengalami defisiensi GH. GH yang diberikan pada orang dewasa dapat meningkatkan massa tubuh tanpa lemak, kepadatan tulang, dan ketebalan kulit, sedangkan jaringan adiposa menurun. Somatropin diberikan melalui injeksi subkutan atau IM. Meskipun memiliki waktu paruh yang pendek (kira-kira 25 menit), GH dapat menginduksi pelepasan IGF-1 dari hati (Whalen, 2015).

4.2.4 Sediaan (Golan, 2017)

Ada 2 GH rekombinan (rhGH) yang saat ini digunakan yaitu somatropin yang identik dengan GH manusia yang alamiah dan somatrem yang memiliki tambahan residu metionin. Keduanya diketahui memiliki potensi yang sama.

SOMATREM. Hormon pertumbuhan yang dihasilkan melalui rekayasa genetik sehingga terdapat 1 gugus metionin tambahan. Gugus ini penyebab munculnya antibodi dengan kadar rendah t pada sekitar 30% dari total pasien. Antibodi ini tidak memiliki pengaruh terhadap rangsangan pertumbuhan. Efek terapeutik yang dihasilkan sama dengan efek somatropin. 1 mg

somatrem ekuivalen dengan penggunaan 2,6 IU hormon pertumbuhan.

Indikasi. Somatrem diindikasikan untuk pasien anak dengan defisiensi hormon pertumbuhan. Injeksi lepas lambat diberikan secara subkutan dengan jangka waktu pemberian sebulan sekali. Kadar puncak somatrem dapat dicapai dalam 2-4 jam dan kadar aktif yang bersirkulasi dalam darah bertahan hingga 36 jam. Bila pengobatan yang diberikan tidak memberikan efek maka terapi harus dihentikan setelah 6 bulan.

Efek samping. Pasien dengan riwayat penyakit diabetes melitus dapat mengalami hiperglikemia dan ketosis (diabetogenik).

SOMATROPIN. Merupakan analog dari hormon pertumbuhan yang secara gugus kimia identik dengan GH. Efek terapeutik sama dengan penggunaan GH tetapi tidak memiliki risiko kontaminasi virus yang menyebabkan *Creutzfeldt-Jacob*. 1 mg Somatropin ekuivalen dengan 2,6 IU hormon pertumbuhan.

Indikasi klinik. Memiliki indikasi yang sama dengan somatrem

Efek samping dan interaksi obat. Pembentukan antibodi yang tidak menghambat efek perangsangan pertumbuhan hanya terjadi pada 2 persen total pasien. Penggunaan bersama glukokortikoid dapat menghambat efek perangsangan pertumbuhan somatropin.

Cara Pemberian. Pemberian melalui intramuskuler dan subkutan dengan lama pemberian sama dengan somatrem. Dosis maksimum dibagi menjadi 3 kali pemberian dalam seminggu, atau 6-7 kali pemberian dalam seminggu. Penurunan respon dapat diakibatkan oleh penutupan epifisis atau terjadinya malnutrisi atau hipotiroidisme.

4.2.5 Toksisitas dan Kontraindikasi

Efek samping somatotropin yaitu nyeri di tempat suntikan, edema, antralgia, mialgia, gejala seperti flu, dan peningkatan risiko diabetes. Somatotropin tidak boleh digunakan pada pasien anak dengan epifisis tertutup, pasien dengan retinopati diabetik, atau pasien obesitas dengan sindrom *Prader-Willi*. Gejala skoliosis dapat muncul pada pasien anak yang menerima terapi percepatan pertumbuhan sehingga pemeriksaan tiroid perlu dilakukan agar kejadian hipertiroidisme, pankreatitis, ginekosmatia dapat terdeteksi.

4.3 Prolaktin

Prolaktin adalah hormon peptida asam amino 198 yang diproduksi di hipofisis anterior dengan struktur menyerupai GH. Prolaktin adalah hormon utama yang bertanggung jawab dalam proses laktasi. Produksi susu dirangsang oleh prolaktin ketika kadar estrogen, progestin, kortikosteroid, dan insulin yang bersirkulasi sesuai. Defisiensi prolaktin dapat terjadi pada keadaan defisiensi hipofisis dimanifestasikan oleh kegagalan laktat. Peningkatan kadar prolaktin dapat diakibatkan oleh gangguan transportasi dopamin (hormon penghambat prolaktin) ke hipofisis serta penggunaan obat antipsikotik, antagonis reseptor dopamin, estrogen dan opioid. Hiperprolaktinemia menyebabkan hipogonadisme, yang bermanifestasi dengan infertilitas, oligomenore atau amenorea, dan galaktorea pada wanita premenopause, dan disfungsi ereksi, dan infertilitas pada pria (Al-Chalabi, Bass and Alsaman, 2022).

4.3.1 Fisiologi

Prolaktin mempengaruhi fungsi laktasi kelenjar susu yang dimulai dari tahap persiapan, hingga laktasi. Kortikosteroid, tiroid dan hormon kelamin akan mempengaruhi fungsi laktasi dari individu. Secara *in vitro*, prolaktin dapat meluncurkan proliferasi dan diferensiasi saluran dan epitel alveolar kelenjar susu, juga dapat

meningkatkan sintesis RNA serta proses perangsangan sintesis protein susu serta enzim untuk sintesis laktosa (Katzung, 2012).

4.3.2 Farmakodinamik

Sekresi prolaktin diatur oleh hipotalamus dimana faktor penghambat (*Prolactin Release Inhibiting Hormon* = PRIH) memiliki efek yang lebih besar dibandingkan dengan faktor perangsang (*Prolactin Releasing Factor* = PRF). Berberapa penggunaan obat yang dapat mempengaruhi kadar prolaktin dalam darah ialah penggunaan antagonis dopamin misalnya reserpin, haloperidol, imipramin, klorpromazin dan amitriptilin. Peningkatan kadar prolaktin dapat disertai galaktorea, sedangkan sekresi prolaktin dapat terjadi ketika pasien mengkonsumsi derivat ergot dan l-dopa (Whalen, 2015).

Kadar normal prolaktin dalam darah wanita yaitu 5-10 ng/mL, sedangkan kadar pada pria sedikit lebih rendah. Kadar prolaktin akan meningkat pada masa kehamilan dan mencapai kadar puncak ketika partus yaitu 200 ng/mL. Hal lain yang dapat meningkatkan kadar prolaktin yaitu stres fisik dan mental, hipoglikemia dan fluktuasi kadar estrogen.

4.3.3 Indikasi

Kadar prolaktin dalam darah dapat dikendalikan dengan pemberian levodopa atau bromokriptin kepada pasien. Bromokriptin memiliki efek yang lebih efektif dalam menurunkan kadar prolaktin dan dapat diindikasikan pada galaktorea, amenorea sekunder dan gangguan ovulasi pada pasien tumor hipofisis anterior. Galaktorea dan amenorea akan hilang dalam beberapa minggu dan kehamilan dapat terjadi. Beberapa tumor yang menghasilkan prolaktin akan mengecil pada pemberian terapi bromokriptin. Namun tumor dapat kembali tumbuh apabila pengobatan dihentikan (Al-Chalabi, Bass and Alsalman, 2022).

Menghentikan laktasi pasca persalinan. Pasca persalinan, kadar prolaktin didalam tubuh akan tetap tinggi selama 2-3 pekan. Untuk menghentikan laktasi, bromokriptin dapat diberikan selama 14 hari pasca persalinan.

4.4 Gonadotropin

Gonadotropin diproduksi oleh sel gonadotropin, yang terdiri dari 7-15% sel di hipofisis. Pada wanita, fungsi utama FSH adalah merangsang perkembangan folikel ovarium. Baik FSH maupun LH dibutuhkan untuk steroidogenesis ovarium. Di ovarium, LH merangsang produksi androgen oleh sel teka pada tahap folikuler siklus menstruasi, sedangkan FSH merangsang perubahan androgen menjadi estrogen oleh sel granulosa. Pada fase luteal dari siklus menstruasi, produksi estrogen dan progesteron pertama-tama dikendalikan oleh LH dan kemudian, jika terjadi kehamilan, di bawah kendali *human chorionic gonadotropin* (hCG). hCG merupakan glikoprotein plasenta yang hampir identik dengan LH; aksinya dimediasi melalui reseptor LH (Golan, 2017).

Terdapat 2 jenis gonadotropin yang diproduksi oleh hipofisis (hormon gonadotropin-PIK) dan berfungsi dalam pengaturan fungsi alat reproduksi, yaitu hormon yang menstimulasi folikel (FSH = *folicle stimulating hormone*) dan *luteinizing hormone* (LH). Dalam kehamilan, plasenta mengeluarkan *hormone chorionic gonadotropin* (HCG) yang mempunyai efek terhadap alat reproduksi juga (Gilman and Brunton, 2018).

Gonadotropin hipofisis maupun plasenta adalah hormon glikoprotein (peptida) dan hanya efektif bila diberikan dalam melalui injeksi. Pengukuran kadar gonadotropin dalam urin dapat dilakukan menggunakan radioImmunoasay dengan prinsip antibodi spesifik terhadap gugus yang masing-masing berbeda.

4.4.1 Gugus Kimia

FSH, LH, HCG dan TSH (*thyroid stimulating hormone*) merupakan kelompok hormon peptida yang berbentuk glikoprotein. Hormon ini terdiri atas subunit α yang hampir mirip dan subunit β yang tidak identik dan berikatan dengan reseptor spesifik. Subunit β HCG dan LH hampir identik dan kedua hormon ini dapat digunakan secara bergantian. Sediaan gonadotropin diberikan melalui injeksi subkutan atau intramuskular setiap hari. Waktu paruh bervariasi berdasarkan jenis sediaan dan rute pemberian dengan durasi 10 hingga 40 jam (Whalen, 2015).

4.4.2 Fisiologi

Perkembangan folikel Graaf yang berasal dari folikel primer pada wanita dapat diakibatkan oleh FSH. Folikel yang telah berkembang tersebut akan menyekresi estrogen dan progesteron dengan bantuan LH. Selain itu, LH juga mempengaruhi ovulasi dan korpus luteum yang akan menyekresi estrogen dan progesteron. Pada proses laktogenik akan dipengaruhi oleh prolaktin. Selama masa kehamilan, gonadotropin korion akan disekresi dan diserap ke dalam darah sehingga fase luteal dapat terjaga. FSH pada pria memiliki fungsi dalam proses spermatogenesis, salah satunya yaitu untuk mempertahankan fungsi tubulus seminiferus. Sel Leydig yang berfungsi menyekresi testosteron dirangsang oleh LH (Casteel and Singh, 2022).

4.4.3 Farmakodinamik

Gonadotropin dan hCG akan memberikan efeknya jika berikatan dengan reseptor berpasangan protein G. LH dan FSH memiliki efek kompleks pada jaringan reproduksi pada kedua jenis kelamin. Pada wanita, efek ini mengalami perubahan pada siklus menstruasi yang diakibatkan oleh interaksi antara efek gonadotropin dan konsentrasi dari LH, FSH, dan steroid, serta pengaruh hormon ovarium lainnya. Pola sekresi FSH dan LH yang

terkoordinasi selama siklus menstruasi diperlukan untuk perkembangan folikel normal, ovulasi, dan kehamilan (Katzung, 2018).

Selama 8 minggu awal kehamilan, progesteron dan estrogen diproduksi oleh korpus luteum ovarium agar dapat membantu dalam mempertahankan kehamilan. Selama beberapa hari pertama setelah ovulasi, korpus luteum dipertahankan oleh LH maternal. Namun, karena konsentrasi LH menurun sebagai akibat peningkatan konsentrasi progesteron dan estrogen, korpus luteum akan terus berfungsi hanya jika peranan LH diambil alih oleh hCG yang diproduksi oleh sel sinsitiotrofoblas di plasenta.

4.4.4 Indikasi (Whalen, 2015)

INFERTILITAS. Gonadotropin dapat diindikasikan untuk menginduksi ovulasi pada wanita dengan kadar gonadotropin yang rendah. Komplikasi utama penggunaan gonadotropin yaitu pembesaran ovarium akibat pematangan ovum ganda yang dapat menyebabkan terjadinya kehamilan ganda. Pemberian gonadotropin juga dapat digunakan pada infertilitas pria yang diakibatkan oleh hipopituitarisme. Evaluasi efek terapi dapat dilakukan setelah lebih dari 12 minggu.

KRIPTORKISME. Pemberian gonadotropin pada kriptorkisme dilakukan 2-3 kali seminggu dengan dosis 500 sampai 4.000 IU, pengobatan dihentikan segera apabila efek terapi tercapai. Bila terapi obat tidak berhasil maka tindakan operasi perlu dilakukan.

4.4.5 Sediaan (Gilman and Brunton, 2018)

Menotropin merupakan sediaan gonadotropin yang berasal dari urin wanita menopause (HMG), dan mengandung aktivitas FSH dan LH yang kadarnya sama. Untuk induksi ovulasi, menotropin harus diberikan bersama HCG dengan dosis masing-masing 75 IU secara intramuskular per hari dalam rentang 9-12

hari diikuti dengan 10.000 IU HCG . Apabila terapi belum berhasil, maka dapat diulang kembali dalam beberapa siklus dengan penambahan dosis yang jika perlu.

Suntikan gonadotropin korion (HCG Pregnyl) berasal dari urin wanita hamil yang mengandung 1500 unit/mg. Dosis penggunaan yaitu 500-4.000 IU sebanyak 2-3 kali seminggu selama beberapa minggu untuk kriptorkisme atau hipogonadism pada pria. Dosis perangsangan ovulasi yaitu 5.000-10.000 IU satu hari setelah pemberian menotropin.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Chalabi, M., Bass, A.N. and Alsalman, I. 2022. 'Physiology, Prolactin', *StatPearls* [Preprint]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829>.
- Brinkman, J.E. *et al.* 2022. 'Physiology, Growth Hormone', *StatPearls* [Preprint]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141>.
- Casteel, C.O. and Singh, G. 2022. 'Physiology, Gonadotropin-Releasing Hormone', *StatPearls* [Preprint]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558992>.
- Gilman, A.G. and Brunton, L.L. 2018. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th Edition. Edited by R. Hilal-Dandan and B.C. Knollmann. New York: McGraw-Hill Education.
- Golan, D.E. 2017. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. 4th Edition. Edited by E.J., Armstrong and A.W. Armstrong. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Katzung, B.G. 2012. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th Edition. Edited by S.B. Masters and A.J. Trevor. San Fransisco: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Katzung, B.G. 2018. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th Edition. Edited by M. Weitz and P. Boyle. New York: McGraw-Hill Education.
- Whalen, K. 2015. *Lippincott Illustrated Reviews Pharmacology*. 6th Edition. Edited by R. Finkel and T.A. Panavelil. Florida: Wolters Kluwer.

BAB 5

ANTI HISTAMIN

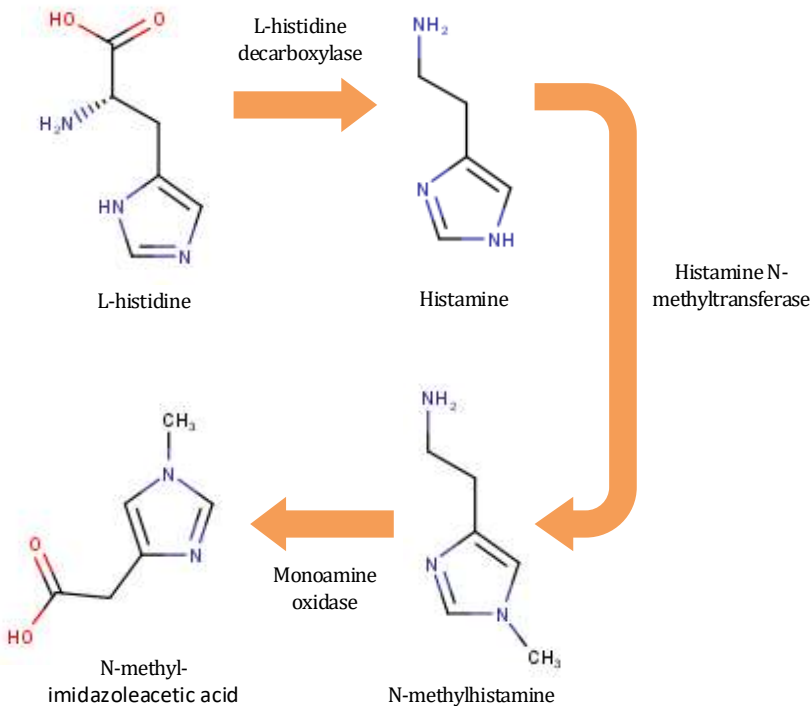
Oleh Dichy Nuryadin Zain

5.1 Pendahuluan

Histamin adalah salah satu amina biologis yang paling banyak dipelajari dalam pengobatan. Histamin merangsang kontraksi otot polos dan sekresi asam lambung, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, bertindak sebagai neurotransmitter dan memainkan berbagai peran dalam imunomodulasi, alergi, peradangan, hematopoiesis, dan proliferasi sel (Mahdy and Webster, 2011). Histamin adalah salah satu mediator terpenting dari alergi, peradangan, anafilaksis, dan sekresi asam lambung. Konsentrasi histamin sangat tinggi pada jaringan dengan banyak sel mast, seperti saluran pernapasan, mukosa usus, dan kulit (Parisi *et al.*, 2020). Histamin ditemukan di semua jaringan mamalia, dibentuk dari histidin oleh L-histidin dekarboksilase. Histamin terutama dimetabolisme oleh histamin N-metiltransferase dan monoamine oksidase (Gambar 7.1) (Small, 2005).

Histamin dapat bekerja pada empat jenis reseptor: H1, H2, H3 dan H4. Reseptor H1 dan H2 didistribusikan di saraf perifer dan sentral dari Sistem Saraf Pusat (SSP) dan memungkinkan histamin bekerja pada otot polos mukosa dan kelenjar. Reseptor H1 dan H2 tersebar luas, reseptor H3 sebagian besar presinaptik, dan reseptor H4 sebagian besar bersifat hematopoietik. Bekerja pada H1, histamin menyebabkan gatal, merangsang sekresi mukosa hidung, mengencangkan otot polos bronkus dan usus, serta melemaskan otot polos pembuluh darah kecil. Selain itu, histamin merangsang sekresi asam lambung melalui reseptor H2.

