

FARMAKOLOGI DASAR

Penulis :

**Mega Yulia, Ertati Suarni, Nurul Muhlisa Mus,
Putri Anggreini, Fitratul Wahyuni,
Aulia Nurlatifah, Tita Nofianti, Rahmawati**

FARMAKOLOGI DASAR

**Mega Yulia
Ertati Suarni
Nurul Muhlisa Mus
Putri Anggreini
Fitratul Wahyuni
Aulia Nurlatifah
Tita Nofianti
Rahmawati**



GET PRESS INDONESIA

FARMAKOLOGI DASAR

Penulis :

Mega Yulia
Ertati Suarni
Nurul Muhlisa Mus
Putri Anggreini
Fitratul Wahyuni
Aulia Nurlatifah
Tita Nofianti
Rahmawati

ISBN : 978-623-125-112-1

Editor : Mila Sari S.ST., M.Si

Penyunting : Aulia Syaharani, S.Tr.Kes

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

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat
Website : www.getpress.co.id
Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Maret 2024

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 Dasar ini.

Buku Ini Membahas Farmakokinetik, Obat Yang Mempengaruhi Darah, Obat Anestetik, Kortikosteroid, Obat-Obat Pada Reaksi Alergi, Prinsip Dasar Kemoterapi, Antimikroba, Obat Jantung Dan Hipertensi.

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, Maret 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	vii
BAB 1 FARMAKOKINETIK.....	1
1.1 Farmakokinetik	1
1.1.1 Absorpsi	2
1.1.2 Distribusi	3
1.1.3 Metabolisme	4
1.1.4 Eksresi	6
1.2 Parameter Farmakokinetik.....	8
DAFTAR PUSTAKA	10
BAB 2 OBAT YANG MEMPENGARUHI DARAH	11
2.1 Pendahuluan.....	11
2.2 Antikoagulan	15
2.2.1 Antikoagulan oral	16
2.2.2 Direct thrombin inhibitor	20
2.2.3 Heparin.....	25
2.2.4 <i>Low molecular weight heparins</i> (LMWH).....	29
2.3 Antiplatelet.....	30
2.3.1 Obat Antiplatelet (obat antitrombotic)	31
2.4 Trombolitik	39
2.4.1 Obat trombolitik.....	39
DAFTAR PUSTAKA	44
BAB 3 OBAT ANASTETIK.....	47
3.1 Pendahuluan.....	47
3.2 Jenis-Jenis Anastetik.....	49
3.3 Rute Pemberian Obat Anastetik.....	60
DAFTAR PUSTAKA	66
BAB 4 KORTIKOSTEROID	69
4.1 Pendahuluan.....	69
4.2 Klasifikasi Obat Kortikosteroid.....	69
4.3 Glukokortikoid	71
4.4 Mineralokortikoid	72
4.5 Farmakodinamik.....	72

4.6 Farmakokinetik.....	75
4.7 Indikasi.....	76
4.8 Efek Samping	77
4.9 Interaksi Obat.....	78
DAFTAR PUSTAKA.....	80
BAB 5 OBAT-OBAT PADA REAKSI ALERGI	83
5.1 Defenisi Alergi	83
5.2 Mekanisme dan Klasifikasi Reaksi Alergi.....	84
5.3 Manifestasi Alergi.....	85
5.4 Faktor resiko Alergi	87
5.5 Histamin	87
5.5.1 Pengertian Histamin.....	87
5.5.2 Faktor Pelepasan Histamine	88
5.5.3 Reseptor Histamin.....	88
5.5.4 Fungsi Histamin Secara Umum.....	89
5.6 Terapi pengobatan alergi.....	89
5.6.1 Anthistamin	90
5.6.2 Kortikosteroid	92
5.6.3 Dekongestan.....	93
5.6.4 Montelukas.....	94
5.7 Penyimpanan obat.....	94
DAFTAR PUSTAKA.....	96
BAB 6 PRINSIP DASAR KEMOTERAPI	97
6.1 Pengantar	97
6.2 Kemoterapi	97
6.3 Pemilihan pasien untuk kemoterapi.....	98
6.4 Kemoterapi dan siklus sel	99
6.5 Cara kerja kemoterapi.....	101
6.6 Agen kemoterapi diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerja	103
6.7 Managemen dan Efek Samping.....	106
DAFTAR PUSTAKA.....	107
BAB 7 ANTIMIKROBA.....	109
7.1 Pendahuluan	109
7.2 Agen Antibakteri.....	110
7.2.1 Agen yang Bertindak Melalui Sintesis Dinding Sel.....	110

7.2.2 Agen yang Bertindak Melalui Sintesis Protein Dinding.....	111
7.2.3 Agen yang Bertindak Melalui Sintesis Asam Nukleat.....	114
7.2.4 Agen yang Bertindak Melalui Membran Sel	115
7.3 Agen Antijamur	115
7.3.1 Agen yang Mengubah Dinding Sel	116
7.3.2 Agen yang Mengubah Membran Sel	116
7.3.3 Agen yang Mengubah Nukleotida dan Sintesis Protein.....	117
7.4 Agen Antivirus.....	117
7.4.1 Virus Herpes.....	117
7.4.2 Hepatitis B and C.....	118
7.4.3 Influenza A dan B	119
7.4.4 Human Immunodeficiency Virus (HIV).....	119
DAFTAR PUSTAKA	121
BAB 8 OBAT JANTUNG DAN HIPERTENSI	127
8.1 Pendahuluan.....	127
8.2 Anatomi dan Fisiologi Jantung.....	130
8.3 Klasifikasi Obat Jantung	131
8.3.1 Inotropik Positif dan Negatif	132
8.3.2 Antihipertensi.....	132
8.3.3 Antiaritmia.....	133
8.3.4 Vasodilator.....	133
8.3.5 Antiplatelet dan Antikoagulan	133
8.4 Penanganan Hipertensi.....	134
8.4.1 <i>Klasifikasi Obat Antihipertensi</i>	134
8.4.2 Terapi Kombinasi	134
8.4.3 Monitoring Efek Samping dan Penyesuaian Dosis	135
8.4.4 Pendekatan Terapi Individual.....	135
8.5 Obat-obat Baru dan Pengembangan Terkini	135
8.5.1 Inhibitor Neprilisin-Angiotensin II Receptor Blocker (ARNI)	135
8.5.2 Inhibitor SGLT-2.....	136
8.5.3 Terapi Gen dalam Gagal Jantung.....	136
8.5.4 Implementasi Teknologi Nanopartikel	136

8.6 Kasus-kasus Klinis dan Studi Kasus.....	136
8.5.1 Kasus Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Sistolik Rendah	137
8.5.2 Kasus Diabetes Mellitus dengan Komplikas Kardiovaskular	137
8.5.3 Kasus Hipertensi Resistan.....	137
DAFTAR PUSTAKA.....	138
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1.	Gambar alur farmakokinetik	1
Gambar 2.1.	Proses Koagulasi Darah	13
Gambar 2.2.	Skema locus kerja obat antiplatelet	31
Gambar 2.3.	Skema mekanisme aksi obat antiplatelet	33
Gambar 2.4.	Mekanisme aksi obat thrombolitik fibrinolitik.....	41
Gambar 3.1.	Konfigurasi aktivitas kanal natrium	50
Gambar 3.2.	Mekanisme kerja anestetik lokal melalui penghambatan kanal natrium	51
Gambar 3.3.	Komponen struktur penyusun anestetik local secara umum.....	52
Gambar 4.1 .	Mekanisme aksi genomik kortikosteroid. (S) Steroid, (R) Reseptor, (CBG) Corticosteroid-binding globulin	73
Gambar 4.2.	Mekanisme aksi non-genomik kortikosteroid. (GC) Glukokortikoid	74
Gambar 5.1.	Mekanisme terjadinya reaksi alergi.....	85
Gambar 6.1.	Aktivitas kemoterapi dan siklus sel.	102

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Efek farmakologi dan durasi kerja kortikosteroid	70
Tabel 4.2. Rute Administrasi Obat Kortikosteroid	76
Tabel 4.3. Interaksi potensial obat kortikosteroid sistemik.....	78
Tabel 6.1. Empat Fase utama dalam siklus sel.....	100
Tabel 6.2. Obat-Obatan Spesifik Fase Siklus Sel	101
Tabel 6.3. Agen Pengalkilasi.....	103
Tabel 6.4. Antimetabolit	105
Tabel 6.5. <i>Natural products</i>	105

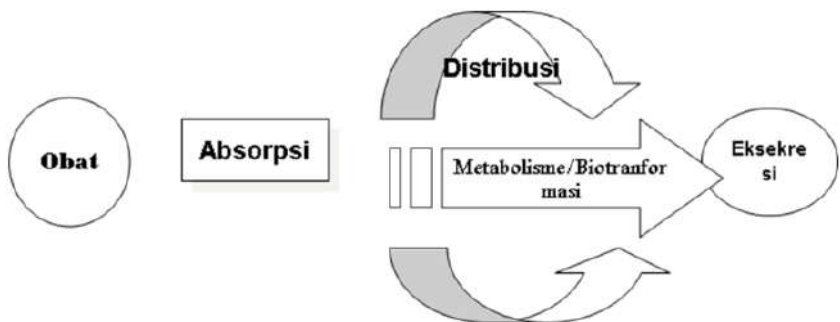
BAB 1

FARMAKOKINETIK

Oleh Mega Yulia

1.1 Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah cabang farmakologi yang mempelajari dinamika obat di dalam tubuh, bagaimana tubuh menyerap, mendistribusikan, memetabolisme, dan mengeluarkan obat (Sa'adah, 2019). Ini melibatkan studi tentang perjalanan waktu penyerapan obat, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (sering disingkat ADME) di dalam tubuh (Migliorati *et al.*, 2022).



Gambar 1.1. Gambar alur farmakokinetik

Pemahaman farmakokinetik sangat penting dalam menentukan dosis dan pemberian obat yang optimal untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan sekaligus meminimalkan potensi efek samping (Soldin and Mattison, 2009). Individu yang berbeda mungkin memetabolisme obat pada tingkat yang berbeda, dan faktor seperti usia, jenis kelamin, genetika, dan kesehatan secara keseluruhan dapat mempengaruhi proses farmakokinetik.

1.1.1 Absorpsi

Absorpsi adalah suatu proses dimana suatu obat memasuki aliran darah setelah pemberian. Beberapa mekanisme penyerapan obat telah diidentifikasi, seperti difusi pasif, transpor membran yang dimediasi pembawa seperti difusi aktif dan difusi terfasilitasi, dan transporter obat nonspesifik lainnya seperti P-glikoprotein. Berbagai faktor dapat mempengaruhi penyerapan obat yaitu faktor spesifik obat dan faktor spesifik pasien. Oleh karena itu, persentase penyerapan obat akan bervariasi antar rute pemberian, seperti oral, intravena, intramuskular, subkutan, transdermal (kulit), inhalasi (Alagga and Gupta, 2023).

Berikut beberapa jalur umum pemberian obat dan penjelasan singkat penyerapan obat masing-masing (Kim and De Jesus, 2023):

1. Oral

Obat yang diminum secara oral diserap melalui saluran gastrointestinal (GI). Obat harus melewati lambung dan kemudian usus kecil sebelum mencapai aliran darah. Faktor-faktor seperti kelarutan obat, stabilitas, dan keberadaan makanan di lambung dapat mempengaruhi penyerapan.

2. Intravena (IV)

Obat yang diberikan langsung ke aliran darah melalui suntikan intravena melewati fase penyerapan, karena obat tersebut segera tersedia untuk didistribusikan ke seluruh tubuh. Rute ini memberikan pengiriman obat yang cepat dan lengkap.

3. Intramuskular (IM)

Obat yang disuntikkan ke jaringan otot diserap ke dalam aliran darah dari tempat suntikan. Tingkat penyerapan dapat bervariasi berdasarkan faktor-faktor seperti aliran darah ke otot dan formulasi obat.

4. Subkutan (SC)

Injeksi subkutan melibatkan pemberian obat ke jaringan lemak di bawah kulit. Penyerapan terjadi secara bertahap dari tempat suntikan ke dalam aliran darah.

5. Transdermal (kulit)

Beberapa obat dapat diserap melalui kulit dan masuk ke aliran darah. Patch transdermal atau formulasi topikal memungkinkan pelepasan obat secara terkontrol dan berkelanjutan seiring berjalannya waktu.

6. Inhalasi

Obat-obatan yang diberikan melalui inhalasi, seperti obat atau gas yang dihirup, diserap melalui jaringan paru-paru dan memasuki aliran darah. Rute ini memberikan permulaan kerja yang cepat untuk obat-obatan tertentu.

Karakteristik obat, termasuk ukuran molekul, lipofilisitas (kelarutan dalam lemak), dan status ionisasi, mempengaruhi seberapa efisien obat tersebut diserap. Selain itu, adanya zat lain, seperti makanan atau obat lain, dapat mempengaruhi proses penyerapan. Memahami penyerapan obat sangat penting untuk merancang formulasi obat yang efektif dan menentukan rute pemberian yang tepat untuk hasil terapi yang optimal.

1.1.2 Distribusi

Distribusi obat adalah proses dimana suatu obat diangkut ke seluruh tubuh dari tempat penyerapannya ke jaringan dan organ sasarannya. Setelah diserap ke dalam aliran darah, obat didistribusikan ke berbagai jaringan tubuh, dimana obat tersebut memberikan efek terapeutik atau menjalani metabolisme dan eliminasi lebih lanjut. Beberapa faktor yang mempengaruhi peredaran obat:

1. Aliran darah

Distribusi obat sangat bergantung pada aliran darah ke berbagai jaringan dan organ. Jaringan dengan aliran darah tinggi, seperti jantung, hati, dan ginjal, mungkin menerima jumlah obat yang lebih besar dibandingkan jaringan dengan aliran darah rendah.

2. Karakteristik obat

Sifat fisikokimia suatu obat, seperti ukurannya, kelarutan dalam lemak, dan derajat ionisasi, mempengaruhi kemampuannya untuk melintasi membran biologis. Obat

yang larut dalam lemak, misalnya, dapat dengan mudah menembus membran sel dan didistribusikan ke jaringan.

3. Ikatan dengan protein

Banyak obat berikatan dengan protein plasma, seperti albumin. Hanya fraksi obat yang tidak terikat (bebas) yang aktif secara farmakologis dan mampu didistribusikan ke dalam jaringan. Fraksi terikat berfungsi sebagai reservoir dan tidak segera tersedia untuk beraksi.

4. Permeabilitas jaringan

Jaringan yang berbeda memiliki tingkat permeabilitas yang berbeda-beda terhadap obat. Misalnya, penghalang darah-otak membatasi masuknya obat-obatan tertentu ke dalam sistem saraf pusat.

5. Permeabilitas kapiler

Kapiler di berbagai jaringan memiliki karakteristik permeabilitas yang berbeda. Beberapa jaringan, seperti hati, memiliki kapiler berfenestrasi yang memungkinkan aliran obat lebih besar, sementara jaringan lain memiliki sambungan yang lebih rapat.

6. Akumulasi Jaringan

Beberapa obat dapat terakumulasi di jaringan atau organ tertentu, menyebabkan konsentrasi yang lebih tinggi di area tersebut. Akumulasi ini dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti afinitas obat terhadap jaringan tertentu atau adanya sistem transpor tertentu.

Memahami distribusi obat sangat penting untuk menentukan konsentrasi terapeutik suatu obat di lokasi target dan menghindari efek toksik pada jaringan non-target. Model farmakokinetik membantu memprediksi konsentrasi obat di berbagai jaringan dari waktu ke waktu, membantu optimalisasi regimen dosis untuk efikasi dan keamanan.

1.1.3 Metabolisme

Metabolisme obat, juga dikenal sebagai biotransformasi, adalah proses penting dalam tubuh yang melibatkan perubahan kimiawi obat agar lebih mudah diekskresikan. Transformasi ini

terjadi terutama di hati tetapi juga dapat terjadi di organ dan jaringan lain. Tujuan metabolisme obat adalah untuk mengubah obat menjadi metabolit yang dapat dikeluarkan dari tubuh sambil sering kali menonaktifkan atau memodifikasi aktivitas farmakologisnya. Ada dua fase utama metabolisme obat (Stephen *et al*, 2023):

1. Metabolisme Fase I (Fungsionalisasi)

Pada fase ini, obat mengalami reaksi kimia yang membuka gugus fungsi (misalnya gugus hidroksil, amino, atau karboksil) untuk membuat obat lebih polar dan larut dalam air. Reaksi paling umum dalam metabolisme Fase I meliputi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Enzim sitokrom P450, yang ditemukan di retikulum endoplasma hati, memainkan peran penting dalam banyak reaksi Fase I.

2. Metabolisme Fase II (Konjugasi)

Fase II melibatkan konjugasi obat atau metabolit Fase I dengan senyawa endogen, seperti asam glukuronat, sulfat, glisin, atau glutathione. Konjugasi membuat obat lebih larut dalam air dan memfasilitasi ekskresinya. Reaksi Fase II yang umum meliputi glukuronidasi, sulfasi, asetilasi, metilasi, dan konjugasi dengan asam amino.

Tindakan gabungan metabolisme Fase I dan Fase II menghasilkan pembentukan metabolit yang larut dalam air yang biasanya kurang aktif secara farmakologis dibandingkan obat induk. Metabolit ini kemudian dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal (dalam urin) atau hati (dalam empedu dan feses). Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi metabolisme obat, antara lain (Stephen *et al*, 2023):

1. Genetika

Variasi genetik dalam enzim pemetabolisme obat dapat menyebabkan perbedaan respons individu terhadap obat. Beberapa orang mungkin memetabolisme obat tertentu lebih cepat atau lebih lambat dibandingkan yang lain.

2. Usia

Aktivitas metabolisme di hati dapat bervariasi seiring bertambahnya usia, sehingga memengaruhi cara pemrosesan obat, terutama pada bayi dan orang lanjut usia.

3. Kondisi medis

Kondisi medis tertentu, seperti penyakit hati atau ginjal, dapat memengaruhi metabolisme obat.

4. Interaksi Obat-Obat

Kehadiran beberapa obat dapat mempengaruhi metabolisme satu sama lain, sehingga menyebabkan potensi interaksi dan perubahan efek terapeutik.

Memahami metabolisme obat sangat penting untuk memprediksi interaksi obat, mengoptimalkan dosis, dan meminimalkan risiko efek samping. Para peneliti dan profesional kesehatan mempertimbangkan faktor-faktor ini ketika merancang rejimen obat untuk memastikan pengobatan yang aman dan efektif.

1.1.4 Eksresi

Ekskresi adalah proses di mana tubuh menghilangkan obat atau metabolitnya, terutama melalui urin, tetapi juga melalui jalur lain seperti feses, napas, keringat, dan ASI. Organ utama yang terlibat dalam ekskresi obat adalah ginjal dan hati (Garza *et al*, 2023). Berikut adalah aspek-aspek dari ekskresi obat:

1. Ekskresi ginjal

Ginjal memainkan peran yang sangat penting dalam mengekskresi obat dan metabolitnya. Prosesnya melibatkan filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi di dalam tubulus ginjal. Filtrasi terjadi saat darah melewati glomerulus. Air, ion, dan molekul kecil, termasuk obat-obatan, disaring atau difiltrasi ke dalam tubulus ginjal. Selanjutnya reabsorpsi mengembalikan beberapa zat ke aliran darah kembali yang masih dibutuhkan oleh tubuh, dan proses sekresi secara aktif akan mengangkut obat dari darah ke dalam tubulus untuk dieliminasi melalui urin.

2. Ekskresi Bilier

Beberapa obat dan metabolitnya diekskresikan ke dalam empedu oleh hati. Empedu kemudian dilepaskan ke usus kecil, dan sebagian obat dapat diserap kembali di usus atau dihilangkan melalui tinja. Jalur ini sangat penting untuk obat yang menjalani sirkulasi enterohepatik, dimana obat tersebut berulang kali direabsorpsi dan diekskresikan.

3. Ekskresi Paru

Zat gas atau mudah menguap dapat dikeluarkan melalui paru-paru. Hal ini relevan untuk obat yang mudah menguap atau memiliki tekanan uap yang tinggi.

4. Keringat dan Air Liur

Sejumlah kecil obat dapat dikeluarkan melalui keringat dan air liur. Namun, ini umumnya merupakan jalur ekskresi yang kecil dibandingkan dengan urin dan empedu.

5. Ekskresi ASI

Obat-obatan juga dapat dikeluarkan ke dalam ASI, yang dapat menjadi perhatian bagi bayi yang menyusui. Penting bagi penyedia layanan kesehatan untuk mempertimbangkan potensi dampak ekskresi obat ke dalam ASI ketika meresepkan obat untuk ibu menyusui.

Faktor-faktor yang mempengaruhi ekskresi obat meliputi:

1. Fungsi Ginjal

Fungsi ginjal sangat penting untuk ekskresi obat yang efisien. Gangguan fungsi ginjal dapat menyebabkan penumpukan obat di dalam tubuh sehingga berpotensi menyebabkan keracunan.

2. pH Urin

pH urin dapat mempengaruhi ionisasi obat dan, akibatnya, ekskresinya. Beberapa obat lebih mudah diekskresikan melalui urin yang bersifat asam, sementara obat lain diekskresikan lebih efisien dalam urin yang bersifat basa.

3. Fungsi Hati

Kemampuan hati untuk mengubah obat menjadi metabolit yang larut dalam air, yang dapat diekskresikan melalui

empedu, sangat penting untuk eliminasi obat secara keseluruhan.

Memahami mekanisme ekskresi obat sangat penting bagi profesional kesehatan untuk menyesuaikan regimen dosis, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati, untuk memastikan terapi obat yang aman dan efektif.

1.2 Parameter Farmakokinetik

Parameter farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari model berdasarkan hasil pengukuran kadar obat utuh atau metabolitnya dalam darah, urin atau cairan hayati lainnya. Fungsi dari penetapan parameter farmakokinetik suatu obat adalah untuk mengkaji kinetika absorpsi, distribusi dan eliminasi didalam tubuh (Shargel *et al*, 2005).

Secara umum parameter farmakokinetika digolongkan menjadi parameter primer, sekunder dan turunan. Parameter primer adalah parameter farmakokinetika yang harganya dipengaruhi secara langsung oleh variable biologis. Contoh dari parameter primer adalah volume distribusi (Vd), klirens (Cl), dan kecepatan absorpsi (Ka).

Volume distribusi (Vd) adalah volume hipotetik dalam tubuh tempat obat terlarut. Vd adalah salah satu faktor yang harus diperhitungkan dalam memperkirakan jumlah obat dalam tubuh. Vd merupakan suatu parameter yang berguna untuk menilai jumlah relatif obat di luar kompartemen sentral atau dalam jaringan (Shargel *et al*, 2005).

Klirens (Cl) merupakan parameter farmakokinetika yang menggambarkan eliminasi obat yang merupakan jumlah volume cairan yang mengandung obat yang dibersihkan dari kompartemen tubuh setiap waktu tertentu. Eliminasi tersebut tidak dipermasalahkan bagaimanakah prosesnya. Secara umum eliminasi obat terjadi pada ginjal dan hati yang sering dikenal dengan istilah klirens total yang merupakan jumlah dari klirens ginjal (renalis) dan hati (hepatik) (Mutschler, 1986).

Kecepatan absorpsi (Ka) adalah keseluruhan laju absorpsi sistemik obat dari sediaan padat yang diberikan secara peroral,

mencakup sejumlah proses laju, termasuk pelarutan obat, mobilitas saluran cerna, aliran darah dan transport obat melewati membran kapiler, kedalam sirkulasi sistemik.

Parameter sekunder adalah parameter farmakokinetika yang harganya bergantung pada parameter primer. Contoh dari parameter sekunder adalah waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$ eliminasi) dan Kecepatan eliminasi (K_{el}).

Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) adalah waktu yang dibutuhkan obat untuk tereliminasi menjadi separuh dari harga awal. Besar kecilnya waktu paruh eliminasi sangat menentukan lama kerja obat dan menjadi acuan untuk menentukan dosis pada pemakaian berulang dalam terapi jangka panjang (Mutschler, 1986).

Kecepatan eliminasi (K_{el}) adalah fraksi obat yang ada pada suatu waktu yang akan tereliminasi dalam satu satuan waktu. Sedangkan contoh dari parameter turunan adalah waktu mencapai kadar puncak (t_{maks}), kadar puncak (cp_{maks}) dan *area under curve* (AUC).

Waktu untuk mencapai kadar puncak (t_{maks}) adalah waktu yang dibutuhkan oleh suatu obat untuk mencapai kadar maksimal dalam plasma darah.

Kadar puncak adalah kadar tertinggi yang terukur dalam darah atau serum atau plasma.

AUC adalah permukaan dibawah kurva (grafik) yang menggambarkan naik turunnya kadar plasma sebagai fungsi waktu. AUC dapat digunakan untuk membandingkan kadar masing-masing plasma obat bila penentuan kecepatan eliminasinya tidak mengalami perubahan (Tjay and Rahardja, 2007).

DAFTAR PUSTAKA

- Alagga, A. and Gupta, V. (2023). *Drug Absorption*, StatPearls Publishing [Internet].
- Garza, A., Park, S. and Kocz, R. (2023). *Drug Elimination*, StatPearls Publishing [Internet].
- Kim, J. and De Jesus, O. (2023). *Medication Routes of Administration*, StatPearls Publishing [Internet].
- Migliorati, J.M. et al. (2022). Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of US Food and Drug Administration–Approved Antisense Oligonucleotide Drugs, *Drug Metabolism and Disposition*, 50(6), pp. 888–897. Available at: <http://doi.org/10.1124/dmd.121.000417>.
- Mutschler, E. (1986). *Dinamika Obat: Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi*, diterjemahkan oleh Widiyanto, M.B., dan Ranti, A.S., Edisi Kelima. Bandung: Penerbit ITB.
- Sa'adah, N. (2019). *Eliminasi Obat Pada Model Farmakokinetik Dua Kompartemen Dengan Pendekatan Beda Hingga Nonstandar Pada Berbagai Metode Pemberian Obat*. Universitas Gadjah Mada. Available at: <http://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/182255>.
- Shargel, L., Yu, A., and Wu, S. (2005). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi kedua. Surabaya: Airlangga University Press.
- Soldin, O.P. and Mattison, D.R. (2009). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Clinical Pharmacokinetics*, 48(3), pp. 143–157. Available at: <https://doi.org/10.2165/00003088-200948030-00001>.
- Stephen T.Susa, Husain, A. and V.Preuss, C. (2023). *Drug Metabolism*, StatPearls Publishing.
- Tjay, T. and Rahardja, K. (2007). *Obat-obat penting khasiat, penggunaan dan efek sampingnya*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.

BAB 2

OBAT YANG MEMPENGARUHI DARAH

Oleh Ertati Suarni

2.1 Pendahuluan

Pengelompokan golongan obat yang mempengaruhi darah, dapat berdasarkan dari mekanisme kerja obat terhadap darah sebagai jaringan darah dan perlengkapannya, kelompok obat yang mendukung pembentukan sel darah, golongan senyawa obat yang dapat mengaktivasi dan atau menghambat kerja sel darah, serta golongan obat yang mempekerjai sistem pembuluh darah, jantung dan ginjal sebagai sistem penyokong.