Reseptor H3 terutama diekspresikan dalam sistem saraf pusat dan bertindak sebagai autoreseptor dalam neuron histaminergik, menghambat pelepasan histamin dan memodulasi neurotransmitter lainnya. Reseptor H4 ditemukan di sel-sel sistem kekebalan, saluran pencernaan, sistem saraf pusat, dan neuron aferen dengan sensor primer. Tindakan histamin pada reseptor H4 menginduksi kemotaksis, sekresi sitokin, dan peningkatan adhesi molekuler (Mahdy and Webster, 2011; Parisi *et al.*, 2020)



Gambar 5.1. Biosintesis dan jalur metabolisme utama untuk histamin (Sumber : Small, 2005)

Peran histamin dalam peradangan, sekresi asam lambung, dan sebagai neurotransmitter adalah peran yang jelas dalam tubuh

manusia. Sel mast dan basofil melepaskan histamin selama peradangan. Sel otot polos dan sel endotel adalah target aksi histamin. Hal ini menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. Pada kulit, histamin menghasilkan tiga respon yaitu kemerahan segera akibat vasodilatasi, pembengkakan akibat peningkatan permeabilitas vaskular, dan panas akibat vasodilatasi tidak langsung melalui stimulasi refleks aksonal. Histamin berperan penting dalam sistem pencernaan untuk sekresi asam lambung. Stimulasi gastrin dan vagal menyebabkan sel enterochromaffin melepaskan histamin. Kemudian, histamin dapat bekerja pada $H + K + ATPases$, akhirnya mengarah pada sekresi H^+ , yang merupakan faktor utama sintesis HCl di lambung (Stojković *et al.*, 2015; Randall and Hawkins, 2018).

Antihistamin digunakan dalam penanganan kondisi alergi. Obat ini berguna untuk mengobati rasa gatal yang diakibatkan oleh pelepasan histamin (Randall and Hawkins, 2018; Pfaller *et al.*, 2022). Efek biologis histamin yang berbeda dimediasi oleh berbagai jenis reseptor histamin dalam pengobatan. Histamin dapat memiliki efek yang berbeda dan terkadang berlawanan pada sel tertentu tergantung pada konsentrasi yang digunakan dan reseptor histamin mana yang diaktifkan. Tingkat reseptor dapat berubah selama berbagai tahap perkembangan sel atau dalam kondisi patofisiologis dan dapat bervariasi antar spesies (Stojković *et al.*, 2015; Church, 2016). Histamin memainkan peran kunci dalam peradangan alergi, yang merupakan jaringan kompleks peristiwa seluler yang melibatkan banyak sel dan mediator. Histamin dilepaskan dari sel mast dan basofil bersama dengan triptase dan mediator yang terbentuk sebelumnya seperti prostaglandin dan leukotrien setelah pengikatan silang permukaan IgE oleh mekanisme alergen atau IgE-independen. Setelah tantangan alergen pada orang yang peka, konsentrasi lokal histamin jauh lebih tinggi daripada leukotrien dan mediator lainnya. Oleh karena itu, konsentrasi histamin dapat diukur dalam

mikrogram, sedangkan konsentrasi leukotrien dan mediator lainnya dapat diukur dalam pikogram (Murphy et al. 2008; Stojković *et al.*, 2015; Church, 2016).

5.2 Klasifikasi Antihistamin pada Reseptor

Antihistamin H1 diklasifikasikan menjadi antihistamin yang lebih lama atau generasi pertama dan antihistamin yang lebih baru atau generasi kedua. Perbedaan utama antara kedua generasi obat ini adalah kecenderungannya menyebabkan efek samping sistem saraf pusat (SSP). Sifat yang sangat lipofilik dari antihistamin generasi pertama memungkinkan mereka untuk menembus dengan baik ke dalam SSP di mana mereka menginduksi sedasi. Potensi untuk mempotensiasi efek sentral alkohol dan depresan SSP lainnya semakin membatasi penggunaannya. Selain itu, banyak dari obat ini juga memiliki aksi yang mencerminkan selektivitas reseptor yang buruk, termasuk efek seperti atropin (antikolinergik) dan blokade reseptor α -adrenergik dan 5-hidroksitriptamin (efek muskarinik) (Motala, 2009; Randall and Hawkins, 2018). Lebih dari 45 jenis antihistamin banyak digunakan di seluruh dunia, mewakili kelompok obat terbesar yang digunakan dalam pengobatan kondisi alergi (Tabel 7.1) (Stojković *et al.*, 2015).

Reseptor H1 didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh, dengan ekspresi yang terdokumentasi dengan baik di sistem saraf pusat, otot polos, saraf sensorik, jantung, medula adrenal, dan sel imun, endotel, dan epitel. Reseptor H1 memediasi sebagian besar efek postsinaptik histamin di sistem saraf pusat. Selanjutnya, melalui aktivitasnya pada reseptor H1, histamin merangsang kontraksi otot polos saluran pernapasan dan pencernaan, merangsang saraf sensorik yang menyebabkan gatal dan bersin, serta meningkatkan permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan edema. Aktivasi reseptor H1 dan H2 secara bersamaan juga dapat menyebabkan hipotensi, takikardia,

kemerahan dan sakit kepala (Mahdy and Webster, 2011; Monczor and Fernandez, 2016).

Tabel 5.1. Perbandingan antara antihistamin H1 generasi pertama dan kedua (Sumber: Mahdy and Webster, 2011)

	GENERASI PERTAMA	GENERASI KEDUA
Selektivitas reseptor	• Agonis terbalik pada reseptor H1 • Antimuskarinik lemah • a-anti-adrenergik (prometazin) • anti-serotonergik (cyproheptadine)	• Sangat selektif untuk reseptor H1
Okupansi H1 pusat	• Tingkat okupansi yang tinggi • Alimemazine • Chlorphenamine • Clemastine • Cyproheptadine • Hydroxyzine • Promethazine • Cyclizine • Cinnarizine	• Okupansi Cetirizine 0-30% • Levocetirizine (isomer dari cetirizine) • Loratadine • Desloratadin (metabolit dari loratadin) • Mizolastine • Astemizol (saat ini tidak digunakan) • Terfenadin (saat ini tidak digunakan) • Fexofenadine (metabolit dari terfenadine)
Penggunaan klinis	• Rinitis alergi • Dermatitis atopik	• Rinitis alergi • Dermatitis atopik

	GENERASI PERTAMA	GENERASI KEDUA
	• Urtikaria akut dan kronis • Gigitan dan sengatan serangga • Anafilaksis (klorfenamin intravena) • Infeksi URT (tidak ada bukti) • Insomnia • Premedikasi obat penenang (prometazin) • Vertigo dan mabuk perjalanan (sinarizin) Pengobatan/pencegahan PONV (siklizin)	• Urtikaria akut dan kronis • Gigitan dan sengatan serangga • Asma musiman dengan rinitis alergi • Infeksi URT (tidak ada bukti)
Efek samping	• Depresi SSP (mengantuk, gangguan kinerja kognitif dan psikomotorik); efek SSP lainnya (kejang, tardive, distonia, halusinasi) • Efek antikolinergik (mulut kering, penglihatan kabur, retensi urin) • Penyalahgunaan obat-obatan	• Minimal atau tidak ada depresi SSP Minimal • Minimal atau tidak ada efek antikolinergik • Takikardia ventrikel polimorfik dengan torsade de pointes

GENERASI PERTAMA		GENERASI KEDUA
	- Obat untuk bunuh diri dan pembunuhan bayi - Penambahan berat badan (cypheptadine)	dan fibrilasi ventrikel (astemizol dan terfenadin; keduanya tidak digunakan secara klinis)

* SSP (Sistem Saraf Pusat); URT (saluran pernapasan bagian atas); PONV (mual dan muntah pasca operasi)

Reseptor H₂ juga diekspresikan secara luas dan dapat ditemukan pada sel mukosa lambung, jantung, sistem saraf pusat, sel imun, dan sel otot polos saluran udara, pembuluh darah, dan rahim. Aktivasi reseptor H₂ merangsang sekresi asam klorida dari sel parietal yang mensekresi asam di mukosa lambung, menyebabkan relaksasi otot polos di pembuluh darah dan saluran udara, meningkatkan denyut jantung dan kontraktilitas, dan memediasi beberapa efek imunomodulator histamin (Sánchez-Borges and Ansotegui, 2019; Stephen and Wu, 2019).

Reseptor histamin H₃ sebagian besar ditemukan di tengah terpusat (ganglia basal, hippocampus, dan area kortikal), tetapi juga dapat ditemukan di sistem saraf tepi, saluran pernapasan, sistem kardiovaskular, dan saluran pencernaan. Bertindak melalui reseptor H₃ presinaptik, histamin mengatur pelepasannya sendiri, serta pelepasan neurotransmiter lain seperti norepinefrin, dopamin, serotonin, asetilkolin, dan asam aminobutirat. Pada saluran napas bagian bawah, reseptor H₃ ditemukan pada saraf kolinergik postganglionik dan bertahan melawan bronkokonstriksi yang berlebihan, dan pada saluran napas bagian atas, histamin dapat berperan dalam kongesti hidung melalui aktivitasnya pada

reseptor H3 (Small, 2005; Motala, 2009; Mahdy and Webster, 2011).

Reseptor H4 telah terdeteksi di sumsum tulang, darah tepi, limpa, timus, paru-paru, saluran pencernaan, hati, saraf tepi, dan neuron pusat. Namun, sel-sel yang dengan jelas mengekspresikan reseptor H4 fungsional terutama bersifat hematopoietik dan meliputi: sel mast, eosinofil, basofil, sel dendritik, dan sel T. Aktivasi reseptor H4 menginduksi mobilisasi kalsium dalam sel mast dan memediasi migrasi sel mast menuju histamin. Selanjutnya, reseptor memainkan peran penting dalam mengatur fungsi sel T dan sel dendritik (Mahdy and Webster, 2011; Stojković *et al.*, 2015; Monczor and Fernandez, 2016)

5.2.1 Antagonis kompetitif pada reseptor histamin H1

Antagonis kompetitif dalam reseptor H1 adalah amina yang stabil dan larut dalam lipid yang memiliki rantai histilaminasi lateral. Obat ini menghambat efek reversibel dari istamin, seperti kontraksi otot polos gastrointestinal dan saluran pernapasan, stimulasi terminal neuron sensorik dan edema karena permeabilitas yang lebih besar dari *post-capillary venules*. Mereka juga secara reversibel menghambat respon yang lebih cepat dari kedua vasodilator terhadap histamin. Antagonis reseptor H1 kompetitif selanjutnya diklasifikasikan menjadi obat penenang (generasi pertama) dan non-penenang (generasi kedua). Antihistamin generasi pertama memiliki efek (misalnya sedatif, antiemetik, antikolinergik) yang tidak berhubungan dengan blokade reseptor H1 (Small, 2005; Stephen and Wu, 2019).

Sebagian besar obat dalam subkelompok sedatif dan non-sedatif diserap dengan cepat setelah pemberian oral. Efek sedatif antihistamin generasi pertama bergantung pada kemampuannya untuk melewati sawar darah-otak. Antihistamin generasi kedua tidak melewati penghalang darah-otak sampai batas tertentu. Kebanyakan antihistamin penenang dan non-penenang

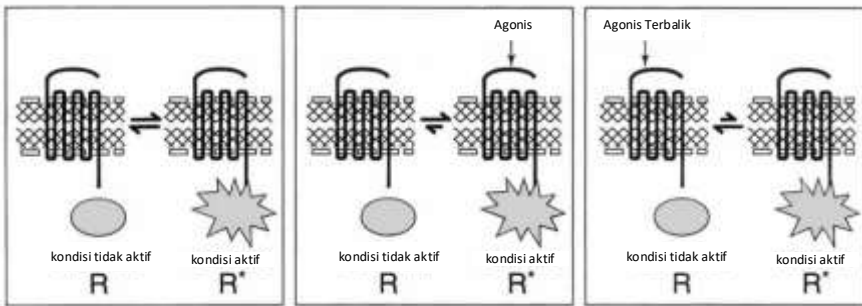
dimetabolisme oleh oksidase fungsi campuran enzim hati (Small, 2005; Motala, 2009).

5.2.2 Antagonis penenang (sedatif) pada reseptor H1

Antagonis reseptor H1 yang menenangkan (sedatif) berguna dalam pengobatan reaksi alergi, seperti rinitis alergi musiman dan konjungtivitis. Perlindungan terhadap efek paparan alergen seringkali tidak lengkap. Misalnya, dengan demam, pilek dan bersin dapat dikurangi, tetapi antihistamin kurang efektif untuk hidung tersumbat. Kemanjuran antihistamin yang terbatas dalam mengendalikan reaksi alergi dapat mencerminkan fakta bahwa paparan alergen tidak hanya memicu pelepasan histamin tetapi juga banyak mediator kuat lainnya. Beberapa formulasi chlorphenamine yang dipatenkan dapat dijual ke publik untuk meredakan demam. Antihistamin yang menenangkan juga membantu dalam mengelola reaksi alergi terhadap obat, gatal yang berhubungan dengan gatal-gatal, dan gigitan serangga. Chlorphenamine atau promethazine dapat diberikan dengan injeksi intravena lambat sebagai tambahan epinefrin dalam pengobatan darurat anafilaksis (Small, 2005; Mahdy and Webster, 2011).

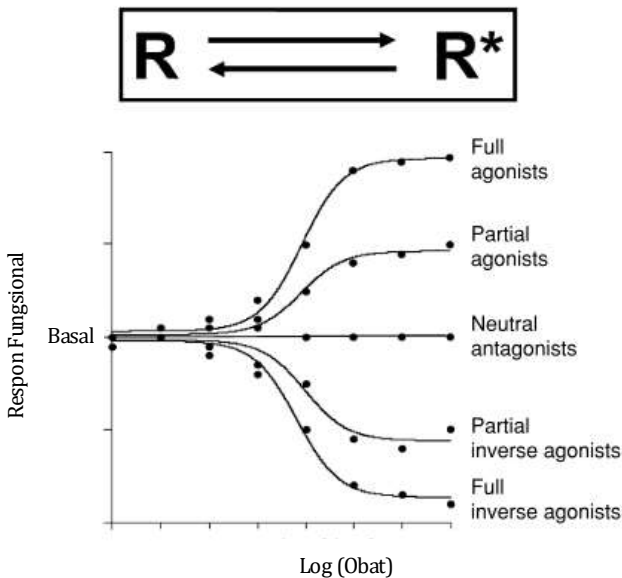
5.3 Mekanisme Kerja Obat

Karakterisasi molekuler lengkap dari reseptor histamin telah membawa pemahaman baru tentang aksi antihistamin H1 dan H2. Secara tradisional dianggap sebagai antagonis kompetitif histamin, antihistamin H1 dan H2 sekarang dikenal sebagai agonis terbalik di situs reseptor masing-masing dan bekerja dengan menurunkan regulasi keadaan teraktivasi konstitutif reseptor histamin (Simons, 2004; Stephen and Wu, 2019).



Gambar 5.2. Model kompartemen dua keadaan yang disederhanakan dari reseptor H1 histamin (Sumber : Leurs, Church and Taglialatela, 2002)

Antihistamin H1 bukanlah antagonis reseptor H1 seperti yang diperkirakan sebelumnya, tetapi agonis terbalik (Bakker *et al.*, 2000). Dengan tidak adanya histamin atau antihistamin, keadaan aktif dan tidak aktif reseptor H1 berada dalam kesetimbangan atau dalam keadaan seimbang. Histamin secara istimewa bergabung dengan bentuk aktif reseptor untuk menstabilkannya dan menggeser keseimbangan menuju keadaan aktif stimulasi seluler (Gambar 5.2) (Leurs, Church and Taglialatela, 2002). Anistamin menstabilkan bentuk tidak aktif dan mengubah keseimbangan dalam arah yang berlawanan. Oleh karena itu, jumlah stimulasi yang disebabkan oleh histamin dalam sel atau jaringan tergantung pada keseimbangan antara histamin dan antihistamin H1 (Motala, 2009).



Gambar 5.3. antagonis netral akan mengurangi kemampuan agonis dan agonis invers untuk berikatan dengan reseptor
(Sumber: Leurs, Church and Tagliatela, 2002)

Agonis akan secara istimewa mengikat keadaan aktif reseptor untuk meningkatkan stabilitasnya dan dengan demikian menggeser kesetimbangan menuju keadaan aktif, tingkat perubahan tergantung pada apakah agen tersebut adalah agonis penuh atau parsial. Sebaliknya, agonis terbalik secara istimewa berikatan dengan keadaan tidak aktif reseptor dan menggeser kesetimbangan ke arah yang berlawanan, menuju keadaan tidak aktif, dengan tingkat perubahan lagi tergantung pada sifat agonis terbalik. Antagonis netral, seperti disebutkan di atas, tidak membedakan antara keadaan reseptor aktif dan tidak aktif dan akibatnya, dengan mengikat keduanya, mereka tidak mengubah keseimbangan antara kedua keadaan tersebut, tetapi mengganggu

pengikatan selanjutnya dari agonis dan agonis terbalik (Gambar 5.3) (Leurs, Church and Taglialatela, 2002; Motala, 2009).

DAFTAR PUSTAKA

- Bakker, R. A. *et al.* 2000. 'Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists', *European Journal of Pharmacology*, 387(1), pp. R5–R7. doi: 10.1016/S0014-2999(99)00803-1.
- Church, M. K. 2016. 'Allergy, Histamine and Antihistamines', in *Handbook of Experimental Pharmacology*, pp. 321–331. doi: 10.1007/164_2016_85.
- Leurs, R., Church, M. K. and Taglialatela, M. 2002. 'H1-antihistamines: Inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects', *Clinical and Experimental Allergy*, 32(4), pp. 489–498. doi: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x.
- Mahdy, A. M. and Webster, N. R. 2011. 'Histamine and antihistamines', *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 12(7), pp. 324–329. doi: 10.1016/j.mpaic.2011.04.012.
- Monczor, F. and Fernandez, N. 2016. 'Current knowledge and perspectives on histamine H1 and H2 receptor pharmacology: Functional selectivity, receptor crosstalk, and repositioning of classic histaminergic ligands', *Molecular Pharmacology*, 90(5), pp. 640–648. doi: 10.1124/mol.116.105981.
- Motala, C. 2009. 'H1 antihistamines in allergic disease', *Current Allergy and Clinical Immunology*, 22(2), pp. 71–74.
- Murphy K, Travers P, Walport M. 2008. Janeway's immunobiology, 7th edn. Garland Science, Abingdon
- Parisi, G. F. *et al.* 2020. 'Antihistamines: ABC for the pediatricians', *Pediatric Allergy and Immunology*, 31(S24), pp. 34–36. doi: 10.1111/pai.13152.
- Pfaller, B. *et al.* 2022. 'Management of allergic diseases in pregnancy', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77(3), pp. 798–811. doi: 10.1111/all.15063.

- Randall, K. L. and Hawkins, C. A. 2018. 'Antihistamines and allergy', *Australian Prescriber*, 41(2), pp. 42–45. doi: 10.18773/austprescr.2018.01.
- Sánchez-Borges, M. and Ansotegui, I. J. 2019. 'Second generation antihistamines: An update', *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 19(4), pp. 358–364. doi: 10.1097/ACI.0000000000000556.
- Simons, F. E. R. 2004. 'Advances in H₁ -Antihistamines', *New England Journal of Medicine*, 351(21), pp. 2203–2217. doi: 10.1056/NEJMr033121.
- Small, R. C. 2005. 'Histamine and antihistamines', *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 6(7), pp. 250–252. doi: 10.1383/anes.2005.6.7.250.
- Stephen, W. and Wu, J. 2019. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 4th editio. Edited by W. Stephen and J. Wu. Philadelphia: Elsevier.
- Stojković, N. et al. 2015. 'Histamine and Antihistamines / Histamin i antihistamini', *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 32(1), pp. 7–22. doi: 10.1515/afmnai-2015-0001.

BAB 6

OBAT INFEKSI SALURAN NAFAS

Oleh Ika Kurnia Sukmawati

6.1 Pendahuluan

Penyakit yang sering terjadi di masyarakat salah satunya adalah penyakit Infeksi pada saluran napas yang terdiri dari Infeksi Saluran Pernapasan Atas (ISPA) dan Infeksi Saluran Pernapasan Bawah. Berikut adalah contoh dari ISPA yaitu epiglottitis, tonsilitis, otitis media, rhinitis, sinusitis, faringitis dan laryngitis, untuk infeksi saluran napas bawah yaitu bronkhitis, bronchiolitis dan pneumonia. ISPA harus segera ditangani agar tidak berkembang menginfeksi saluran nafas bawah (Bina *et al.*, 2005).

Data dari laporan Riskesdas 2018 menyatakan bahwa ISPA merupakan penyakit menular yang prevalensinya terdata menurun menjadi 4,4% dari 13,8%. Prevalensi dari penyakit TB paru masih sama sebesar 0,4% dan prevalensi pneumonia berdasarkan diagnosis tenaga Kesehatan dan gejalanya naik dari 1,6% menjadi 2%. (Kementrian kesehatan RI, 2019). Penyakit infeksi yang prevalensinya meningkat adalah Pneumonia, dimana penyakit infeksi tersebut saat ini merupakan penyebab angka kematian dan kesakitan pada balita tertinggi baik di dunia ataupun di Indonesia. Menurut WHO, pneumonia menyebabkan 14% kematian pada balita di dunia. Hasil dari data Survei Sample Registration System Balitbangkes tahun 2016 yang menempati urutan ke- 3 sebagai penyebab kematian pada balita sebesar 9.4% adalah pneumonia. Oleh karena itu Program Pencegahan dan Pengendalian penyakit menular yang salahsatunya adalah ISPA difokuskan pada

pengendalian penyakit pneumonia(Pencegahan *et al.*, no date; Kemenkes, 2018)

Dari tingkat kejadian penyakit, infeksi saluran nafas atas paling sering menyebabkan angka kesakitan oleh karenaitu perlu penanganan yang baik karena jika tidak ditangani akan menyebar sehingga menjadi infeksi disaluran pernapasan bawah dan menimbulkan komplikasi yang membahayakan adalah otitis, sinusitis, dan faringitis.

Infeksi saluran nafas kerap terjadi dimusim hujan tetapi tetap bisa terjadi sepanjang tahun. Mikroorganisme yang paling sering menyebabkan infeksi ini adalah virus dan bakteri. Penyebaran infeksi saluran napas dipengaruhi oleh beberapa factor yaitu: faktor lingkungan, tingkat pengetahuan masyarakat terhadap kesehatan diri maupun lingkungan dan gizi yang rendah. Faktor lingkungan yang baik dapat mencegah terjangkitnya infeksi saluran napas antara lain terpenuhinya sanitasi air bersih sehingga tidak terjadi pencemaran air, kamar mandi yang bersih, sampah dan limbah yang dikelola dengan baik serta terciptanya pemukiman yang sehat.

Pengetahuan masyarakat tentang infeksi harus ditingkatkan. Sehingga terbentuk perilaku masyarakat yang baik dalam menjaga kebersihan dan sanitasi seperti: mengetahui cara mencuci tangan yang benar, membuang sampah ke tempatnya, menggunakan masker pada saat batuk dan flu dan tidak meludah disembarang tempat, sehingga bisa mencegah penularan penyakit infeksi.

Tingginya prevalensi penyakit infeksi meningkatkan pola konsumsi obat bebas untuk menangani gejala penyakit yang muncul seperti analgesic antipiretik, obat batuk, dan juga meningkatkan penggunaan antibiotic. Peresepan antibiotik pada pasien dengan penyebab virus merupakan hal yang tidak benar walaupun dengan alasan untuk mencegah infeksi sekunder. Akibat penggunaan antibiotic yang tidak tepat inilah yang menyebabkan

resistensi bakteri serta efek samping yang tidak diinginkan meningkat.

6.2 Farmakologi Obat Infeksi Saluran Napas

Pemberian terafi infeksi saluran napas tergantung dari mikroorganisme penyebabnya. Kasus akut yang disebabkan virus hanya diberikan pengobatan yang sifatnya suportif menggunakan obat bebas tetapi jika penyebabnya adalah bakteri selain terafi suportif juga diberikan antibiotik.

6.2.1 Antibiotika

Antibiotika merupakan obat yang digunakan untuk membunuh dan menghambat pertumbuhan bakteri. Antibiotik digunakan sebagai terafi utama penyakit infeksi yang sudah terbukti dari pemeriksaan laboratorium disebabkan oleh bakteri. Selain itu gejala infeksi bisa dilihat dari parameter adanya peningkatan suhu tubuh, meningkatnya leukosit dan munculnya inflamasi di area infeksi (Bina *et al.*, 2005) (Reese Richard E, 2000). Terdapat beberapa hal yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan antibiotic yang sekarang sudah banyak beredar di pasaran, yaitu:

- a. Pertimbangan spektrum antibakteri
- b. Kemampuan penetrasi ke area infeksi
- c. Kadar antibiotic didalam plasma darah harus menghambat dan membunuh bakteri, dimana kadar nya diatas MIC (Minimum Inhibitory Concentration) yaitu 25-50% nya dari interval dosis. Interval dosis ini tergantung dari jenis bakteri penyebabnya contohnya waktu untuk menghambat streptococcus dan bakteri gram negative lebih panjang dibandingkan dengan staphylococcus dan gram positif.

Dibawah ini merupakan antibiotic yang seringkali diresepkan pada pengobatan infeksi saluran napas yaitu:

A. Penicilin v

Penicilin adalah golongan β -laktam pertama yang bekerja pada dinding sel dengan cara melakukan penghambatan terhadap proses sintesis dinding sel bakteri, dimana mekanisme tersebut memberikan efek bakterisid. Turunan dari penicillin adalah methicilin, penicillin V (oral)/ karboksipenicilin dan aminopenicilin (amoksisilin). Berikut antibiotic golongan penicillin yang sering digunakan untuk pengobatan infeksi saluran pernapasan:

1. Nama Antibiotik : Penicilin V

Indikasi	:Efektiv pada <i>S. pyogenes</i> , dan <i>S. pneumoniae</i> tetapi sedikit memberikan efek terhadap <i>E. faecalis</i> , dan tidak berpengaruh pada bakteri Gram negative.
Efek Samping	: diare, kandidiasis pada mulut, mual dan muntah.
Dosis	: pada Dewasa 125-500mg (3-4 kali) anak: 125mg (<5 tahun) 2 kali
Kontraindikasi	5-12th: 25-50mg/kgBB/hari : Hipersensitivitas penicillin
Interaksi	: Tetrasiklin antagonis dengan penisilin.
Perhatian	:Perubahan dosis pada pasien gagal ginjal. Hati hati digunakan pasien dengan riwayat alergi cefalosporin dan riwayat kejang.
Informasi	: Diminum 1 jam atau 2 jam sesudah makan (Pada saat lambung kosong)

Farmakokinetik : Obat diabsorpsi sebesar 60-73%,
kemudian didistribusikan. Sebagian masuk
ke cairan ASI. waktu paruh 30 menit.

2. Nama Antibiotik: Amoksisilin/Koamoksisilav

Indikasi : Spektrum luas terhadap *E. Coli*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*.

Efek Samping : Rash, mual, muntah, diare, anemia hemolitik, trombositopenia

Dosis : Dewasa 3x250-500mg atau 2x1000mg

anak 25-50mg/kgBB/hari dalam 3 dosis terbagi.

Kontraindikasi : Hipersensitivitas terhadap amoksisilin dan penisilin.

Interaksi : Tetrasiklin dan kloramfenikol bersifat antagonis.

Perhatian : Penyebab superinfeksi bila digunakan jangka Panjang.

Informasi : Obat dihabiskan walaupun sudah merasa sembuh

Keterangan : Kombinasi dengan klavulanat meningkatkan spektrum sehingga bisa menghambat *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides catarrhalis*, digunakan untuk kondisi dimana sudah resisten dengan amoksisilin.

B. Cefalosporin

Cefalosporin merupakan golongan β -laktam. Setiap generasi memiliki yang memiliki spektrum yang berbeda. Mekanisme kerja golongan ini adalah menyebabkan kematian bakteri dengan menghalangi pembentukan dinding sel dengan cara berikatan dengan penisilin protein binding (PBP) yang terletak di dalam maupun permukaan membran sel.

Saat ini ada empat generasi cefalosporin yaitu:

1. Generasi pertama

Sediaan dengan rute peroral adalah: Cefaleksin, Cefradin, Cefadroksil. Sediaan parenteral adalah: Cefaleksin, Cefazolin. Generasi pertama efektif untuk bakteri *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. Coli* dan *Klebsiella spp.*

2. Generasi kedua

Sediaan dengan rute peroral adalah: Cefaklor, Cefprozil, Cefuroksim sedangkan sediaan parenteral adalah: Cefamandole, Cefmetazole, Cefuroksim. Bakteri yang bisa dihambat/dibunuh oleh generasi kedua sama dengan bakteri yang di hambat/dibunuh oleh generasi kecuali Cefuroksim memiliki aktivitas tambahan terhadap *Neisseria gonorrhoeae*.

3. Generasi ketiga

Sediaan dengan rute peroral adalah: Cefiksim, Cefpodoksim, Cefditoren, sedangkan sediaan parenteral adalah: Cefiksim, Cefotaksim, Ceftriakson, Ceftazidime, Cefoperazone, Ceftizoxime. Generasi ketiga memiliki kemampuan menghambat atau membunuh *Staphylococcus aureus* (cefotaksim paling kuat) *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E. Coli*, *Klebsiella spp.* *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens*. Cefotaksim pada generasi tiga memiliki aktivitas yang paling baik dibandingkan antibiotic lain yang sama generasinya efektif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, *B. Fragilis* meskipun lemah. Ceftazidime memiliki aktivitas yang kuat terhadap *Pseudomonas aeruginosa* setara dengan generasi keempat tetapi terhadap gram positif lemah.

4. Generasi keempat

Cefepime, Cefpirome, Cefclidin memiliki spektrum luas efektif terhadap *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *S. pneumoniae*, *H influenza* dan *E. Col.*

Berikut antibiotic golongan Cefalosporin yang sering digunakan untuk pengobatan infeksi saluran pernapasan:

1. Nama Antibiotik : Cefadroksil

Efek Samping : Diare

Dosis : Dewasa 500-1000mg sebanyak 2x

anak 30mg/kgbb/hari terbagi dlm 2 dosis.

Kontraindikasi : Alergi sefalosporin

Perhatian : Pada pasien gagal ginjal berat dilakukan perubahan dosis, superinfeksi terjadi jika lama digunakan, *C. difficile* menyebabkan colitis, hati-hati penggunaan pada pasien yang hipersensitivitas terhadap penicillin.

Informasi : Perlu diagnosa lanjutan bila diare tidak kunjung sembuh, obat diminum selama 10- 14 hari untuk memastikan bakteri sudah terbunuh.

2. Nama Antibiotik : Cefuroksim

Efek Samping : Eosinofilia, anemia, peningkatan SGOT/SGPT/ALP, anafilaksis, angiooedema, cholestasis dan diare.

Dosis : Dewasa 250-500 mg sebanyak 2 kali

	selama 10 hari. Dosis anak 3bln-12 th , Faringitis, tonsillitis:20mg/kg/hari terbagi dlm 2 dosis selama 10 hari. Otitis media akut, sinusitis: 30mg/kg/hari dlm 2 dosis
Kontraindikas	i : Alergi sefalosporin
Interaksi	: Kombinasi dg aminoglikosida meningkatkan nefrotoksisitas.
Perhatian	: Pada pasien gagal ginjal berat dilakukan perubahan dosis, superinfeksi terjadi jika lama digunakan, <i>C. difficile</i> menyebabkan colitis, hati-hati penggunaan pada pasien yang hipersensitivitas terhadap penicillin.
Informasi	: Perlu diagnose lanjutan bila diare tidak kunjung sembuh, obat diminum selama 10- 14 hari untuk memastikan bakteri sudah terbunuh.

3. Nama Antibiotik : Cefiksime

Efek Samping	: Diare, Nyeri perut, mual, dispepsia
Dosis	: Dewasa 2x100-200mg anak 8mg/kg/hari terbagi dlm 1-2 dosis
Kontraindikasi	: Alergi sefalosporin
Perhatian	: Pada pasien gagal ginjal berat dilakukan perubahan dosis, superinfeksi terjadi jika lama

digunakan, *C. difficile* menyebabkan colitis, hati-hati penggunaan pada pasien yang hipersensitivitas terhadap penicillin.

Informasi : Boleh diminum tanpa atau tidak dalam kondisi perut kosong.

C. Makrolida

Antibiotik gol makrolida yang pertamakali ditemukan tahun 1952 adalah Eritromisin. Turunan gol makrolida merupakan eritromisin sintetik yang memiliki struktur tambahan 14-16 cincin lakton. Derivatnya adalah, roksitromisin, azitromisin spiramysin, midekamisin dan klaritrmisin. Golongan ini mempunyai aktivitas terhadap Gram positif sedangkan golongan makrolida yang efektif terhadap gram negative adalah Azitromisin. Volume distribusi serta waktu paruh Azitromisin lebih lama. Profil keamanan golongan makrolida lebih baik sehingga regimennya bisa diberikan 2x1 hari dan kepatuhan pasien diharapkan bisa lebih meningkat.

D. Tetrasiklin

Tetrasiklin spektrum luas dengan mekanisme aksi mencegah pengikatan asam amino pada ribosom bakteri (subunit 30S), yang memiliki efek bakteriostatik luas pada organisme gram positif dan gram negatif seperti klamidia, mikoplasma, dan bahkan rickettsia. Generasi pertama termasuk tetrasiklin, oksitetrasiklin, dan klorotetrasiklin. Generasi kedua merupakan penyempurnaan dari generasi sebelumnya, terdiri dari doksisisiklin, minosiklin. Generasi kedua memiliki sifat farmakokinetik yang lebih baik yaitu volume distribusi yang lebih besar karena profil lipofiliknya. Selain itu, bioavailabilitas lebih tinggi dan waktu paruh eliminasi lebih lama (>15 jam). Doksisisiklin dan minosiklin, meskipun efektif, tetap aktif

melawan stafilokokus yang resisten terhadap tetrasiklin, bahkan terhadap bakteri anaerob seperti *Acinetobacter* spp, *Enterococcus* yang resisten terhadap vankomisin.

E. Quinolon

Golongan quinolon terbagi menjadi generasi awal dan generasi kedua yang efektif terhadap bakteri enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, srtaphylococci, enterococci dan streptococci. Asam nalidiksat merupakan generasi awal yang selanjutnya ditemukan beberapa antibiotic baru seperti cinoksacin, norfloksacin asam pipemidat dan asam oksolinat yang efektif pada bakteri gram negative infeksi saluran kencing. Ciprofloksasin, sparfloksasin, lomefloksasin dan Fleroksasin merupakan generasi kedua dengan spektrum yang lebih luas. Penghambatan terhadap DNA-gyrase merupakan mekanisme kerja dari golongan ini. Golongan quinolone generasi kedua dan ketiga tidak efektif terhadap bakteri anaerob. Generasi ketiga quinolone adalah gatifloksasin, moksifloksasin dan levofloksasin. Generasi ke-4 lah yang aktif terhadap bakteri gram positif dan anaerob yaitu trovafloksacin. TB resisten. lepra, prostatitis kronik, infeksi kutaneus kronik pada pasien diabetes dapat diobati oleh quinolone yang sudah dimodifikasi struktur. Profil farmakokinetik dari golongan ini sangat baik terutama bioavailabilitas tinggi dan waktu paruh yang panjang. Bisa dilihat setelah pemberian Cifrofloksasin dosis 500 mg maka bioavailabilitas ciprofloksasin antara 50-70%, waktu paruh 3-4 jam, serta konsentrasi puncak sebesar 1,51-2,91 mg/L. Sedangkan bioavailabilitas Ofloksasin adalah 95-100%, dengan waktu paruh 5-8 jam, serta konsentrasi puncak 2-3mg/L setelah diberikan dosis 400 mg. Masalah quinolone adalah resistensi, dimana bakteri yang sudah resisten terhadap golongan ini adalah *Acinetobacter* spp, *Proteus vulgaris*, *Serratia* spp, *P. aeruginosa* dan jenis streptococcus.