Farmakologi dasar dan klinis membahas obat yang mempengaruhi darah, terdiri dari beberapa bagian pembahasan. Bertram G. Katzung (2012) dalam buku *Basic & Clinial Pharmacology*, memasukkan dalam kelompok obat yang bekerja pada ginjal dan sistem kardiovaskular dan kelompok obat yang digunakan pada tatalaksana penyakit darah, inflamasi dan gout (Katzung, 2012). Demikian pula Goodman Gilman (2018) dalam **The Pharmacological Basis Of Therapeutics** mengelompokkan dalam golongan obat yang mempengaruhi fungsi kardiovaskular dan kelompok obat yang membahas obat hematopoietic, faktor tumbuh dan vitamin mineral. (Gilman and Brunton, 2018)

Ada beberapa obat yang mempengaruhi darah dalam hal fungsional sistem kardiovaskular dan sirkulasi darah. Contohnya obat antihiperlipidemia, khususnya kelompok statin, memiliki mekanisme kerja yang bertujuan mengurangi kadar lipid (lemak) dalam darah, terutama kolesterol. Mekanisme ini pada gilirannya dapat memberikan efek positif terhadap sirkulasi darah dan kesehatan kardiovaskular. Contoh lain obat yang berpengaruh terhadap darah dan fungsional sistem kardiovaskular adalah obat-obat vasokonstriktor dan vasodilator, seperti nitrogliserin yang dapat melebarkan pembuluh darah. Dua jenis obat terakhir sesuai

mekanisme kerja akan dibahas pada bagian pembahasan obat antihipertensi, obat jantung dan obat antikolesterol atau anti hiperlipidemia. (Katzung, 2012)

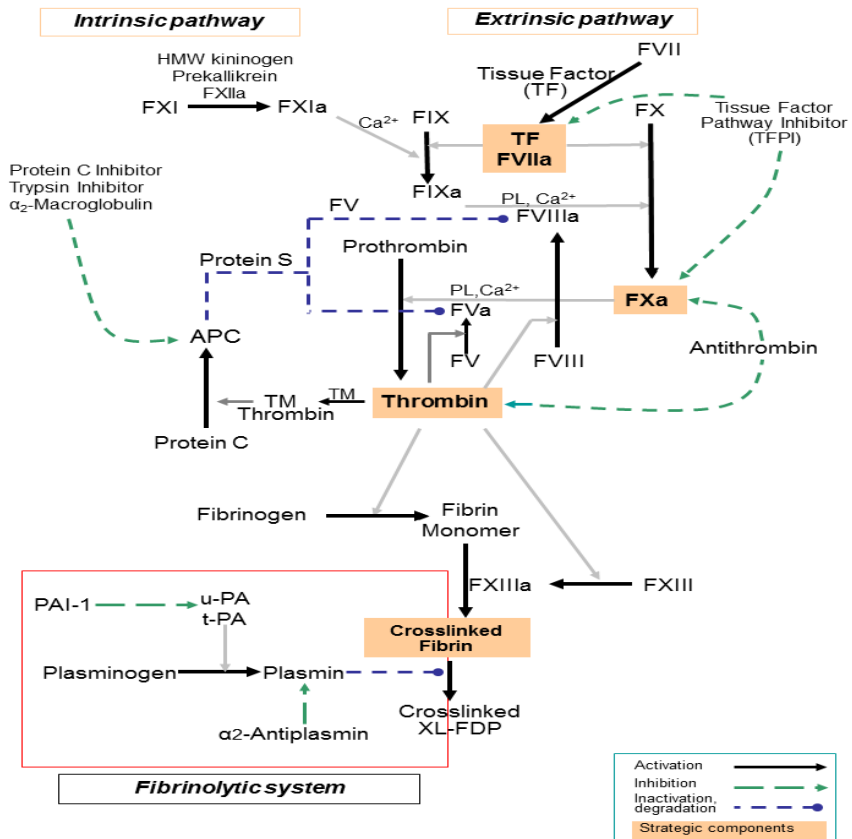
Farmakologi obat yang mempengaruhi sel darah dan jaringan darah dalam bab ini membahas kelompok obat yang mempengaruhi pembekuan atau koagulasi darah, antiplatelet dan trombolitik. Kelompok obat yang mempengaruhi terbentuknya sel darah atau haematinik, digunakan untuk pengobatan pada anemia, dan erythropoietin. Factor tumbuh dan vitamin mineral yang berpengaruh pada darah dibahas pada bagian vitamin mineral dan hormon. (KD Tripathi, 2013)

Obat antikoagulan, obat antiplatelet dan obat fibrinolitik sebagai senyawa obat yang mempengaruhi darah, sangat penting dibahas dalam satu bagian, karena proses-proses ini mendasari hemostasis dan thrombosis. Selain itu dapat membantu memahami gangguan terhadap darah seperti penyakit arteri trombotik (misalnya stroke trombotik), gangguan perdarahan (misalnya hemofilia), gangguan terhadap aliran darah venous thromboembolism dan lain-lain. ('Rang & Dale's Pharmacology (PDFDrive)', no date).

Berdasarkan pada tahapan pembentukan trombus (trombosis), dikembangkan beberapa golongan obat antitrombotik sebagaimana yang akan dibahas dalam bab ini:

1. Antikoagulan
2. Antiplatelet
3. Fibrinolitik

Pembuluh darah arteri, vena atau kapiler yang mengalami cedera dan mengakibatkan luka pendarahan, akan mengganggu hemostasis dan membahayakan jiwa. Oleh sebab itu tubuh telah memiliki mekanisme dalam menghentikan berlanjutnya pendarahan. Luka menyebabkan vasokonstriksi, disertai dengan adhesi dan aktivasi trombosit serta pembentukan fibrin. Aktivasi trombosit mengarah pada pembentukan haemostatic plug, sehingga terjadi penyumbatan hemostatik, pembekuan darah dan berhentinya pendarahan. Gambar 6.1 menunjukkan mekanisme terjadi proses pembekuan darah atau koagulasi.



Gambar 2.1. Proses Koagulasi Darah
(Sumber : (Coagulation - DiaPharma, no date)

Urutan proses terjadinya pembekuan darah (koagulasi) diawalnya dari terjadinya cedera atau luka yang mengenai pembuluh darah. Koagulasi diistilahkan juga dengan clothing yakni suatu proses dimana darah berubah dari bentuk cairan liquid menjadi bentuk gel, dan membentuk bekuan darah atau Blade Cloud. Koagulasi diikuti oleh proses recovery atau perbaikan mekanisme koagulasi terdiri dari agregasi platelet atau *platelet activation* dan jalur koagulasi atau *coagulation cascade*. Pembekuan darah melibatkan interaksi kompleks antara dinding

pembuluh darah yang terluka, trombosit, dan faktor koagulasi disertai serangkaian reaksi proteolitik.(Whalen and Finkel R, 2015)

Terdapat dua jalur dalam Coagulation Cascade, jalur sistem intrinsik, yang mana semua faktor yang diperlukan untuk koagulasi terdapat dalam plasma, dan jalur sistem ekstrinsik memerlukan faktor jaringan (tissue factor, TF), mampu mengaktifkan faktor X dalam hitungan detik. Koagulasi setelah cedera pada dinding pembuluh darah terjadi dominan melalui jalur ini. Kemudian akan terjadi pada kedua sistem dan menghasilkan polimerisasi fibrinogen untuk membentuk untaian fibrin. Sel darah terperangkap dalam jalinan untaian fibrin yang menghasilkan bekuan.

Faktor-faktor pembekuan darah biasanya ditunjukkan oleh angka romawi I sampai XIII, dimana faktor-faktor ini akan mengaktifkan satu sama lain yang dikenal sebagai jalur koagulasi. Hasil akhir dari jalur koagulasi adalah pembentukan fibrin. Fibrin merupakan bentuk aktif dari fibrinogen. Fibrinogen merupakan suatu Protein plasma yang larut sedangkan fibrin merupakan protein yang tidak larut. Protein fibrin saling menempel diantara platelet yang teragregasi membentuk gumpalan. (KD Tripathi, 2013)

Jalur intrinsik merupakan jalur koagulasi yang terjadi jika kerusakan berasal dari dalam dinding pembuluh darah. Sedangkan Jalur ekstrinsik merupakan jalur koagulasi yang terjadi ketika trauma di luar pembuluh darah, yang menyebabkan dinding pembuluh darah mengalami kerusakan. Hasil akhir dari kedua jalur tersebut yaitu pembentukan fibrin dan selanjutnya febrin akan distabilisasi oleh faktor pembekuan darah XIII. Mekanisme pembekuan darah jalur intrinsik dapat dilihat dari gambar 2.1 sebagai berikut: pada jalur intrinsik kerusakan di dalam pembuluh darah akan mengaktifasi faktor pembekuan darah XII. Selanjutnya XIIa akan mengaktifasi faktor pembekuan darah XI, kemudian faktor pembekuan darah XI mengaktifasi faktor pembekuan darah IX, selanjutnya faktor pembekuan darah Xa teraktivasi untuk mengubah prothrombin menjadi thrombin, kemudian thrombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer, dan jaringan fibrin yang membentuk gumpalan bekuan darah. (*Coagulation - DiaPharma*,

no date) Trombin memegang peranan utama proses pembekuan darah, karena thrombin akan menghasilkan matriks jaring-jaring jala fibrin. Jika trombin tidak terbentuk atau jika fungsinya terhambat (misalnya, oleh antitrombin III), koagulasi menjadi terhambat. Faktor penghambat koagulasi darah endogen.

Senyawa endogen yang secara normal telah ada dalam tubuh, protein C, protein S, antitrombin III, dan penghambat jalur faktor jaringan (TF, *Tissue factor*). Beberapa obat antikoagulan memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan senyawa endogen ini, seperti heparin dan produk yang berhubungan dengan heparin. (Whalen and Finkel R, 2015)

2.2 Antikoagulan

Obat antikoagulan merupakan obat yang diindikasikan pada keadaan hemoragik untuk penyakit stroke kardioemboli, gangguan jantung iskemik serta venous thromboembolism. Tromboembolisme vena terjadi sebagai komplikasi dari berbagai gangguan lain yang meliputi kanker, diabetes, gagal jantung, vena varikose, dan kegemukan. merokok, periode paska partum, terapi kontrasepsi oral, trauma, pembedahan, dan imobilisasi terutama setelah stroke, paraplegia, atau infark miokard, juga merupakan faktor risiko tromboembolisme vena. Tromboembolisme arteri sering kali menyertai penyakit jantung rematik, aritmia, adanya katup jantung prostetik atau gangguan-gangguan yang mempengaruhi koroner, serebral, atau arteri perifer.

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antikoagulan dibedakan menjadi antikoagulan langsung (zat berkhasiatnya berinteraksi langsung dengan faktor pembekuan) dan antikoagulan tak langsung (zat berkhasiat menghambat biosintesis faktor pembekuan). Berdasarkan cara penggunaan obat antikoagulan, dibedakan menjadi antikoagulan oral dan antikoagulan parenteral.

Terdapat 4 kelas terapi antikoagulan dengan target aksi yang berbeda-beda dalam aksi koagulasi darah, yakni antikoagulan pertama antagonis vitamin K yaitu warfarin,

Direct thrombin inhibitor, dan *low molecular weight heparin* (LMWH) dan Heparin.

2.2.1 Antikoagulan oral

A. Vitamin K

Vitamin K penting untuk kofaktor tahap akhir sintesis protein koagulasi oleh hati, pembentukan faktor pembekuan II, VII, IX dan X, yang merupakan glikoprotein dengan residu asam γ -karboksiglutamat (Gla). Ada beberapa protein Gla yang bergantung pada vitamin K lainnya, termasuk protein C dan S dan osteokalsin dalam tulang. (Whalen and Finkel R, 2015)

Vitamin K adalah vitamin yang larut dalam lemak, yang terdapat secara alami di dalam tanaman (vitamin K1, phytonadione) dan dari tepung sarden (ikan laut) diberi label K2, atau sebagai serangkaian menaquinon bakteri (vitamin K2) yang terbentuk di dalam usus, serta vitamin K3 sintetik (menadione).

Kebutuhan harian menaquinone (Vitamin K2) di usus 3-10 mikrogram/hari, pada dewasa 50-100 μg /hari (KD Tripathi, 2013)

Terapi antimikroba jangka panjang yang mengubah flora usus, penyakit hati, icterus obstruktif dan malabsorpsi dapat menyebabkan defisiensi vitamin K tubuh. Akibat kekurangan Vitamin K, manifestasi yang paling penting adalah kecenderungan perdarahan akibat penurunan kadar protrombin dan faktor pembekuan lainnya dalam darah.

Farmakokinetika vitamin K, Proses transpor aktif di jejunum telah dibuktikan untuk K1, sedangkan K2 dan K3 diserap melalui difusi sederhana. Vit K hanya terkonsentrasi sementara di hati, dimetabolisme di hati melalui pembelahan rantai samping dan konjugasi glukuronida; metabolit diekskresikan dalam empedu dan urin.

Indikasi penggunaan vitamin K dalam profilaksis dan pengobatan akibat perdarahan kekurangan clotting factors (faktor pembekuan) adalah kondisi tubuh:

1. *Dietary deficiency*, membutuhkan dosis 5–10 mg/hari oral atau parenteral vitamin K.
2. terapi antibiotika jangka Panjang (Prolonged antimicrobial therapy),
3. *Obstructive jaundice or malabsorption syndromes* seperti sprue, regional ileitis, steatorrhoea dan lain-lain, memerlukan vitamin K 10 mg IM/hari, atau secara oral bersama dengan garam empedu
4. Penyakit hati, sirosis, hepatitis virus, kerusakan hepatoseluler, sintesis faktor pembekuan tidak adekuat meskipun terdapat vitamin K.
5. Bayi baru lahir: defisiensi vitamin K bayi karena rendahnya sintesis, Semua bayi baru lahir memiliki tingkat protrombin dan faktor pembekuan lainnya yang rendah; Beberapa penatalaksana medis lebih suka memberikan 5–10 mg IM kepada ibu 4–12 jam sebelum melahirkan

Pada kasus Overdose of oral anticoagulants, Phytonadione (K1) adalah sediaan pilihan, karena kerjanya paling cepat; Dosis tergantung pada tingkat keparahan hipoprotrombinaemia (diukur INR) dan perdarahan. Terapi salisilat dosis tinggi yang berkepanjangan menyebabkan hipoprotrombinemia, Vitamin K harus diberikan sebagai profilaksis.

B. Warfarin

Antikoagulan Vitamin K antagonis contohnya adalah warfarin. Warfarin memiliki mekanisme kerja menghambat enzim vitamin K epoksida reduktase komponen satu di hati, yang mengganggu regenerasi dari bentuk hidrokuinon aktif vitamin K, sehingga mencegah sintesis faktor koagulasi. Mekanisme kedua warfarin pada penghambatan sintesis factor pembekuan. Faktor koagulasi darah yang dihambat oleh penggunaan warfarin yaitu menghambat faktor IIa, VIIa, IXa dan Xa, protrombin dan menghambat faktor pembekuan darah. Faktor-faktor ini mengalami modifikasi

pascatranslasi yang bergantung pada vitamin K, di mana sejumlah residu asam glutamatnya dikarboksilasi untuk membentuk residu asam γ -karboksiglutamat. Residu γ -karboksiglutamat mengikat ion kalsium, yang sangat penting untuk interaksi antara faktor pembekuan dan membran trombosit.

Warfarin sekarang secara luas digunakan secara klinis sebagai antikoagulan oral. Dosis pemakaian warfarin, oleh karena warfarin memiliki indeks terapeutik yang sempit, maka monitoring INR (monitoring of the international normalized ratio) aktivitas warfarin harus selalu ketat, Sasaran terapi warfarin adalah INR 2 - 3 untuk sebagian besar indikasi. (Whalen and Finkel R, 2015)

Farmakokinetika warfarin, pada pengobatan warfarin menghasilkan produksi faktor pembekuan dengan aktivitas yang berkurang (10% hingga 40% dari normal), karena kurangnya rantai samping γ -karboksiglutamil yang cukup, efek puncak dapat tunda selama 72 hingga 96 jam, sampai factor pembekuan selesai bersirkulasi. Warfarin diserap dengan cepat setelah pemberian oral (100% ketersediaan hayati dengan sedikit variasi pada setiap pasien), obat yang memiliki afinitas yang lebih besar terhadap tempat pengikatan albumin, seperti sulfonamid, dapat menggantikan kerja antikoagulan, karena warfarin sangat terikat pada albumin plasma, yang mencegah difusi ke dalam cairan serebrospinal, urin, dan ASI. Obat-obat tersebut dapat menyebabkan variasi respon terapi antar pasien. Waktu paruh ($T_{1/2}$) rata-rata warfarin adalah sekitar 40 jam.

Penggunaan terapeutik: Warfarin digunakan populer sebagai antikoagulan oral, dengan sediaan komersial bentuk racemic soda warfarin berupa campuran R (*dextrorotatory*) dan S (*levorotatory*) *enantiomers*. Bentuk S dimetabolisme relatif lebih cepat, tetapi keduanya sebagian terkonjugasi dengan asam glukuronat dan mengalami sirkulasi enterohepatik; akhirnya dikeluarkan melalui urin.

Terapeutik pada Fibrilasi Atrium dan Valve Jantung: Warfarin dapat digunakan untuk mencegah pembekuan darah pada

pasien dengan fibrilasi atrium atau setelah pemasangan katup jantung buatan. **Efek Antitrombotik:** Warfarin membantu mencegah pembentukan bekuan darah patologis dan mengurangi risiko emboli sistemik, yang dapat menyebabkan stroke atau serangan jantung.

Bentuk Sediaan Warfarin Oral tablet 1,2, 5 mg

Warfarin bersifat teratogenic dan jangan digunakan pada kehamilan, dapat diberikan terapi antikoagulan heparin atau LMWH pada kondisi kehamilan.

Efek samping warfarin adalah perdarahan, dan obat ini memiliki peringatan kotak hitam untuk risiko perdarahan. Oleh karena itu, penting untuk sering memonitor INR dan menyesuaikan dosis warfarin.

Antikoagulan yang mempunyai kerja mirip Warfarin:

1. *Dicoumarol (Bishydroxycoumarin)* tablet 50 mg. Efek farmakologi mirip warfarin, diabsorpsi secara perlahan dan dimetabolisme dengan $T_{1/2}$ yang Panjang pada dosis lebih tinggi. Toleransi buruk dan jarang menjadi drug of choice.
2. *Nicoumalone (acenocoumarol)* , Acitrom Tablet 1, 2, 4 mg. waktu penggunaan acenocoumarol sampai 8 jam - 24 jam karena metabolit aktif

Warfarin dan acenocoumarol dianggap sebagai obat yang paling cocok dan dapat ditoleransi dengan lebih baik.(KD Tripathi, 2013)

Kontraindikasi warfarin, semua kontraindikasi terhadap antikoagulan heparin juga berlaku bagi warfarin. Kontraindikasi antikoagulan seperti pada kejadian perdarahan serebral, tukak aktif saluran cerna, diskasia darah hemoragik, penyakit ginjal dan hati yang parah, luka ulseratif yang terbuka, pembedahan yang traumatis, kebocoran sumsum tulang belakang, atau pembedahan mata atau saraf tulang belakang yang baru terjadi. Kontraindikasi lainnya meliputi pemotongan aneurisme aortik, adanya tempat lain yang berpotensi perdarahan, dan hipertensi sedang sampai berat. Jika komplikasi perdarahan terjadi, semua antikoagulan harus segera dihentikan(Katzung, 2012)

Interaksi Obat terhadap warfarin. Sejumlah besar obat berinteraksi dengan antikoagulan oral pada tingkat farmakokinetik atau farmakodinamik, dan meningkatkan atau menurunkan efeknya. Interaksi ini penting secara klinis (dapat berakibat fatal jika terjadi perdarahan) dan mungkin melibatkan lebih dari satu mekanisme. Mekanisme interaksi berupa peningkatan kerja warfarin antikoagulan dan mengurangi aksi antikoagulan.

Obat yang meningkatkan efek warfarin adalah:

1. Sulfonamida kerja panjang, indometasin, fenitoin, dan probenesid: menggantikan warfarin dari pengikatan protein plasma
2. Kloramfenikol, eritromisin, celecoxib, cimetidine, allopurinol, amiodarone dan metronidazole: menghambat metabolisme warfarin
3. Antibiotik spektrum luas: menghambat flora usus dan mengurangi produksi vit K
4. Sefalosporin yang lebih baru (*ceftriaxone*, *cefoperazone*) menyebabkan hipoprotrombinaemia melalui mekanisme yang sama seperti warfarin—aksi aditif
5. Aspirin: menghambat agregasi trombosit dan menyebabkan perdarahan GI—hal ini mungkin berbahaya pada pasien yang mendapat antikoagulan. Salisilat dosis tinggi memiliki aksi hipoprotrombinemik sinergis dan juga menggantikan warfarin dari tempat pengikatan protein
6. Tolbutamid dan fenitoin : menghambat metabolisme warfarin dan sebaliknya

Obat yang mengurangi efek warfarin adalah:

1. Kontrasepsi oral: meningkatkan kadar faktor pembekuan darah.
2. Karbamazepin, rifampisin dan griseofulvin menginduksi metabolisme antikoagulan oral.

2.2.2 Direct thrombin inhibitor

Terdapat dua aksi antikoagulan yang dikelompokkan sebagai Antikoagulan oral, yakni Direct Oral Anticoagulants dan Direct Oral Factor Xa Inhibitors.

A. Direct Oral Anticoagulants:

1. Argatroban

Argatroban penghambat trombin molekul kecil yang disetujui FDA USA (BPOM) untuk angioplasti koroner pada pasien dengan Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT), pasien dengan HIT dengan atau tanpa thrombosis, (Katzung, 2012)

Pasien yang menggunakan argatroban akan menunjukkan peningkatan INR, sehingga membuat transisi ke warfarin sulit. Argatroban adalah antikoagun parenteral sintesis yang berasal dari L-arginin, bersifat penghambat trombin langsung. Argatroban digunakan untuk profilaksis atau pengobatan tromboemboli vena pada pasien dengan HIT, dan juga disetujui untuk digunakan pada pasien yang memiliki atau berisiko mengembangkan HIT. Argatroban dimetabolisme di hati dan memiliki waktu paruh sekitar 39 hingga 51 menit. Pemantauan meliputi aPTT (*activated partial thromboplastin time*), hemoglobin, dan hematokrit. Karena argatroban dimetabolisme di hati, obat ini dapat digunakan pada pasien dengan disfungsi ginjal, tetapi harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan hati. Seperti halnya antikoagulan lainnya, efek samping utama adalah perdarahan. (Gilman and Brunton, 2018) (Whalen and Finkel R, 2015)

2. Bivalirudin, lepirudin dan desirudin

Bivalirudin, desirudin dan lepirudin adalah antikoagulan parenteral yang merupakan rekombinan analog dari hirudin, bivalent inhibitor penghambat trombin yang berasal dari air liur lintah. Obat ini adalah penghambat trombin langsung selektif yang secara reversible menghambat situs katalitik trombin bebas dan trombin yang terikat gumpalan. (Gilman and Brunton, 2018) (Katzung, 2012)

Bivalirudin merupakan alternatif heparin pada pasien yang menjalani PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*) yang memiliki atau berisiko mengalami HIT dan juga

pada pasien dengan angina tidak stabil yang menjalani angioplasti. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, durasi obat dari waktu paruh bivalirudin adalah 25 menit. Penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal. Desirudin diindikasikan untuk pencegahan DVT pada pasien yang menjalani operasi penggantian pinggul. Dosis Desirudin 2 kali sehari injeksi subcutan. Seperti yang lainnya, perdarahan adalah efek samping utama (Gilman and Brunton, 2018). (Whalen and Finkel R, 2015)

3. Fondaparinux

Fondaparinux adalah antikoagulan pentasakarida yang diturunkan secara sintesis. Agen ini secara selektif hanya menghambat faktor Xa. Dengan secara selektif mengikat antitrombin III, fondaparinux mempotensiasi (300 hingga 1000 kali lipat) netralisasi bawaan faktor Xa oleh antitrombin III. Fondaparinux disetujui untuk digunakan dalam pengobatan DVT dan PE dan untuk profilaksis tromboemboli vena dalam pengaturan bedah ortopedi dan perut. Obat ini diserap dengan baik dari rute subkutan dengan profil farmakokinetik yang dapat diprediksi dan, oleh karena itu, membutuhkan pemantauan yang lebih sedikit daripada heparin. Fondaparinux dieliminasi dalam urin terutama sebagai obat yang tidak berubah dengan waktu paruh eliminasi 17 hingga 21 jam. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan ginjal berat. Fondaparinux tidak boleh digunakan pada pungsi lumbal atau operasi sumsum tulang belakang. Pendarahan adalah efek samping utama (Whalen and Finkel R, 2015)

4. Dabigatran

Dabigatran merupakan direct thrombin inhibitor yang berbentuk prodrug. Prodrug setelah pemberian oral dengan cepat dihidrolisis menjadi dabigatran, suatu inhibitor trombin langsung yang secara reversibel

memblokir situs katalitik trombin dan menghasilkan Tindakan antikoagulan yang cepat (dalam 2 jam). Meskipun bioavailabilitas oral rendah, efek antikoagulannya tetap konsisten, dan tidak diperlukan pemantauan laboratorium. Waktu kerja plasma adalah 12-14 jam dan durasi kerja 24 jam. Di Inggris, Kanada dan Eropa obat ini disetujui untuk pencegahan tromboemboli vena setelah operasi penggantian sendi pinggul/lutut. Diberikan dengan dosis 110 mg (75 mg untuk lansia > 75 tahun) satu kali. (KD Tripathi, 2013)

B. Direct Oral Factor Xa Inhibitors

1. Rivaroxaban

Obat Rivaroxaban memiliki dampak besar pada farmakoterapi antitrombotik, sebagai penghambat Faktor Xa telah menjadi obat pilihan pada uji klinik fase 2. (Katzung, 2012)

Obat baru rivaroxaban dan apixiban mempunyai efek jangka pendek dan cepat tanpa jeda waktu seperti pada kasus warfarin. antikoagulannya cepat dalam waktu 3–4 jam setelah konsumsi dan berlangsung selama sampai 24 jam Rivaroxaban sebagian besar dimetabolisme, tetapi juga diekskresikan tidak berubah melalui urin; Rivaroxaban 95% protein plasma yang terikat sehingga waktu plasma adalah 7–11 jam. Obat ini telah disetujui untuk pencegahan tromboemboli vena setelah operasi pinggul atau lutut. Dosis profilaksis adalah 10 mg secara oral per hari, Percobaan klinik dilaporkan rivaroxaban tidak kalah dengan warfarin untuk mencegah stroke pada pasien dengan fibrilasi atrium, juga cukup baik dalam mencegah kekambuhan venous tromboemboli. Efek samping perdarahan, mual, hipotensi, takikardia dan edema. (Katzung, 2012)(KD Tripathi, 2013) Rivaroxaban disediakan dalam bentuk tablet Dimana penggunaannya tablet dapat dihancurkan dan dikirim melalui tabung nasogastrik. (Gilman and Brunton, 2018)

2. Apixaban

Apixaban dan edoxaban saat ini terus dalam pengembangan klinis. Uji pada pasien yang menjalani penggantian pinggul dengan membandingkan antara apixaban 2,5 mg secara oral sekali sehari dengan enoxaparin 40 mg secara subkutan sekali sehari. Percobaan ini menunjukkan bahwa lengan apixaban memiliki efek lebih rendah pada tromboemboli vena tetapi tingkat perdarahan yang serupa. Uji coba ini adalah dihentikan lebih awal karena peningkatan risiko perdarahan tanpa penurunan yang signifikan dalam kejadian iskemik. Demikian juga dengan uji bersama aspirin untuk pencegahan stroke pada fibrilasi atrium tidak dilanjutkan, akibat adanya bukti peningkatan efikasi pada apixaban. (Gilman and Brunton, 2018)

Farmakokinetika apixaban, diketahui makanan tidak mempengaruhi penyerapan, dan obat dapat diberikan sebagai tablet utuh atau tablet dapat dihancurkan dalam air dan digunakan melalui tabung nasogastrik. Bioavailabilitas apixaban sekitar 50%, dengan puncak plasma dicapai 1 hingga 3 jam setelah konsumsi. Apixaban dimetabolisme oleh sistem CYP3A4 hati, metabolitnya diekskresikan dalam empedu, usus, dan urin.