F. Sulfonamida

Kotrimoksazol merupakan kombinasi antara Sulfametoksazol dengan trimethoprim dan paling sering digunakan dari golongan Sulfonamida. Penghambatan asam folat merupakan mekanisme kerja dari sulfonamida, sedangkan Penghambatan enzim pada alur sintesis asam folat sehingga dapat menghambat reduksi asam dihydrofolat menjadi tetrahydrofolat adalah mekanisme kerja trimethoprim. Indikasinya untuk terapi ISK (Infeksi Saluran Kencing) sinusitis dan otitis media akut. Berikut adalah mikroorganisme yang peka terhadap sulfonamida: gram positif (*S. Pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*., serta parasit seperti *Nocardia* sp.) dan gram negative (*P. vulgaris*, *H. Influenza*, *salmonella* *E. coli*, *klebsiella*, *enterobacter* sp, *M morganii* dan *P. mirabilis*).

6.2.2 Terapi Pendukung

A. Obat Analgesik Antipiretik

Analgesik antipiretik digunakan untuk menghilangkan gejala nyeri, demam, malaise dan latergi yang muncul karena adanya infeksi pernapasan.

B. Antihistamin

Antihistamin terdiri dari generasi pertama yaitu: diphenhydramine, hydroxyzine dan chlorpheniramine serta generasi kedua terdiri dari loratadine, terfenadine, acrivastine. astemizole dan cetirizine. Penghambatan terhadap mediator inflamasi dan memblok migrasi sel merupakan mekanisme kerja dari antihistamin. Efek samping dari antihistamin untuk generasi pertama yaitu menstimulasi SSP, mulut kering juga sedasi. Blokade neuron histaminergik sentral sebagai pengontrol kantuk menjadikan obat ini tidak boleh digunakan ketikaakan mengoperasikan kendaraan bermotor. Efek samping generasi kedua tidak sama dengan generasi pertama karena tidak dapat menembus blood-brain barrier. Indikasi

Antihistamin selain untuk antiinflamasi juga bisa digunakan untuk pasien rhinitis alergi.

A. Kortikosteroid

Kortikosteroid mempunyai mekanisme kerja vasokonstriksi pembuluh darah dan berpengaruh dalam pengelolaan sistim imun dari respon inflamasi dengan cara menghinibisi aktivasi dan infiltrasi dari eosinofil, basofil dan mast cell ke lokasi inflamasi sehingga terjadi penurunan produksi dan proses lefasnya pelepasan factor penyebab inflamasi yaitu prostaglandin dan leukotriene.

B. Dekongestan

Terafi yang digunakan untuk peradangan nasal, sinus serta mukosa tuba eustachius yaitu Dekongestan nasal. Obat tersebut adalah oxymetazolin, fenilefrin, xylometazoline yang diberikan secara topical serta fenilpropanolamin dan pseudoefedrin, yang digunakan secara oral.

Dekongestan oral bekerja dengan cara menaikkan produksi noradrenalin dari ujung neuron. Efek sampingnya palpitasi, gelisah, tremor, insomnia takikardia, serta hipertensi yang sifatnya sistemik. Obat topikal bekerja memvasokonstriksi pembuluh darah, dipermukaan otot polos pada reseptor α sehingga dapat menurunkan oedema mukosa hidung. Terdapat batas waktu penggunaan kortikosteroid topical yaitu paling lama 7 hari karena dapat membuat vasodilatasi pembuluh darah dihidung dan kongesti. maka semakin kuat efek kongesti berulang. Semakin kuat efek kongesti berulang dikarenakan semakin kuat efek simpatomimetiknya. Sediaan paling aman adalah tetes hidung efedrin yang selama beberapa jam dapat memberikan efek dekonjesti. Hal lain yang bisa dilakukan untuk mengatasi kongesti adalah dengan uap air hangat tanpa ataupun dengan zat aromatic seperti eukaliptus.

C. Bronkhodilator

Bronkhodilator digunakan pada Penyakit bronkhitis kronik dengan obstruksi pernapasan dapat ditangani oleh bronkhodilator. Dibawah ini merupakan bronchodilator yang dapat dipilih untuk pengobatan yaitu:

1. Agonist β -Adrenoceptor.

Obat ini memiliki durasi kerja yang berbeda tetapi rata rata onset kerjanya 10 menit. Obat long acting memiliki durasi >12 jam seperti salmeterol, formoterol dan bambuterol. Obat dengan aksi intermediate yaitu Salbutamol, Terbutaline dan Fenoterol memiliki durasi 3-6 jam, dengan inhalasi baik dalam bentuk uap ataupun serbuk kering bisa dengan bantuan nebuliser.

2. Metilxantine

Teofilin dan aminofilin yang merupakan derivat metilxantine adalah bronchodilator yang memiliki efektivitas baik, tetapi kekurangannya yaitu tidak dapat diberikan secara inhalasi dan indeks keamanannya sempit (teofilin).

D. Mukolitik.

Mukolitik digunakan sebagai pengencer dahak. Obat tersebut diberikan untuk terapi tambahan pada bronchitis dan pneumonia. Acetylcystein dapat diminum atau melalui nebulisasi. Mekanisme kerja acetylcysteine adalah melepaskan ikatan gugus sulfidril dari mucoprotein yang menyebabkan viskositas dahak menurun.

6.3 Terafi Antibiotik Infeksi Saluran Napas Bawah

Berikut adalah terafi antibiotik Infeksi saluran pernapasan bagian bawah meliputi bronkitis, bronkiolitis, dan pneumonia.

6.3.1 Bronkhitis

A. Bronkhitis Akut

Bronkhitis merupakan kondisi inflamasi didaerah trachea dan bronchi pada saluran pernapasan bawah. Terdapat dua klasifikasi yaitu bronchitis akut yang sering menyerang semua usia dan bronchitis kronik yang umumnya terdapat pada dewasa.

Penyebab bronchitis akut biasanya disebabkan oleh polusi udara, rokok, suhu dingin pada musim dingin atau hujan dan iklim yang lembab. Penyebab bronchitis akut adalah Virus pernapasan seperti: virus flu biasa, rhinovirus dan coronavirus, juga adenovirus, virus influenza, dan virus syncytial pernapasan. Selain itu juga bisa disebabkan oleh bakteri penyebab bronchitis akut yaitu: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* dan *Bordetella pertusis*.

Infeksi saluran nafas pada trakea dan bronkus dapat mengakibatkan tingginya sekresi bronkial, hiperemia dan edema selaput lendir. Infeksi ini menyebabkan epitel pernapasan mengalami kerusakan baik ringan sampai berat sehingga mempengaruhi fungsi pembersihan bronkus. Peningkatan sekresi mucus bronkial yang kental dapat merusak mukosa serta menghambat aktivitas silia.

Bronkitis jarang menyebabkan kematian dan akan sembuh dengan sendirinya. Bronkitis akut biasanya berawal dari infeksi saluran pernapasan atas dimana pasien mengeluhkan malaise, sakit kepala, coryza, dan sakit tenggorokan. Ciri utamanya adalah batuk yang awalnya nonproduktif dan berkembang menjadi batuk produktif. Pemeriksaan dada dapat menunjukkan ronchi

kasar dan lembab bilateral. Radiografi dada, ketika dilakukan, biasanya normal.

Pengobatan bronkitis akut bersifat simptomatik dan suportif menggunakan analgesic-antipiretik. Untuk mengurangi lesu, malaise, dan demam pasien disarankan tidur yang cukup, banyak minum untuk mencegah dehidrasi serta mengencerkan dahak.

Obat pendukung bisa menggunakan aspirin atau bisa juga asetaminofen (dosis dewasa: 650 mg atau 10 - 15 mg/kgBB dan dosis anak-anak maksimum 4 g atau 60 mg/kg BB) atau ibuprofen (Dosis dewasa: 200 sampai 800 mg atau 10 mg/kg BB per dosis sedangkan dosis anak-anak: maksimum 3,2 g/hari atau 40 mg/kgBB setiap 4 - 6 jam. virus influenza, adenovirus dan virus syncytial pernapasan. Aspirin baiknya dihindari pada anak karena menyebabkan perkembangan sindrom Reye. Penggunaan uap dapat membantu pernapasan. Batuk ringan diobati dengan dekstrometorfan; batuk yang lebih parah diberikan kodein.

Penggunaan antibiotik secara rutin dalam pengobatan bronkitis akut tidak dianjurkan kecuali pasien yang menunjukkan demam atau gangguan pernapasan selama lebih dari 4 sampai 6 hari diduga terinfeksi bakteri sehingga memerlukan antibiotik. Jika penyebabnya *M. pneumoniae* dapat diobati dengan azitromisin, fluoroquinolone (levofloxacin) dapat digunakan pada orang dewasa. Jika terdapat virus influenza A, diberikan amantadine atau rimantadine.

B. Bronkhitis kronik

Bronkitis kronis disebabkan oleh merokok; paparan debu, asap, dan bakteri dan mungkin virus. Bronkitis kronis terjadi karena dinding bronkus menjadi tebal dan bertambahnya sel goblet yang berperan dalam

pengeluaran mukus. Dampaknya dapat mengakibatkan sisa jaringan parut pada bronkus kecil, menambah obstruksi jalan napas dan melemahnya dinding bronkial.

Gejala bronkhitis kronis diperlihatkan dengan batuk ringan sampai parah selama minimal 3 bulan setiap tahun selama 2 tahun, sputum kental dengan warna dari putih ke kuning-hijau. Tujuan terapi bronkhitis kronis adalah untuk mengurangi keparahan gejala, memperbaiki eksaserbasi akut, dan mencegah infeksi berkepanjangan.

Upaya harus dilakukan dengan pasien mengurangi polusi, menghentikan merokok, menggunakan humidifikasi udara, penggunaan aerosol mukolitik (misalnya, *N-acetylcysteine*; *deoxyribonuclease*). Bronkodilator oral atau aerosol (misalnya albuterol aerosol), inhalasi ipratropium jangka panjang menurunkan frekuensi batuk. Antibiotik yang biasanya diberikan adalah: Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin-clavulanate, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Doxycycline, Minocycline, Tetracycline HCl, Trimethoprim-sulfamethoxazole. Sedangkan antibiotic tambahan bisa menggunakan Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin dan Cephalexin.

6.3.2 Bronkiolitis

Bronkiolitis adalah bronkhitis pada bayi yang disebabkan virus juga bisa disebabkan oleh Bakteri. Gejalanya berupa batuk disertai demam, muntah, dan diare, serta dehidrasi. Bronkiolitis akan sembuh sendiri adalah penyakit yang sembuh sendiri dan biasanya tidak memerlukan terapidan tidak diobati kecuali penenang dan antipiretik. Untuk gejala berat diberikan terapi oksigen dan cairan IV. Contoh obat yang bisa diberikan yaitu: β -adrenergik aerosol, ribavirin dan antibiotic (tidak rutin) (Intracorp., 2005)

6.3.3 Pneumonia

Pneumonia menyerang semua usia, dengan bakteri penyebabnya adalah *S. pneumoniae* (*pneumococcus*), *M. pneumoniae*, *Legionella*, *C. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* dan gram negative. Pada anank pneumonia disebabkan oleh virus. Perawatan suportif pasien dengan pneumonia meliputi penggunaan oksigen, resusitasi cairan, pemberian bronkodilator bila ada bronkospasme, dan fisioterapi dada dengan drainase postural jika ada masalah sekresi, hidrasi memadai (melalui rute IV), pemberian nutrisi yang baik, dan demam yang terkontrol. Pengobatan pneumonia diawali dengan antibiotic empiris spektrum luas misalnya, β -laktam, karbapenem, aminoglikosida dan fluoroquinolones (ICSI, 2005)

6.4 Terafi Antibiotik Infeksi Saluran Napas Atas

6.4.1 Otitis Media

Otitis media ditandai dengan inflamasi pada telinga bagian tengah. Banyak menyerang bayi dan anak-anak. Terdapat Otitis Media Akut, Otitis Media Efusi, dan Otitis Media Kronik. Pengobatan Lini Pertama: Untuk pasien risiko rendah yaitu: Untuk pasien risiko tinggi diberikan Amoksisilin Pengobatan Lini Kedua: Amoksisilin-klavulanat, Kotrimoksazol, Cefuroksim, Ceftriaxone, Cefprozil, Cefixime (Arcangelo, 2006)

6.4.2 Faringitis

Inflamasi pada mukosa faring yang menyebar ke jaringan sekitar disebut faringitis. Pasien yang menderita Faringitis biasanya menderita juga tonsilitis, rhinitis dan laryngitis. Prevalensi tertinggi terjadi pada usia anak 5-15 th pada iklim panas. Penyakit ini menjangkit usia dewasa untuk orang tua yang masih memiliki anak usia sekolah atau bekerja di lingkungan anak-anak.

Terapi Utama Faringitis yang disebabkan oleh *Streptococcus* Grup A menggunakan antibiotika. Terapi dengan antibiotika bisa diberikan segera untuk gejala yang mungkin disebabkan oleh bakteri sambil menunggu pemeriksaan lab. Faringitis oleh *Streptococcus* grup A biasanya sembuh tanpa diobati, tetapi Sebagian harus diobati menggunakan antibiotik yang efektif terhadap bakteri tersebut yaitu: Penicillin dan turunannya, makrolida, cefalosporin maupun makrolida. Penicillin dan amoksisilin merupakan antibiotik pilihan pertama dikarenakan efektivitas dan keamanannya sudah terbukti, memiliki spektrum sempit serta harga yang terjangkau. Pilihan kedua adalah Eritromisin, Azitromisin, Klaritromisin, Cefalosporin generasi 1 dan 2 serta levoploksasin. Antibiotika oral lama terafinya rata-rata selama 10 hari kecuali azitromisin hanya 5 hari. Untuk infeksi yang kronis dapat menggunakan antibiotika eritromisin, cefaleksin, klindamisin ataupun amoksisilin- klavulanat. Terapi faringitis non-*streptococcus* dapat diobati dengan terapi pendukung menggunakan parasetamol atau ibuprofen, obat kumur menggunakan larutan garam hangat atau gargarisma khamir dan Lozenges/ Tablet hisap untuk nyeri tenggorokan (Richer Monique, 2001; Bisno AL, 2002)

6.4.3 Sinusitis

Peradangan pada mukosa sinus paranasal disebut sinusitis. Peradangan sering terjadi pada anak dan dewasa yang biasanya didahului oleh infeksi saluran napas atas. Gejala sinusitis meliputi hidung tersumbat, sekret hidung kental berwarna hijau kekuningan atau jernih, dapat pula disertai bau, merasa nyeri tekan pada wajah di area pipi, di antara kedua mata dan di dahi, batuk, demam tinggi, sakit kepala/migraine, serta nafsu makan berkurang serta malaise.

Terapi pokok dengan meminum antibiotika selama 10-14 hari, kecuali bila menggunakan azitromisin. Antibiotik yang

digunakan sebagai pilihan pertama sinusitis akut adalah amoksisilin / amoksisilin -asam klavulanat, kotrimoxazol, eritromisin, dan doksisisiklin. Sedangkan pilihan kedua menggunakan amoksisilin-asam klavulanat, securoksim, klaritromisin, azitromisin dan levofloksasin. Untuk sinusitis kronik dapat menggunakan antibiotic amoksisilin-asam klavulanat, azitromisin dan levofloksasin. Untuk gejala yang menetap setelah 10-14 hari maka antibiotika dapat diperpanjang hingga 10-14 hari lagi. Pada kasus yang parah diperlukan pembedahan. Terapi pendukung terdiri dari pemberian analgesik dan dekonjestan.

DAFTAR PUSTAKA

- Arcangelo, V.P.& P.A.M. 2006. *Otitis Media Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach*. Philadelphia: : Lippincott Williams & Wilkins.
- Bina, D. *et al.* 2005. *PHARMACEUTICAL CARE UNTUK PENYAKIT INFEKSI SALURAN PERNAPASAN*.
- Bisno AL, G.M.G.J. *et al.* 2002. *Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis*. Edited by Clin Infect Dis.
- ICSI. 2005. 'Community-acquired pneumonia in adults ', *Bloomington (MN) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI*, p. 40.
- Intracorp. 2005. *Bronchitis*) 2005. Philadelphia : Intracorp.
- Kemenkes. 2018. 'Laporan Riskesdas 2018 Nasional'.
- Kementrian kesehatan RI. 2019. 'Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL', *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan* [Preprint].
- Pencegahan, D. *et al.* (no date) *LAPORAN KINERJA 2022*.
- Reese Richard E, *et al.* 2000. *Handbook of Antibiotics* . 3rd edn. Edited by Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia.
- Richer Monique, D.M. 2001 .*Upper respiratory Tract Infection.Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 5th edn.

BAB 7

ANTI TUBERKULOSIS

Oleh Nursyafni

7.1 Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular sebagai penyebab utama dari 10 penyebab kematian di seluruh dunia setelah penyakit AIDS (Pramono, 2021). Secara global, diperkirakan 10 juta orang menderita penyakit TB tahun 2019, orang dewasa menyumbang 88% dan anak-anak < 15 tahun sebesar 12% dari penderita TB. Menurut World Health Organization (WHO) di tahun 2019 perkembangan penyakit TB terbesar yaitu di wilayah Asia Tenggara (44%), Afrika (25%) dan Pasifik Barat (18%). Negara Indonesia menempati urutan kedua (8.5%) dari delapan negara penyumbang dua pertiga dari total global penyakit TB (Chakaya *et al.*, 2021).

Tidak seperti banyak infeksi pernapasan lainnya, TB memiliki kecenderungan untuk meninggalkan kerusakan pada jaringan inang secara permanen sehingga terjadi transisi dari penyakit menular yang dapat diobati menjadi penyakit kronis morbiditas pada orang dewasa dan anak-anak (Allwood *et al.*, 2020). Morbiditas pasca TB meliputi gangguan fisik, seperti paru-paru kroni, morbiditas psikososial, termasuk stigma yang berkelanjutan kecemasan / depresi, isolasi sosial dan gangguan sosial ekonomi yang persisten

Penatalaksanaan TB yang efektif bergantung pada diagnosis TB yang cepat, deteksi obat yang cepat resistensi dan inisiasi cepat dari regimen pengobatan yang efektif. Dengan demikian, ada kebutuhan untuk akses ke tes deteksi yang cepat dan akurat serta tes kerentanan obat yang cepat dan akurat

(*Drug-susceptibility Testing/DST*) untuk semua pasien TB. Idealnya, untuk memandu pemilihan regimen yang efektif, semua pasien TB harus memiliki DST untuk semua obat anti-TB yang mungkin dimasukkan dalam regimen pengobatan mereka sebelum pengobatan dimulai, namun inisiasi pengobatan tidak boleh ditunda menunggu hasil DST saja (WHO, 2021).

7.2 Defenisi

TB adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, infeksi yang dapat tidak terdeteksi, laten, serta progresif dan penyakit yang aktif. *Mycobacterium tuberculosis* ditularkan dari orang ke orang melalui batuk (berupa aerosol) atau aktivitas lainnya, orang yang Kontak dekat pasien TB adalah yang paling berkemungkinan besar akan terinfeksi (Wells *et al.*, 2017).

Menurut Kemenkes RI TB adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* di paru. Bakteri tuberkulosis yang menyerang paru menyebabkan gangguan pernapasan, seperti batuk kronis dan sesak napas (Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan, 2022).

7.3 Gejala Klinis

Presentasi klasik TB paru adalah penurunan berat badan, kelelahan, batuk produktif, demam dan keringat saat malam hari, timbulnya gejala TB mungkin bertahap, pemeriksaan fisik nonspesifik tetapi dianjurkan penyakit paru progresif. Pasien biasanya datang dengan batuk, penurunan berat badan, kelelahan, demam, dan keringat malam. Terjadi *Frank hemoptisis* (ditandai dengan sputum yang sangat berdarah tetapi volumenya rendah < dari 100-200 ml dalam 24 jam) biasanya terjadi di akhir perjalanan penyakit tetapi dapat muncul lebih awal (Wells *et al.*, 2017).

Menurut KEMENKES RI pada TB laten, penderita umumnya tidak mengalami gejala dan baru baru menyadari dirinya menderita tuberkulosis setelah menjalani pemeriksaan untuk penyakit lain. Sementara bagi penderita TB aktif, gejala yang muncul dapat berupa : batuk yang berlangsung lama (3 minggu atau lebih) yang disertai dengan dahak atau batuk darah, nyeri dada saat bernapas atau batuk, berkeringat di malam hari, hilang nafsu makan, penurunan berat badan, demam dan menggigil serta kelelahan (Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan, 2022).

7.4 Etiologi

Tuberkulosis disebabkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, merupakan bakteri tahan asam yang merupakan kelompok organisme yang diklasifikasikan sebagai kompleks *M. tuberculosis*. Anggota lain dari kelompok ini adalah, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, dan *Mycobacterium microti*. Sebagian besar organisme mikobakteri lainnya diklasifikasikan sebagai organisme mikobakteri non-tuberkulosis (Adigun and Singh, 2023).

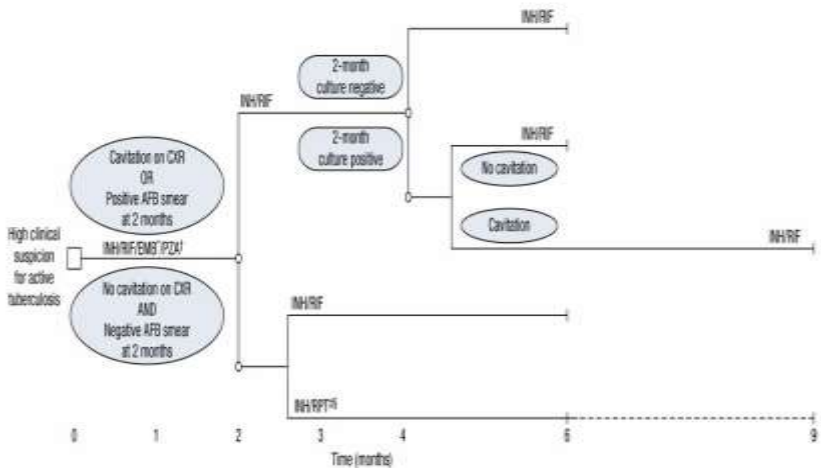
Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri intraseluler non-spora, non-motil, obligat-aerobik, fakultatif, katalase-negatif. Organisme ini bukan gram positif atau gram negatif karena reaksi yang sangat buruk dengan pewarnaan Gram. Organisme ini memiliki beberapa ciri unik dibandingkan dengan bakteri lain seperti adanya beberapa lipid di dinding sel termasuk *mycolic acid*, *cord factor* dan *Wax-D*. Kandungan lipid yang tinggi dari dinding sel diperkirakan berkontribusi pada sifat-sifat infeksi *M. tuberculosis* yang resisten terhadap beberapa antibiotik sulit dideteksi dengan pewarnaan Gram dan kemampuan untuk bertahan hidup dalam kondisi ekstrim seperti keasaman ekstrim atau alkalinitas, situasi oksigen rendah dan kelangsungan hidup intraseluler (dalam makrofag) (Adigun and Singh, 2023).

7.5 Tatalaksana Pengobatan

Untuk menerapkan tatalaksana pengobatan secara tepat sangat penting untuk memahami mekanisme imunologi dan patogen yang mendasari munculnya infeksi *Mycobacterium tuberculosis* untuk mengevaluasi risiko komplikasi pengobatan pasca pemberian antituberkulosis, tantangan utama selanjutnya adalah mengatasi munculnya strain mikobakteri yang resisten terhadap obat yang dapat dikendalikan melalui pengembangan agen anti tuberkulosis baru. Perawatan jangka panjang, kelangsungan hidup *Mycobacterium* sering menyebabkan kepatuhan yang buruk, hasil yang lebih buruk, dan konsekuensi perburukan paru, bahkan meskipun prosedur farmakoterapi lengkap. Pilihan terapi baru dan target obat yang menarik saat ini sedang dianalisis di seluruh dunia oleh para peneliti dan spesialis di lapangan (Meca *et al.*, 2022).

Tujuan pengobatan dari penyakit TB adalah :

- 1) Identifikasi cepat kasus TB baru.
- 2) Inisiasi dari pengobatan anti TB spesifik
- 3) Pemberantasan infeksi *M. tuberculosis*
- 4) Pencapaian keadaan tidak menular pada pasien, sehingga mengakhiri isolasi
- 5) Mencegah perkembangan resistensi.
- 6) Kepatuhan terhadap regimen pengobatan dengan pasien.
- 7) Penyembuhan pasien secepat mungkin (umumnya minimal 6 bulan pengobatan) (Wells *et al.*, 2017).



Gambar 7.1. Algoritma pengobatan Pasien TB (Wells *et al*, 2017)

Pasien yang terbukti atau diduga kuat TB harus memulai pengobatan dengan isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol selama 2 bulan pertama. Apusan dan biakan berulang harus dilakukan ketika 2 bulan pengobatan telah selesai. Jika rongga terlihat pada rontgen dada awal atau apusan tahan asam positif setelah menyelesaikan 2 bulan pengobatan fase lanjutan pengobatan harus terdiri dari isoniazid dan rifampisin setiap hari atau dua kali seminggu selama 4 bulan untuk menyelesaikan total 6 bulan pengobatan. Jika terdapat kavitas pada awal awal radiografi dada saat selesai 2 bulan terapi positif fase lanjutan harus diperpanjang hingga 7 bulan (total 9 bulan pengobatan).

Jika pasien memiliki infeksi HIV dan jumlah sel CD+ adalah $<100/\mu\text{L}$ ($<100 \times 10^6/\text{L}$), fase lanjutan seharusnya terdiri dari isoniazid dan rifampisin setiap hari atau tiga kali seminggu. Pada pasien yang tidak terinfeksi HIV tidak memiliki kavitas pada foto toraks dan apusan tahan asam negatif setelah selesai 2 bulan pengobatan, fase lanjutan dapat terdiri dari

isoniazid dan rifapentin sekali seminggu, atau isoniazid dan rifampisin harian atau dua kali seminggu, untuk menyelesaikan total 6 bulan. Pasien yang menerima isoniazid dan rifapentine, dan yang biakan 2 bulannya positif, pengobatan harus diperpanjang dengan tambahan 3 bulan (total 9 bulan)(Wells *et al.*, 2017).

Menurut (Tjay and Rahardja, 2015) pengobatan TB paru terdiri dari dua tingkat, yaitu fasa terapi intensif dan fasa pemeliharaan.

- a. **Fasa intensif** merupakan terapi dengan isoniazida yang dikombinasi dengan rifampisin dan pirazinamida selama 2 bulan. Untuk menghindari resistensi ditambahkan pula etambutol.
- b. **Fase pemeliharaan** menggunakan isoniazida bersama rifampisin selama 4 bulan lagi, sehingga seluruh masa pengobatan mencakup 6 bulan. Telah dibuktikan bahwa kur singkat ini sama efektifnya dengan kur lama dari 2 + 7 bulan. Persentase residifnya juga kurang lebih sama (1%). Untuk mengurangi efek samping dari isoniazida (neuropati) juga diberikan piridoksin (10-50 mg sehari), terutama bagi lansia, penderita dengan gizi buruk, wanita hamil dan penderita diabetes untuk menghindari timbulnya gangguan saraf (*neurological toxicity*).

7.5.1 Pengobatan pada Populasi Tertentu (Wells *et al.*, 2017) Meningitis-TB dan Extrapulmonary-TB

Secara umum, isoniazid, pirazinamid, etionamid, dan sikloserin menembus cairan serebrospinal dengan mudah. Pasien dengan TB SSP sering dirawat untuk waktu yang lebih lama (9–12 bulan). Extrapulmonary TB pada jaringan lunak dapat diobati dengan regimen konvensional. TB tulang biasanya diobati selama 9 bulan, kadang-kadang dengan *debridement* bedah.

TB-Tulang

Pengobatan TB tulang harus lebih lama (9 bulan) dan untuk meningitis-TB selama 1 tahun. Obat yang digunakan sama seperti untuk TB paru dengan penambahan pirazinamida hanya untuk 2 bulan pertama. Obat-obat yang di-gunakan terhadap kuman *M. tuberculosis* resisten adalah kapreomisin, sikloserin, klaritromisin, azitromisin, siprofloksasin, ofloksasin, ethionamida, kanamisin dan amikasin.

TB Anak

TB pada anak-anak dapat diobati dengan regimen yang serupa dengan yang digunakan pada orang dewasa beberapa dokter masih memilih untuk memperpanjang pengobatan sampai 9 bulan dengan dosis obat anak seharusnya digunakan.

Wanita Hamil

Pengobatan yang biasa dilakukan untuk ibu hamil adalah isoniazid, rifampisin, dan etambutol selama 9 bulan.

Gagal Ginjal

Pada hampir semua pasien, isoniazid dan rifampisin tidak memerlukan modifikasi dosis gagal ginjal. Pirazinamid dan etambutol biasanya memerlukan pengurangan dosis frekuensi dari setiap hari sampai tiga kali seminggu.

7.6 Obat-Obat TB (Wells et al., 2017), (Brunton, Hilal-Dandan and Knolmann, 2018),

Rifampisin

Rifampisin adalah antibiotik makrosiklik. Rifampisin atau rifapentin atau rifabutin merupakan antibiotik makrosiklik yang penting. Mekanisme aksi rifampisin dengan aksi terhadap *M. tuberculosis* adalah memasuki basil dengan cara yang bergantung pada konsentrasi, mencapai konsentrasi

tunak dalam waktu 15 menit. Rifampisin berikatan dengan subunit β yang bergantung pada DNA RNA polimerase (rpoB) untuk membentuk kompleks obat-enzim yang stabil. Obat mengikat menekan pembentukan rantai dalam sintesis RNA. Rifampisin menghambat pertumbuhan banyak isolat klinis *M. tuberculosis* invitro pada konsentrasi 0,06–0,25 mg/L.

Isoniazid

Isoniazid (*isonicotinic acid hydrazide*), juga disebut INH adalah obat penting untuk kemoterapi TB yang resisten. Semua pasien yang terinfeksi strain basil tuberkulosis yang sensitif terhadap isoniazid menerima obat jika mereka dapat mentolerirnya. Penggunaan terapi kombinasi (isoniazid + pyrazinamide + rifampisin) memberikan dasar untuk *short-course* terapi dan peningkatan angka kesembuhan.

Mekanisme aksi obat ini isoniazid memasuki basil melalui difusi pasif. Obat ini tidak secara langsung beracun ke *bacillus* tetapi harus diaktifkan ke bentuk toksiknya di dalam *bacillus* oleh *KatG*, sebuah katalase-peroksidase multifungsi.

Isoniazid tersedia sebagai pil, sebagai obat mujarab, dan untuk pemberian parenteral. Total dosis isoniazid harian yang direkomendasikan adalah 5 mg/kg dengan maksimum 300 mg diberikan setiap hari atau 10 mg/kg (kisaran 10-15 mg/kg dengan maksimal 900 mg) dua atau tiga kali seminggu; dosis oral dan intramuskular.

Etambutol

Etambutol hidroklorida adalah senyawa yang larut dalam air dan tahan panas. Mekanisme aksinya menghambat *arabinosyl transferase* III, sehingga mengganggu transfer arabinosa menjadi *arabinogalactan* biosintesis, yang pada gilirannya mengganggu perakitan dinding sel mikobakteri. Transferase arabinosil dikodekan oleh gen *embAB*.

Etambutol tersedia untuk pemberian oral dalam bentuk tablet yang mengandung D-isomer. Ini digunakan untuk pengobatan TB, dosis yang diberikan pada 20 mg/kg (15-25 mg/kg) per hari untuk orang dewasa dan anak-anak.

Pirazinamid

Pirazinamid adalah analog pirazina sintetik dari nikotinamida. Pira zinamide juga dikenal sebagai amida asam pirazinoat, pirazina karboksil amida, dan pirazinakarboksamida. Pirazinamid pertama kali disintesis di Merck pada tahun 1936 di Jerman tetapi pertama kali diperiksa sebagai agen anti-TB di 1952.

Pirazinamid diaktifkan oleh kondisi asam. Dalam satu model, pirazinamid secara pasif berdifusi menjadi sel mikobakteri, di mana *M. tuberculosis* pyrazinamidase (dikodekan oleh gen *pncA*) mendeaminasi pirazinamid menjadi asam pirazinoat (POA-, dalam bentuk terdisosiasi), yang kemudian diikuti oleh difusi pasif dari POA- ke lingkungan ekstraseluler. Pirazinamid menunjukkan aktivitas antimikroba in vitro hanya pada pH asam. Pada pH 5,9, 95% isolat klinis memiliki MIC/*Minimum Inhibit Concentration* 6,25–200 mg/L.

Sikloserin

Sikloserin adalah d-4-amino-3-isoxazolidone, memiliki spektrum yang luas merupakan antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptococcus orchidaceous*.

Sikloserin dan d-alanine adalah analog struktural, sikloserin menghambat alanine racemase, yang mengubah *L-alanine* menjadi d-alanine dan *d-alanine ligase*, menghentikan reaksi di mana *d-alanine* dimasukkan ke dalam sintesis dinding sel bakteri. Sikloserin menghambat *M. tuberculosis* pada konsentrasi 5–20 mg/L.

Streptomisin

Streptomisin, suatu aminoglikosid, diperoleh dari *Streptomyces griseus*. Senyawa ini berkhasiat bakterisid terhadap banyak kuman Gramnegatif dan Gram positif, termasuk M.tuberculosis dan beberapa M.atipis. Streptomisin khusus aktif terhadap *mycobacteria* ekstraseluler yang sedang membelah aktif dan pesat (misalnya di dalam caverne). Mekanisme kerjanya berdasarkan penghambatan sintesis protein kuman melalui pengikatan pada RNA ribosomal. Antibiotik ini toksik untuk organ pendengaran dan keseimbangan. Oleh karena itu jangan digunakan untuk jangka waktu lama, karena efek neurotoksiknya terhadap saraf cranial ke-8 dapat menimbulkan ketulian permanen. Dosis: i.m. 1 dd 0,5-1 g tergantung dari usia (garam sulfat) selama maksimal 2 bulan.