Dosis apixaban yang biasa diberikan 5 mg dua kali sehari. Dosis dikurangi menjadi 2,5 mg dua kali sehari pada pasien yang memiliki dua dari tiga karakteristik berikut ini: usia di atas 80 tahun, berat badan 60 kg atau kurang, atau konsentrasi kreatinin serum 1,5 mg/dL atau lebih tinggi. Pada pasien dengan tromboemboli vena akut, pasien memulai apixaban dengan dosis 10 mg dua kali sehari selama 7 hari, dan dosis kemudian diturunkan menjadi 5 mg dua kali sehari setelahnya. Bagi mereka yang membutuhkan pengobatan lebih dari 6 hingga 12 bulan, dosis apixaban dapat diturunkan menjadi 2,5 mg dua kali sehari. (Gilman and Brunton, 2018)

3. Edoxaban

Beda dengan apixaban, makanan tidak mempengaruhi absorpsi edoxaban. Edoxaban 55% terikat protein, dari 50% edoxaban yang diabsorpsi, dieliminasi sebagai obat yang tidak berubah dalam urin. Metabolisme di hati sedikit dan penyakit hati tidak mempengaruhi farmakodinamik obat. Dosis edoxaban harus dikurangi dari 60 menjadi 30 mg sekali sehari di pasien dengan klirens kreatinin antara 15 dan 50 mL/menit, karena paparan obat meningkat dengan gangguan ginjal, berat badan rendah, dan asupan inhibitor P-glikoprotein yang kuat secara bersamaan. Pasien yang menggunakan obat quinidine, rifampisin, eritromisin, ketokonazol, dan siklosporin, maka dosis harus diturunkan separuh. Edoxaban adalah kontraindikasi pada mereka yang memiliki klirens kreatinin di bawah 15 mL/menit. Edoxaban juga tidak dianjurkan pada pasien dengan kreatinin tinggi klirens lebih dari 95 mL / menit karena peningkatan risiko stroke iskemik dibandingkan dengan warfarin.(Gilman and Brunton, 2018)

2.2.3 Heparin

Sejarah penemuan heparin oleh penelitian McLean bahwa hati mengandung antikoagulan yang kuat pada 1916. Howell dan Holt (1918) menamakannya 'heparin' karena diperoleh dari hati, dapat digunakan secara klinis pada tahun 1937 setelah pemurnian yang memadai diperoleh. Heparin adalah campuran tidak seragam dari mukopolisakarida rantai lurus dengan MW 10.000 hingga 20.000. Ini mengandung polimer dari dua unit disakarida, D-glucosamine-L-iduronic acid dan D-glucosamine-L-glucuronic acid. heparin terdapat di semua jaringan yang mengandung sel mast; paru-paru, hati dan mukosa usus.(KD Tripathi, 2013)

Heparin adalah antikoagulan yang kuat dan bekerja seketika, efektif baik in-vivo maupun in-vitro, bekerja secara tidak langsung dengan mengaktifkan antitrombin plasma III (AT III, penghambat proteinase serin). Kompleks heparin-AT III kemudian berikatan dengan faktor pembekuan jalur intrinsik dan jalur umum (Xa, IIa, IXa, XIa, XIIa, dan XIIIa) dan menonaktifkannya tetapi tidak

mengaktifkan faktor VIIa yang bekerja di jalur ekstrinsik. Pada konsentrasi heparin yang rendah, konversi protrombin menjadi trombin yang dimediasi faktor Xa terpengaruh secara selektif (Whalen and Finkel R, 2015)

Standarisasi heparin pada 2009 di Amerika, efektif 1 Oktober 2009, dosis satuan USP yang baru diselaraskan dengan dosis satuan internasional. Akibatnya, dosis unit USP yang baru sekitar 10% lebih lemah dibandingkan yang lama, sehingga memerlukan dosis heparin yang lebih tinggi untuk mencapai tingkat antikoagulasi yang sama. atuan USP mencerminkan kuantitas heparin yang mencegah 1 mL plasma domba tersitrat agar tidak menggumpal selama 1 jam setelah penambahan kalsium . Berbagai sediaan heparin komersial memiliki aktivitas biologis yang serupa (~150 unit USP/mg). Untuk menentukan potensi heparin, aktivitas faktor Xa sisa dalam sampel dibandingkan dengan yang terdeteksi pada kontrol yang mengandung konsentrasi standar heparin internasional yang diketahui. (Gilman and Brunton, 2018) Heparin memulai antikoagulasi dengan cepat, namun mempunyai masa kerja yang singkat. Sehingga penting adanya standarisasi atau tidak terfraksinasi, untuk membedakannya dengan heparin bobot molekul rendah yang memiliki masa kerja yang lebih panjang.

Penggunaan heparin untuk pengobatan awal trombosis vena dalam dan embolisme paru, heparin diberikan sebagai dosis muatan intravena, diikuti dengan infus intravena yang berkesinambungan (menggunakan pompa infus) atau secara injeksi subkutan yang intermiten. Untuk profilaksis, digunakan pada pasien yang mengalami bedah umum, heparin dosis rendah lewat injeksi subkutan banyak dianjurkan untuk mencegah trombosis vena dalam paskabedah dan embolisme paru pada pasien risiko tinggi(BPOM DepKes RI, 2001) Heparin juga digunakan dalam pemeliharaan sirkuit ekstrakorporeal pada bedah kardiopulmoner dan hemodialisis.

Indikasi: Pengobatan trombosis vena-dalam dan embolisme paru, angina tak stabil. Profilaksis pada bedah umum, infark miokard Peringatan: gangguan hati dan ginjal, hindarkan bila berat kondisi ginjal, kehamilan. Pengobatan trombositopenia yang secara klinis penting adalah yang

diperantarai sistem imun, dan biasanya tidak terjadi sampai setelah 6-10 hari, yang mungkin disertai thrombosis. Heparin dan LMWH atau heparin bobot molekul rendah, digunakan selama Coronary balloon angioplasty dengan atau tanpa pencegah thrombosis. (Katzung, 2012) Pada kasus trombositopenia perlu menghitung angka trombosit bagi pasien yang mendapat heparin lebih dari 5 hari (dan heparin harus segera dihentikan pada pasien yang mengalami trombositopenia) Pasien yang memerlukan antikoagulasi lebih lanjut sebaiknya diberi suatu heparinoid alternatifnya heparin bobot molekul rendah (tetapi dapat terjadi reaksi silang), warfarin atau epoprostenol

Farmakokinetika ADME Heparin dan heparin molekul rendah LMWH, dan fondaparinux tidak diserap melalui mukosa saluran cerna dan harus diberikan secara parenteral. Heparin diberikan melalui infus intravena terus menerus, infus intermiten setiap 4-6 jam, atau injeksi subkutan setiap 8-12 jam. $T_{1/2}$ dari heparin dalam plasma tergantung pada dosis yang diberikan. Ketika dosis 100, 400, atau 800 unit/ kg heparin disuntikkan secara intravena, waktu paruhnya masing-masing sekitar 1, 2,5, dan 5 jam. Heparin tampaknya dibersihkan dan didegradasi terutama oleh sistem retikuloendotelial; sejumlah kecil heparin utuh muncul dalam urin.(Gilman and Brunton, 2018)

Dosis: Pengobatan trombotosis vena-dalam dan embolisme paru, secara injeksi intravena, dosis muatan 5000 unit (10.000 unit pada embolisme paru yang berat) diikuti dengan infus berkesinambungan 1000-2000 unit/jam atau secara injeksi subkutan 15.000 unit setiap 12 jam (pemantauan laboratorium penting sekali sebaiknya setiap hari). Dosis remaja dan anak-anak: dosis muatan lebih rendah, kemudian 15-25 unit/kg/jam secara infus intravena, atau 250 unit/ kg setiap 12 jam secara injeksi subkutan. Angina tak stabil, oklusi arteri perifer akut, sebagai regimen intravena untuk thrombotosis vena-dalam dan embolisme paru. Profilaksis pada bedah lewat injeksi subkutan, 5000 unit 2 jam sebelum pembedahan, kemudian setiap 8-12 jam selama 7 hari atau sampai pasien pulang dari rumah sakit.

Pada Infark miokard, untuk pencegahan reoklusi koroner setelah trombolisis, heparin digunakan dengan regimen yang bervariasi sesuai dengan protokol yang telah disetujui di masing-masing institusi. Untuk pencegahan trombosis mural, heparin dianggap efektif bila diberikan lewat injeksi sub kutan 12.500 unit setiap 12 jam selama paling tidak 10 hari.

Kontraindikasi: heparin kontraindikasi terhadap hemofilia dan gangguan hemorhagik lain, trombositopenia, tukak lambung, perdarahan serebral yang baru terjadi, hipertensi berat, penyakit hati berat (termasuk varises esofagus), gagal ginjal, sehabis cedera berat atau pembedahan (terutama pada mata atau susunan saraf), hipersensitivitas terhadap heparin.

Efek samping: perdarahan, nekrosis kulit, trombositopenia, reaksi hipersensitivitas (urtikaria, angiodema, dan anafilaksis); osteoporosis setelah penggunaan jangka panjang (dan jarang terjadi alopesia). Perdarahan yang berlebihan dapat diatasi dengan menghentikan obat atau dengan mengobati dengan protamin sulfat. Ketika diinfuskan secara perlahan, obat ini akan bergabung secara ionik dengan heparin untuk membentuk kompleks tidak aktif 1:1 yang stabil. Sangat penting bahwa dosis protamin sulfat dititrasi dengan hati-hati (1 mg untuk setiap 100 unit heparin yang diberikan), karena protamin sulfat adalah antikoagulan yang lemah, dan jumlah yang berlebihan dapat memicu episode perdarahan atau memperburuk potensi perdarahan. (Whalen and Finkel R, 2015)
Sediaan : Hepagusan Heparin Natriumninj. PT Sanbe; Heparin (David Bull Lab - Australia) 1000 UI/ml (K) ; Heparin Sodium Injection (B.Braun Melsungern A.G- Germany), 5000 UI/ml (K)
(*'heparin' Drug Search / MIMS Indonesia, no date*)

PROTAMIN SULFAT (Antagonis Heparin)

Protamin sulfat digunakan untuk melawan over dosis heparin, tetapi jika digunakan berlebihan memiliki efek antikoagulan. Protamin sulfat merupakan antidot spesifik efek heparin dan LMWH. Peringatan penggunaan jika risiko reaksi alergi terhadap protamin meningkat, termasuk pengobatan

sebelumnya dengan protamin insulin, alergi terhadap ikan, pria yang infertil atau yang telah menjalani vasektomi. Efek samping berupa muka merah, hipotensi, bradikardi, dispnoe.

Dosis: injeksi intravena selama lebih kurang 10 menit, 1 mg menetralkan 100 unit heparin pada mukosa atau 80 unit heparin pada paru, bila diberikan dalam waktu 15 menit setelah heparin, jika waktunya lebih panjang, diperlukan protamin yang lebih sedikit karena heparin dengan cepat diekskresi; maksimal 50 mg. Sediaan: Protamine Sulphate (Leo Pharmaceutical Prod - Denmark) Cairan. Inj 10 mg/ml (K)

2.2.4 Low molecular weight heparins (LMWH)

Terdapat bukti bahwa heparin bobot molekul rendah atau **Low molecular weight heparins (LMWH)** seperti sertoparin, dalteparin, enoksaparin, dan tinzaparin, ternyata seefektif dan seaman heparin standar dalam pencegahan tromboembolisme vena. Namun, pada praktek ortopedik golongan heparin ini mungkin lebih efektif. Selain itu, heparin bobot molekul rendah memiliki masa kerja yang lebih panjang daripada heparin standar, sehingga dosis subkutan dapat diberikan sekali sehari. Regimen profilaktik standar tersebut tidak memerlukan pemantauan. Beberapa heparin bobot molekul rendah juga digunakan dalam pengobatan trombosis vena-dalam, angina tidak stabil, dan untuk pencegahan trombus pada sirkuit ekstra-korporeal. (BPOM DepKes RI, 2001)

Sejumlah heparin LMW telah dipasarkan. Umumnya berbeda dalam komposisi, farmakokinetik dan dosis. Senyawa obatnya antara lain Enoxaparin, Fondaparinux, dan dalteparin

Enoxaparin dan dalteparin adalah sediaan LMWH, tinzaparin telah tersedia di banyak negara. Rejimen dosisnya berbeda, karena LMWH menghasilkan respons antikoagulan yang relatif dapat diprediksi, pemantauan tidak dilakukan secara rutin. Pasien dengan gangguan ginjal mungkin memerlukan pemantauan dengan tes anti-faktor Xa, karena kondisi ini dapat memperpanjang $T_{1/2}$ dan memperlambat eliminasi LMWH. Pasien obesitas, wanita hamil, dan anak-anak yang diberikan LMWH juga mungkin memerlukan pemantauan.

Indikasi enoxaparin: profilaksis dan pengobatan trombosis vena-dalam (venous thromboembolic disease), pencegahan thrombus pada sirkuit ekstrakorporeal. Peringatan, kontraindikasi, efek samping mirip dengan heparin. Sediaan Enoxrin (PT Lapi); Lovenox (Rhône-Poulenc)

Fondaparinux, sebuah pentasaccharida sintetik. diberikan melalui injeksi subkutan, mencapai kadar plasma puncak dalam 2 jam, memiliki waktu paruh $T_{1/2}$ dari 17 jam, dan diekskresikan dalam urin. Fondaparinux dapat diberikan secara subkutan sekali sehari dengan dosis tetap atau dosis yang disesuaikan dengan berat badan tanpa koagulasi pemantauan. fondaparinux juga dilisensikan sebagai alternatif untuk heparin atau LMWH pada pasien dengan sindrom koroner akut. Untuk indikasi ini dan untuk tromboprolifaksis, fondaparinux diberikan secara subkutan sekali setiap hari dengan dosis 2,5 mg. (Gilman and Brunton, 2018)

2.3 Antiplatelet

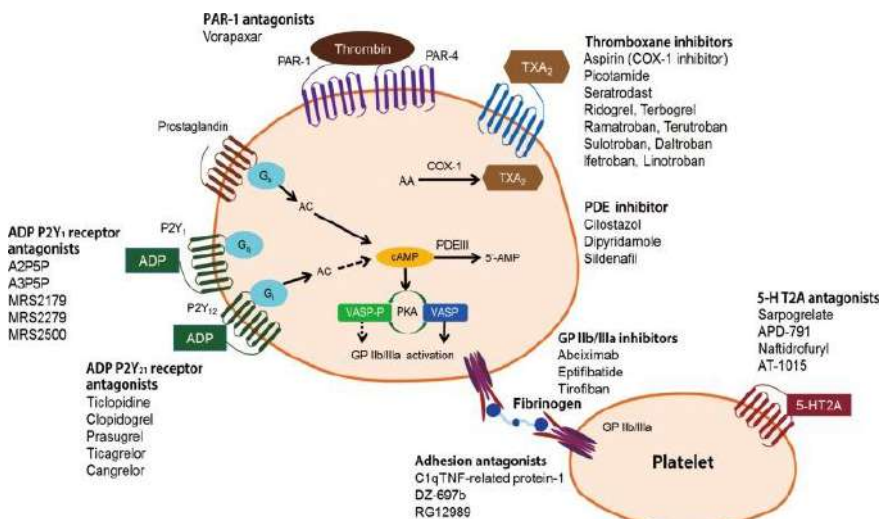
Mekanisme aksi obat-obat yang mempengaruhi darah pada tingkat seluler dan molekuler, dapat digambarkan dari pemaparan proses aktivasi dan agregasi platelet atau pembentukan trombus melalui tahap-tahap berikut. (1) pemajanan darah sirkulasi akibat luka, trauma, pada suatu permukaan trombogenik, sehingga terdapat endotel vaskuler yang rusak; (2) suatu rangkaian peristiwa yang terkait dengan platelet (trombosit), meliputi adhesi platelet, agregasi platelet, dan pelepasan aneka zat yang lebih lanjut menyebabkan agregasi dan vasokonstriksi; dan (3) pengaktifan mekanisme pembekuan dengan suatu peran penting bagi trombin dalam pembentukan fibrin. Trombin sendiri merupakan suatu perangsang agregasi dan adhesi platelet yang sangat kuat. Sekali terbentuk, trombus mungkin dipecah oleh fibrinolisis-terangsang plasmin. Pada tahap (2) sel platelet yang teraktivasi akan menghasilkan atau mengeluarkan sejumlah granul seperti ADP, serotonin, tromboksan dan beberapa granul yang lain, seperti platelet activating faktor, platelet faktor 4, granul granul yang dilepaskan ini akan mengaktivasi platelet lainnya di dalam sirkulasi darah. Selanjutnya akan terjadi pengaktifan mekanisme pembekuan.

Antiplatelet (antitrombosit) bekerja dengan cara mengurangi agregasi platelet, sehingga dapat menghambat pembentukan trombus pada sirkulasi arteri, di mana trombi terbentuk melalui agregasi platelet dan antikoagulan kecil. (Katzung, 2012)

2.3.1 Obat Antiplatelet (obat antitrombotic)

Obat antiplatelet baru terus dikembangkan. Obat-obatan ini bekerja melalui mekanisme tersendiri. Tetapi jika digabungkan, efeknya bersifat aditif atau bahkan sinergis. Purinoseptor oral P2Y baru 12 (P2Y₁₂)-inhibitor reseptor. Obat antiplatelet prasugrel dan ticagrelor disetujui oleh FDA untuk penggunaan klinis masing-masing pada tahun 2009 dan 2011. (Franchi and Angiolillo, 2015)

Seratrodas



Gambar 2.2. Skema locus kerja obat antiplatelet
Sumber: (Jung *et al.*, 2015)

Keterangan gambar 2.2 adalah :

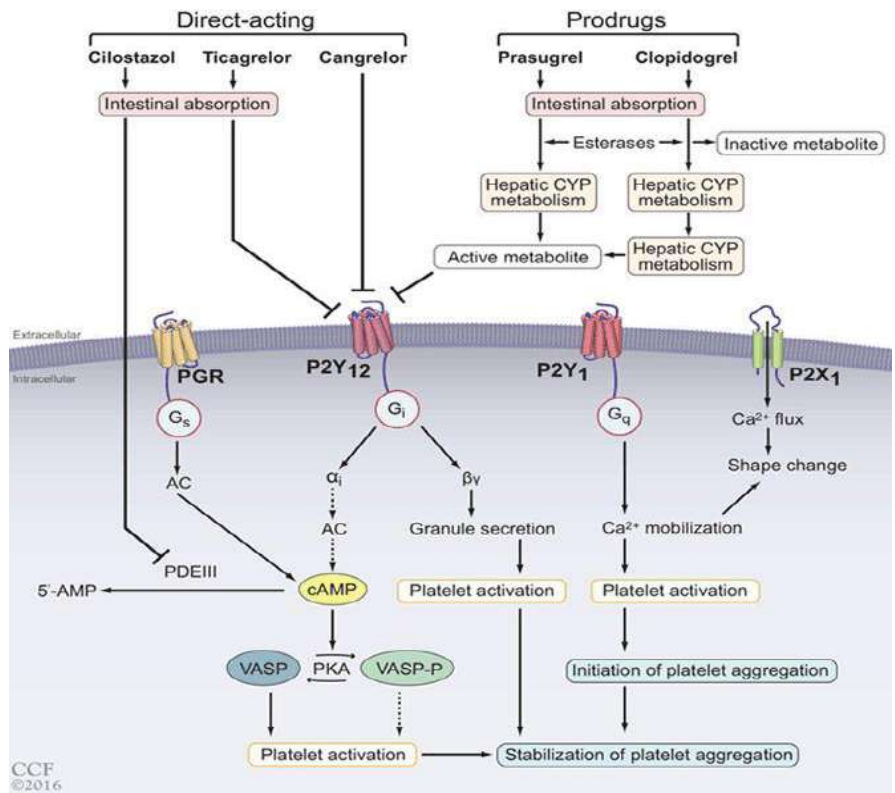
[PAR, protease-activated receptor; TXA, thromboxane; COX-1, cyclooxygenase-1; PDE, phosphodiesterase; AC, adenylyl cyclase; ADP, adenosine diphosphate; cAMP, cyclic adenosine

monophosphate; 5-HT_{2A}, 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A; VASP-P, vasodilator-stimulated phosphoprotein-phosphorylation; PKA, protein kinase A; GP, glycoprotein; TNF, tumor necrosis factor]

Kelompok Obat antiplatelet berdasarkan mekanisme kerja :

1. Penghambat enzim COX-1, cyclooxygenase-1
2. Inhibitor reseptor adenylyl cyclase; ADP P₂Y₁₂ reseptor
3. Inhibitor enzim PDE, phosphodiesterase
4. Antagonis reseptor PAR, protease-activated receptor – bekerja menghambat reseptor PAR-1, reseptor thrombin dihambat –Vorpaxar (mencegah agregasi platelet, yang berhubungan dengan trombin
5. Inhibitor GP, glycoprotein IIb/IIIa – Abciximab, Eptifibatide, tirofiban
6. TXA, thromboxane inhibitor –Aspirin – kerja memblokir reseptor thromboxane dipermukaan sel platelet
7. Antagonis Serotonin (5-HT_{2A}, 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A –Sarpogrelate, Naftidrofuryl
8. Sedang dikembangkan Antagonis oral P₂Y baru 12 (P₂Y₁₂)-inhibitor reseptor.

(A Short Textbook of Medical Pharmacology, no date)



Gambar 2.3. Skema mekanisme aksi obat antiplatelet
(Sumber : Meghana Halkar, and A. Michael Lincoff CCJM 2016;83:675-688)

Mekanisme kerja agen antiplatelet.

AC = adenil siklase; cAMP = siklik adenosin monofosfat; Ca²⁺ = kalsium; CYP = sitokrom P450; G_s, G_saya, G_q = protein G; PDEIII = fosfodiesterase III, PGR, P2Y₁₂, P2Y₁, P2X₁ = reseptor trombosit; PKA = protein kinase A; VASP = fosfoprotein yang dirangsang vasodilator; VASP-P = VASP terfosforilasi (Halkar and Lincoff, 2016)

Kelompok Obat antiplatelet

1. Penghambat enzim COX-1, cyclooxygenase-1

ASPIRIN

Mekanisme kerja: Aspirin mengasetilasi dan menghambat enzim COX1 dan TX-sintase—menonaktifkannya secara permanen. Stimulasi trombosit oleh trombin, kolagen, dan ADP menghasilkan aktivasi fosfolipid membran trombosit yang membebaskan asam arakidonat dari fosfolipid membran. Asam arakidonat pertama kali diubah menjadi prostaglandin H₂ oleh COX-1 (gambar 6.3). Prostaglandin H₂ selanjutnya dimetabolisme menjadi tromboksan. Penghambatan COX-1 oleh aspirin pada dinding pembuluh darah juga menurunkan sintesis PGI₂. (KD Tripathi, 2013) Penghambatan maksimal fungsi trombosit terjadi pada dosis aspirin 75-150 mg per hari. Namun, aspirin mungkin tidak secara efektif menghambat agregasi trombosit pada beberapa pasien. (Whalen and Finkel R, 2015)

Dosis yang lebih tinggi juga meningkatkan toksisitas, terutama perdarahan. Oleh karena itu, dosis aspirin harian 100 mg atau kurang digunakan untuk sebagian besar indikasi. Obat antiinflamasi nonsteroid yang merupakan penghambat reversibel COX-1 belum terbukti memiliki kemanjuran antitrombotik dan bahkan mungkin mengganggu dengan rejimen aspirin dosis rendah. (Gilman and Brunton, 2018) Perhatian, waktu perdarahan diperpanjang oleh pengobatan aspirin, menyebabkan komplikasi yang mencakup peningkatan insiden stroke hemoragik dan perdarahan saluran cerna (GI), terutama pada dosis obat yang lebih tinggi. Indikasi: profilaksis penyakit serebrovaskuler atau infark miokard

Peringatan: asma; hipertensi yang tak terkontrol, kehamilan

Kontraindikasi: anak di bawah 12 tahun dan yang menyusui (sindrom Reye), tukak peptik yang aktif, hemofilia dan gangguan perdarahan lain.

Efek samping: bronkospasme; perdarahan saluran cerna (kadang-kadang parah), juga perdarahan lain (misal subkonjungtiva).

Sediaan : Aspilet 80mg, 100mg, aspirin 100 mg tab larut, Loprin 75 mg tab, aspicot 80 mg tab, Ecosprin 75, 150 mg tab.

2. Inhibitor reseptor adenyl cyclase; ADP P2Y₁₂ reseptor CLOPIDOGREL, PRASUGREL, TICLOPIDINE, dan TICAGRELOR. Mekanisme kerja mereka menghambat reseptor ADP P2Y₁₂ dimana mereka juga memblokir agregasi trombosit namun dengan mekanisme yang berbeda dengan aspirin.

Kecuali Ticagrelor, mereka berikatan dengan reseptor ADP P2Y₁₂ dengan cara yang irreversibel. Penghambatan maksimum agregasi trombosit dicapai dalam 1 - 3 jam dengan ticagrelor, 2-4 jam pada prasugrel, dengan tiklopidin butuh 3 hingga 4 hari dan 3 hingga 5 hari dengan clopidogrel.

Penggunaan terapeutik: Prasugrel untuk mengurangi kejadian kardiovaskular trombotik pada pasien dengan sindrom koroner akut; Clopidogrel disetujui untuk pencegahan kejadian aterosklerotik pada pasien dengan MI atau stroke baru-baru ini dan pada mereka yang memiliki penyakit arteri perifer; Clopidogrel juga mencegah kejadian trombotik yang terkait dengan intervensi koroner perkutan (PCI) dengan atau tanpa pemasangan stent koroner. Sedangkan tiklopidin umumnya dicadangkan untuk pasien yang tidak toleran terhadap terapi lain.

Farmakokinetik: obat-obat ini terikat secara ekstensif pada protein plasma. Obat-obat tersebut mengalami metabolisme hati oleh sistem sitokrom P450 (CYP) menjadi metabolit aktif. Eliminasi obat dan metabolit terjadi melalui rute ginjal dan feses.

Clopidogrel adalah prodrug, dan kemanjurannya bergantung sepenuhnya pada metabolit aktifnya, yang diproduksi melalui metabolisme oleh CYP 2C19.

Efek samping: Agen ini dapat menyebabkan perdarahan berkepanjangan yang tidak ada penawarnya. Ticlopidine dikaitkan dengan reaksi hematologi berat yang membatasi penggunaannya, seperti agranulositosis, trombotik trombositopenik purpura (TTP), dan anemia aplastik. Clopidogrel menyebabkan lebih sedikit reaksi yang merugikan,

dan kejadian neutropenia lebih rendah. Ticagrelor memiliki peringatan kotak hitam untuk mengurangi efektivitas dengan penggunaan aspirin dosis di atas 100 mg secara bersamaan. (Whalen and Finkel R, 2015)

3. Inhibitor enzim PDE, phosphodiesterase;

DIPIRIDAMOL

Dipyridamol adalah vasodilator yang, dalam kombinasi dengan warfarin menghambat embolisasi darah. Dipyridamole mengganggu fungsi trombosit dengan meningkatkan konsentrasi intraseluler AMP siklik. meningkatkan waktu tinggal adenosin di permukaan sel adenosin A₂.

Indikasi: sebagai tambahan antikoagulan oral untuk tujuan profilaksis tromboembolisme pada katup jantung prostetik. Peringatan: kondisi penyakit angina yang memburuk dengan cepat, stenosis aorta infark miokard yang baru terjadi; gagal jantung; dapat menyebabkan eksaserbasi migren; hipotensi.

Efek samping: efek saluran cerna, pusing, mialgia, sakit kepala berdenyut, hipotensi, muka merah dan panas, takikardi; penyakit jantung koroner memburuk meski jarang, hipersensitifitas (ruam kulit, urtikaria), pendarahan meningkat selama dan setelah pembedahan.

Dosis: oral, 0-600 mg sehari dalam 3-4 dosis terbagi sebelum makan.

Sediaan : Cardial (Meprofarm) Tablet Ss. 25 mg, 50 mg (K); Cleridium (Laboratoire Laphal- France) Tablet Ss. 25 mg. 75 mg. 150 mg (K) ; Depymol (Dexa Medica) Tablet Ss 25 mg, 75 mg (K); Vasotin (Metiska) Tablet 25 mg, 75 mg (K) (Gilman and Brunton, 2018).

CILOSTAZOL

Cilostazol adalah obat antiplatelet oral memiliki aktivitas vasodilatasi. Cilostazol dan metabolit aktifnya menghambat fosfodiesterase tipe III, mencegah degradasi cAMP, sehingga meningkatkan kadar cAMP dalam trombosit dan jaringan pembuluh darah. Peningkatan kadar cAMP dalam trombosit dan pembuluh darah mencegah agregasi trombosit dan

meningkatkan vasodilatasi pembuluh darah. Cilostazol dimetabolisme secara ekstensif di hati oleh isoenzim CYP 3A4, 2C19, dan 1A2. Dengan demikian, agen ini memiliki banyak interaksi obat yang memerlukan modifikasi dosis. Rute utama eliminasi adalah melalui ginjal. Sakit kepala dan efek samping saluran cerna, kontraindikasi pada pasien gagal jantung.

4. Antagonis reseptor PAR, protease-activated receptor
VORAPAXAR

Vorapaxar bekerja menghambat reseptor PAR-1 protease-activated receptor-1 (PAR-1) antagonist). Reseptor thrombin dihambat Vorapaxar mencegah agregasi platelet, yang berhubungan dengan thrombin

Vorapaxar digunakan dalam pengobatan pasien dengan riwayat serangan jantung atau angina yang stabil, tetapi telah mengalami masalah pembekuan darah yang berhubungan dengan penyakit vaskular, seperti riwayat infark miokardium atau pembuluh darah perifer yang tersumbat. Vorapaxar dimasukkan ke dalam kategori obat yang disebut antagonis reseptor PAR-1.

Penggunaan Vorapaxar oral 2.08 mg untuk mengurangi risiko kejadian kardiovaskular trombotik (misalnya, kematian kardiovaskular, MI, stroke, revaskularisasi coroner, yang dikombinasi pemakaian antiplatelet aspirin dan/atau clopidogrel. Pringatan Risiko perdarahan, termasuk perdarahan intrakranial dan perdarahan fatal. (*Vorapaxar Monograph for Professionals - Drugs.com*, no date)

ABCIXIMAB, EPTIFIBATIDE, TIROFIBAN

Mekanisme kerja: Reseptor GP IIb/IIIa memainkan peran kunci dalam menstimulasi agregasi trombosit. Antibodi monoclonal chimeric, abciximab [ab-SIKS-eh-mab], menghambat kompleks reseptor GP IIb/IIIa. Dengan mengikat GP IIb/IIIa, abciximab memblokir pengikatan fibrinogen dan faktor von Willebrand dan, akibatnya, agregasi tidak terjadi (Gambar 22.9).

Eptifibatide [ep-ti- FIB-ih-tide] dan tirofiban [tye-roe-FYE-ban] bekerja mirip dengan abciximab, dengan memblokir reseptor GP IIb/IIIa. Eptifibatide adalah peptida siklik yang berikatan dengan GP IIb / IIIa di tempat yang berinteraksi dengan urutan asam arginin-glisin-asam aspartat fibrinogen. Tirofiban bukan peptida, tetapi memblokir situs yang sama dengan eptifibatide. Penggunaan terapeutik: Obat-obat ini diberikan secara intravena bersama dengan heparin dan aspirin, sebagai tambahan pada PCI untuk pencegahan komplikasi iskemik jantung. Abciximab juga disetujui untuk pasien dengan angina tidak stabil yang tidak merespons terapi medis konvensional ketika PCI direncanakan dalam waktu 24 jam.

Farmakokinetika: Efek antiplatelet bertahan selama 24 hingga 48 jam. Ketika infus IV eptifibatide atau tirofiban dihentikan, kedua agen tersebut dengan cepat dibersihkan dari plasma. Eptifibatide dan metabolitnya diekskresikan oleh ginjal. Tirofiban diekskresikan sebagian besar tidak berubah oleh ginjal dan dalam tinja.

5. TXA, thromboxane inhibitor

Aspirin – kerja memblokir reseptor thromboxane dipermukaan sel platelet. Efek Aspirin menghambat COX-1, yang akan mengurangi produksi tromboksan A₂, Dimana tromboksan A₂ berperan dalam merangsang agregasi platelet. Dengan menghambat tromboksan, aspirin mengurangi kemampuan platelet untuk bersatu dan membentuk bekuan darah.

6. Antagonis Serotonin (5-HT_{2A}, 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A

SARPOGRELATE

Mekanisme kerja Sarpogrelate dengan menghambat reseptor serotonin 5-HT_{2A} dan 5-HT_{2B} pada permukaan platelet. Obat ini memblokir agregasi platelet yang diinduksi serotonin dan memiliki aplikasi dalam pengobatan banyak penyakit. Serotonin adalah neurotransmitter yang berperan dalam menyebabkan kontraksi pembuluh darah dan merangsang agregasi platelet, sarpogrelate membantu

mencegah agregasi platelet dan mengurangi risiko pembentukan bekuan darah.

Farmakokinetik: Metabolisme Deesterifikasi dan selanjutnya dimetabolisme oleh beberapa enzim CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). Ekskresi: Melalui urin (44,5%) dan feses (4,2%).

Indikasi penggunaan: angina pectoris, gangguan sirkulasi perifer, dan sindrom koroner akut, Penyakit Raynaud

Dosis Oral Pasien dewasa : 100 mg 3 kali sehari, lansia kurang hingga 150 mg sehari.

Efek samping: Gangguan jantung palpitasi, gangguan pencernaan, pusing, dan reaksi alergi. (Anonim, 2023)

2.4 Trombolitik

2.4.1 Obat trombolitik

Obat golongan trombolitik umumnya digunakan pada kondisi penyumbatan akut baik pada kejadian stroke iskemik maupun penyakit jantung iskemik. Trombolitik dikenal juga dengan istilah fibrinolitik ini merupakan obat yang melisiskan pembentukan trombi atau bekuan darah di dalam vascular. Sumbatan trombosit hemostatik yang terbentuk di lokasi cedera pembuluh darah diperkuat oleh deposisi fibrin untuk membentuk thrombus. Sistem fibrinolitik diaktifkan untuk menghilangkan fibrin. Enzim yang bertanggung jawab untuk mencerna fibrin adalah serin protease Plasmin. Plasmin adalah protease yang agak nonspesifik: mendegradasi faktor koagulasi (termasuk fibrinogen) dan beberapa protein plasma lainnya juga. Dengan demikian, aktivasi plasminogen yang bersirkulasi menginduksi keadaan litik yang komplikasi utamanya adalah perdarahan.

Agen trombolitik yaitu urokinase dan streptokinase. Trombolitik jenis lain yaitu alteplase, reteplase dan tenecteplase. Golongan trombolitik ini bertindak sebagai plasminogen activator untuk mengubah plasminogen menjadi bentuk aktif yaitu plasmin. Plasmin merupakan protein proteolitik yang berperan untuk melisiskan bekuan darah di dalam vascular. (Katzung, 2012)

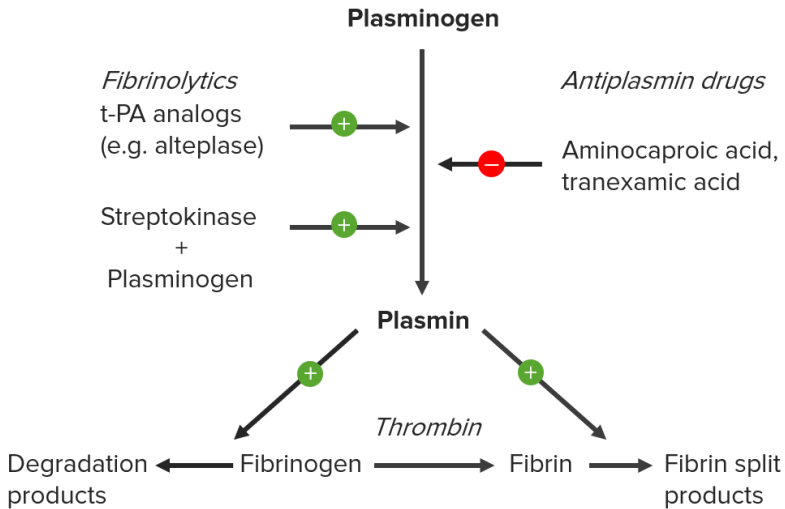
Obat-obat trombolitik diindikasikan untuk semua pasien dengan infark miokard akut karena manfaatnya dipercaya lebih besar dibanding risikonya. Berbagai uji klinis telah menunjukkan bahwa manfaatnya paling besar pada pasien dengan peningkatan segmen ST pada rekaman EKG nya dan pada pasien dengan infark anterior. Manfaat obat-obat trombolitik untuk. Pengobatan infark miokard telah dipercaya. Streptokinase, alteplase, dan anistreplase dan tenecteplase semuanya telah ditunjukkan dapat mengurangi kematian bila diberikan secara intravena dengan efektivitas yang sebanding.

Peringatan dalam pemberian obat fibrinolitik adalah fibrinolitik risiko perdarahan dari tusukan-vena atau prosedur-prosedur yang invasif, kompresi dada dari luar, kehamilan, kemungkinan adanya trombus sebelumnya seperti pada aneurisme abdominal atau pembesaran atrium kiri dengan fibrilasi atrium (risiko melarutnya trombus dan embolisasi berikutnya), retinopati diabetik, terapi antikoagulan atau yang diberikan bersama.

Kontraindikasi obat trombolitik adalah pada kondisi perdarahan, trauma, atau pembedahan (termasuk cabut gigi) yang baru terjadi, cacat koagulasi, diatesis pendarahan, diseksi aorta, koma, Riwayat penyakit serebrovaskuler terutama kejadian-kejadian terakhir atau dengan cacat residual apa pun, gejala-gejala tukak peptik yang baru terjadi, perdarahan vaginal berat, vaginal berat, hipertensi berat, penyakit Paru. Adanya antibodi yang terus menerus terhadap streptokinase dan anistreplase dapat mengurangi keefektifan pengobatan berikutnya. Karena itu, kedua obat ini tidak boleh diulang setelah 4 hari sejak pemberian pertama.

Efek samping trombolitik terutama mual, muntah, dan perdarahan. Perdarahan, sindrom Guillain-Barre pernah dilaporkan setelah pengobatan streptokinase. Perdarahan biasanya terbatas pada tempat injeksi, tetapi dapat juga terjadi perdarahan intraserebral atau perdarahan dari tempat-tempat lain. Jika terjadi perdarahan yang serius trombolitik harus dihentikan dan mungkin diperlukan pemberian faktor-faktor koagulasi dan obat obat antifibrinolitik (aprotinin atau asam traneksamat). Streptokinase

dan anistreplase dapat menyebabkan reaksi alergi dan anafilaksis. (KD Tripathi, 2013)



Gambar 2.4. Mekanisme aksi obat thrombolitik fibrinolitik
Sumber: (Runge, Quertermous and Haber, 1989)

STREPTOKINASE

Diperoleh dari *Streptokokus hemolitikus* grup C, merupakan obat fibrinolitik pertama yang digunakan secara klinis, namun saat ini tidak digunakan kecuali karena pertimbangan biaya. Streptokinase tidak aktif; bergabung dengan molekul plasminogen yang bersirkulasi untuk membentuk kompleks aktivator yang kemudian menyebabkan proteolysis. Farmakokinetika Streptokinase (Stk) $T_{1/2}$ plasma diperkirakan 30-80 menit.

Indikasi: trombosis vena-dalam, embolisme paru, tromboembolisme arterial akut, trombosis lintas arteriovena; infark miokard akut

Peringatan Stk bersifat antigenik dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas, tidak dapat digunakan untuk kedua kalinya karena netralisasi oleh antibodi yang dihasilkan sebagai respons terhadap dosis sebelumnya, anafilaksis terjadi pada 1-2% pasien.

Dosis: Infus intravena, 250.000 unit selama 30 menit, kemudian 100.000 unit setiap jam 81 selama sampai dengan 24-72 jam menurut kondisi Infark miokard, 1.500.000 unit selama 60 menit

Sediaan : Streptase (Behring-Werke AG- Germany) Cairan. Inj 1.500.000 UI, 750.000 UI (K) (KD Tripathi, 2013).

UROKINASE

Urokinase secara langsung memecah ikatan arginin-valin dari plasminogen untuk menghasilkan plasmin aktif. Urokinase terapeutik diisolasi dari kultur sel ginjal manusia dan memiliki antigenisitas yang rendah.

Indikasi: trombosis lintas arteri-vena dan kanula intravena; trombolisis pada mata; trombosis vena-dalam, embolisme paru, oklusi vaskuler perifer

Dosis: instilasi ke dalam lintas arteriovena, 5000-25.500 UI dalam 2-3 ml injeksi NaCl 0,9% Infus intravena, 4400 UI/kg selama 10 menit, kemudian 4400 unit/kg/ jam selama 12 jam pada embolisme paru atau 12-24 jam pada trombosis vena-dalam. Penggunaan intra-okuler 5000 UI dalam 2 ml injeksi NaCl 0,9%.

Sediaan : Ukidan (Serono S.P.A. - Italy) Serbuk Inj. 5000 UI, 100.000 UI (K)

Meskipun Penggunaannya sebagian besar telah digantikan oleh agen lain karena rasio manfaat dan risiko yang lebih menguntungkan (Whalen and Finkel R, 2015)

ALTEPLASE, RETEPLASE, AND TENECTEPLASE

Alteplase merupakan aktivator plasminogen jaringan rekombinan (rt-PA) yang diproduksi dengan teknologi DNA rekombinan, dari kultur jaringan manusia, ia cukup spesifik untuk gen plasmino yang terikat fibrin, sehingga fibrinogen yang bersirkulasi hanya diturunkan setengah 50%. Durasi plasma adalah 4-8 menit. Karena durasinya yang pendek, maka perlu diberikan melalui infus intravena lambat dan seringkali memerlukan pemberian heparin secara bersamaan.

Alteplase dikatakan sebagai "selektif fibrin" pada dosis rendah, karena memiliki afinitas yang rendah untuk plasminogen bebas dalam plasma, tetapi dengan cepat mengaktifkan plasminogen yang terikat pada fibrin dalam trombus atau sumbat hemostatik.

Untuk stroke iskemik: 0,9 mg/kg melalui infus IV selama 60 menit, dengan 10% dosis disuntikkan pada menit pertama. Untuk MI: (rejimen yang dipercepat) 15 mg iv bolus injeksi diikuti 50 mg selama 30 menit, kemudian 35 mg selama 1 jam berikutnya. (total 90 menit). (KD Tripathi, 2013)
(Whalen and Finkel R, 2015)

Retepase, adalah bentuk modifikasi dari rt-PA yang memiliki masa kerja lebih lama, tetapi kurang spesifik untuk plasminogen yang terikat fibrin. Durasi kerja yang lebih lama memungkinkan pemberian dosis bolus 10 mg selama 10 menit diulangi setelah 30 menit.

Tenecteplase adalah rekombinan tPA, memiliki waktu paruh yang lebih lama dan afinitas pengikatan yang lebih besar untuk fibrin daripada alteplase.

DAFTAR PUSTAKA

- A Short Textbook of Medical Pharmacology* (no date). Available at: <https://kat.cr/user/Blink99/>.
- Anonim (2023) *Sarpogrelate hydrochloride, MIMS Malaysia*. Available at: <https://www.mims.com/malaysia/drug/info/sarpogrelate%20hydrochloride?mtype=generic> (Accessed: 31 December 2023).
- BPOM DepKes RI (2001) *Informatorium Obat Nasional Indonesia* . 1st edn. Badan POM. Available at: http://perpustakaan.bkpk.kemkes.go.id%2Findex.php%3Fp%3Dshow_detail%26id%3D10007 (Accessed: 30 December 2023).
- Coagulation - DiaPharma* (no date). Available at: <https://diapharma.com/coagulation/> (Accessed: 19 December 2023).
- Franchi, F. and Angiolillo, D.J. (2015) 'Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome', *Nature reviews. Cardiology*, 12(1), pp. 30–47. Available at: <https://doi.org/10.1038/NRCARDIO.2014.156>.
- Gilman, G. and Brunton, L.L. (2018) *The Pharmacological Basis Of Therapeutics Thirteenth Edition*. USA.
- Halkar, M. and Lincoff, A.M. (2016) 'Dual antiplatelet therapy for acute coronary syndromes: How long to continue?', *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83(9), pp. 675–688. Available at: <https://doi.org/10.3949/CCJM.83A.15092>.
- 'heparin' *Drug Search | MIMS Indonesia* (no date). Available at: <https://www.mims.com/indonesia/drug/search?q=heparin&mtype=brand> (Accessed: 30 December 2023).
- Jung, J.H. *et al.* (2015) 'Current Antiplatelet Treatment Strategy in Patients with Diabetes Mellitus', *Diabetes & Metabolism Journal*, 39(2), p. 95. Available at: <https://doi.org/10.4093/DMJ.2015.39.2.95>.
- Katzung, B.G. (2012) *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th edn. Available at:

- <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/scheduling.html>
(Accessed: 24 December 2023).
- KD Tripathi, M. (2013) *Essentials of Medical Pharmacology*. India.
'Rang & Dale's Pharmacology (PDFDrive)' (no date).
- Runge, M.S., Quertermous, T. and Haber, E. (1989) 'Plasminogen activators. The old and the new', *Circulation*, 79(2), pp. 217–224. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.2.217>.
- Vorapaxar Monograph for Professionals - Drugs.com* (no date).
Available at:
<https://www.drugs.com/monograph/vorapaxar.html>
(Accessed: 30 December 2023).
- Whalen, K. and Finkel R, P.A. (2015) *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology Sixth Edition*.

BAB 3

OBAT ANASTETIK

Oleh Nurul Muhlis Mus

3.1 Pendahuluan

Anestesi adalah tindakan medis yang mencegah pasien merasakan nyeri selama prosedur seperti operasi, tes pemeriksaan dan diagnostik tertentu, pengambilan sampel jaringan (seperti biopsi kulit), dan perawatan gigi. Anestesiologis adalah dokter yang telah mendapatkan pelatihan khusus untuk memberikan obat-obatan yang digunakan untuk anestesi, yang disebut anestetik bergantung pada jenis bantuan pengurangan nyeri yang dibutuhkan. (nigms.nih.gov, 2023)

Anestesi memberikan lima manfaat penting yaitu memberikan efek sedasi dan pengurangan kecemasan, ketidakadaran dan amnesia, relaksasi otot rangka, penekanan refleks yang tidak diinginkan dan analgesia. (Whalen & Thomas, 2015) Prosedur anestesi dapat dilakukan melalui beberapa metode:

1. Inhalasi: Gas yang dihirup oleh pasien melalui masker yang menutupi mulut dan hidung.
 2. Jalur intravena: dengan jarum yang dimasukkan ke dalam vena, memberikan akses langsung ke aliran darah.
 3. Kateter (tabung tipis) dimasukkan ke dalam ruang di luar sumsum tulang belakang atau sekitar saraf perifer.
 4. Lokal: Injeksi ke bagian tubuh dengan menggunakan jarum dan suntikan.
 5. Topikal: Lotion atau semprotan yang dioleskan langsung ke kulit.
 6. Oftalmik: Tetes mata untuk prosedur yang melibatkan mata.
 7. Transdermal: Plester yang ditempel pada kulit.
- (www.nigms.nih.gov, 2023)

Adapun Tahapan anestesia berdasarkan klasifikasi Guedel meliputi:

1. Tahap Analgesia atau Disorientasi: Awalnya dapat dimulai di area praoperasi di mana pasien menerima obat dan mulai merasakan efeknya tanpa kehilangan kesadaran. Disebut sebagai "tahap induksi," pada tahap ini pasien disedasi namun masih dapat berkomunikasi. Pernapasan menjadi lambat dan teratur, dan tahap ini berakhir dengan hilangnya kesadaran. (Winterberg AV dkk, 2018; Whalen & Thomas, 2015)
2. Tahap Eksitasi atau Delirium: Ditandai dengan gejala seperti kehilangan penghambatan, delirium, gerakan tak terkendali, dan peningkatan tekanan darah serta detak jantung. Refleks saluran napas tetap aktif dan sangat responsif terhadap stimulasi. Pada tahap ini, semua manipulasi saluran napas harus dihindari untuk mencegah laringospasme dan masalah pernapasan lainnya. Penggunaan agen yang bertindak cepat membantu meminimalkan waktu di tahap ini dan memfasilitasi masuk ke tahap berikutnya. (Douglas BL, 1958; Whalen & Thomas, 2015)
3. Tahap Anestesi Bedah: Tingkat anestesi yang ditargetkan untuk prosedur umum. Gerakan mata berhenti dan pernapasan menjadi terdepresi. Manipulasi saluran napas dianggap aman pada tingkat ini, dan ada empat "plane" yang menggambarkan karakteristiknya. Tahap ini dianggap sebagai tahap ideal untuk sebagian besar operasi. (Douglas BL, 1958; Hedestierna G & Edmark L, 2015; Whalen & Thomas, 2015)
4. Tahap Overdosis: Terjadi ketika jumlah agen anestesi terlalu banyak dibandingkan dengan stimulasi bedah, menyebabkan memburuknya depresi otak atau medula yang sudah parah. Dimulai dengan berhentinya pernapasan dan berpotensi berakhir dengan kematian. Otot menjadi lemas, dan pupil tetap melebar. Tekanan darah turun secara signifikan, dan tanpa dukungan kardiovaskular dan pernapasan, tahap ini berbahaya. Oleh karena itu, tujuan anestesi adalah segera memindahkan pasien ke tahap berikutnya dan menjaga kestabilan selama operasi. (Douglas BL, 1958; Mayer S dkk,

2018) Ventilasi dan/atau peredaran darah perlu diberikan dukungan agar menghindari kematian. (Whalen & Thomas, 2015)

3.2 Jenis-Jenis Anastetik

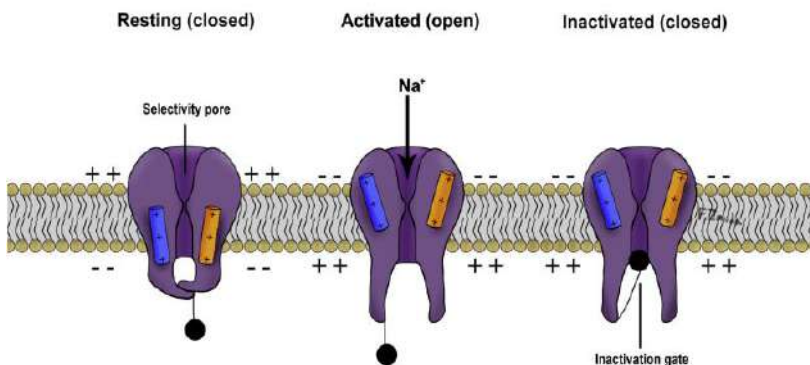
1. *Anastetik lokal*

Agen anestesi yang diberikan untuk sementara menghentikan rasa nyeri di area tertentu tubuh. (www.hopkinsmedicine.or) Contohnya, jenis anestesi ini digunakan untuk menghentikan rasa nyeri pada satu gigi selama prosedur gigi atau pada bagian kulit yang membutuhkan jahitan. Seperti halnya anestesi regional, pasien yang menerima anestesi lokal tetap terjaga dan nyaman. Anestesi lokal umumnya diberikan melalui beberapa rute yaitu: suntikan, lotion atau semprotan topikal, tetes mata, plester kulit, inhalasi, subkutan, intravena, perineural, epidural, dan intratekal. (www.nigms.nih.gov, 2023; Taylor, A., & McLeod, G., 2020)

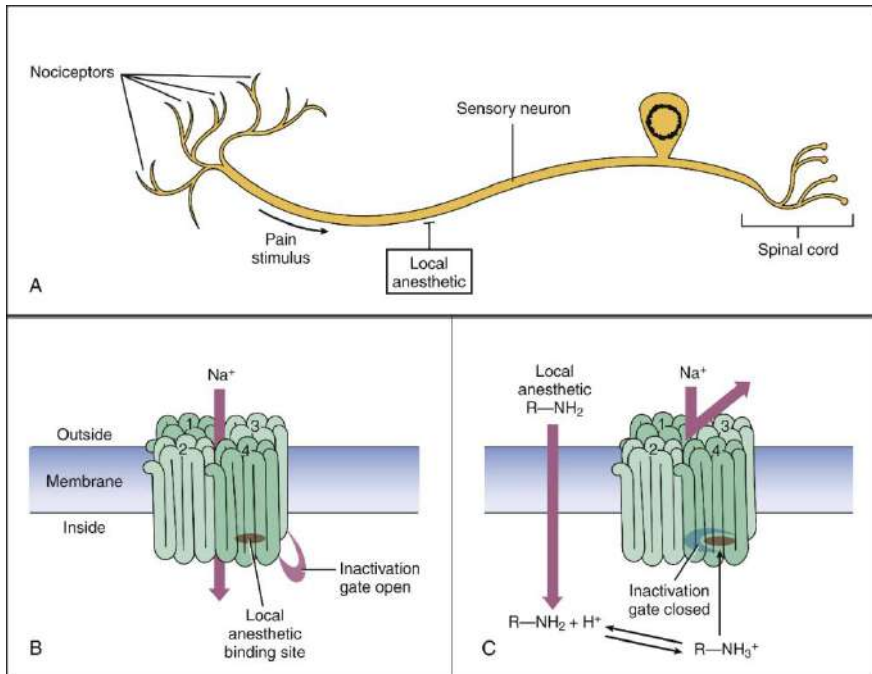
Anestesi lokal menghentikan konduksi saraf dengan cara menghambat masuknya ion natrium melalui kanal Na^+ dalam membran neuron. (Taylor, A., & McLeod, G., 2020) Pada umumnya, saluran ini berada dalam keadaan istirahat, di mana ion natrium tidak diizinkan masuk. Ketika neuron distimulasi, saluran akan teraktivasi atau terbuka, di mana ion natrium menyebar ke dalam sel, memulai depolarisasi. Setelah perubahan tiba-tiba dalam tegangan membran ini, saluran natrium mengambil keadaan inaktivasi, di mana masuknya lebih lanjut dihentikan sementara, mekanisme transportasi aktif mengembalikan ion natrium ke luar. Setelah repolarisasi ini, kanal akan berada pada fase istirahat normalnya (dapat dilihat pada gambar 1). Anestesi lokal memiliki kecenderungan lebih besar untuk berikatan dengan reseptor dalam saluran natrium saat dalam keadaan teraktivasi dan terinaktivasi dibandingkan dengan keadaan istirahat. Oleh karena itu, serat saraf yang memiliki tingkat tembak lebih cepat menjadi lebih rentan terhadap aksi anestesi lokal. Selain itu, serat yang lebih kecil cenderung

lebih rentan, karena volume larutan anestesi lokal yang diberikan dapat lebih mudah menghalangi jumlah saluran natrium yang diperlukan untuk sepenuhnya menghentikan transmisi impuls. Dengan demikian, serat saraf otonom yang kecil dan memiliki tingkat tembak yang cepat menjadi yang paling sensitif terhadap anestesi lokal, diikuti oleh serat sensoris, dan akhirnya serat motorik somatik. (13,14,15)

Saat agen anestesi menghambat kanal natrium maka agen tersebut dapat menghambat potensial aksi pada serat nociceptive dan menghalangi transmisi impuls rasa sakit (Taylor, A., & McLeod, G., 2020) sebagaimana ditunjukkan pada gambar 3.1.