Tabel 7.1. Dosis Obat Anti Tuberkulosis Dewasa dan Anak
(Wells *et al.*, 2017)

Obat	Sediaan	Dosis Perhari	
		Anak	Dewasa
<i>First Line Drug</i>			
Isoniazid	Tablet (100, 300 mg), elixir (50 mg/mL),	5 mg/kg	10-15 mg/kg
Rifampisin	Kapsul (150 mg, 300 mg)	10 mg/kg	10-20 mg/kg
Pirazinamid	Tablet 500 mg	40-55/kg	56-75 mg/kg
Etambutol	Tablet (100, 400 mg)	40-55 mg/kg	56-75 mg/kg
<i>Second Line Drug</i>			
Sikloserin	Kapsul 250 mg	10-15 mg/kg	10-15 mg/kg
Streptomisin	Vial Injeksi (1 g/vial)	15 mg/kg	20-40 mg/kg

DAFTAR PUSTAKA

- Adigun, R. and Singh, R. 2023. *Tuberculosis*, *National Library of Medicine*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>.
- Allwood, B.W. *et al.* 2020. 'Post-tuberculosis lung health: Perspectives from the First International Symposium', *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 24(8), pp. 820–828. Available at: <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0067>.
- Brunton, L., Hilal-Dandan, R. and Knolmann, B. 2018. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of therapeutics 13TH Edition*. 13TH editi. New York: McGraw-Hill Education.
- Chakaya, J. *et al.* 2021. 'Global Tuberculosis Report 2020 – Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts', *International Journal of Infectious Diseases*, 113, pp. S7–S12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.107>.
- Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan. 2022. *TBC, KEMENKES RI*. Available at: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1375/tbc.
- Meca, A.D. *et al.* 2022. 'Mycobacterium tuberculosis and Pulmonary Rehabilitation: From Novel Pharmacotherapeutic Approaches to Management of Post-Tuberculosis Sequelae', *Journal of Personalized Medicine*, 12(4), pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm12040569>.
- Pramono, J.S. 2021. 'Faktor Risiko Peningkatan Angka Insidensi Tuberkulosis', *Jurnal Ilmiah Pannmed*, 16(1), pp. 106–113. Available at: <http://ojs.poltekkes-medan.ac.id/pannmed/article/view/1006>.
- Tjay, T.H. and Rahardja, K. 2015. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, PT Elex Media Komputindo.

Wells, B.G. *et al.* 2017. *Pharmacotherapy Handbook, Tenth Edition*, McGraw-Hill Companies.

World Health Organization (WHO). 2021. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update, Module 3: Diagnosis Rapid diagnostics for tuberculosis diagnosis*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf>.

BAB 8

TOKSIKOLOGI

Oleh Mega Yulia

8.1 Pengertian Toksikologi

Toksikologi adalah ilmu pengetahuan yang mempelajari tentang efek racun dari obat terhadap tubuh. Toksikologi jika dilihat lebih dalam maka dapat dimasukkan ke dalam kelompok farmakodinamika, hal ini disebabkan karena pada toksikologi dipelajari efek terapi obat berkaitan erat dengan efek toksik (Prodi Farmasi, 2018). Toksikologi adalah studi mengenai efek-efek yang tidak diinginkan (*adverse effects*) dari zat-zat kimia terhadap organisme hidup (Yulianto & Amaloyah, 2017). Defenisi lain menyatakan bahwa toksikologi adalah studi tentang mekanisme dimana obat-obatan dan bahan kimia di lingkungan menghasilkan efek yang tidak diinginkan. Bersama-sama dengan disiplin ilmu ini juga mencakup ilmu lainnya seperti dasar molekuler aksi obat, aksi obat pada sel, organ, dan organisme, variasi genetik dalam aksi obat, dan penemuan obat (Indiana University, 2023).

8.2 Faktor Yang Mempengaruhi Toksisitas

Banyak faktor yang bertanggungjawab dalam toksisitas suatu obat, diantaranya yaitu :

1. Usia
2. Korelasi antara dosis dan waktu paparan
3. Waktu paparan
4. Kondisi gizi
5. Jenis kelamin
6. Kondisi hormonal

Faktor diatas menentukan nasib obat dan mempengaruhi parameter farmakologis dan toksikologisnya yang mengontrol penyerapan, metabolisme, distribusi dan ekskresi obat menjadi metabolit yang sangat aktif dan memengaruhi paparannya di dalam tubuh, serta menyebabkan toksisitas.

Metabolit memiliki efek farmakologis serupa di lokasi sebagai obat induk, tetapi seringkali produk ini menunjukkan aktivitas yang tidak diinginkan di lokasi target. Selain itu, ukuran, bentuk, sifat higroskopis, luas permukaan, dan aktivitas struktur xenobiotik juga memainkan peranan penting dalam membuatnya lebih atau kurang beracun bagi organisme (Gupta, *et al.*, 2022).

Xenobiotik adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan zat kimia yang asing bagi kehidupan manusia, seperti konstituen tanaman, obat-obatan, kosmetik, bahan tambahan makanan, pestisida, perasa, pewangi, bahan kimia industri dan polutan lingkungan.

Diperkirakan manusia terpapar 1-3 juta xenobiotik selama hidupnya. Sebagian besar bahan kimia yang mendapatkan akses masuk ke dalam tubuh melalui makanan, udara, minuman, obat-obatan dan pilihan gaya hidup akan mengalami berbagai proses detoksifikasi yang secara umum membuatnya kurang beracun, lebih polar, dan mudah untuk dikeluarkan (Patterson, Frank, & Jeffrey, 2010).

8.3 Klasifikasi Toksikan

Toksikan atau agen beracun dapat diklasifikasikan dalam beberapa kategori (Mohanlal Sukhadia University, 2023).

1. Berdasarkan sumber toksikan
 - a. Tanaman, seperti morfin, curare, stiknin.
 - b. Hewan, seperti zootoksin, venom.
 - c. Mineral, seperti tembaga, timah, selenium, besi.
 - d. Sintetik, seperti organofosfat, organoklorin, karbamat, aluminium fosfida.

2. Berdasarkan keadaan fisik racun
 - a. Gas, seperti asam hidrosianat (HCN), sulfur dioksida, karbon monoksida, fosfin.
 - b. Cair, seperti asam sulfat, karbon disulfida, nikotin.
 - c. Padat, seperti striknin, opium, atropin.
 - d. Debu, seperti debu asbes, debu silikon, debu logam.
3. Berdasarkan karakteristik fisik racun
 - a. Inflammable/Non-inflamable
 - b. Explosive/Non-explosive
4. Berdasarkan efek racun
 - a. Irritant/ Non-irritant
 - b. Corrosive/ Non-corrosive
5. Berdasarkan organ/sistem target racun

Pengelompokan ini agak sulit dilakukan karena pengklasifikasikan racun berdasarkan organ atau sistem target ini dapat mempengaruhi sistem lainnya juga. Tetapi, ahli telah menetapkan beberapa pengelompokkan, yaitu

 - a. Hepatotoksin, seperti karbon tetraklorida, aflatoksin, fenol.
 - b. Neurotoksin, seperti insektisida organofosfor, piretroid, anestesi nikotin.
 - c. Nefrotoksin, seperti logam berat (timbal, arsenik, kadmium), oksalat.
 - d. Pulmonotoksin, seperti alpha-naphthylthiourea (ANTU), hidrogen sulfida, gas amonia.
 - e. Hematotoksin, seperti warfarin, sianida, fenotiazin, racun ular (pit viper venom)
 - f. Dermatotoksikan, seperti senyawa tar batubara (minyak bumi), logam berat (arsenik, merkuri), p-tertiarybutylphenol.
6. Berdasarkan sifat kimia atau struktur racun
 - a. Toksikan anorganik

Termasuk dalam kelompok ini adalah logam (timbal, tembaga, merkuri, antimon), metaloid, non-logam (fosfor, belerang, klorin, nitrat atau nitrit), garam (potasium klorida) serta turunannya, asam dan basa (asam klorida, asam sulfat).

b. Toksikan organik

Pada pengelompokan ini termasuk semua karbon, kecuali oksida karbon, seperti karbonat, dan karbida logam dan sianida.

- a) Hidrokarbon, seperti siklopropana, benzena, parafin, naftalena.
- b) Turunan halogen dari hidrokarbon, seperti kloroform, BHC, DOT, karbon tetraklorida.
- c) Alkohol dan fenol, seperti metil alkohol, etil alkohol, fenol, kresol, pentaklorofenol.
- d) Eter, seperti dietil eter, divinil eter.
- e) Aldehida dan keton, seperti formaldehida, paradehida.
- f) Asam organik, seperti asam format, fenoksi asam asetat, asam salisilat.
- g) Ester, seperti organofosfor
- h) Insektisida, suksinilkolin.
- i) Amina, seperti adrenalin, efedrin, amfetamin.
- j) Amida, seperti fenasetin, sulfonamid.
- k) Glikosida, seperti digitoksin, sianogenetik glikosida.
- l) Alkaloid, seperti nikotin, atropin, striknin.
- m) Protein, seperti risin, crotin, abrin.

7. Berdasarkan perilaku dari toksikan

- a. Toksikan yang mudah menguap, seperti asam hidrosianat, alkohol, aseton, fenol, kloral hidrat.
- b. Toksikan ekstraktif
Racun yang dapat diekstraksi dengan eter dari larutan asam, seperti asam organik, senyawa nitro.

- c. Racun dapat diekstraksi dengan eter dari larutan basa seperti alkaloid.
 - d. Logam dan metaloid, seperti Tembaga, merkuri, seng, perak, antimon.
8. Berdasarkan efek dari toksikan
- Pengelompokkan ini sulit dilakukan karena pengklasifikasian toksikan atau racun berdasarkan efek yang ditimbulkan meragukan dimana terkadang terdapat suatu senyawa yang memiliki banyak efek. mungkin dimiliki
- a. Karsinogen, seperti tiourasil, vinil klorida, nikel.
 - b. Mutagen, seperti etil metana sulfonat, sinar UV, nitrogen mustard, senyawa nitroso.
 - c. Teratogen, seperti fenilmerkuri asetat, triazine, thalidomide.
 - d. Klastogen, seperti sinar UV, kafein.
9. Berdasarkan penggunaan utama bahan beracun :
- a. Insektisida, seperti insektisida organofosfor, karbamat piretroid.
 - b. Fungisida, seperti kaptan, folpet, pentaklorofenol.
 - c. Hebisida, seperti triazina, paraquat, 2,4-D pembunuh gulma amina.
 - d. Rodentisida, seperti warfarin, fluoroasetat, squill merah.
 - e. Aditif makanan :
 - a) pengawet (asam askorbat, natrium bisulfit).
 - b) antioksidan (asam askorbat).
 - c) agen pengemulsi (asam kolat, asam desoksikolat).
 - d) bahan pewarna (bayam, tartrazine).
 - e) agen anticaking, mis. aluminium-kalsium silikat.
10. Berdasarkan potensi Toksisitas/Keracunan

Tabel 8.1. Klasifikasi Potensi Toksisitas (Mohanlal Sukhadia University, 2023)

Group	Letal dosis (mg/kg)
Sangat sangat beracun	< 1 mg/kg
Sangat beracun	1-50 mg/kg
Cukup beracun	50-500 mg/kg
Sedikit beracun	0,5-5 g/kg
Praktis tidak beracun	5-15 g/kg
Relatif tidak berbahaya	> 15 g/kg

11. Berdasarkan Mekanisme kerjanya:

- a. Agen antikolinesterase/penghambat kolinesterase, seperti insektisida organofosfor, karbamat.
- b. Sulphydryl (-SH) inhibitor, seperti merkuri, arsenik.
- c. Toksikan protoplasma, seperti logam berat.
- d. Toksikan korosif, seperti alkali kaustik, asam, logam berat, gas iritan.
- e. Produsen methaemoglobin, seperti nitrit.
- f. Inhibitor oksidase fungsi campuran (MFO), seperti Pipronil butoksida.
- g. Penghambat siklus Krebs, seperti fluoroasetat.
- h. Pemisah fosforilasi oksidatif, seperti dinitrofenol, fungisida klorofenol.

12. Berdasarkan lingkungan dan pertimbangan kesehatan manusia:

- a. Polutan udara.
- b. Polusi air.
- c. Bahaya radiasi.
- d. Bahaya pekerjaan, dll.

8.4 Toksikokinetika

Toksikokinetika adalah suatu ilmu pengetahuan yang merupakan bagian dari toksikologi yang mempelajari tentang proses kinetika atau pergerakan toksikan di dalam tubuh mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Istilah “kinetika” digunakan karena pada ilmu ini digunakan penjelasan matematis untuk menggambarkan pergerakan toksikan di dalam tubuh selama waktu tertentu. Hal ini berhubungan dengan apa yang dilakukan oleh tubuh terhadap toksikan.

Toksikokinetik menggambarkan bagaimana tubuh menangani bahan kimia, sebagai fungsi dari dosis dan waktu, dalam kaitannya dengan konsep ADME yaitu :

1. Tingkat penyerapan bahan kimia dari tempat aplikasi ke dalam aliran darah (Absorpsi)
2. Laju dan perluasan pergerakan kimiawi keluar dari darah ke dalam jaringan (Distribusi)
3. Tingkat dan perpanjangan biotransformasi kimia menjadi metabolit (metabolisme)
4. Tingkat pembuangan bahan kimia dari tubuh (ekskresi)

Dosis pada jaringan target adalah hasil bersih dari laju dan besarnya proses ADME. Pengetahuan tentang proses ADME sangat penting, terutama di abad dimana penilaian keselamatan harus lebih didasarkan pada metode alternatif (*in silico* dan *in vitro*). Paparan eksternal manusia harus diterjemahkan ke dalam dosis jaringan target manusia dan dibandingkan dengan tingkat efek *in vitro*.

Parameter toksikokinetik dasar yang ditentukan dari studi *in vitro* dan *in silico* juga akan memberikan informasi tentang potensi akumulasi bahan kimia dalam jaringan dan/atau organ serta potensi penghambatan atau induksi biotransformasi akibat paparan bahan kimia tersebut (Hub, 2023).

Rute utama masuknya racun ke tubuh manusia adalah melalui dermal, gastrointestinal, dan pernapasan. Tingkat penyerapan obat dapat diketahui menggunakan kurva AUC (*Area Under Curve*). AUC seringkali berguna untuk menentukan berapa banyak obat yang benar-benar menembus membran biologis (misalnya kulit atau GIT) dan masuk ke aliran darah. Ini biasanya ditentukan secara eksperimental untuk rute pemberian oral dan dermal (Hodgson E, 2010).

Distribusi mengacu pada proses di mana agen masuk ke dalam tubuh. Beberapa agen seperti pestisida menumpuk di lemak. Agen lain seperti timbal dapat menumpuk di tulang tempat kalsium. Agen yang disimpan di dalam tubuh mungkin tidak pernah sepenuhnya dikeluarkan.

Metabolisme mengacu pada kemampuan organisme untuk mengubah zat menjadi bahan kimia yang berbeda atau metabolit yang biasanya kurang beracun. Tubuh memetabolisme makanan yang kita konsumsi untuk memulihkan energi dan elemen dasar diperlukan untuk kesejahteraan kita. Dalam toksikologi, metabolisme mengacu pada kemampuan tubuh untuk mengurangi agen menjadi bagian-bagian yang kurang berbahaya atau lebih mudah diekskresikan, proses yang disebut detoksifikasi. Rute ekskresi yang paling umum adalah melalui urin, meskipun beberapa agen dapat diekskresikan dalam feses, keringat, atau bahkan napas. Untuk agen toksik, metabolisme bermanfaat, tetapi juga dapat mengurangi manfaat obat yang dibutuhkan untuk membantu pemulihan dari suatu penyakit. Metabolisme, distribusi, dan ekskresi adalah aspek-aspek terkait yang penting dalam memprediksi efek merugikan dari suatu agen dan dengan demikian menentukan risiko paparannya (Gilbert, 2005).

8.5 Toksikodinamika

Toksikodinamika adalah ilmu pengetahuan yang merupakan bagian dari ilmu toksikologi yang mempelajari tentang bagaimana proses terjadinya efek atau perubahan fisiologis di dalam tubuh yang ditimbulkan oleh toksikan, termasuk proses biokimia dan fisiologik pada molekul dan jaringan target organ, seperti proses mengikat, mengaktifkan atau menghambat reseptor. Hal ini berkaitan dengan apa yang dilakukan oleh toksikan terhadap tubuh (Kurniawidjaja, Fatma, Mila, & Doni, 2021).

Toksikodinamik adalah bagian dari farmakodinamika yang mengacu kepada efek yang dimiliki suatu bahan kimia pada organisme setelah terjadi paparan. Dalam farmakologi, farmakodinamika terkadang hanya terbatas pada efek yang menguntungkan saja atau terapeutik. Demikian juga dalam toksikologi, toksikodinamika berusaha untuk mendefinisikan respon biologis yang tidak diinginkan yang ditimbulkan oleh stimulasi kimiawi dan untuk mengungkapkan bagaimana bahan kimia tersebut menimbulkan respon. Dengan demikian, sifat dan penyebab dari respon biologis diturunkan dari mekanisme molekuler dan mode aksi fisiologis dari bahan kimia. Mekanisme aksi yang mendasari respon biologis terhadap suatu bahan kimia dimulai dengan interaksi molekuler antara bahan kimia dan target, seperti reseptor dan enzim. Keefektifan bahan kimia tertentu untuk menghasilkan respon biologis tertentu tergantung pada karakteristik intrinsik bahan kimia tersebut dan target untuk mendorong pengikatan yang spesifik dan kuat. Respon fisiologis lebih lanjut terhadap interaksi kimia target menentukan cara kerja bahan kimia yang membentuk respon biologis yang diamati dalam organisme utuh (Richardson, 2020).

8.6 Metode Uji Toksisitas

Pada dasarnya, metode yang digunakan dalam uji toksisitas untuk toksikologi adalah berdasarkan 3 cara (Kurniawidjaja, Fatma, Mila, & Doni, 2021) :

1. In vitro assays
2. In vivo method menggunakan hewan percobaan
3. Case report

In vitro assays

Istilah in vitro assays adalah uji toksisitas yang dilakukan dengan menggunakan sel atau jaringan dan dilakukan di luar tubuh. In vitro assays awalnya dikembangkan sejak ditemukannya tes Ames untuk penentuan toksikologi genetik. Sejak saat itu, metode ini mulai dikembangkan dan merupakan *tool* yang sangat penting dalam proses *risk assessment*. Saat ini, in vitro assays mulai dipakai sebagai uji toksisitas suatu bahan kimia berdasarkan prinsip 3R's (*Reduction, refinement, replacement*) penggunaan hewan dalam toksisitas testing. Teknik ini terbukti sangat efektif, sensitif, cepat, dapat digunakan untuk mengkaji mekanisme toksik dalam sel, molekul, dan dapat digunakan untuk toksisitas beberapa bahan kimia dalam campuran (*chemical mixtures*). Toksisitas testing yang menggunakan hewan tidak lama lagi akan dihapuskan dari peraturan. Hal ini karena adanya penghapusan aturan seperti OECD *Guidelines for Testing of Chemicals* No. 401 yang menggunakan hewan untuk penentuan akut LD₅₀ telah dihapus. Peraturan di European Union dan Amerika juga sudah mulai melarang penggunaan hewan eksperimen dalam uji kosmetik (*non-animal testing*).