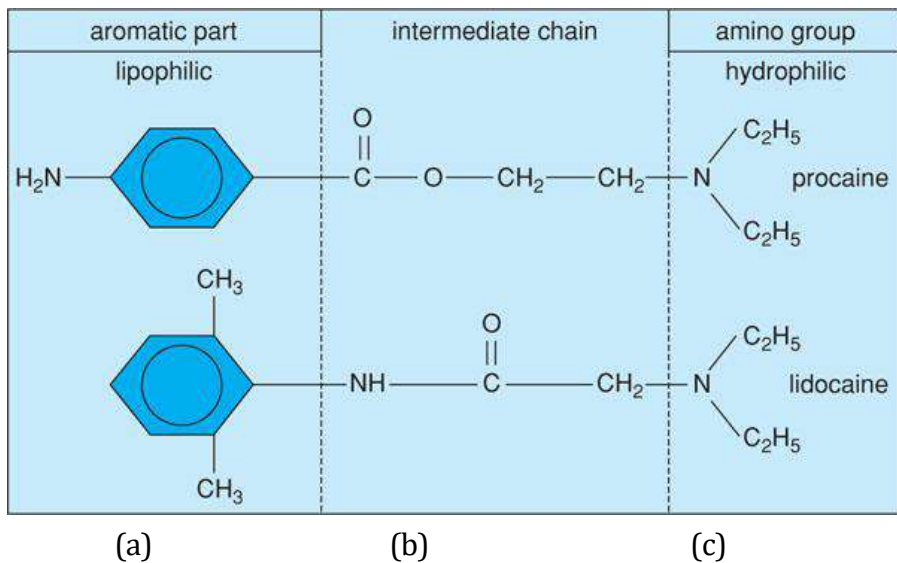


Gambar 3.1. Konfigurasi aktivitas kanal natrium (Taylor, A., & McLeod, G., 2020)



Gambar3.2. Mekanisme kerja anestetik lolokal melalui penghambatan kanal natrium (basicmedicalkey.com)

Struktur molekul dari semua anestesi lokal terdiri dari 3 komponen: (a) cincin aromatik yang bersifat lipofilik, (b) ikatan intermediate yang dikategorikan berupa ester atau amida, dan (c) amina tersier yang bersifat hirofilik. Setiap komponen ini memberikan sifat klinis yang berbeda pada molekul tersebut (Becker, D. E., & Reed, K. L., 2012) sebagai contoh, peningkatan panjang rantai karbon yang terhubung ke cincin aromatik, ikatan amida, atau amina tersier memberikan kelarutan lemak yang lebih tinggi, potensi yang lebih besar, dan durasi aksi yang lebih lama (Taylor, A., & McLeod, G., 2020).



Gambar 3.3. Komponen struktur penyusun anestetik lokal secara umum (A.L. Frankhuijzen 2023)

Farmakokinetika anestetik lokal

Absorpsi anestesi lokal bergantung pada lokasi suntikan, kecepatan suntikan, dosis, dan vasoaktivitas bahan yang disuntikkan. Umumnya, blok intrapleura dikaitkan dengan absorpsi tertinggi, sedangkan infiltrasi subkutan memiliki absorpsi paling sedikit. Urutan konsentrasi plasma puncak setelah satu dosis adalah intrapleura > interkostal > epidural lumbal > pleksus brakialis > subkutan > sciatic > femoral. Sedangkan farmakokinetika ditribusinya, anestesi lokal ester kurang terikat protein daripada agen anestesi lokal amida. Distribusi jaringan cenderung sebanding dengan koefisien partisi jaringan/darah dari agen anestesi lokal, serta massa dan perfusi jaringan. Metabolisme dan eliminasi agen anestesi lokal ester dan amida berbeda dalam hal metabolisme dan potensi alergi. Ester dihidrolisis dengan cepat di plasma oleh pseudokolinesterase menjadi metabolit asam para-aminobenzoat (PABA), yang dapat menyebabkan reaksi alergi. Setengah waktu plasma bervariasi dari kurang dari 1 menit (kloroprosain) hingga 8 menit (tetrakain) dan diperpanjang

dalam keberadaan kolinesterase atipikal. Kokain, berbeda dengan ester lainnya, mengalami hidrolisis hati yang diikuti oleh ekskresi renal (Taylor, A., & McLeod, G., 2020; Becker, D. E., & Reed, K. L., 2012; Peck T.E dkk, 2008).

Onset dan durasi aksi anestetik lokal

Durasi aksi anestetik lokal bervariasi karena perbedaan dalam afinitas mereka terhadap protein α 1-asam glikoprotein, yang mencakup ikatan reversibel dengan protein plasma selama sirkulasi dalam darah. Persentase ikatan protein ini berkorelasi dengan afinitas anestesi terhadap protein dalam saluran natrium, dan semakin tinggi kecenderungan ikatan pada protein α 1-asam glikoprotein, semakin lama anestesi dapat mempertahankan blokade saraf dan bioavailabilitasnya akan menjadi lebih rendah (Taylor, A., & McLeod, G., 2020; Becker, D. E., & Reed, K. L., 2012). Sebagai contoh, bupivakain yang memiliki ikatan protein 95% memiliki durasi blokade saraf yang lebih panjang dibandingkan dengan mepivakain yang hanya memiliki ikatan protein 55%. Hipoksia, hiperkarbia, dan asidemia semuanya mengurangi ikatan protein dan meningkatkan risiko toksisitas. Anak-anak di bawah usia 6 bulan memiliki kapasitas ikatan protein yang lebih rendah. (Taylor, A., & McLeod, G., 2020)

Selain itu, durasi anestesi juga dipengaruhi oleh seberapa lama anestesi lokal tetap berada di sekitar serat saraf. Pada umumnya, vasopresor ditambahkan ke formulasi anestesi untuk memperlambat absorpsi dan memperpanjang durasi anestesi dengan mengatasi konstriksi pembuluh darah lokal. Keberadaan vasopresor menjadi penting karena anestesi lokal memiliki perbedaan kemampuan dalam menyebabkan vasodilatasi. Sebagai contoh, lidokain, tanpa vasopresor, cenderung memperpendek durasi aksi dengan melebarkan pembuluh darah lokal, sementara mepivakain dan bupivakain tidak memiliki efek serupa. Oleh karena itu, formulasi lidokain murni mungkin cocok untuk prosedur singkat setelah infiltrasi tetapi kurang efektif untuk blok saraf yang lebih lama. (Becker, D. E., & Reed, K. L., 2012)

Kelarutan lipid dan potensi anestesi juga berhubungan erat. Ekspresi kelarutan lipid dari anestesi lokal disebut sebagai koefisien partisi, yang didefinisikan sebagai perbandingan konsentrasi saat anestesi lokal larut dalam campuran pelarut lipid dan air. Kelarutan lipid yang lebih besar memungkinkan difusi yang lebih cepat melalui membran lipid untuk mencapai situs kerja anestetik lokal, dan memengaruhi kecepatan onset. Selain itu, kelarutan lipid yang lebih tinggi memberikan volume distribusi yang lebih besar. (Taylor, A., & McLeod, G., 2020)

Selain itu, faktor pH jaringan dan pKa juga sangat mempengaruhi onset dan durasi kerja anestetik lokal. Pada pH fisiologis, senyawa-senyawa ini memiliki muatan. Bentuk ion berinteraksi dengan reseptor protein kanal Na^+ untuk menghambat fungsinya dan mencapai anestesi lokal. pH dapat turun di situs yang terinfeksi, menyebabkan onset terlambat atau bahkan dicegah. Durasi aksi obat juga tergantung pada berapa lama obat dapat berada dekat dengan saraf untuk menghambat saluran natrium. (Whalen & Thomas B., 2015)

Toksisitas anestetik lokal

Toksisitas obat dapat disebabkan oleh suntikan berulang atau bisa juga terjadi akibat satu suntikan IV yang tidak sengaja. Aspirasi sebelum setiap suntikan sangat penting. Tanda, gejala, dan waktu toksisitas sistemik anestesi lokal tidak dapat diprediksi. Diagnosis harus dipertimbangkan pada setiap pasien dengan gangguan kesadaran atau instabilitas kardiovaskular setelah penyuntikan anestesi lokal. Gejala sistem saraf pusat (baik kegembiraan maupun depresi) mungkin terlihat tetapi juga bisa bersifat halus, tidak spesifik, atau bahkan tidak ada. Pengobatan untuk toksisitas sistemik anestesi lokal melibatkan manajemen saluran napas, dukungan pernapasan dan peredaran darah, penekanan kejang, dan jika diperlukan, resusitasi kardiopulmoner. Pemberian infus emulsi lipid 20% (terapi penyelamatan lipid) merupakan cara yang tepat mengatasi efek toksik anestetik lokal. (Whalen & Thomas B., 2015)

Interaksi obat anestetik lokal

Vasopresor yang terdapat dalam formula anestesi lokal memiliki efek kardiotonik, yang mungkin menjadi lebih signifikan ketika pasien sedang menggunakan obat-obatan dengan pengaruh serupa. Obat-obatan tersebut meliputi antidepresan trisiklik, inhibitor monoamin oksidase, digoksin, hormon tiroid, atau simpatomimetik yang digunakan untuk pengendalian berat badan atau gangguan defisit perhatian. Meskipun vasopresor tidak dilarang pada pasien-pasien ini, penggunaannya perlu dilakukan dengan hati-hati sesuai panduan yang telah dijelaskan sebelumnya untuk pasien-pasien dengan kondisi medis yang mungkin memerlukan perhatian khusus. Pada pasien yang diduga menggunakan obat stimulan, seperti kokain, lebih baik menghindari penggunaan vasopresor sama sekali. (Becker, D. E., & Reed, K. L., 2012)

Penggunaan vasopresor juga perlu hati-hati pada pasien yang sedang mendapatkan pengobatan dengan beta blocker nonselektif. Berbeda dengan agen yang selektif, yang hanya memengaruhi reseptor beta-1 di jantung, beta blocker nonselektif juga memblokir reseptor beta-2 pada pembuluh darah. Akibatnya, aksi alfa agonis dari vasopresor menjadi lebih dominan, meningkatkan tekanan darah diastolik dan rata-rata arteri secara berlebihan. Hal ini umumnya diikuti oleh perlambatan denyut jantung secara tiba-tiba. Interaksi ini memiliki konsekuensi yang signifikan, yang sudah banyak didokumentasikan. Interaksi dengan beta blocker mengikuti pola yang sama dengan respons kardiovaskular normal terhadap epinefrin. Dimulai setelah obat diserap dari tempat injeksi, yang umumnya mencapai puncak dalam 5 menit dan mengalami penurunan dalam 10–15 menit berikutnya. Meskipun vasopresor tidak dianjurkan untuk pasien yang menggunakan beta blocker nonselektif, jika diperlukan, dosis harus rendah dan tekanan darah harus dimonitor secara teratur selama pemberian, seperti yang dijelaskan sebelumnya. Sebaiknya hindari penggunaan kawat retraksi gusi yang mengandung epinefrin, karena jumlah epinefrin dalam produk

tersebut jauh lebih tinggi daripada yang terdapat dalam formulasi anestesi lokal. (Becker, D. E., & Reed, K. L., 2012)

Contoh anestetik lokal yang umum digunakan adalah prokain, lidokain, buvpivakain, tetrakain, proksimetakain, kloroprokain, dan ropivakain.

2. *Anestetik regional*

Anestetik yang diberikan berguna menghilangkan rasa nyeri dan sensasi hanya pada sebagian tubuh yang membutuhkannya, seperti lengan, kaki, atau semua bagian di bawah pinggang. Jenis anestesi ini digunakan dalam operasi tangan dan sendi, persalinan sesar, serta untuk meredakan nyeri saat melahirkan. Dengan anestesi regional, pasien tetap sadar dan nyaman. Obat-obatan ini dapat diberikan melalui suntikan atau kateter. (www.nigms.nih.gov, 2023) Umumnya, suntikan anestesi lokal diberikan di daerah saraf yang memberikan sensasi pada bagian tersebut. Ada beberapa jenis anestesi regional:

- a. Anestesi spinal digunakan untuk operasi pada perut bagian bawah, panggul, rektum, atau ekstremitas bawah. Jenis anestesi ini melibatkan penyuntikan satu dosis obat anestesi ke area di sekitar sumsum tulang belakang, di bagian bawah punggung. Ini menyebabkan mati rasa pada bagian bawah tubuh dan sering digunakan dalam prosedur ortopedi pada ekstremitas bawah.
- b. Anestesi epidural, yang mirip dengan anestesi spinal, umumnya digunakan untuk operasi pada anggota bawah dan selama persalinan. Jenis anestesi ini melibatkan infus terus-menerus obat anestesi melalui kateter tipis yang ditempatkan di ruang sekitar sumsum tulang belakang di bagian bawah punggung. Ini menyebabkan mati rasa pada bagian bawah tubuh. Anestesi epidural juga dapat digunakan untuk operasi dada atau perut dengan menyuntikkan obat anestesi di lokasi yang lebih tinggi di punggung untuk mematikan area dada dan perut. (www.hopkinsmedicine.org)

3. *Anestesi Umum*

Anestetik ini bekerja memengaruhi seluruh tubuh, membuat pasien tidak sadar dan kehilangan refleks perlindungan (tidak dapat bergerak). Anestesiologis memberikan anestesi umum untuk operasi kompleks yang melibatkan organ internal atau prosedur invasif lainnya, seperti operasi punggung. Anestesi ini dapat diberikan melalui jalur intravena atau sebagai gas yang dihirup. (www.nigms.nih.gov, 2023) Selama kondisi ini, pasien tidak dapat merespons stimulus verbal, taktil, atau nyeri. Obstruksi saluran napas atas selama anestesi umum biasanya mengharuskan penggunaan masker laring atau tabung endotrakeal untuk menjaga patensi saluran napas. Selain itu, ventilasi spontan pasien seringkali tidak memadai dan memerlukan dukungan mekanis sebagian atau penuh melalui ventilasi tekanan positif. Fungsi kardiovaskular pasien juga dapat terpengaruh. (Bilal A., dkk, 2023) Pasien yang menjalani prosedur bedah yang memerlukan relaksasi mendalam untuk jangka waktu yang lama paling cocok untuk anestesi umum, selama tidak ada kontraindikasi. Operasi yang tidak dapat memadai dianestesi dengan anestesi lokal atau regional memerlukan anestesi umum. Operasi yang kemungkinan besar menyebabkan kehilangan darah signifikan atau memengaruhi pernapasan juga memerlukan anestesi umum. Pasien yang tidak bersedia bekerja sama juga lebih baik diatasi dengan anestesi umum, bahkan untuk prosedur yang lebih kecil. Preferensi pasien juga dapat memengaruhi keputusan untuk menjalani anestesi. (Guerin S., dkk, 2023)

Pada orang dewasa, umumnya anestesi umum diinisiasi dengan menggunakan agen intravena seperti propofol, yang menyebabkan kehilangan kesadaran dalam waktu 30 hingga 40 detik. Obat inhalasi dan/atau intravena tambahan dapat diberikan untuk mencapai tingkat kedalaman anestesi yang diinginkan. Pada anak-anak yang tidak memiliki akses intravena, agen nonpungent seperti

sevoflurane dihirup untuk menginduksi anestesi umum. (Whalen & Thomas B., 2015)

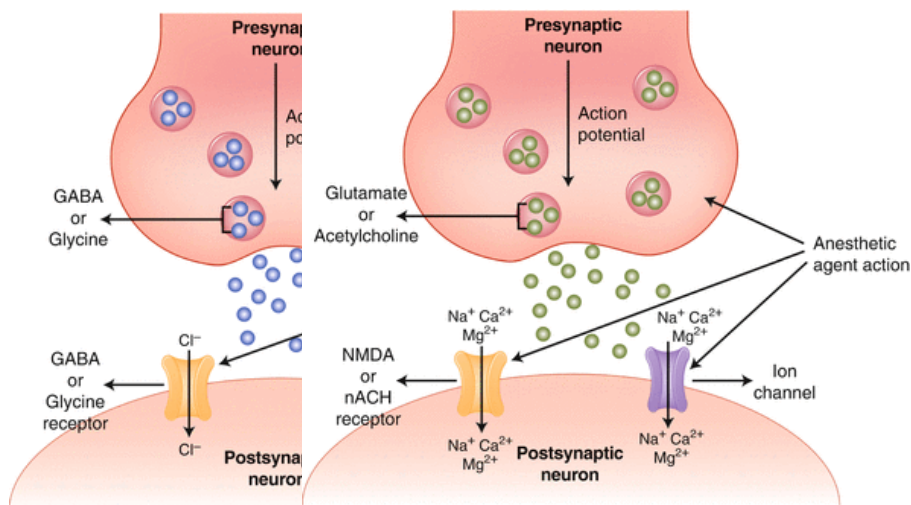
Setelah memberikan anestesi, tanda-tanda vital dan respons terhadap rangsangan terus dipantau untuk menjaga keseimbangan antara jumlah obat yang dihirup dan/atau diinfuskan dengan kedalaman anestesi. Umumnya, pemeliharaan dilakukan dengan menggunakan anestesi volatil, yang memberikan kendali yang baik terhadap kedalaman anestesi. Opioid seperti fentanyl digunakan untuk analgesia bersama dengan agen inhalasi, karena agen inhalasi bukanlah analgesik yang efektif. Infusi intravena dari berbagai obat dapat digunakan selama fase pemeliharaan. Setelah operasi, pasien dipantau untuk memastikan pemulihan sepenuhnya, dengan fungsi fisiologis normal seperti pernapasan spontan, tekanan darah dan detak jantung yang dapat diterima, refleks yang utuh, dan tanpa reaksi tertunda seperti depresi pernapasan. (Whalen & Thomas B., 2015)

Mekanisme aksi anestetik umum bekerja dengan cara meningkatkan aksi neurotransmitter GABA pada reseptor GABA_A. Selain itu, beberapa anestetik telah terbukti mengurangi desensitisasi reseptor GABA_A. Pada konsentrasi yang lebih tinggi, anestetik secara langsung mengaktifkan reseptor GABA_A tanpa bantuan GABA. (Orser BA, dkk 1998)

Selain reseptor GABA_A, reseptor lain yang menjadi target aksi obat anestetik umum adalah reseptor glycine, reseptor asetilkolin nikotinik, reseptor glutamate, reseptor kalium dan reseptor natrium.

Reseptor glycine dianggap sebagai target utama anestesi inhalasi di sumsum tulang belakang. Reseptor ini menunjukkan fungsi inhibisi dengan meningkatkan aliran ion klorida ke dalam sel, sama seperti reseptor GABA_A. Reseptor glycine sangat kuat dalam menghilangkan respons terhadap rangsangan nyeri, yang sebagian besar ditentukan oleh tindakan di sumsum tulang belakang. Reseptor asetilkolin nikotinik terlibat dalam mengontrol konduksi sinaptik di Sistem Saraf Pusat menyebabkan arus sinaptik

postsinaptik eksitatori (EPSC) dengan masuknya kation ke dalam sel. Diketahui bahwa anestesi umum memiliki fungsi penekanan dengan menghambat EPSC pada konsentrasi rendah. Reseptor ionotropik glutamat menghasilkan EPSC dengan permeabilitas kation juga. Anestesi inhalasi menghambat transmisi sinaptik eksitator dengan menghambat tidak hanya reseptor glutamat postsinaptik tetapi juga pelepasan glutamat dari presinaps. Anestesi uap mengaktifkan kanal kalium, yang berperan penting dalam membentuk potensial membran istirahat. Aktivasi saluran ini menyebabkan inhibisi aktivitas neuron dan hiperpolarisasi dengan meningkatkan konduktansi ion kalium. Kanal natrium yang dikendalikan oleh tegangan memainkan peran penting dalam konduksi aksial, integrasi sinaptik, dan eksitasi neuron. Anestesi umum, khususnya, menghambat saluran natrium yang dikendalikan oleh tegangan presinaptik dalam sinaps glutamatergik, yang menghambat eksitasi neuron dengan memblokir pelepasan neurotransmitter presinaptik. (Son Y, 2010)



Gambar 3. Reseptor target aksi anestetik umum (aneskey.com)

Obat-obat anestesi umum di antaranya nitrous oksida (N₂O), halotan, enfluran, isofluran, sevofluran, dan desflurane

4. *Sedasi terpantau*

Serupa dengan anestesi umum karena merilekskan tubuh dan dapat menyebabkan tidur. Namun, pada sedasi terpantau, pasien tetap sadar dan mungkin dapat berbicara, tergantung pada tingkat sedasi yang dibutuhkan. Jenis anestesi ini sering digunakan bersamaan dengan bantuan pengurangan nyeri untuk prosedur seperti kolonoskopi atau perawatan gigi kompleks. Anestesi ini biasanya diberikan melalui jalur intravena. (www.nigms.nih.gov, 2023)

3.3 Rute Pemberian Obat Anestetik

Rute pemberian anestesi paling umum adalah secara inhalasi atau intravena.

1. Anestetik Inhalasi

Gas hirup digunakan terutama untuk pemeliharaan anestesi setelah pemberian anestetik intravena. Kedalaman anestesi dapat dengan cepat diubah dengan mengubah konsentrasi inhalasi. Agen inhalasi memiliki kurva dosis-respons yang sangat tajam dan indeks terapeutik yang sangat sempit, sehingga perbedaan konsentrasi yang menyebabkan anestesi bedah dan depresi jantung serta pernapasan yang parah sangat kecil. (Whalen & Thomas B., 2015) Contoh anestetik inhalasi: halotan, trikhloroetilin, khloroform, dietil eter, metoksifluran, enfluran, isofluran, sevofluran, nitrous oksida, dan siklopropan.

Halotan

Halothane memiliki potensi yang baik, kelarutan darah/udara yang rendah, dan volatilitas tinggi. Ini menghasilkan anestesi yang cepat, di mana tingkat anestesi yang stabil dapat dengan mudah dihasilkan dalam waktu 10 menit. Namun halothane dapat menyebabkan depresi pernapasan tergantung dosis. Pada tingkat anestesi yang

dalam dan ventilasi menjadi tidak memadai, halothane juga menyebabkan depresi langsung pada otot jantung dan relaksasi otot polos vaskular. Kontraktilitas miokard, curah jantung, dan resistensi perifer total mengalami penurunan setelah terpapar halothane. (Brunson D.B., 2008)

Halothane termetabolisme dalam tubuh menjadi hidrokarbon beracun bagi jaringan (misalnya, trifluoroetanol) dan ion bromida. Substansi ini mungkin bertanggung jawab atas reaksi toksik yang beberapa orang dewasa (terutama perempuan) alami setelah anestesi halothane. Ini dimulai dengan demam, diikuti oleh hilangnya nafsu makan, mual, dan muntah, serta mungkin tanda-tanda hepatitis. Meskipun kejadian ini rendah (sekitar 1 dari 10.000), separuh pasien yang terkena dampak dapat meninggal akibat nekrosis hati. Untuk menghindari kondisi ini, halothane tidak diberikan dalam interval kurang dari 2 hingga 3 minggu. Semua anestesi inhalasi halogenasi telah dikaitkan dengan hepatitis, tetapi dengan kejadian yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan halothane. (Whalen, Thomas B., 2015)

Halothane juga membuat miokard lebih sensitif terhadap katekolamin endogen dan yang diberikan dari luar. Halothane meningkatkan aliran darah ke otak karena vasodilatasi langsung pada otot polos vaskular. Peningkatan aliran darah ini tidak dapat dicegah oleh hiperventilasi pra-anestesi. Halothane dikontraindikasikan pada pasien dengan tekanan intrakranial yang meningkat atau pendarahan intrakranial. (Brunson D.B., 2008)

Isofluran

Isoflurane adalah anestesi volatil yang disetujui oleh Administrasi Obat dan Makanan (FDA) untuk induksi dan pemeliharaan anestesi umum. Seperti kebanyakan anestesi volatil, isoflurane adalah senyawa eter halogenasi yang merupakan isomer struktural dari pendahulunya, enflurane, dan telah disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat sejak tahun 1979. Berbeda dengan enflurane, isoflurane adalah

anestesi volatil yang tidak mudah terbakar tetapi memiliki bau yang kuat dan menusuk, sehingga sulit digunakan untuk induksi anestesi umum melalui inhalasi. (Tyson F, dkk., 2023)

Agen ini mengalami sedikit metabolisme dan, oleh karena itu, tidak beracun bagi hati atau ginjal. Isoflurane tidak menyebabkan aritmia jantung atau membuat jantung lebih sensitif terhadap katekolamin. Namun, seperti gas halogenasi lainnya, ia menghasilkan hipotensi yang bergantung pada dosis. Isoflurane memiliki bau yang tajam dan merangsang refleks pernapasan (misalnya, menahan napas, mengeluarkan air liur, batuk, laringospasme), sehingga tidak digunakan untuk induksi inhalasi. Dengan kelarutan darah yang lebih tinggi dibandingkan dengan desflurane dan sevoflurane, isoflurane biasanya hanya digunakan ketika faktor biaya menjadi pertimbangan. (Whalen & Thomas B., 2015)

Isoflurane harus dititrasi dengan hati-hati sesuai dengan hemodinamika pasien karena dapat menyebabkan penurunan tajam tekanan darah akibat vasodilatasi perifer yang bergantung pada dosis. Pasien hipovolemik mungkin lebih sensitif terhadap efek ini. Selain itu, tidak ada efek buruk khusus dari isoflurane. Semua anestesi volatil halogenasi, termasuk isoflurane, diketahui menjadi pemicu hipertermia maligna pada pasien yang rentan. Setiap pasien dengan riwayat pribadi atau keluarga yang diketahui atau dicurigai menderita hipertermia maligna sebaiknya dianggap memiliki risiko peningkatan terhadap pengembangan hipertermia maligna. [6] Langkah-langkah pencegahan yang sesuai harus mencakup membersihkan mesin anestesi sesuai rekomendasi produsen dan menggunakan anestesi intravena total untuk menginduksi dan mempertahankan anestesi umum. (Tyson F, dkk., 2023)

Sevofluran

Sevoflurane adalah anestesi inhalasi halogenasi yang disetujui oleh FDA untuk induksi dan pemeliharaan anestesi

umum pada orang dewasa dan pasien pediatrik untuk operasi inap dan rawat jalan. Sevoflurane adalah anestesi volatil yang menyediakan hipnosis, amnesia, analgesia, akinesia, dan blokade otonom selama intervensi bedah dan prosedural. (Miller AL dkk, 2023, Michel F, Constantin JM, 2009)

Sevoflurane dapat menyebabkan penurunan tekanan darah dan curah jantung yang bergantung pada dosis, terutama dengan mengurangi resistensi vaskular sistemik. Selain itu, seperti semua agen anestesi volatil, sevoflurane adalah iritan saluran napas dan dapat menyebabkan batuk, apnea, dan laringospasme. Reaksi ini kurang mungkin terjadi dengan sevoflurane dibandingkan dengan desflurane dan isoflurane karena bau manis dan tingkat kepedasan yang rendah pada sevoflurane. Efek samping pernapasan lebih umum terjadi pada pasien dengan patologi paru yang sudah ada, seperti asma, penyakit paru obstruktif kronik, dan fibrosis kistik. Sevoflurane dan anestesi inhalasi lainnya juga menyebabkan bronkodilatasi, meredakan respons ventilasi terhadap hipoksia/hiperkapnia, dan membalikkan vasokonstriksi paru-paru akibat hipoksia. (Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018)

2. Anestetik Intravena

Propofol

Propofol adalah sedatif/hipnotik yang digunakan untuk induksi dan/atau pemeliharaan anestesi. Ini banyak digunakan dan telah menggantikan tiopental sebagai pilihan utama untuk induksi anestesi umum dan sedasi. Farmakokinetika propofol tidak berubah oleh kegagalan hati atau ginjal sedang. (Whalen & Thomas B., 2015)

Meskipun propofol menekan Sistem Saraf Pusat, kadang-kadang disertai fenomena eksitasi, seperti kejang otot, gerakan spontan, menguap. Nyeri sementara di tempat suntikan umum terjadi. Propofol menurunkan tekanan darah tanpa menekan miokardium. (Whalen, Thomas B., 2015; Ting CK, 2019) Ini juga

mengurangi tekanan intrakranial, terutama karena vasodilatasi sistemik. Propofol memiliki efek depresan yang lebih rendah daripada anestesi volatil pada potensial yang dipanggil oleh Sistem Saraf Pusat, menjadikannya berguna untuk operasi di mana fungsi sumsum tulang belakang dipantau. (Whalen & Thomas B., 2015)

Propofol dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki reaksi hipersensitivitas yang diketahui terhadap obat tersebut. Perlu berhati-hati pada pasien dengan tekanan darah rendah yang tidak normal. (Miller KA, 2019)

Propofol tidak boleh diberikan kepada mereka yang melaporkan alergi terhadap telur, produk telur, kedelai, atau produk kedelai. Reaksi alergi terjadi sekunder akibat paparan protein spesifik dari sumber telur dan kedelai dan bukan lemak (lesitin dan minyak, masing-masing) yang membentuk emulsi.

Fentanil

Efek samping fentanil mirip dengan efek heroin, yang mencakup euforia, kebingungan, depresi pernapasan (yang, jika parah dan tidak diobati, dapat menyebabkan henti napas), kantuk, mual, gangguan penglihatan, diskinesia, halusinasi, delirium, sebuah subset dari yang terakhir dikenal sebagai "delirium narkotika," analgesia, sembelit, ileus narkotika, kaku otot, kecanduan, kehilangan kesadaran, hipotensi, koma, dan bahkan kematian. (Gallagher R, 2018) Alkohol dan obat-obatan lain (misalnya, kokain, heroin) dapat secara sinergis memperburuk efek samping fentanil, menciptakan skenario klinis berlapis-lapis yang dapat rumit untuk dikelola. Substansi-substansi ini, jika digunakan bersama-sama, menciptakan kondisi yang tidak diinginkan yang mempersulit prognosis pasien. (Mars SG, dkk 2019)

Obat fentanil sebaiknya tidak digunakan secara bersamaan dengan beberapa jenis obat seperti inhibitor CYP3A4 seperti antibiotik makrolida atau agen antijamur azol, dan inhibitor protease dapat meningkatkan konsentrasi plasma fentanil, memperpanjang aksi obat opioid dan memperparah depresi pernapasan yang disebabkan oleh opioid (OIRD). Sebaliknya,

penghentian obat inducer CYP3A4 (misalnya, karbamazepin, fenitoin) pada pasien yang diobati dengan suntikan fentanil sitrat dapat berpotensi meningkatkan konsentrasi plasma fentanil, memperpanjang reaksi merugikan opioid. Jika pasien telah menggunakan inhibitor monoamine oxidase dalam 14 hari sebelumnya, penggunaan fentanil tidak dianjurkan. (Carlos F, dkk 2023)

DAFTAR PUSTAKA

- Winterberg AV, Colella CL, Weber KA, Varughese AM. (2018). The Child Induction Behavioral Assessment Tool: A Tool to Facilitate the Electronic Documentation of Behavioral Responses to Anesthesia Inductions. J Perianesth Nurs. 33(3):296-303.e1.
- Douglas BL. (1958). A Re-evaluation of Guedel's Stages of Anesthesia: With particular reference to the ambulatory dental general anesthetic patient. J Am Dent Soc Anesthesiol. 5(1):11-4.
- Hedenstierna G, Edmark L. (2015). Effects of anesthesia on the respiratory system. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 29(3):273-84.
- Mayer S, Boyd J, Collins A, Kennedy MC, Fairbairn N, McNeil R. (2018). Characterizing fentanyl-related overdoses and implications for overdose response: Findings from a rapid ethnographic study in Vancouver, Canada. Drug Alcohol Depend. 193:69-74.
- Anesthesia. (2023). Tersedia di: <https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/anesthesia.aspx> (diakses 30/12/2023)
- Whalen, Thomas B. 2015. Lippincot Illustrated Reviews: Pharmacology Edisi ke-7. Wolters Kluwer. Hal 171.
- Anesthesia. Tersedia di: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/types-of-anesthesia-and-your-anesthesiologist> (diakses 30/12/2023)
- Bilal A. Siddiqui; Peggy Y. Kim. (2023). Anesthesia stages. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557596/> (diakses 30/12/2023)
- Guerin Smith; Jason R. D'Cruz; Bryan Rondeau; Julie Goldman. (2023). General Anesthesia for Surgeons. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493199/> (diakses 30/12/2023)

- Local and General Anesthetic. Tersedia di: <https://basicmedicalkey.com/local-and-general-anesthetics-2/> (diakses 30/12/2023)
- Taylor, A., & McLeod, G. (2020). Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA education*, 20(2), 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.10.002>
- Berde CB, Strichartz GR. (2009). Local anesthetics. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, dkk., editors. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Churchill Livingstone.
- Katzung BG, White PF. (2009). Local anesthetics. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc.
- Becker, D. E., & Reed, K. L. (2012). Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesthesia progress*, 59(2), 90–103. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-59.2.90>
- Orser BA, McAdam LC, Roder S, MacDonald JF. (1998). General anaesthetics and their effects on GABA(A) receptor desensitization. *Toxicol Lett*. 100-101:217–224.
- Mechanism of Anesthetic Action. Tersedia di: <https://aneskey.com/mechanisms-of-anesthetic-action/> (diakses 30/12/2023)
- Son Y. 2010. Molecular mechanisms of general anesthesia. *Korean journal of anesthesiology*, 59(1), 3–8. <https://doi.org/10.4097/kjae.2010.59.1.3>
- A.L. Frankhuijzen. (2023). Pharmacology of Local Anaesthetics. Tersedia di: <https://pocketdentistry.com/3-pharmacology-of-local-anaesthetics/> (diakses 30/12/2023)
- Peck T.E., Hill S.A., Williams M. (2008). 3rd edn. Pharmacology for anaesthesia and intensive care. Cambridge University Press; Cambridge.
- Brunson D.B. (2008). Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. A Volume in American College of Laboratory Animal Medicine Book Second Edition Chapter 3: Pharmacology of Inhalation Anesthetics.

- Tyson F. Hawkley; Matthew Preston; Christopher V. Maani. (2023). Isoflurane. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532957/> (diakses 30/12/2023)
- Miller AL, Theodore D, Widrich J. (2023). Inhalational Anesthetic. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL)
- Michel F, Constantin JM. (2009). Sevoflurane inside and outside the operating room. *Expert Opin Pharmacother*. 10(5):861-73.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD). (2018). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury : Halogenated Anesthetics.
- Ting CK. (2019). Drug interaction is the cornerstone of modern anesthesia practice. *Minerva Anesthesiol*. 85(3):223-225.
- Miller KA, Andolfatto G, Miner JR, Burton JH, Krauss BS. (2019). Clinical Practice Guideline for Emergency Department Procedural Sedation With Propofol: 2018 Update. *Ann Emerg Med*. 73(5):470-480.
- Thomas B. Folino; Erind Muco; Anthony O. Safadi; Lance J. Parks. (2023). Propofol. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430884/> (diakses 30/12/2023)
- Gallagher R. (2018). Opioid-Related Harms: Simplistic Solutions to the Crisis Ineffective and Cause Collateral Damage. *Health Serv Insights*. 11:1178632918813321.
- Mars SG, Rosenblum D, Ciccarone D. (2019). Illicit fentanyl in the opioid street market: desired or imposed? *Addiction* 14(5):774-780.
- Carlos F. Ramos-Matos; Karlyle G. Bistas; Wilfredo Lopez-Ojeda. (2023). Fentanyl. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275/> (diakses 30/12/2023)

BAB 4

KORTIKOSTEROID

Oleh Putri Anggreini

4.1 Pendahuluan

Kortikosteroid merupakan hormon steroid yang secara alami diproduksi oleh tubuh melalui kelenjar adrenal. Korteks adrenal melepas berbagai hormon steroid yang umumnya diklasifikasikan berdasarkan fungsi dan efeknya di dalam tubuh, seperti glukokortikoid yang memiliki fungsi pada metabolisme dan sistem imun, mineralokortikoid yang berperan dalam keseimbangan cairan dan garam di dalam tubuh, serta beberapa steroid lain yang memiliki aktivitas androgenik maupun estrogenik. Glukokortikoid yang paling banyak di dalam tubuh adalah kortisol, sedangkan mineralokortikoid yang paling penting di dalam tubuh adalah aldosteron. Kortisol berperan dalam metabolisme tubuh serta respon stress sedangkan aldosterone umumnya berperan pada keseimbangan cairan di dalam tubuh (Katzung, 2018)

Kortison adalah obat golongan kortikosteroid yang pertama kali digunakan untuk pengobatan artritis reumatoid pada tahun 1948. Semenjak itu, pengembangan untuk obat-obatan kortikosteroid yang memiliki efek sebagai anti-inflamasi kian masif dilakukan. Saat ini, obat kortikosteroid telah banyak digunakan untuk berbagai jenis penyakit seperti penyakit terkait inflamasi, nyeri, gangguan neurologi, penyakit autoimun, dan kanker (Benedek, 2011; Samuel, Nguyen and Choi, 2017).

4.2 Klasifikasi Obat Kortikosteroid

Obat-obat kortikosteroid dapat dikelompokkan berdasarkan potensi, efek farmakologi dan durasi kerjanya (Tabel 4.1). Potensi yang dimaksud adalah perbandingan kemampuan obat kortikosteroid lain terhadap hidrokortison, semakin tinggi potensinya maka efek mineralocortikoid akan semakin rendah.

Tabel 4.1. Efek farmakologi dan durasi kerja kortikosteroid

Nama Obat	Dosis equivalent (mg)	Potensi relatif terhadap hidrokortison		Durasi (jam)
		Anti-inflamasi	Mineralo-kortikoid	
Hidrokortison	20	1	1	1-12
Kortison	25	0,8	0,8	1-12
Prednison	5	4	0,8	12-36
Prednisolon	5	4	0,8	12-36
Metilprednisolon	4	5	0,5	12-36
Dexametason	0,75	30	0	36-55
Fludcortison	0	10	125	24-36

Hidrokortison dan kortison termasuk obat yang memiliki durasi efek yang paling pendek diantara kortikosteroid oral lainnya. Kortison yang masuk kedalam tubuh akan mengalami konversi hepatic menjadi hisrokortison, dimana proses ini akan terganggu pada pasien yang memiliki gangguan liver. Sama halnya dengan kortison yang mengalami konversi hepatic, prednisone juga akan diubah menjadi predisolon untuk menjadi bentuk aktifnya. (Williams, 2018)

Dexametason termasuk kortikosteroid kerja Panjang yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi yang tinggi namun efek mineralocorticoid yang rendah atau minim, dan dapat diberikan baik secara sistemik maupun lokal. (Williams, 2018)

Fludcortison merupakan kortikosteroid sintetik yang memiliki potensi mineralokortikoid efek yang tinggi. Oba tini digunakan pada kasus cerebral-salt wasting syndrome, hipotensi ortostatis, dan insufisiensi adrenokortikal pada penyakit Addison. (Ericson-Neilsen and Kaye, 2014)

4.3 Glukokortikoid

Kortisol merupakan glukokortikoid utama yang ada di dalam tubuh. Pemberian glukokortikoid exogenus menimbulkan efek yang bervariasi tergantung dosis yang digunakan (dose-related effect). Beberapa efek glukokortikoid adalah sebagai berikut:

1. Efek terhadap metabolisme

Glukokortikoid memiliki peran penting pada proses glukoneogenesis dan sintesis glikogen melalui stimulasinya terhadap enzim phosphoenolpyruvate carboxykinase, glucose-6-phosphatase, dan glycogen synthase. Glukokortikoid meningkatkan kadar glukosa darah dan menstimulasi pelepasan insulin, namun efek lain seperti penghambatan uptake glukosa dari sel otot juga terhambat. Glukokortikoid juga menstimulasi hormone-sensitive lipase sehingga memicu terjadinya lipolisis. Peningkatan sekresi insulin menstimulasi lipogenesis, memicu terjadinya peningkatan penumpukan lemak diiringi dengan peningkatan pelepasan asam lemak dan gliserol pada sirkulasi sistemik. Rendahnya kadar glukokortikoid dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemia (Whalen, 2015; Katzung, 2018).

2. Efek terhadap respon stress

Kortisol merupakan hormon yang secara alami diproduksi tubuh ketika terjadi paparan stressor melalui aktivasi jalur hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA axis). Paraventricular nucleus yang ada di hipotalamus akan melepaskan corticotrophin-releasing hormone (CRH) yang akan mengaktifasi kelenjar pituitari untuk melepaskan adrenocorticotrophin hormone (ACTH) ke dalam sirkulasi sistemik. ACTH akan memicu kelenjar adrenal untuk melepaskan kortisol yang akan bekerja sesuai fungsinya, salah satunya adalah meningkatkan energi untuk mengatasi stress yang disebabkan akibat trauma, infeksi, perdarahan, maupun gangguan yang berkaitan dengan mental dan psikis (Whalen, 2015; Damayanti and Sumarno, 2020).

3. Immunosupresan dan anti-inflamasi

Glukokortikoid mampu menghambat kerja dari berbagai sel penunjang sistem imun seperti makrofag, sel dendritik, neutrofil dan sel T.. Glukokortikoid juga mampu menurunkan produksi dan pelepasan sitokin pro-inflamasi serta menghambat enzim fosfolipase A sehingga mengakibatkan penghambatan jalur asam arakidonat yang berperan dalam proses inflamasi dan nyeri (Ericson-Neilsen and Kaye, 2014; Liberman *et al.*, 2018)

4.4 Mineralokortikoid

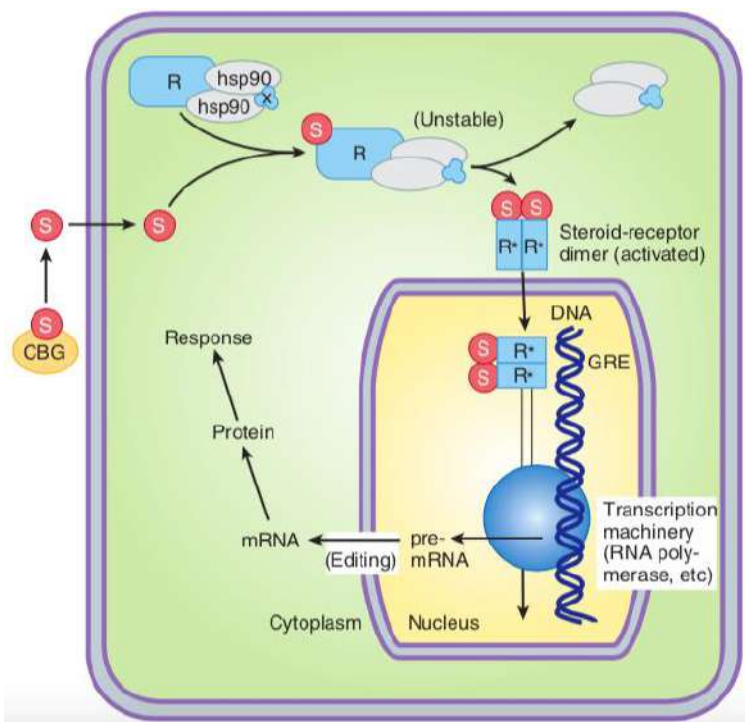
Mineralokortikoid yang paling utama di dalam tubuh adalah aldosteron. Pada obat-obat kortikosteroid umumnya memiliki efek mineralokortikoid yang berbeda-beda (dapat dilihat pada Tabel). Mineralokortikoid memiliki fungsi terhadap pengaturan cairan dan konsentrasi elektrolit seperti natrium dan kalium didalam tubuh. Mineralokortikoid menyebabkan reabsorpsi natrium dan air namun menurunkan reabsorpsi dari kalium, sehingga beberapa efek utama yang dikenal dari aktivitas mineralokortikoid ini adalah peningkatan volume cairan tubuh, hipokalemia, dan alkalosis. Pada pasien hipertensi, obat-obat kortikosteroid yang memiliki aktivitas mineralokortikoid perlu diperhatikan atau dapat diganti dengan kortikosteroid lain. (Whalen, 2015; Samuel, Nguyen and Choi, 2017)

4.5 Farmakodinamik

Kortikosteroid memberikan efek melalui aktivasi reseptor glukokortikoid (GR) atau reseptor mineralocorticoid (MR) yang berada pada sitoplasma intreaselular jaringan target. GR adalah reseptor nuclear yang termasuk ke dalam family ligand-activated transcription factors. Berdasarkan strukturnya, GR terdiri dari 3 area utama yaitu N-terminal transactivation domain (NTD), C-terminal ligand-binding domain (LBD), dan sentral DNA binding domain (DBD). Reseptor glukokortikoid tersebar hampir pada semua bagian tubuh, sementara reseptor mineralokortikoid hanya ditemukan pada beberapa organ seperti ginjal, usus, kelenjar saliva, kelenjar keringat, dan otak. (Liberman *et al.*, 2018).

Molekul obat kortikosteroid akan berikat dengan reseptor glukokortikoid di dalam sel menyebabkan penghambatan faktor

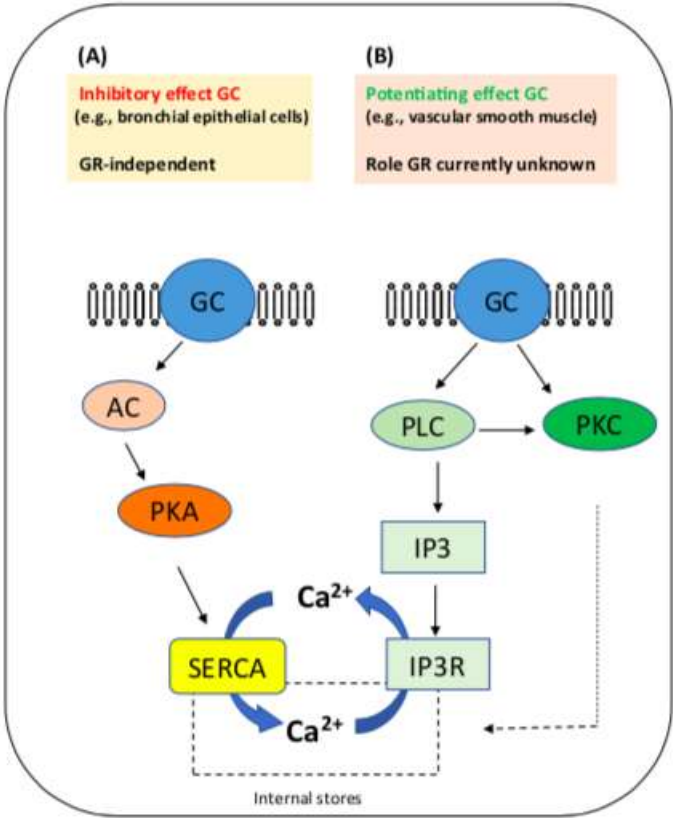
transkripsi yang mengatur sintesis mediator inflamasi seperti makrofag, eosinofil, limfosit, sel mast, dan sel dendritik. Mekanisme lain yaitu penghambatan fosfolipase A2 yang juga berfungsi dalam memproduksi beberapa mediator inflamasi. Obat kortikosteroid juga mampu menghambat gen yang bertanggung jawab terhadap ekspresi COX-2, nitric oxide synthase, dan sitokin pro-inflamatory. (Williams, 2018)



Gambar 4.1 . Mekanisme aksi genomik kortikosteroid. (S) Steroid, (R) Reseptor, (CBG) Corticosteroid-binding globulin. (Sumber: (Katzung, 2018)

Mekanisme kerja obat kortikosteroid terdiri dari 2 jenis yaitu aksi genomic dan aksi non-genomik. Aksi genomic melibatkan serangkaian proses hingga menimbulkan efek (Gambar 4.1). Di dalam sirkulasi sistemik, kortisol akan berikatan dengan protein globulin (CBG). Ketika mencapai sel target, kortisol akan lepas dari CBG dan masuk kedalam sel dan berikatan pada reseptornya (R).

Pada kondisi normal, reseptor tersebut berikatan dengan protein lain seperti hsp90, namun ketika kortisol berikatan dengan R maka protein hsp90 akan terlepas dari kompleks tersebut. Terlepasnya protein hsp90 mengakibatkan kompleks kortisol-reseptor mampu ber-dimerisasi dan masuk ke dalam nucleus. Kompleks tersebut akan berikatan pada glucocorticoid response element (GRE) pada gen dan mengaktifkan proses transkripsi dan sintesis berbagai protein yang memiliki fungsi tertentu. Selain itu, interaksi antara kompleks kortisol-reseptor dengan GRE juga mampu mengubah fungsi dari beberapa faktor transkripsi, contohnya seperti NF- κ B (Katzung, 2018).



Gambar 4.2. Mekanisme aksi non-genomik kortikosteroid. (GC) Glukokortikoid (Sumber: (Panettieri *et al.*, 2019))

Berbeda dengan aksi genomik, efek non-genomik glukokortikoid tidak melibatkan sintesis protein, dan terjadi dalam waktu yang singkat melalui aktivasi PI3K, AKT, MAPK, dan beberapa protein kinase lainnya (Ramamoorthy and Cidlowski, 2016). Salah satu aksi non-genomik dari glukokortikoid adalah efeknya terhadap keseimbangan Ca^{2+} intraselular (Gambar 11.2). GC mampu menyebabkan penurunan maupun peningkatan kadar Ca^{2+} tergantung sel targetnya. Pada sel otot polos pembuluh darah, GC dapat mengaktifkan jalur signaling PLC/IP3 dan PKC-dependent sehingga menyebabkan pelepasan Ca^{2+} dari retikulum endoplasma. Peningkatan jumlah Ca^{2+} intrasel memicu terjadinya vasokonstriksi yang memicu terjadinya hipertensi akut.

Sementara pada sel epitel bronkial, GC menurunkan kadar Ca^{2+} melalui efeknya dalam mengaktifkan AC/PKA yang menstimulasi aktivasi pompa SERCA (SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase) untuk melakukan uptake Ca^{2+} ke dalam retikulum endoplasma. Hal ini juga menjadi salah satu efek yang bermanfaat dari penggunaan obat glukokortikoid pada kondisi asma atau COPD, dimana terjadi pelebaran saluran bronkus melalui penurunan jumlah Ca^{2+} intrasel. (Goodwin and Geller, 2012; Panettieri *et al.*, 2019; Petit *et al.*, 2019)

4.6 Farmakokinetik

Obat-obat kortikosteroid tersedia dalam bentuk obat oral, topical, inhalasi, intranasal, dan juga sediaan injeksi (Tabel 11.2). Tingkat absorpsi obat glukokortikoid umumnya lebih dari 90% dan akan terikat dengan protein globulin ketika mencapai sirkulasi sistemik. Kortikosteroid dimetabolisme oleh enzim pada liver, beberapa diantaranya akan aktif setelah mengalami proses metabolisme diliver seperti prednison dengan bentuk aktifnya adalah prednisolone. Setelah mengalami proses metabolisme, molekul obat akan menjadi metabolit yang terkonjugasi dengan asam glukoronat atau sulfat sehingga akan mudah untuk dieksresikan melalui ginjal. Waktu paruh masing-masing obat bervariasi dan dapat dipengaruhi oleh kemampuan hati untuk melakukan metabolisme obat tersebut. Penentuan dosis kortikosteroid untuk setiap pasien harus mempertimbangkan efek

mineralokortikoid, bentuk sediaan, lama pengobatan (Whalen, 2015).

Tabel 4.2. Rute Administrasi Obat Kortikosteroid

Oral	Inhalasi & Intranasal	Intravena & Intramuscular	Topikal
Kortison Dexametason Metilprednisolon Prednison	Beclometason Budesonid Cidesonid Flunisolid Flutikason Mometason Triamcinolon	Betametason Dexametason Hidrokortison Metilprednisolon Prednisolone Triamcinolone (IM)	Betametason Hidrokortison Mometason Triamcinolone

4.7 Indikasi

Penggunaan kortikosteroid sistemik umumnya bertujuan sebagai terapi pengganti glukokortikoid alami yang ada didalam tubuh dan juga untuk tujuan farmakologi seperti anti-inflamasi dan imunsupresan.

- 1. Terapi Penyakit Addison
Penyakit Addison adalah suatu kondisi yang disebabkan akibat penurunan fungsi kelenjar adrenal sehingga terjadi kekurangan atau insufiensi dari hormone kortisol. Pada kondisi ini, hidrokortison sering digunakan untuk memperbaiki kondisi defisiensi tersebut dengan dosis terbagi 2 hingga 3 kali sehari. Fludkortison yang merupakan mineralkortikoid sintetis juga kerap digunakan pada penyakit ini (Whalen, 2015).
- 2. Sindroma Cushing
Sindroma Cushing adalah kondisi dimana terjadi hiperkortisolisme atau hipersekresi glukokortikoid akibat pelepasan ACTH dari anterior pituitary yang berlebih atau akibat tumor pada adrenal. Penggunaan glukokortikoid sintetis seperti deksametason mampu menekan produksi kortisol dari dalam tubuh. (Whalen, 2015)
- 3. Pengobatan gejala inflamasi
Beberapa penyakit yang terkait dengan kondisi inflamasi kronis seperti artritis reumatoid, peradangan pada kulit, peradangan pada saluran pernafasan (COPD atau asma), serta inflammatory

bowel disease, umumnya diberikan terapi obat golongan kortikosteroid. Terapi ini hanya membantu dalam mengurangi gejala dari inflamasi yang terjadi, sehingga bukan merupakan terapi kuratif. (Barnes, 2006; Whalen, 2015)

4.8 Efek Samping

Penggunaan obat kortikosteroid dapat memberikan manfaat untuk mengobati berbagai penyakit, namun juga dapat menyebabkan efek negative bagi penggunanya. Efek samping obat kortikosteroid dapat bervariasi tergantung pada dosis, durasi penggunaan, dan cara administrasinya. Berikut adalah beberapa efek samping potensial dari penggunaan obat kortikosteroid:

1. Peningkatan berat badan dan redistribusi lemak

Penggunaan kronik dari glukokortikoid dapat menyebabkan peningkatan berat badan. Kortikosteroid dapat menyebabkan peningkatan nafsu makan dalam otak sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan asupan kalori. Kortikosteroid juga dapat meningkatkan hormone leptin yang berperan dalam pengaturan nafsu makan dan metabolisme lemak. Redistribusi lemak merupakan salah satu efek penggunaan kortikosteroid kronis yaitu terjadinya moon face maupun buffalo hump pada area punggung leher. Retensi cairan juga merupakan salah satu efek kortikosteroid yang dapat menyebabkan peningkatan berat badan (Gensler, 2013).