In vivo method menggunakan hewan percobaan

Uji toksisitas dengan menggunakan hewan percobaan telah lama digunakan, dan hampir sebagian besar dari data toksisitas saat ini adalah berasal dari hewan percobaan. Penentuan dose-

response yang digunakan untuk mendapatkan nilai LD₅₀, LC₅₀, semua menggunakan hewan percobaan dan memerlukan biaya yang besar. Beberapa hewan uji yang biasa digunakan untuk uji in vivo ini adalah tikus, kelinci dan babi. Uji menggunakan hewan juga diketahui memiliki korelasi rendah jika digunakan untuk ekstrapolasi ke manusia. Hal ini sehubungan dengan adanya perbedaan dari mekanisme toksik dan repons toksik yang berbeda antara hewan dan manusia. Uji toksisitas dengan hewan tidak lama lagi akan dihapuskan.

Efek toksik yang timbul pada hewan coba dapat dijadikan sebagai patokan pada manusia. Hal terpenting adalah memenuhi persyaratan protokol uji coba toksisitas. Beberapa prinsip dasar uji coba toksisitas antara lain:

1. Dosis per luas permukaan tubuh hewan coba mirip dengan manusia.
2. Dosis per kg berat badan pada manusia lebih rentan daripada hewan coba.
3. Pertimbangkan perbedaan interspesies dan intraspesies.
4. Ekstrapolasi dilakukan dengan cermat untuk estimasi.
5. Dosis tinggi pada hewan coba valid dan perlu untuk menimbulkan semua efek buruk serta jumlah hewan coba terbatas.
6. Lakukan setting pajanan yang sesuai (baik dari segi masa pajanan dan jalur masuk pajanan)

Rancangan atau protocol uji coba yang dipersyaratkan menurut *Good Laboratory Practice* (FDA 1987) minimal adalah:

1. Seleksi spesies dan jumlah hewan coba.
2. Penentuan efek atau respon yang akan dipantau.
3. Durasi pajanan serta cara pemberian toksikan.
4. Serangkaian dosis toksikan yang akan dicoba.

Case report

Case report dapat dikumpulkan berdasarkan dari sistem surveilans di tempat kerja (*Workplace Surveillance System*). Informasi mengenai case report di tempat kerja dapat diperoleh dari NIOSH (*National Institute Occupational Safety and Health*) seperti misalnya

1. NIOSH alert
2. NIOSH Criteria Document
3. NIOSH Special Occupational Hazard Reviews
4. NIOSH Occupational Hazard Assessment
5. NIOSH Current Intelligence Bulletin
6. NIOSH Current Intelligence Bulletin

Informasi dari beberapa sumber diatas dapat digunakan untuk informasi dan identifikasi bahaya dari suatu toksikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Gilbert, S. G. 2005. *A Small Dose of Toxicology*. New York : CRC Press.
- Gupta, R., Kuldeep, R., Muktida, T., Mukesh, C., Maliheh, S., & Rakesh, K. 2022. Pharmacokinetics and Toxicokinetic Consideration. *Pharmaceutical Product Development and Research*, 27-50.
- Hodgson E. 2010. *A Textbook of Modern Toxicology*. Canada: John Wiley & Son.
- Hub, E. S. 2023. *Toxicokinetics*. Diakses dari <https://joint-research-centre.ec.europa.eu/> tanggal 18 April 2023.
- Kurniawidjaja, M., Fatma, L., Mila, T., & Doni, H. 2021. *Konsep Dasar Toksikologi Industri*. Jakarta : Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.
- Patterson, A., Frank, J., & Jeffrey, R. 2010. Xenobiotic Metabolism - A View Through The Metabolometer. *Chem Res Toxicol*, 851-860.
- Richardson, R. 2020. Chapter 4 - Toxicant interactions with macromolecular targets. In R. Richardson, *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology* (pp. 45-57). United States: University of Michigan.
- Indiana University School of Medicine. 2023. *Pharmacology and Toxicology*. Diakses dari <https://medicine.iu.edu/> tanggal 18 April 2023.
- Prodi Farmasi UII. 2018. *Farmakologi*. Diakses dari <https://sarjana.pharmacy.uui.ac.id/> tanggal 18 April 2023.
- Mohanlal Sukhadia University. 2023. *Introduction to Toxicology*. Diakses dari <https://www.mlsu.ac.in> tanggal 18 April 2023.
- Yulianto, & Amaloyah, N. 2017. *Toksikologi Lingkungan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

BAB 9

OBAT OBAT KANKER

Oleh Istianatus Sunnah

9.1 Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh multiplikasi yang tidak terkontrol, pertumbuhan dan perkembangan sel yang tidak normal di dalam tubuh. Pada beberapa kasus, kematian akibat kanker pada laki-laki disebabkan oleh kanker paru-paru, prostat, bronkhus, kolon maupun rektal sedangkan pada wanita, kematian akibat kanker disebabkan oleh kanker payudara, kanker paru dan bronkhus, kanker kolon dan rektum.

Penatalaksanaan terapi pada pasien kanker tergantung pada stadium kanker tersebut. Stadium kanker ditentukan berdasarkan ukuran tumor (T1-4), adanya keterlibatan dan kelenjar getah bening (N1-3), dan ada tidaknya metastase jauh (M0-1) (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL, 2009). Terdapat 4 stadium dalam penentuan terapi yaitu stadium 1,2,3 dan 4. Untuk penatalaksanaan terapi kanker dapat dilakukan secara farmakologi maupun non farmakologi seperti pembedahan, radiasi. Terapi farmakologi umumnya menggunakan obat kemoterapi baik secara oral maupun parenteral. Kemoterapi pada pasien kanker, bertujuan untuk menyembuhkan kanker melalui pengurangan ukuran nodul tumor, memperpanjang hidup dan memberikan terapi paliatif. Pada kasus tertentu, obat kemoterapi diberikan bersamaan dengan terapi iradiasi atau pembedahan. Sebelum pasien mendapatkan terapi tersebut, maka perlu dilakukan pemantauan kondisi umum pasien terlebih dahulu meliputi status nutrisi, fungsi hati, fungsi ginjal, kondisi sumsum tulang dan

komponen darah lengkap. Hal ini dilakukan untuk menentukan kelayakan pasien mendapatkan kemoterapi dan juga karena beberapa efek samping yang ditimbulkan oleh obat kemoterapi. Semua obat yang digunakan sebagai terapi kanker, umumnya memiliki indeks terapi yang sempit dan memiliki efek samping terhadap organ tubuh yang normal. Beberapa obat kanker memiliki interaksi dengan obat kanker lain yang digunakan dalam satu siklus pengobatan. Untuk itu perlu adanya pemantauan efek samping terhadap pasien yang mendapatkan terapi obat kanker. Efek samping yang umumnya muncul setelah penggunaan obat kanker yaitu mual, muntah, kerontokan rambut dan depresi sumsum tulang.

9.2 Penggolongan obat kanker

Terdapat 6 penggolongan obat-obat kanker antara lain :

1. Alkilating agents

Obat-obat kanker jenis ini memiliki mekanisme aksi menghambat replikasi DNA dan menginisiasi kematian sel kanker yang diakibatkan oleh apoptosis (Thorp, 2008). Beberapa jenis obat ini digunakan pada terapi leukimia, limphoma, kanker Hodgkin, sarkoma, kanker payudara, kanker paru. Jenis obat yang termasuk dalam agen alkilasi yaitu Cyklophosphamid. Cyklophosphamid merupakan obat kanker yang digunakan pada terapi kanker lymphoma, kanker testis, kanker ovarium dan CLL (*Chronic Lymphocytic Leucemia*). Cyclophosphamid tersedia dalam bentuk per oral (tablet, kapsul 25 mg dan 50 mg) serta injeksi intravena 500 mg, 1g dan 2g. Dosis awal pemberian Cyclophosphamid untuk pasien kanker ganas tanpa gangguan hematologi 40-50 mg/kg IV dalam dosis terbagi 2- 5 hari (drugs.com). alternatif dosis yang diberikan 10-15 mg/kg IV setiap 8-10 hari atau 3-5 mg/kg IV seminggu sekali. Dosis secara oral diberikan 1-5 mg/kg/ hari. Efek samping yang ditimbulkan pada pemakaian Cyclophosphamid antara lain

demam, mulut kering, mual, muntah, diare, rambut rontok, kelainan komponen darah, gangguan periode menstruasi. Untuk mengatasi efek samping mual muntah pada penggunaan Cyclophosphamide, dapat diberikan antagonis 5HT₃ seperti ondansetron. Obat ini tidak boleh diberikan untuk wanita hamil, menyusui dan dalam proses kehamilan.

2. Anti Metabolit

Obat kanker golongan anti metabolit ini memiliki mekanisme mengubah jalur metabolisme DNA sel kanker. Beberapa jenis obat kanker yang termasuk golongan anti metabolit antara lain:

a. Methotrexate

Obat ini merupakan antagonis folat yang mereduksi enzim dihidrofolat reduktase. Enzim ini merupakan enzim yang digunakan untuk sintesis protein pada DNA sel kanker, sehingga proses pembelahan sel kanker akan terganggu. Methotrexate dapat digunakan sebagai terapi pada kanker payudara, kulit, paru, uterus dan leukemia. Mekanisme kerja dari obat ini, menghambat sintesis purin (McLean, 2004). Efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan methotrexate antara lain gatal, ruam, gusi berdarah, diare, mual, muntah, kulit dan mata kuning. Methotrexate tidak boleh digunakan pada wanita hamil dan menyusui karena dapat menyebabkan teratogen (cacat atau kematian bayi), penyakit hari kronis, gangguan sel darah dan kelemahan sistem imun.

b. Mercaptopurin

Obat ini merupakan analog dari purin yang berperan menggantikan basa dalam sintesis DNA, kemudian diubah menjadi nukleotida palsu yang berfungsi untuk menghambat sintesis DNA sel kanker. Obat ini memiliki mekanisme penghambatan sintesis purin (McLean, 2004), Metabolisme mercaptopurin dilakukan dengan perantara enzim xantin oksidase sehingga obat ini

memiliki interaksi terhadap obat yang menghambat purin seperti allopurinol. Selain allopurinol, obat ini memiliki interaksi terhadap warfarin, trimethoprim, golongan sulfasalazin. Mercaptopurin digunakan sebagai terapi pada kanker *acute lymphoblastic* dan *lymphocytic leucemia*. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan mercaptopurin sama seperti efek samping pada penggunaan methotrexate yaitu mual muntah, gangguan sel darah, ruam, gatal dan depresi sumsum tulang.

c. Fluorouracil

Fluorouracil merupakan obat kanker antagonis pirimidin yang menghambat sintesis urasil menjadi timidilat yang berperan penting dalam sintesis DNA (McLean, 2004). Obat ini digunakan untuk terapi kanker gastro intestinal, kolon, rektal, pankreas dan kanker payudara. Pada terapi kanker tersebut, fluorouracil tidak digunakan sebagai terapi tunggal tetapi dikombinasikan dengan beberapa kanker golongan alkilasi. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan Fluorouracil yaitu sakit perut, mual muntah, mulut kering dan luka, diare, kulit kering, kerusakan kuku. Fluorouracil tidak boleh digunakan pada wanita hamil, menyusui dan pasien dengan gangguan jantung.

d. Cytarabin

Cytarabin merupakan obat kanker golongan anti metabolit dan anti neoplastik yang dikenal dengan anthracyclin. Obat ini dikenal dengan nama ARA-C (arabinosylcitosin). Sama halnya seperti Fluorouracil, Cytarabin merupakan analog pirimidin yang mengganggu sintesis DNA polimerase. Mekanisme aksi Cytarabin sebagai anti kanker yaitu di dalam sel obat ini akan diubah menjadi bentuk trifosfat yang akan bersaing

dengan sitidin untuk masuk ke dalam DNA sel kanker. Cytarabin memiliki gula yang akan menghambat rotasi molekul DNA sehingga tidak terjadi replikasi DNA. Cytarabin tersedia dalam bentuk injeksi intravena 10mg/ml, 20mg/ml dan 100mg/ml. Cytarabin digunakan untuk terapi kanker leukemia (CLL dan CML). Efek samping yang ditimbulkan oleh pemakaian cytarabin antara lain demam, ruam, lemas, nyeri otot dan sendi, gangguan kardiovaskuler. Kontra indikasi pemakaian cytarabin pada pasien yang memiliki riwayat hipersensitivitas.

e. Gemcitabine

Gemcitabine merupakan antagonis pirimidin yang memiliki mekanisme penghambatan sintesis DNA dengan pemutusan rantai DNA. Obat ini digunakan sebagai terapi pada kanker pankreas, kanker paru non sel kecil stadium III dan IV dan juga kanker kandung kemih (McLean, 2004). Gemcitabine diberikan secara IV selama 30 menit dengan dosis 1000 mg/m^2 per hari tergantung jenis kanker. Efek samping yang ditimbulkan pada pemakaian Gemcitabin kembung, nyeri dada, mual, mimisan, diare, sakit tenggorokan. Pada pasien dengan udem, gangguan kardiovaskuler, penyakit cerebrovaskuler, parestesia, gangguan pulmonal, gangguan ginjal (drugs.com)

3. Cytotoxic antibiotic

Obat kanker golongan ini memiliki mekanisme aksi menghambat sintesis protein dan transkripsi DNA RNA. Yang termasuk golongan cytotoxic antibiotic yaitu Doxorubicin, Dactinomycin dan Bleomycin.

a. Doxorubicin

Doxorubicin menghambat topoisomerase yaitu suatu enzim DNA gyrase. Enzim ini akan membawa untai

DNA yang diproduksi selama terjadi replikasi DNA. Target aksi Doxorubicin menghambat proses tersebut. Doxorubicin digunakan sebagai terapi pada kanker lymphoma, leukemia serta beberapa kanker yang termasuk tumor padat seperti kanker payudara, kanker ginjal, kanker ovarium, kanker tulang, kanker paru maupun kanker jaringan. Efek samping penggunaan Doxorubicin antara lain mual, muntah, kerontokan rambut, nyeri perut, gangguan sel darah, gangguan menstruasi. Pada orang yang memiliki penyakit hati, gangguan ginjal, gangguan jantung, wanita hamil dan menyusui tidak diperbolehkan mendapatkan terapi dengan obat ini.

b. Dactinomycin

Dactinomycin merupakan golongan cytotoxic yang memiliki afinitas terhadap guanin yang terdapat dalam DNA serta mencegah pergerakan RNA polimerase. Hal ini mengakibatkan terganggunya sintesis protein dalam sel kanker. Dactinomycin digunakan sebagai terapi pada Rhabdomyosarcoma, karsinoma testis metastase, tumor Wilms pada anak-anak, Sarkoma Ewing (McLean, 2004) Efek samping yang ditimbulkan pada pemakaian Dactinomycin antara lain reaksi alergi, demam, urine keruh, jaundice, pembengkakan pada lengan, gangguan sel darah, kerontokan rambut. Seseorang yang mendapatkan vaksinasi, tidak diperbolehkan mendapatkan terapi dengan obat ini (drugs.com)

c. Bleomycin

Obat ini bekerja pada fase G2, mitosis dan juga fase G0. Bleomycin mendegradasi untaian DNA dalam sel kanker. Bleomycin digunakan sebagai terapi pada squamous cell carcinoma, lymphoma Hodgkin's maupun non Hodgkin's, kanker testis. Bleomycin diberikan secara parenteral

karena tidak dapat diabsorpsi dalam saluran pencernaan (Gerriets *et al.*, 2018). Efek samping yang ditimbulkan oleh pemakaian Bleomycin yaitu demam, menggigil, bingung, pingsan, mengi. Kondisi seseorang dengan merokok, usia lanjut, gangguan fungsi ginjal dan fungsi paru memiliki resiko untuk diberikan terapi dengan Bleomycin (Watson *et al.*, 2018).

4. Golongan alkaloid Vinca

Obat kanker yang termasuk dalam golongan ini antara lain Vincristin, Vinblastin, Vinorelbin. Obat kanker golongan alkaloid vinca ini memiliki mekanisme mengikat tubulin dan mengganggu keseimbangan polimerisasi dan depolimerisasi mikrotubulus, sehingga tidak terbentuk mikrotubulus sehingga sel akan ditangkap pada fase mitosis. Obat kanker golongan alkaloid vinca digunakan untuk terapi kanker ganas terutama kanker hematologi (Chisholm- Burn. *et al.*, 2016). Efek samping yang ditimbulkan akibat pemakaian obat golongan ini antara lain supresi sumsum tulang belakang dengan leukopenia, toksisitas neurologis, mual muntah, alopesia. Vinblastin dikombinasikan dengan Bleomycin dan Cisplatin sebagai terapi pada tumor testikular yang telah mengalami metastase. Pada leukemia anak-anak, Vincristin dikombinasikan dengan Prednison. Vinorelbin diberikan secara per oral digunakan sebagai terapi kanker payudara, kanker paru dan kanker cervix (McLean, 2004).

5. Golongan Taxan

Jenis obat kanker yang termasuk dalam golongan taxan antara lain paclitaxel, docetaxel yang berasal dari alkaloid tanaman *Taxus brevifolia*. Hampir sama dengan golongan alkaloid vinca, golongan taxan memiliki mekanisme mengikat tubulin sehingga terjadi toksisitas pada fase M, tetapi tidak mengganggu terjadinya tubulin. Paclitaxel digunakan sebagai terapi pada kanker payudara, ovarium,

paru. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan Paclitaxel antara lain rambut rontok, gangguan ginjal, gangguan hati, hipersensitif, reaksi alergi dan depresi sumsum tulang. Doxetaxel digunakan pada terapi kanker prostat androgen refrakter.