2. Osteoporosis

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis adalah pasien dengan usia lebih dari 60 tahun, indeks masa tubuh yang rendah ($<24 \text{ kg/m}^2$), memiliki penyakit inflamasi kronik, penggunaan terapi jangka Panjang, dan rendahnya densitas mineral tulang. Mekanisme yang memungkinkan kortikosteroid menyebabkan osteoporosis adalah melalui penghamabatan pada pembentukan tulang oleh osteoblast. Pencegahan dapat dilakukan dengan pemberian terapi tambahan berupa kalsium atau vitamin D (Gensler, 2013).

3. **Komplikasi pada mata**
Katarak ataupun glukoma dapat terjadi akibat peningkatan tekanan intraocular akibat penggunaan kortikosteroid (Gensler, 2013).
4. **Hiperglikemia**
Kortikosteroid dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat lipid, maupun protein. Terjadi peningkatan pada gluconeogenesis atau pembentukan glukosa baru ketika mengkonsumsi glukokortikoid, hal ini mampu meningkatkan kadar glukosa darah dan menyebabkan turunnya sensitivitas insulin (Gensler, 2013).
5. **Infeksi**
Glukokortikoid menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan fungsi dari sel fagosit, sehingga meningkatkan resiko infeksi. Beberapa kasus infeksi yang terjadi pada pasien yang mengkonsumsi glukokortikoid adalah infeksi virus herpes, infeksi bakteri staphylococcus, dan infeksi jamur candida (Gensler, 2013).
6. **Komplikasi gastrointestinal**
Radang pada lambung umumnya jarang terjadi pada pasien yang mengkonsumsi kortikosteroid. Namun, resiko terjadinya ulkus peptikum akan menjadi 4x lebih tinggi ketika pasien obat kortikosteroid dikonsumsi bersamaan dengan NSAID (Gensler, 2013).

4.9 Interaksi Obat

Beberapa obat memiliki potensi untuk terjadi interaksi obat ketika digunakan bersamaan dengan obat kortikosteroid sistemik (Tabel 4.3).

Tabel 4.3. Interaksi potensial obat kortikosteroid sistemik

Obat / Golongan Obat	Efek
ACEi	Menurunkan efek hipotensi dari ACEi
Amfoterisin B	Meningkatkan resiko hipokalemia
Agen antidiabetes	Antagonisme efek antidiabetes sehingga menyebabkan hiperglikemia

Obat / Golongan Obat	Efek
Antihipertensi	Antagonisme efek hipotensi
Carbamazepin	Peningkatan metabolisme kortikosteroid
Estrogen	Meningkatkan konsentrasi kortikosteroid
Agonis Beta-2 inhalasi	Meningkatkan resiko hipokalemia
Ketokonazol dan itrakonazol	Meningkatkan konsentrasi kortikosteroid
NSAID	Meningkatkan resiko perdarahan gastrointestinal
Fenobarbital	Meningkatkan metabolisme kortikosteroid
Rifampin	Meningkatkan metabolisme kortikosteroid
Warfarin	Meningkatkan atau menurunkan efek warfarin

Interaksi yang paling utama terjadi adalah interaksi farmakokinetik pada tahap metabolisme. Kortikosteroid merupakan substrat dari enzim sitokrom p450 yaitu CYP3A4, sehingga beberapa obat yang merupakan inhibitor maupun inducer dari enzim tersebut dapat menyebabkan perubahan efek pada obat kortikosteroid (Williams, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Barnes, P. J. (2006) 'How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005', *British Journal of Pharmacology*, 148(3), pp. 245–254. doi: 10.1038/sj.bjp.0706736.
- Benedek, T. G. (2011) 'History of the development of corticosteroid therapy', *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(5 SUPPL. 68).
- Damayanti, N. and Sumarno, S. (2020) 'Glucocorticoid Tapering: a Literature Review', *Journal of Islamic Pharmacy*, 5(2), pp. 1–4. doi: 10.18860/jip.v5i2.8704.
- Ericson-Neilsen, W. and Kaye, A. D. (2014) 'Steroids: Pharmacology, complications, and practice Delivery Issues', *Ochsner Journal*, 14(2), pp. 203–207.
- Gensler, L. S. (2013) 'Glucocorticoids: Complications to Anticipate and Prevent', *The Neurohospitalist*, 3(2), pp. 92–97. doi: 10.1177/1941874412458678.
- Goodwin, J. E. and Geller, D. S. (2012) 'Glucocorticoid-induced hypertension', *Pediatric Nephrology*, 27(7), pp. 1059–1066. doi: 10.1007/s00467-011-1928-4.
- Katzung, B. G. (2018) *Katzung Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition*, Lange.
- Liberman, A. C. *et al.* (2018) 'Regulatory and mechanistic actions of glucocorticoids on T and inflammatory cells', *Frontiers in Endocrinology*, 9(MAY), pp. 1–14. doi: 10.3389/fendo.2018.00235.
- Panettieri, R. A. *et al.* (2019) 'Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View', *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(1), pp. 38–49. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.002.
- Petit, A. *et al.* (2019) 'Bronchial epithelial calcium metabolism impairment in smokers and chronic obstructive pulmonary disease', *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 61(4), pp. 501–511. doi: 10.1165/rcmb.2018-0228OC.

- Ramamoorthy, S. and Cidlowski, J. A. (2016) 'Corticosteroids. Mechanisms of Action in Health and Disease', *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 42(1), pp. 15–31. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.002.
- Samuel, S., Nguyen, T. and Choi, H. A. (2017) 'Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids', *Journal of Neurocritical Care*, 10(2), pp. 53–59. doi: 10.18700/jnc.170035.
- Whalen, K. (2015) *Lippincott Illustrated Reviews, Pharmacology Sixth Edition*, Wolters Kluwer.
- Williams, D. M. (2018) 'Clinical pharmacology of corticosteroids', *Respiratory Care*, 63(6), pp. 655–670. doi: 10.4187/respcare.06314.

BAB 5

OBAT-OBAT PADA REAKSI ALERGI

Oleh Fitratul Wahyuni

5.1 Defenisi Alergi

Alergi adalah suatu keadaan dimana ketika sistem kekebalan tubuh bereaksi secara berlebihan terhadap zat yang biasanya tidak berbahaya (alergen). Alergen bisa terhirup, tertelan, disuntikkan atau mengalami kontak dengan tubuh. Ada beberapa jenis alergi, diantaranya alergi atopik (rinitis alergi, eksim, dan konjungtivitis alergi), alergi makanan (biasanya dikarenakan oleh telur, susu, makanan laut dan kacang-kacangan), alergi sengatan serangga, alergi obat (alergen yang paling umum adalah yang berbahan dasar penisilin, antibiotik dan vaksin) dan alergi lingkungan (alergi serbuk sari pada tanaman dan alergi tungau yang terdapat pada debu). Selain itu juga dikenal alergen kontak yang menempel pada kulit seperti komestik dan juga perhiasan. Ketika alergen masuk ke dalam tubuh, sistem imunitas atau kekebalan tubuh bereaksi dengan berlebihan yang membuat antibodi Imunoglobulin E aktif secara berlebihan, imunoglobulin E tersebut kemudian menempel pada sel mast.

Ketika kita mengalami alergi, contohnya alergi kulit yang berubah menjadi merah, gatal dan bengkak sampai terkadang alergi tersebut mengganggu saluran pernafasan. Saat jari tertusuk jarum atau terluka, maka kita akan merasakan sakit ataupun nyeri. Nyeri ini terasa juga ketika kita sakit gigi atau penyebab-penyebab lain. Hal tersebut terjadi karena adanya senyawa atau zat dalam tubuh kita (senyawa endogen) yang disebut dengan autokoid. Autokoid adalah substansi atau zat yang disekresikan oleh sel tertentu dalam tubuh yang dapat mengakibatkan suatu efek fisiologis baik dalam keadaan normal maupun patologik. Adapun contoh-contoh autokoid antara lain Histamin dan serotonin.

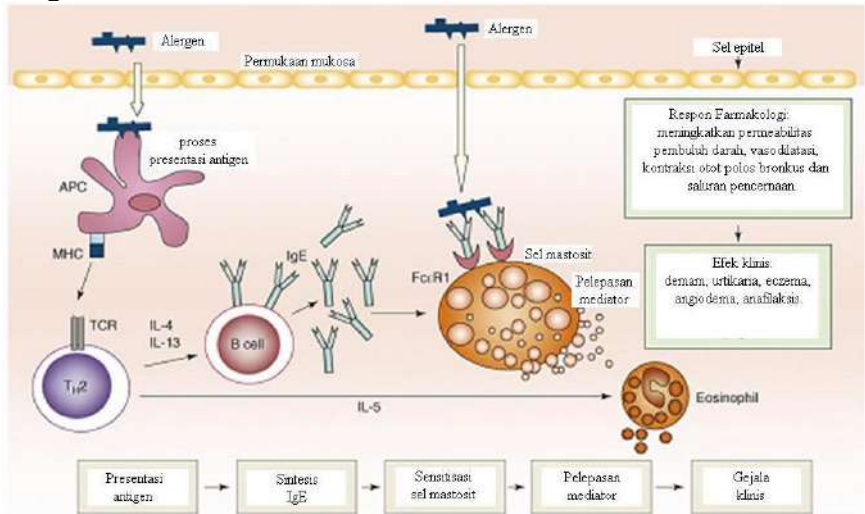
Histamin adalah zat atau substansi yang terlibat dalam respon imunitas lokal, selain itu zat ini juga berfungsi sebagai neurotransmitter di susunan saraf pusat dan mengatur fungsi fisiologis di lambung. Sebetulnya histamin sendiri berada di hampir semua jaringan tubuh manusia dalam jumlah kecil . Konsentrasi histamin yang paling banyak terdapat di kulit, paru-paru dan mukosa gastrointestinal. Histamin dibentuk oleh histidin dengan bantuan enzim *histidine decarboxylase* (HDC). Kemudian histamin yang terbentuk akan diinaktivasi dan selanjutnya disimpan dalam *granul mast cell* dan basofil (sel darah putih). Sebenarnya pemakaian obat antihistamin hanya menghilangkan gejala alergi dan menghindari serangan yang lebih buruk di kemudian hari, tetapi tetap tidak menyembuhkan alergi. Jika penderita berinteraksi lagi dengan alergen, maka alergi akan muncul kembali. Oleh karena itu, hal yang terbaik dilakukan untuk mengatasi alergi adalah dengan cara menghindari interaksi langsung dengan alergen, menjaga kebersihan diri sendiri dan lingkungan, meningkatkan sistem kekebalan tubuh serta menghindari stress yang berlebihan. Efek samping yang ditimbulkan dari antihistamin secara umum adalah mengantuk, mulut kering, gangguan saluran cerna, gangguan urin dan terkadang iritasi pada kulit. Beberapa obat yang dapat menyebabkan mengantuk karena obat tersebut menekan di susunan saraf pusat. Maka sering kita dapati pada kemasan obat antihistamin bahwa kita dilarang mengendalikan kendaraan setelah mengkonsumsi antihistamin.

Gejala alergi yang ditimbulkan bisa berupa hidung berair, bersin berair, mata berair dan terasa gatal, kulit gatal, gatal gatal pada bibir dan wajah atau lidah membengkak dll. Reaksi yang lebih parah mencakup pembengkakan pada tenggorokan dan saluran pernapasan, tersengal, sesak nafas bahkan hingga pingsan.

5.2 Mekanisme dan Klasifikasi Reaksi Alergi

Alergi merupakan keadaan hipersensitivitas baik secara lokal atau sistemik. Kulit dan saluran napas adalah organ yang paling sering terpajan alergen dan terlibat dalam penyakit alergi.

Reaksi alergi dapat juga terjadi di jaringan vaskular, traktus gastrointestinal, atau organ lain. Reaksi anafilaksis merupakan bentuk reaksi alergi sistemik yang paling memiliki potensi berbahaya. Reaksi alergi yang kompleks dapat digambarkan berikut ini: reaksi diawali dengan pajanan terhadap alergen yang awalnya ditangkap oleh *Antigen Presenting Cell* (APC), kemudian dipecah menjadi peptida-peptida yang kecil, lalu diikat molekul HLA (MHC II), bergerak menuju ke permukaan sel dan akan dipresentasikan ke sel Th-2 (gb. 5.1). Sel Th-2 diaktifkan dan menghasilkan sitokin-sitokin antara lain IL-4 dan IL-13 yang mempercepat *switching* produksi IgG ke IgE oleh sel B, dan terjadilah sensitisasi sel mast dan basofil, sedangkan IL-5 menginaktivasi eosinofil yang merupakan sel inflamasi utama dalam reaksi alergi. Selain itu sel residen juga melepaskan mediator dan sitokin yang juga menimbulkan gejala alergi.



Gambar 5.1. Mekanisme terjadinya reaksi alergi (Singh, 20014)

5.3 Manifestasi Alergi

1. Asma Bronkial

Penyakit asma atau sesak nafas merupakan gangguan saluran nafas yang dikenali dengan oleh peningkatan daya responsif percabangan trakeobronkial terhadap berbagai jenis stimulus. Penyakit asma mempunyai manifestasi

fisiologis seperti penyempitan yang meluas di saluran pernafasan yang bisa sembuh dengan spontan atau sembuh melalui terapi yang secara klinis dikenali oleh serangan mendadak dyspnea, batuk, serta mengi. Penyakit ini bersifat episodik dengan eksaserbasi akut yang diperentaraikan oleh periode tanpa gejala (Mcfadden, 2015).

2. Rhinitis Alergika

Rhinitis alergika adalah gangguan inflamasi yang pada awalnya dimulai dengan tahap sensitisasi dan dilanjutkan dengan reaksi alergi. Jika dilihat secara mikroskopik tampak adanya pelebaran pembuluh darah dengan pembesaran sel goblet dan sel pembentuk mukus. Ditemui juga infiltrasi eosinofil di jaringan mukosa dan submukosa hidung. Gejala yang khas yaitu terdapatnya serangan bersin yang berulang ulang sebagai akibat dilepaskannya histamin. Gejala lainnya adalah rinorhea yang cair dan banyak, hidung tersumbat, hidung dan mata terasa gatal, yang kadang-kadang disertai dengan lakrimasi (Irawati, et al., 2012).

3. Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik adalah peradangan yang terjadi pada kulit berupa dermatitis yang kronis residif, diikuti rasa gatal, dan mengenai bagian tubuh tertentu terutama di wajah pada bayi (fase infantil) dan bagian fleksural ekstremitas pada fase anak-anak. Dermatitis atopik umumnya terjadi pada usia bayi dan anak, kira-kira 50% dan akan menghilang pada saat remaja. Tempat predileksi dermatitis atopik pada fase anak (usia 2-10 tahun) lebih sering di fossa cubiti dan poplitea, fleksor pergelangan tangan, kelopak mata dan leher, dan tersebar simetris. Lesi dermatitis mengarah menjadi kronis, disertai hiperkeratosis, hiperpigmentasi, erosi, ekskoriasi, krusta dan skuama (Boediardja, 2016).

4. Urtikaria

Urtikaria merupakan gangguan kulit yang menimbulkan batasan tegas, berwarna merah, lebih pucat pada bagian tengah, dan memucat bila ditekan, diikuti rasa gatal. Hal yang mendasari terjadinya urtikaria adalah triple response, yaitu eritema akibat dari dilatasi kapiler, timbulnya flare

akibat dilatasi arteriolar yang diperantarai reflex akson saraf dan timbulnya kulit yang menebal, akibat ekstrasvasasi cairan dikarenakan meningkatnya permeabilitas vaskuler (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2010).

5.4 Faktor resiko Alergi

Faktor resiko untuk menjadi alergi dikarenakan oleh faktor genetik dan juga lingkungan. meningkatnya angka kejadian alergi di negara-negara berkembang menandakan adanya perubahan dalam faktor lingkungan. Anak-anak yang alergi umumnya hidup dalam rumah yang lebih bersih dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita alergi dibandingkan anak-anak yang tumbuh di lingkungan peternakan cenderung menunjukkan penurunan resiko alergi (Wiradharma, et al., 2015)

5.5 Histamin

5.5.1 Pengertian Histamin

Histamin ialah senyawa kimia yang terdapat secara natural dalam jaringan tubuh yang dimana dengan dosis kecil dan memiliki kerja yang nyata dan bervariasi pada otot, kapiler darah serta sekresi lambung, beberapa juga menyebutkan histamin adalah amina biogenik berperan dalam respon imun lokal serta memodulasi fungsi fisiologis di usus dan berfungsi sebagai neurotransmitter.

Histamin sendiri adalah senyawa yang berperan pada respon imunitas lokal, selain itu senyawa ini juga berfungsi sebagai neurotransmitter di susunan saraf pusat dan mengatur fungsi fisiologis di lambung. Ada juga berpendapat Histamin merupakan mediator kimia turunan asam amino histidin, banyak terdapat di paru-paru, kulit dan saluran cerna. Zat ini disekresikan ketika terjadi luka, saat alergi yang diakibatkan antibody IgE atau tanpa IgE. Akibat yang ditimbulkan antara lain dilatasi (pelebaran) pembuluh darah, tekanan darah menurun, meningkatnya permeabilitas kapiler, efek gatal gatal, penyempitan bronkus dan peningkatan asam lambung.

Histamin terlibat terhadap berbagai proses fisiologis yaitu mediator kimia yang dikeluarkan pada alergi seperti asma, urtikaria dan anafilaksis. Penderita yang peka terhadap histamin atau yang mudah terkena alergi karena jumlah enzim yang dapat merusak histamin ditubuh lebih rendah dari normal. Histamin dibentuk oleh histidin dengan bantuan enzim *histidine decarboxylase* (HDC). Selanjutnya histamin yang terbentuk akan diinaktivasi dan disimpan dalam granul *mast cell* dan basofil (sel darah putih).

5.5.2 Faktor Pelepasan Histamine

1. Rusaknya sel
Histamin umumnya dibentuk di jaringan yang sedang berkembang dengan cepat atau sedang dalam proses perbaikan, misalnya luka
2. Senyawa kimia
Ada banyak obat atau senyawa kimia yang bersifat antigenik, sehingga akan mengeluarkan histamin dari sel mast dan basofil. Contohnya ialah enzim kemotripsin, fosfolipase, dan tripsin.
3. Reaksi hipersensitivitas
Pada orang yang normal, histamin yang keluar dirusak oleh enzim histamin dan diamin oksidase akibatnya histamin tidak mencapai reseptor histamin. Sedangkan pada penderita yang peka terhadap histamine atau mudah terkena alergi jumlah enzim- enzim tersebut lebih rendah daripada keadaan yang normal.
4. Sebab lain
Proses fisik contohnya mekanik, termal, atau radiasi cukup bisa untuk merusak sel terutama sel mast yang akan mengeluarkan histamin.

5.5.3 Reseptor Histamin

1. Reseptor H1
Umumnya terlibat dalam alergi namun bisa juga vasodilatasi dan bronkokonstriksi (asma) sedangkan lokasinya terdapat di otak, bronkus, saluran pencernaan,

- genitourinary system, sistem kardiovaskuler, medula adrenal, dan sel endothelial.
2. **Reseptor H₂**
Terdapat di sel parietal lambung yang berfungsi pada sekresi asam lambung mekanisme kerjanya ialah dengan cara mengikat reseptor H₂ yang terdapat pada membran sel parietal dan mencegah histamin menstimulasi sekresi asam lambung. Contoh obatnya yang bisa diberikan antagonis H₂: cimetidine, ranitidine, famotidine
 3. **Reseptor H₃**
Berada di sistem syaraf, memodulasi produksi dan pelepasan histamin pada susunan saraf pusat. Berbeda antagonis H₁ yang menimbulkan efek sedatif, antagonis H₃ menyebabkan efek stimulan dan nootropic dan sedang diteliti sebagai obat Alzheimer. Contoh obat yang digunakan: Imetit, Immepip, clobenpropit, lodoproxyfan
 4. **Reseptor H₄**
Ditemi pada sel-sel inflamatori (eusinofil, neutrofil, mononukleosit). diduga berperan dalam alergi dan bersinergi dengan reseptor H₁ masih merupakan target baru obat anti inflamasi alergi karena dengan menghambat reseptor H₄ maka bisa mengobati gejala alergi dan asma (sama dengan reseptor H₁).

5.5.4 Fungsi Histamin Secara Umum

1. Sebagai neurotransmitter
2. Kontrol neuroendokrin
3. Regulasi kardiovaskuler (terkait kemampuan vasodilatator)
4. Pengaturan suhu
5. Berperan pada sekresi asam lambung
6. Berperan dalam reaksi alergi / anafilaksis

5.6 Terapi pengobatan alergi

Upaya yang paling efektif dalam mengelola kondisi alergi ialah dengan menghindari kontak secara langsung dengan penyebab alergi atau senyawa/zat yang mengakibatkan alergi (alergen) tersebut, tetapi jika hal itu tidak bisa dihindari maka dibutuhkan

beberapa obat untuk terapi mengurangi gejala yang muncul akibat alergi, pengobatan untuk alergi bisa diberikan obat seperti antihistamin, kortikosteroid, dekonjestan dan montelukas, beberapa pengobatan antialergi ini tersedia dalam berbagai bentuk yaitu tablet, kapsul, inhaler, krim topikal, ointment dan sediaan injeksi.

5.6.1 Anthistamin

Histamin ialah suatu autokoid yang terdapat di dalam mast sel. Dan mengakibatkan berbagai proses faalan dan patologik. Pelepasan histamin terjadi karena reaksi antitigen-antibodi atau kontak langsung dengan beberapa substansi antara lain dengan obat, makanan, kemikal dan venom. Histamin ini kemudian mengadakan reaksi dengan reseptornya (H1 dan H2) yang tersebar di berbagai jaringan tubuh. Perangsangan reseptor H1 menyebabkan kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas kapiler dan reaksi mukus. Perangsangan reseptor H2 terutama menyebabkan sekresi asam lambung. Penderita yang mengkonsumsi obat AH1 klasik akan mengakibatkan efek samping seperti mengantuk, kadang-kadang timbul rasa gelisah, gugup dan mengalami gangguan koordinasi. Efek samping ini sering mengganggu aktivitas sehari-hari, dan mengakibatkan masalah bila obat antihistamin ini digunakan dalam jangka panjang.

Histamin dilepaskan ketika tubuh sedang mempertahankan diri dari serangan. Jika anda memiliki alergi pada sistem kekebalan maka tubuh akan memperlakukan alergen sebagai penyerang. Pelepasan histamin menyebabkan peradangan yang dikenali dengan pelebaran pembuluh darah kecil dan pembengkakan kulit atau jaringan di sekitarnya. Antihistamin bekerja dengan cara memblokir efek histamin dan dengan demikian dapat meredakan gejala alergi. Antihistamin oral dipakai untuk pengobatan beberapa jenis alergi termasuk rhinitis akibat alergi yang mengurangi pilek dan bersin, tetapi biasanya kurang efektif melawan hidung tersumbat. Obat-obatan ini juga digunakan untuk mengobati gejala ruam urtikaria (gatal-gatal), kulit dan mata gatal (eksim dan konjungtivitis). Obat ini turut bermanfaat dalam mencegah biduran

dan dalam mengatasi alergi obat. Antihistamin dibagi menjadi 4 generasi yaitu:

1. Antihistamin generasi 1 (Klasik)

Mekanisme kerja utama obat ini adalah pemblokiran reseptor H1. Durasi kerja mereka sekitar 4 hingga 5 jam. Efek anti alergi dari obat ini bisa disebut baik. Namun, efeknya sangat banyak pada seluruh tubuh. Efek samping dari obat-obatan nya ialah: pupil mata melebar, mulut kering, gambaran visual yang tidak jelas, rasa kantuk yang berlebihan, kelemahan beberapa anggota gerak. Contoh antihistamin generasi 1 adalah Diphenhydramine, Diazolin, Mebhydrolin, Promethazine, Chloropyramine, Tavegil, Diphenhydramine, Suprastin, Peritol, Pipolfen, Phencarol. Semua obat ini memiliki efek sedatif dan bahkan hipnotis yang kuat.

2. Antihistamin generasi 2

Masih dalam tahap perkembangan obat-obatan ini, muncul obat-obatan yang tidak memiliki efek sedatif. Disamping itu, obat-obatan ini tidak lagi mengandung efek samping yang sama, dimana obat tersebut tidak memiliki efek penghambatan pada jiwa, dan juga tidak menyebabkan kantuk. Obat ini jika digunakan tidak hanya untuk gejala alergi dari sistem pernapasan, tetapi juga dengan reaksi kulit, misalnya urtikaria. Kerugian dari agen ini ialah efek kardi toksik dari bahan-bahannya. Contoh obat antihistamin generasi 2 adalah Doxylamine, Hifenadine, Clemastine, Cyproheptadine, Claritin, Zodak, Fenistil, Gistalong, Semprex.

3. Antihistamin generasi 3

Obat ini sudah meningkatkan kemampuan antihistamin dan memiliki beberapa kontraindikasi yang kecil dan efek samping yang sedikit. Secara menyeluruh, generasi ke-3 ini tidak kalah efektifnya dengan obat generasi ke-4. Contoh dari obat antihistamin generasi 3 adalah Akrivastine, Astemizol, Dimetinden.

4. Antihistamin generasi 4

Antihistamin generasi ke-4 memiliki kemampuan memblokir H1- dan H2- reseptor histamin. Generasi ke-4 ini mengurangi reaksi tubuh dengan mediator histamin. Akibatnya, reaksi alergi

menurun atau tidak muncul sama sekali. Kemungkinan terjadinya bronkospasme juga berkurang. Contoh obat antihistamin generasi ke-4 adalah Cetirizine, Desloratadine, Fenspiride, Fexofenadine, Loratadine, Azelastine, Xyzal, Ebastin.

5.6.2 Kortikosteroid

Kortikosteroid penggunaannya sangatlah luas dalam mengobati berbagai penyakit alergi dikarenakan dari sifat anti inflamasinya yang sangat kuat. Terdapat beberapa kerja anti inflamasi kortikosteroid dihubungkan oleh modulasi ekspresi dari bermacam gen target spesifik. Telah diketahui bahwa kortikosteroid menghambat sintesis beberapa sitokin seperti interleukin IL-1 sampai IL-6, *tumor nekrosis factor- α* (TNF- α), dan *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF). Kortikosteroid juga dapat menghambat sintesis kemokin IL-8, *Regulated on Activation Normal T cell expressed and secreted* (RANTES), eotaxin, *Macrophage Inflammatory Protein 1 α* (MIP-1 α), dan *monocyt chemoattractant protein-1*. Ekspresi enzim-enzim seperti *nitric oxide synthase*, *phospholipase A2*, *cyclooxygenase* pada sel epitel saluran nafas dirubah oleh kortikosteroid. Selain itu kortikosteroid juga mengatur ekspresi *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1).

Kortikosteroid bebas ialah molekul yang kecil dan bersifat lipofilik, mudah mengalami difusi melalui membran sel ke dalam sitoplasma dan kemudian berikatan dengan reseptor glukokortikoid. Kompleks reseptor glukokortikoid-kortikosteroid ini bekerja dengan cara memodifikasi aktifitas transkripsi yang mengakibatkan penurunan ekspresi molekul pro-inflamasi dan sel-sel seperti sel langerhans, limfosit, sel mast, basofil, eosinofil, disertai dengan peningkatan ekspresi molekul anti inflamasi dan reseptor β adrenergik.