6. Golongan platinum

Golongan platinum ini memiliki mekanisme aksi membentuk kompleksasi ikatan silang dengan DNA sehingga akan menghambat replikasi dan transkripsi DNA selama fase S pada siklus sel. Yang termasuk dalam golongan platinum yaitu Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin. Cisplatin dikombinasikan dengan Bleomycin atau Vinblastin digunakan sebagai terapi pada tumor testis. Cisplatin dikombinasikan dengan Doxorubicin sebagai terapi pada karsinoma ovarium. Efek samping yang ditimbulkan pada pemakaian Cisplatin antara lain mual, muntah, ototoksik berupa gangguan pendengaran, neuropathy periperal. Carboplatin digunakan pada terapi kanker ovarium, lymphoma non Hodgkins, NSCLC, kanker testis, sedangkan Oxaliplatin digunakan untuk terapi kanker kolon metastase yang dikombinasikan dengan 5-FU dan Leucovorin (McLean, 2004). Obat ini memiliki kemiripan dengan Cisplatin maupun Oxaliplatin Dosis yang diberikan untuk kanker kolorektal 85 mg/m² diberikan secara IV

7. Antibodi monoklonal

Anti kanker golongan ini memiliki ciri khas yang berakhiran -mab yang menunjukkan produksi antibodi tersebut. Sebagai contoh apabila memiliki akhiran -umab/-zumab merupakan antibodi yang diperoleh dari protein manusia sedangkan bila berakhiran -imab merupakan chimeric, berakhiran -omab merupakan murine (Ansar & Ghosh, 2013). Anti kanker yang termasuk dalam golongan antibodi monoklonal :

a. Bevacizumab

Obat ini merupakan antikanker antibodi monoklonal yang bersumber dari manusia yang berhubungan dengan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang mencegah ikatan dengan reseptor sehingga menghasilkan penghambatan angiogenesis dalam sel kanker. Bevacizumab digunakan pada terapi kanker kolorektal, payudara, paru-paru, ginjal dan kanker leher (Chisholm- Burn. et al., 2016). Efek samping yang sering muncul akibat penggunaan obat ini antara lain kulit kering, pendarahan gusi, nyeri dada, demam, cemas, mual muntah, diare. Obat ini diberikan secara intra vena dengan 5- 10 mg/ kg IV tiap 2 minggu sekali (drugs.com) tergantung jenis dan stadium kanker. Pada pemberian awal, infus intra vena Bevacizumab diberikan selama 90 menit, setelah itu pemberian kedua dan seterusnya diberikan selama 60 menit. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki riwayat hipertensi, perforasi gastro intestinal, tromboemboli, proteinuria.

b. Cetuximab

Merupakan antikanker golongan antiobodi monoklonal yang berikatan dengan EFGR. Cetuximab digunakan sebagai terapi kanker kolorektal, leher atau kepala (Chisholm- Burn. et al., 2016) (Ansar & Ghosh, 2013). Cetuximab diberikan secara tunggal dengan dosis 400 mg/m² IV/ minggu selama 120 menit dengan dosis pemeliharaan 250 mg/m² IV/ minggu selama 60 menit. Efek samping yang sering ditimbulkan pada pemakaian obat ini antara lain reaksi hipersensitivitas, demam, malaise, sakit perut, mual dan muntah (drugs.com).

c. Rituximab

Rituximab merupakan obat antikanker golongan monoklonal antibodi yang berhubungan dengan ekspresi

reseptor CD20 pada limfosit B. Rituximab digunakan pada terapi Lymphoma non Hodgkin, leukemia limfositik kronis. Dosis yang diberikan umumnya 375 mg/ m²/ minggu secara IV. Efek samping penggunaan obat ini antara lain hipotensi, demam, sakit kepala, menggigil, ruam, mual, muntah. Obat ini tidak dianjurkan untuk pasien dengan penyakit autoimun, gagal jantung, hepatitis B, kerusakan ginjal.

d. Alemtuzumab

Alemtuzumab merupakan antibodi reseptor CD 52 pada limfosit B dan T. Obat ini digunakan sebagai terapi leukemia limfositik kronis pada pasien dewasa (Ansar & Ghosh, 2013). Efek samping yang ditimbulkan oleh obat ini hampir sama seperti efek samping pada Rituximab yaitu demam, sakit kepala, mual, muntah, menggigil.

e. Trastuzumab

Transtuzumab merupakan antibodi monoklonal yang digunakan pada terapi kanker payudara dengan over ekspresi HER-2 (Ansar & Ghosh, 2013). Obat ini dapat diberikan secara tunggal atau kombinasi dengan golongan antrasiklin atau taxan. Dosis awal pemberian umumnya 4 mg/kg secara IV diberikan selama 90 menit. Efek samping yang paling sering muncul pada penggunaan obat ini yaitu menggigil dan dapat diberikan antipiretik seperti parasetamol. Selain menggigil, efek samping yang muncul yaitu diare, sakit kepala, demam, mual, muntah.

8. Penghambat tyrosin kinase

Obat kanker golongan ini memiliki mekanisme aksi menghambat aktivasi tirosin kinase dengan jalan bersaing dengan ATP yang bekerja mengikat domain tirosine kinase intraseluler.

a. Imatinib

Imatinib merupakan generasi pertama dari penghambat tyrosin kinase yang disetujui oleh FDA. Obat ini memiliki mekanisme aksi menghambat terjadinya fosforilasi selama proliferasi sel. Imatinib digunakan sebagai terapi pada CML, ALL maupun tumor stoma gastrointestinal. Efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan obat ini antara lain ruam, mielosupresi, udem, kelelahan, mialgia, sakit kepala. Untuk penderita dengan gangguan jantung, perlu adanya pemantauan apabila menggunakan obat ini, karena menimbulkan efek kardi toksik. Beberapa obat seperti simvastatin, ketokonazol, rifampicin, memiliki interaksi dengan imatinib (Burn et al, 2016). Rifampicin akan menurunkan kadar imatinib dalam darah, sehingga menurunkan efektivitas terapi kanker. Penggunaan imatinib bersama dengan ketokonazol dapat menyebabkan penurunan fungsi sumsum tulang dan gangguan komponen darah seperti anggota tubuh mudah memar, kelelahan yang ekstrim. Mekanisme interaksi obat antara imatinib dengan simvastatin, dapat meningkatkan kadar simvastatin dalam darah sehingga memicu kerusakan hati. Obat ini tersedia dalam bentuk oral dengan dosis 100 mg, 400 mg (drugs.com).

b. Penghambat reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR inhibitor)

Obat kanker yang termasuk dalam kelompok ini antara erlotinib, afatinib dan lapatinib. Obat ini digunakan sebagai terapi pada kanker paru jenis NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer). Erlotinib digunakan untuk terapi kanker NSCLC dan pankreas diberikan dalam bentuk per oral dan dikonsumsi dalam kondisi perut yang kosong, karena dengan adanya makanan akan meningkatkan

bioavailabilitas obat 100%, meskipun hal ini bervariasi pada pasien. Erlotinib tersedia dalam per oral per tablet dengan dosis 25 mg, 100 mg, 150 mg sedangkan lapatinib 250 mg. Afatinib digunakan pada terapi kanker NSCLC metastase yang juga diberikan secara per oral sekali sehari dengan dosis 40 mg. Efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan obat golongan ini antara lain ruam, diare, anoreksia, kulit kering, pruritis, konjungtivitis.

c. Penghambat Multikinase

Sorafenib dan sunitinib merupakan golongan obat kanker yang memiliki mekanisme menghambat kinase intraseluler maupun ekstraseluler. Sorafenib digunakan sebagai terapi kanker sel ginjal memiliki efek samping ruam, pruritis, diare dan peningkatan serum lipase. Sorafenib diberikan secara per oral dengan kandungan per tablet 200 mg. Efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan obat ini antara lain disfungsi ventrikular, perdarahan, hipertensi, mual, muntah, diare. Sunitinib diberikan secara oral dengan kandungan per tablet 12,5 mg, 25 mg, dan 50 mg.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansar, W., & Ghosh, S. 2013. Monoclonal Antibodies: A Tool in Clinical Research. *Indian Journal of Clinical Medicine*, 4, IJCM.S11968. <https://doi.org/10.4137/ijcm.s11968>
- Burns M A,Schwinghammer T, Wells B, Malone P,Kolesar J, DiPiro J, 2016, *Pharmacotherapy Principles & Practice*, McGraw-Hill Education
- Chisholm- Burn., M., Schwinghammer, T. L., Wells, B. G., Malone, P., Kolesar, J., & Dipiro, J. T. 2016. *Pharmacotherapy Principles & Practice, Fourth Edition*.
- McLean, G. 2004. Pharmacology, 5th edn. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 57, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.01916.x>
- Sharifi-Rad j , Quispe C, Patra J K, Singh Y, Panda MK, Das G,Adetunji C, Michael O,7 Oksana Sytar,8,9 Letizia Polito , 10 Jelena Živković, 11 Natália Cruz-Martins , 12,13,14 Marta Klimek-Szczykutowicz,15 Halina Ekiert,15 Muhammad Iqbal Choudhary,16 Seyed Abdulmajid Ayatollahi , 1,16,17 Bekzat Tynybekov,18 Farzad Kobarfard,1,19 Ana Covilca Muntean , 20 Ioana Grozea , 20 Sevgi Durna Daştan,21,22 Monica Butnariu , 20 Agnieszka Szopa , 15 and Daniela Calina 2, 2021, Review Article Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine Based Cancer Therapy, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2021, Article ID 3687700, 24 pages <https://doi.org/10.1155/2021/3687700>
- Thorp,2008, *Pharmacology For The Health Care Professions*, A John Wiley & Sons, Ltd., Publication

- Watson, R. A., De La Peña, H., Tsakok, M. T., Joseph, J., Stoneham, S., Shamash, J., Joffe, J., Mazhar, D., Traill, Z., Ho, L. P., Brand, S., & Protheroe, A. S. 2018. Development of a best-practice clinical guideline for the use of bleomycin in the treatment of germ cell tumours in the UK. *British Journal of Cancer*, 119(9), 1044–1051. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0300-x>
- Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL. 2009. *Pharmacotherapy Handbook* (Vol. 7). www.drugs.com

BIODATA PENULIS



apt. Herda Ariyani, M.Farm.

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Penulis lahir di Banjarmasin tanggal 29 Oktober 1990. Sejak tahun 2016, penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Penulis juga merupakan Kabid Pengabdian kepada Masyarakat dan Kuliah kerja Nyata LPPM Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Penulis menyelesaikan pendidikan SMK Farmasi di SMF-ISFI Banjarmasin Angkatan 41 pada tahun 2008, kemudian melanjutkan S1 pada Jurusan Farmasi Universitas Lambung Mangkurat dan melanjutkan profesi apoteker dan S2 pada Jurusan Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Penulis menekuni bidang Menulis Farmasi Klinis dan Komunitas. Hingga saat ini penulis aktif dalam forum Perkumpulan Relawan Jurnal Indonesia Korwil Kalimantan, Forum Jurnal Asosiasi Perguruan Tinggi Muhammadiyah Aisyiyah, Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi (APPTI) Kalimantan dan Pengurus Daerah Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Kalimantan Selatan serta komunitas PERIISAI. Penulis telah mempublikasikan lebih dari 50 artikel baik

di jurnal dan prosiding nasional maupun terindeks Scopus seperti Taylor and Francis dengan h-index = 6. Saat ini penulis tercatat sebagai Managing Editor Journal of Current Pharmaceutical Sciences, Editor Borneo Community Development Journal dan Editor Healthy-Mu Journal. Reviewer Jurnal Health Media, reviewer Jurnal Kajian Ilmiah Kesehatan dan Teknologi serta reviewer Pharmaceutical and Traditional Medicine Journal.

BIODATA PENULIS



apt. Adhe Septa Ryant Agus, M. Farm., AAK.

Dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, STIKes Dirgahayu Samarinda

Penulis merupakan kelahiran Balikpapan pada 29 September 1982. Saat ini penulis merupakan dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, STIKes Dirgahayu Samarinda. Pendidikan akademik diselesaikan pada program studi S1 Farmasi Universitas Surabaya, dilanjutkan menyelesaikan program studi profesi Apoteker pada kampus yang sama di tahun berikutnya. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan pada program studi S2 di Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya, pada bidang minat ilmu Biomedik. Selain aktif sebagai anggota komite etik dan di kefarmasian, saat ini penulis juga berfokus pada penulisan dan penelitian di bidang farmakologi molekuler dan juga tentang penyakit neurodegeneratif.

BIODATA PENULIS



Apt. Ayu Rahmawati, M.Farm
Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA Dan Kesehatan

Penulis lahir pada tanggal 09 Juni 1990 di Kota Duri, Provinsi Riau. Penulis menyelesaikan sekolah jenjang SD, SMP, dan SMA di Kota Pekanbaru. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Riau tahun 2011. Penulis menyelesaikan Profesi Apoteker tahun 2013 dan Magister Farmasi tahun 2014. Pada tahun yang sama, 2014 sampai dengan sekarang, penulis berkesempatan bekerja pada salah satu klinik pratama di Kota Pekanbaru. Tahun 2015 sampai dengan 2019, penulis bekerja menjadi guru farmasi di SMK Kesehatan Farmasi Kota Pekanbaru. Pada tahun 2019 sampai dengan sekarang, penulis berkesempatan menjadi dosen tetap Program Studi Farmasi di Universitas Muhammadiyah Riau di Kota Pekanbaru. Penulis memiliki kepakaran di bidang Farmasi Klinis dan aktif melakukan penelitian. Sekarang, penulis sedang melakukan riset yang didanai oleh Muhammadiyah Pusat. Penulis aktif sebagai pengurus di organisasi profesi Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Provinsi Riau dari tahun 2007 sampai 2020.

BIODATA PENULIS



Anisa Dwirizky Abdullah, S.Si., M.Si. Apt

Dosen Program Studi Gizi

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Sulawesi Barat

Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Sulawesi Barat. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi. Penulis menekuni bidang Farmasi Klinik dan Mikrobiologi. Buku chapter ini merupakan buku pertama yang ditulis oleh penulis.

BIODATA PENULIS



apt. Dichy Nuryadin Zain, M.Farm

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis lahir di Tasikmalaya 24 Juni 1989. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada dengan bidang kelompok keahlian Farmakologi dan Farmasi Klinik. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di STIKes Bakti Tunas Husada tahun 2012, melanjutkan studi profesi Apoteker di Universitas Jenderal Achmad Yani (UNJANI) tahun 2013 dan S2 Farmasi dengan bidang keahlian Farmakologi di Universitas Padjadjaran (UNPAD) pada tahun 2018.

Beberapa mata kuliah yang diampu adalah Metabolisme Obat, Interaksi Obat, Biokimia Klinik dan Farmakokinetik Klinik. Selain menjadi Dosen, saat ini menjabat sebagai Apoteker Pengelola Apotek swasta di Kota Tasikmalaya. Sebelumnya pernah juga bekerja di salah satu Rumah Sakit Bersalin sebagai Apoteker Penanggungjawab Apotek di Kota Tasikmalaya.

BIODATA PENULIS



Apt. Ika Kurnia Sukmawati M.Si

Dosen Program Studi D3 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana

Penulis lahir di Majalengka pada tanggal 23 September 1981. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana. Menyelesaikan pendidikan S1 di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung dan melanjutkan profesi apoteker di Universitas Indonesia, kemudian melanjutkan S2 Farmasi Farmakologi dan Farmasi Klinik di Institut Teknologi Bandung dan sekarang sedang melanjutkan study S3 Farmasi di Universitas Padjajaran. Penulis aktif melaksanakan tridharma perguruan tinggi yaitu pengajaran, penelitian dan pengabdian masyarakat dengan roadmap riset terkait penyakit antiinfeksi.

BIODATA PENULIS



apt. Nursyafni, M. Farm.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau.

Lahir dan dibesarkan di kota Pekanbaru, Provinsi Riau, penulis menyelesaikan sekolah SD, SMP dan SMA di kota Pekanbaru. Kemudian Penulis mengambil jurusan kuliah jurusan S-1 Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau pada tahun 2005, lalu penulis meneruskan mengambil kuliah Profesi Apoteker pada 2010 di Universitas Andalas Kota Padang, Provinsi Sumatera Barat. Setelah itu penulis bekerja pada beberapa apotek swasta di kota Pekanbaru sebagai apoteker penanggung jawab. Pada tahun 2019 penulis melanjutkan kuliah S2 Farmasi Klinis di Universitas Andalas. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi di Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau. Selain telah menulis beberapa buku penulis juga aktif melakukan penelitian dan juga pengabdian di bidang farmasi.

BIODATA PENULIS



Apt. Mega Yulia, M.Farm

Dosen Program Studi DIII Farmasi
Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi

Penulis lahir di Batusangkar tanggal 12 Juli 1987. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi DIII Farmasi, Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Universitas Andalas pada tahun 2009, Apoteker Universitas Andalas pada tahun 2010 dan S2 pada Jurusan Farmasi Komunitas dan Klinis masih di universitas yang sama pada tahun 2011. Karir mengajar telah ditekuni mulai dari tahun 2012 dan telah menghasilkan dua buah buku yang memiliki ISBN yaitu satu buku ajar yang berjudul Buku Ajar Obat Tradisional pada tahun 2022 dan satu buah *book chapter* yang berjudul Dasar-Dasar Ilmu Gizi pada tahun 2023.

BIODATA PENULIS



Apt. Istianatus Sunnah, S.Farm., M.Sc

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo Ungaran

Penulis lahir di Kudus tanggal 29 Oktober 1977. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo Ungaran. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Program Studi Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang, Pendidikan profesi Apoteker di Universitas Islam Indonesia dan melanjutkan S2 di Ilmu Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis pernah bekerja di Instalasi Farmasi Rumah Sakit sebagai Kepala Bagian Instalasi Farmasi Rawat Inap yang salah satu sebagai apoteker farmasi klinis dalam Handling Sitostatika.