Kortikosteroid intranasal efektif sekali dalam menghilangkan gejala rhinitis alergi contohnya bersin, rasa gatal, hidung berair, dan hidung tersumbat. Efek pengobatan mulai kelihatan pada hari kedua sampai ketiga terapi dengan puncaknya pada minggu kedua sampai ketiga. Kortikosteroid yang lebih dahulu diketahui seperti deksametason dan betametason memiliki efek

sistemik bila digunakan secara intranasal. Kortikosteroid yang lebih baru seperti beklometason dipropionat (BDP), triamsinolon asetonid (TAA), flunisolid (FLU), budesonid (BUD), flutikason propionat (FP) dan mometason furoat (MF), memiliki efek sistemik yang sangat rendah. Dengan demikian gejala rhinitis alergi didahului oleh proses alergi dan hipereaktivitas, terapi Kortikosteroid intranasal sebaiknya diberikan sebelum gejala timbul. Akan tetapi jika diberikan dengan cepat setelah timbulnya reaksi terhadap alergi, obat tersebut bisa juga mencegah berlanjutnya reaksi inflamasi dan menghambat timbulnya gejala.

5.6.3 Dekongestan

Dekongestan ialah golongan obat yang dapat berfungsi untuk meredakan kongesti nasal atau hidung tersumbat yang biasanya disebabkan oleh flu, pilek, sinusitis, dan alergi. Dekongestan bisa dibedakan menjadi dekongestan topikal dan dekongestan sistemik. Dekongestan topikal dan sistemik merupakan agen simpatomimetik yang bekerja pada reseptor adrenergik pada mukosa nasal, menyebabkan vasokonstriksi. Topikal dekongestan biasanya digunakan melalui sediaan tetes atau spray (semprot). Penggunaan dekongestan jenis ini hanya sedikit atau sama sekali tidak diabsorpsi secara sistemik.

Contoh obat dekongestan meliputi dekongestan sistemik adalah pseudoefedrin, efedrin, dan fenilpropanolamin. Dekongestan sistemik digunakan secara *per-oral*. Walaupun efeknya tidak secepat topikal tapi keuntungannya tidak mengiritasi hidung. Dekongestan sistemik harus digunakan secara hati-hati pada penderita penyakit hipertensi, pria dengan hipertrofi prostat dan lanjut usia. Hal ini dikarenakan dekongestan memiliki efek samping sentral sehingga memicu efek samping takikardia (frekuensi denyut jantung berlebihan), aritmia (penyimpangan irama jantung), peningkatan tekanan darah atau stimulasi susunan saraf pusat.

Bentuk sediaan dekongestan topikal yang beredar berupa balsam, inhaler, tetes hidung atau semprot hidung. Dekongestan topikal (semprot hidung) yang biasa digunakan yaitu oxymetazolin, xylometazolin, tetrahydrozolin, nafazolin yang merupakan derivat imidazolin. Penggunaan dekongestan topikal dilakukan pada pagi

dan menjelang tidur malam, dan tidak boleh lebih dari 2 kali dalam 24 jam. Dekongestan topikal paling utama berguna untuk rhinitis akut karena tempat kerjanya yang lebih selektif, tapi obat-obat ini cenderung bisa digunakan secara berlebihan oleh penderita, sehingga memicu penyumbatan yang berlebihan. Dekongestan yang digunakan secara *per-oral* jauh lebih kecil kemungkinan untuk menimbulkan *rebound congestion*, tetapi lebih besar risikonya untuk menimbulkan efek samping sistemik.

Cara menggunakan dekongestan tergantung dari bentuk sediaannya. Ada yang dihirup dan ada juga yang diminum. Dekongestan hirup adalah yang paling banyak digunakan. Dekongestan bekerja dengan cara mengurangi pembengkakan pembuluh darah di dalam hidung yang dikarenakan oleh kondisi-kondisi yang disebutkan di atas sehingga saluran napas menjadi terbuka dan napas menjadi lega. Contoh-contoh dekongestan yang beredar di Indonesia adalah oxymetazoline, pseudoephedrine, ephedrine, ipratropium bromide, dan phenylephrine.

5.6.4 Montelukas

Montelukast ialah antagonis *reseptor leukotrien* (LTRA) yang sangat selektif, mengikat reseptor cysteinyl leukotriene 1 untuk leukotrien D₄ dan E₄ yang diekskresikan oleh berbagai jenis sel seperti sel mast, yang berperan dalam proses inflamasi yang dapat mengakibatkan tanda dan gejala asma dan rinitis alergi. Leukotrien merupakan mediator lemak yang dihasilkan oleh sel inflamasi seperti sel mast dan basofil selama fase di awal, eosinofil dan makrofag selama fase tertunda (*late phase*). Jika berikatan dengan reseptor leukotrien, montelukast menghambat efek fisiologik leukotrien seperti edema saluran napas, kontraksi otot polos, dan gangguan aktivitas sel normal tanpa aktivitas agonis. Rinitis alergi *seasonal* pada anak berusia di bawah 2 tahun, namun pada rinitis alergi *perennial*, montelukast dapat diberikan pada usia mulai 6 bulan.

5.7 Penyimpanan obat

Obat-obatan antialergi disarankan disimpan di tempat yang sejuk dan kering kecuali ada disebutkan pada label, obat-obatan

antialergi tidak disarankan untuk disimpan di lemari es. Selain itu, obat-obatan antialergi juga harus disimpan dengan baik di tempat yang tidak terjangkau oleh anak-anak untuk mencegah tertelan secara tidak sengaja.

DAFTAR PUSTAKA

- Biworo, A. 2008. Antiserotonin. <http://farmakologi.files.wordpress.com/2008/05/antiserotonin-2008.ppt> [diakses tanggal 7 November 2012]
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2007. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Penerbit EGC.
- Irawan, H. 2009. Mengenal Obat-obat Anti Alergi. http://heryirawan.blogspot.com/2009_03_01_archive.html [diakses tanggal 7 November 2012]
- Kristiningrum, E., 2021. Penggunaan Montelukast dalam Terapi Asma Bronkial dan Rinitis Alergi. *Cermin Dunia Kedokteran*, 48(5), pp.280-284.
- Simbolon, Benry P, Sjabarudin lubis, Lily Irsa. 2006. Penggunaan Kortikosteroid Intranasal Dalam Tatalaksana Rhinitis Alergi Pada Anak. *Sari Pedriati*:Volume 8. No 1
- Singh N, Singh V (2014). Clinical presentations and investigations in asthma. Supplement to journal of the association of the physicians of india, 62: 7-11
- Staf Pengajar Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. 2004. Kumpulan Kuliah Farmakologi. Edisi 2. Jakarta. Penerbit EGC.
- Tjay, T. H. & Rahardja, K. 2007. Obat-obat Penting. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.

BAB 6

PRINSIP DASAR KEMOTERAPI

Oleh Aulia Nurlatifah

6.1 Pengantar

Kemoterapi kanker didefinisikan sebagai penerapan obat dengan efek sitotoksik yang mematikan pada sel ganas (kanker), bertujuan untuk menghentikan pertumbuhan sel tumor (Priyadarshini, 2021). Kemoterapi merupakan salah satu instrumen terpenting yang kini tersedia untuk penanganan penyakit neoplastik. Penggunaannya, baik sebagai satu-satunya metode pengobatan maupun sebagai terapi adjuvan, telah memberikan peningkatan kualitas hidup dan perpanjangan waktu bertahan hidup bagi banyak pasien kanker. Meskipun agen kemoterapi dapat memberikan manfaat yang signifikan, potensi toksisitas parah yang terkait dengan penggunaan agen tersebut menyoroti pentingnya pemilihan pasien dan obat yang sesuai (McKnight, 2003)

Selain tindakan kemoterapi untuk mencapai hasil secara menyeluruh (terapi kuratif), terdapat juga modalitas lain dari kemoterapi kanker yang digunakan untuk tujuan khusus, seperti kemoterapi adjuvan (setelah operasi), kemoterapi primer atau neoadjuvan (sebelum operasi), kemoterapi paliatif, kemoterapi instilasi langsung, dan kemoradioterapi (Priyadarshini, 2021)

6.2 Kemoterapi

Kemoterapi merupakan bentuk pengobatan sistemik yang digunakan untuk mengatasi metastasis. Dalam konteks terapi kuratif, pemeliharaan dosis kemoterapi menjadi kritis, di mana penting untuk mempertahankan dosis yang efektif sambil menghindari risiko dosis yang dapat merugikan yang merupakan hasil yang didapat dari jangka panjang. Dalam pengaturan paliatif, di mana fokusnya adalah pada kualitas hidup, modifikasi dosis mungkin diperlukan. Kemoterapi sitotoksik dirancang untuk

menghancurkan sel tumor tanpa memberikan kerusakan yang signifikan pada sel normal sekitarnya.

Sensitivitas tumor terhadap kemoterapi dapat bervariasi berdasarkan histologi dan kelas obat, dengan tingkat kesembuhan yang tinggi terjadi pada tumor yang sangat sensitif terhadap obat yang diberikan (Greenhalgh and Symonds, 2014). Dengan demikian, pemilihan agen kemoterapi yang tepat menjadi suatu pertimbangan penting untuk memastikan efektivitas terapi tanpa menimbulkan dampak yang tidak diinginkan pada sel normal.

6.3 Pemilihan pasien untuk kemoterapi

Pemilihan pasien untuk menjalani kemoterapi melibatkan pertimbangan yang cermat terhadap beberapa faktor, termasuk komorbiditas, penilaian keseimbangan antara rasio risiko dan manfaat, serta evaluasi tujuan pengobatan dan dampak efek samping baik jangka pendek maupun panjang. Keputusan ini penting mengingat bahwa manfaat yang diharapkan dari pengobatan harus sejalan dengan tujuan pengobatan dan dampak yang mungkin timbul.

Komorbiditas, seperti penyakit penyerta lainnya yang mungkin dimiliki oleh pasien, perlu dievaluasi untuk memastikan bahwa kemoterapi tidak menyebabkan beban tambahan yang tidak diinginkan pada kesehatan pasien. Penilaian keseimbangan antara rasio risiko dan manfaat menjadi esensial dalam menentukan apakah kemoterapi merupakan pilihan terbaik untuk pasien tertentu. Selain itu, evaluasi dampak efek samping baik yang bersifat jangka pendek maupun panjang perlu mempertimbangkan prioritas hidup pasien. Beberapa pasien mungkin bersedia menerima pengobatan meskipun berpotensi mengalami morbiditas yang signifikan, terutama jika terdapat peluang kesembuhan yang dianggap berharga (Greenhalgh and Symonds, 2014)

Dengan demikian, keputusan terkait kemoterapi harus didasarkan pada pemahaman yang komprehensif tentang kondisi klinis pasien, dengan memprioritaskan manfaat keseluruhan dan kualitas hidup.

6.4 Kemoterapi dan siklus sel

Laju pertumbuhan tumor mencerminkan beberapa faktor, termasuk proporsi sel yang aktif membelah, panjang siklus sel, dan *rate of cell loss*. Variabilitas dalam faktor-faktor ini menyebabkan tingkat pertumbuhan yang bervariasi antara tumor dengan histologi yang berbeda, serta antara metastasis dan tumor primer dengan histologi yang serupa. Kurva pertumbuhan tumor umumnya mengikuti pola sigmoid, dimana waktu penggandaan tumor bervariasi seiring dengan pertumbuhan ukuran tumor. Tingkat pertumbuhan biasanya paling cepat pada ukuran (volume) kecil dan melambat saat tumor membesar karena kehilangan sel, kurangnya pasokan darah, dan kurangnya oksigen.

Meskipun sel-sel tumor tidak selalu membelah lebih cepat daripada sel normal, namun biasanya terdapat lebih banyak sel yang membelah dalam tumor dibandingkan dengan jaringan normal. Fraksi pertumbuhan dapat mencapai tingkat yang sangat tinggi, hampir mencapai 100% pada tumor yang tumbuh dengan cepat seperti limfoma Burkitt. Sebaliknya, pada tumor yang tumbuh lambat seperti kanker payudara dan usus besar, fraksi pertumbuhan biasanya kurang dari 20%.

Sel-sel yang sedang berkembang biak secara aktif cenderung menjadi lebih rentan terhadap kemoterapi. Siklus sel dapat dibagi menjadi empat fase utama (lihat Tabel 6.1). Fase G₀, yang merupakan fase istirahat, memiliki peranan penting. Sel-sel dalam fase ini tidak mengalami pembelahan dan pada akhirnya dapat mengalami kematian sel terprogram (apoptosis). Meskipun demikian, setelah pengobatan dengan kemoterapi atau radioterapi, beberapa sel G₀ dapat kembali ke dalam siklus, dan hal ini dapat menyulitkan dalam upaya pengendalian pertumbuhan tumor (Greenhalgh and Symonds, 2014).

Tabel 6.1. Empat Fase utama dalam siklus sel

Siklus Sel		
Sumber : (Greenhalgh and Symonds, 2014)		
G1	Gap 1	Perubahan metabolisme dalam persiapan untuk pembelahan sel
S	Sintesis	Sintesis DNA
G2	Gap 2	Persiapan mitosis
M	Mitosis	Pembelahan nuclear yang diikuti oleh pembelahan sel
G0	Fase istirahat (<i>Resting phase</i>)	Sel yang tidak membelah

Agen kemoterapi dapat dikelompokkan berdasarkan aktivitas mereka pada fase siklus sel (lihat Tabel 6.2). Agen yang tidak spesifik terhadap fase siklus sel, seperti agen pengalkilasi, menunjukkan kurva dosis-respons yang linier. Artinya, semakin besar dosis obat, semakin besar pula fraksi sel yang mati. Namun, obat yang spesifik terhadap fase siklus sel memiliki puncak respons yang berkaitan dengan kemampuan membunuh sel, dan hal ini tidak akan meningkat secara signifikan dengan peningkatan lebih lanjut dalam dosis obat (Page and Takimoto).

Pentingnya pemahaman ini terletak pada penentuan dosis optimal dan jadwal pemberian obat kemoterapi. Agen yang spesifik untuk fase siklus sel mungkin memerlukan strategi dosis yang berbeda untuk mencapai efektivitas maksimal tanpa meningkatkan risiko toksisitas yang tidak diinginkan. Sebaliknya, agen yang tidak spesifik terhadap fase siklus sel dapat menunjukkan respons yang lebih linear terhadap dosis, memungkinkan penyesuaian dosis yang lebih mudah sesuai dengan kebutuhan spesifik pasien. Pengelolaan dosis dengan cermat menjadi faktor kunci dalam mencapai keseimbangan optimal antara efektivitas terapeutik dan efek samping kemoterapi.

Tabel 6.2. Obat-Obatan Spesifik Fase Siklus Sel

Fase S	Fase M
Antimetabolites	Vinca alkaloids ^a
- Capecitabine	- Vinblastine
- Cytarabine	- Vincristine
- Doxorubicin	- Vinorelbine
- Fludarabine	Podophyllotoxins
- Floxuridine	- Etoposide
- Fluorouracil	- Teniposide
- Gemcitabine	Taxanes
- Hydroxyurea	- Docetaxel
- Mercaptopurine	- Paclitaxel
- Methotrexate	Fase G2
- Prednisone	- Bleomycin
- Procarbazine	- Irinotecan
- Thioguanine	- Mitoxantrone
	- Topotecan
	Fase G1
	- Asparaginase
	- Corticosteroids

^a Memiliki efek terbesar pada fase S dan mungkin fase G2 akhir; blokade atau kematian sel, bagaimanapun, terjadi pada mitosis awal

Sumber (Page and Takimoto)

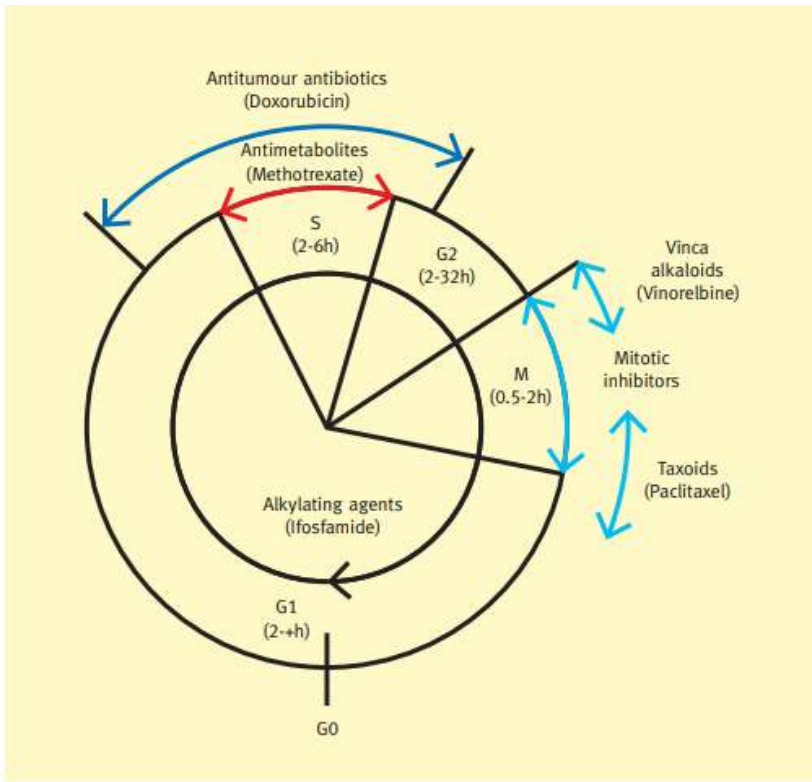
6.5 Cara kerja kemoterapi

Cara kerja kemoterapi dapat dibedakan menjadi siklus spesifik dan non-spesifik. Beberapa obat menunjukkan efek letal yang berbeda tergantung pada fase tertentu dalam siklus sel (lihat Gambar 6.1) dan umumnya paling efektif pada tumor dengan tingkat mitosis yang tinggi. Obat tersebut mencapai efek letal pada sel terbesar jika diberikan dalam paparan yang lama, seperti antimetabolit yang bekerja pada fase S. Contoh lain melibatkan etoposide, alkaloid vinca, dan taksan yang aktif pada fase G2/M (Greenhalgh and Symonds, 2014)

Di sisi lain, obat non-spesifik bersifat letal sepanjang siklus sel, dan efek letal pada sel lebih terkait dengan dosis total daripada

durasi pemberian obat. Perbedaan antara obat spesifik siklus dan non-spesifik terkadang terlalu disederhanakan, dengan obat non-spesifik seperti cisplatin, karboplatin, dan agen pengalkilasi yang sangat aktif di fase G2 dan pada batas G1/S (Greenhalgh and Symonds, 2014)

Dalam manajemen terapi kemoterapi, pemahaman karakteristik ini penting untuk memastikan pemberian obat yang tepat sesuai dengan fase siklus sel yang diincar, memaksimalkan efek membunuh sel tumor sambil meminimalkan dampak pada sel normal yang terbagi. Konsep ini mencerminkan upaya yang terus-menerus untuk meningkatkan efektivitas dan tolerabilitas pengobatan kemoterapi (Greenhalgh and Symonds, 2014)



Gambar 6.1. Aktivitas kemoterapi dan siklus sel.
Sumber : (Greenhalgh and Symonds, 2014)

6.6 Agen kemoterapi diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerja

1. Agen pengalkilasi

Agen pengalkilasi merusak fungsi sel dengan membentuk ikatan kovalen dengan amino, karboksil, sulfhidril, dan gugus fosfat, yang biologisnya merupakan molekul penting (Page and Takimoto). Tempat alkilasi yang paling signifikan terjadi pada DNA, RNA, dan protein. Pada DNA, nitrogen pada posisi 7 guanin sangat rentan terhadap alkilasi. Agen alkilasi cenderung bergantung pada proliferasi sel untuk aktivitasnya, namun tidak spesifik terhadap fase siklus sel. Efek membunuh sel pada persentase tertentu tetap terjadi pada dosis yang ditentukan. Resistensi tumor mungkin muncul melalui konjugasi glutathione (Page and Takimoto)

Agen pengalkilasi dikelompokkan berdasarkan struktur kimianya dan mekanisme ikatan kovalen yang mereka bentuk. Kelas obat ini termasuk Nitrogen mustards, nitrosourea, dan kompleks platinum, dan lainnya (Page and Takimoto).

Tabel 6.3. Agen Pengalkilasi

Agen Pengalkilasi	
Nitrogen mustards	Chlorambucil
	Cyclophosphamide
	Estramustine
	Ifosfamide
	Mechlorethamine
	Melphalan
Aziridine	Thiotepa
Alkyl sulfonate	Busulfan
Nitrosoureas	Carmustine
	Lomustine
	Streptozocin
Platinum complexes	Carboplatin
	Cisplatin
	Oxaliplatin
Nonclassic alkylators	Altretamine

	Dacarbazine
	Procarbazine
	Temozolomide

(Sumber : (Page and Takimoto)

2. Antimetabolit

Antimetabolit adalah analog struktur dari metabolit yang ada secara alami dan terlibat dalam sintesis DNA dan RNA. Seiring dengan penemuan konstituen-konstituen jalur metabolik ini, telah dikembangkan sejumlah besar obat yang strukturnya serupa dan dapat memengaruhi jalur-jalur penting sintesis nukleotida. (Page and Takimoto)

Antimetabolit menunjukkan aktivitas sitotoksiknya dengan bersaing dengan metabolit normal untuk situs katalitik atau regulasi enzim kunci (a *key enzyme*), maupun dengan menggantikan metabolit yang biasanya diinkorporasikan ke dalam DNA dan RNA. Mekanisme aksi ini membuat antimetabolit sangat efektif saat sel-sel berada dalam fase S dan memiliki dampak yang lebih sedikit pada sel-sel yang berada dalam fase G0. Oleh karena itu, obat-obatan ini paling efektif melawan tumor-tumor dengan fraksi pertumbuhan tinggi. (Page and Takimoto)

Antimetabolit menunjukkan kurva respons dosis yang tidak linear, sehingga setelah dosis tertentu, tidak ada lagi sel yang terbunuh meskipun dosis terus meningkat (fluorouracil [5-FU] menjadi pengecualian). Kelompok antimetabolit dapat dibagi menjadi analog folat (*Folate analog*), analog purin (*Purine analogs*), analog adenosin (*Adenosine analogs*), analog pirimidin (*Pyrimidine analogs*), dan pengganti urea (*substituted ureas*). (Page and Takimoto). Pemahaman karakteristik ini menjadi penting dalam pengelolaan dosis dan pemilihan terapi untuk mencapai efektivitas maksimal dalam pengobatan kanker

Tabel 6.4. Antimetabolit (Sumber : Page and Takimoto)

Antimetabolit	
Folate analog	Methotrexate
Purine analogs	Fludarabine
	Mercaptopurine
	Thioguanine
Adenosine analogs	Cladribine
	Pentostatin
Pyrimidine analogs	Capecitabine
	Cytarabine
	DepoCyt
	Floxuridine
	Fluorouracil
	Gemcitabine
Substituted urea	Hydroxyurea

3. *Natural products*

Sejumlah besar senyawa yang memiliki aktivitas antitumor telah diisolasi dari bahan alami, seperti tumbuhan, fungi, dan bakteri. Demikian pula, senyawa terpilih memiliki desain semisintetis dan sintetis berdasarkan struktur kimia aktif dari senyawa induk, dan mereka juga memiliki efek sitotoksik.

Tabel 6.5. *Natural products*

Antitumor antibiotics	Bleomycin
	Dactinomycin
	Daunorubicin
	DaunoXome
	Doxorubicin
	Doxil
	Epirubicin
	Idarubicin
	Mitoxantrone
	Mitomycin
	Valrubicin
Epipodophyllotoxins	Etoposide
	Teniposide

Microtubule agents	Docetaxel
	Paclitaxel
	Vinblastine
	Vincristine
	Vinorelbine
Camptothecin analogs	Irinotecan
	Topotecan
Enzyme	Asparaginase

(Sumber Page and Takimoto)

6.7 Managemen dan Efek Samping

Kemoterapi diperkenalkan pada awal abad kedua puluh dan sejak itu berhasil meningkatkan masa hidup banyak pasien kanker. Namun, peningkatan umur hidup ini sering kali disertai oleh penurunan kualitas hidup, karena pasien memiliki risiko mengalami efek samping baik yang bersifat jangka pendek maupun jangka panjang setelah menjalani kemoterapi. Beberapa dari efek samping ini antara lain alopesia (kehilangan rambut), neuropati perifer akibat kemoterapi, mual dan muntah akibat kemoterapi, kardiotoroksitas, diare, infertilitas, dan gangguan kognitif yang dikenal sebagai *chemo brain* (Brianna and Lee, 2023)

Saat ini, sejumlah efek samping yang disebabkan oleh kemoterapi dapat diatasi melalui perawatan pendukung dan pengobatan yang telah disetujui, sementara beberapa lainnya tidak dapat dihindari. Oleh karena itu, penggunaan obat kemoterapi yang terkait dengan efek samping yang tak dapat dihindari hanya dilakukan ketika peran terapeutiknya lebih dominan daripada risiko kemotoksitasnya. Hal ini sangat membatasi potensi kemoterapi dalam upaya pengobatan kanker (Brianna and Lee, 2023)

Pemberian informasi kepada pasien mengenai kemoterapi dan dampaknya menjadi suatu aspek yang krusial. Mereduksi ketidaknyamanan terkait kesehatan pada pasien dapat dicapai dengan memotivasi perilaku perawatan diri yang lebih baik. Melibatkan para profesional kesehatan dalam memberikan pengetahuan dan pemahaman kepada pasien mengenai prosedur dan efek samping kemoterapi mampu menghasilkan dampak positif dalam pengalaman perawatan pasien (Almohammadi *et al.*, 2020)

DAFTAR PUSTAKA

- Almohammadi, A. *et al.* (2020) 'Assessment of Patients' Knowledge in Managing Side Effects of Chemotherapy: Case of King Abdul-Aziz University Hospital', *Journal of Cancer Education*, 35(2), pp. 334–338. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13187-019-1469-2>.
- Brianna and Lee, S.H. (2023) 'Chemotherapy: how to reduce its adverse effects while maintaining the potency?', *Medical Oncology*, 40(3), p. 88. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12032-023-01954-6>.
- Greenhalgh, T.A. and Symonds, R.P. (2014) 'Principles of chemotherapy and radiotherapy', *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. Churchill Livingstone, pp. 259–265. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2014.06.004>.
- McKnight, J.A. (2003) *Principles of Chemotherapy*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12831063/> (Accessed: 20 January 2024).
- Page, R. and Takimoto, C. (no date) *Principles of chemotherapy*. Available at: https://thymic.org/uploads/reference_sub/03chemoprinc.pdf (Accessed: 20 January 2024).
- Priyadarshini, R. (2021) 'General Principles of Cancer Chemotherapy', in A. Paul *et al.* (eds) *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 2: Essentials of Systemic Pharmacology: From Principles to Practice*. Singapore: Springer Nature Singapore, pp. 1049–1076. Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-33-6009-9_62.

BAB 7

ANTIMIKROBA

Oleh Tita Nofianti

7.1 Pendahuluan

Antimikroba adalah zat terapeutik yang digunakan untuk mencegah atau mengobati infeksi. Antiseptik, antibiotik, antivirus, antijamur dan antiparasit termasuk kedalam antimikroba. Kehadiran agen antimikroba dalam suatu ekosistem, baik alami maupun buatan manusia, selalu mempunyai dampak ekologis (Martino P.D. 2022).

Antimikroba telah ada di alam lebih lama dibandingkan penggunaannya oleh manusia. Pembelajaran interaksi antara mikroorganisme yang berbeda, baik prokariota atau eukariota, merupakan hal yang penting sumber penemuan antimikroba baru. Pengetahuan ekologi tentang produksi antimikroba kondisi, fungsi dan peran dalam suatu ekosistem diperlukan untuk penemuan antimikroba baru dan penggunaannya yang aman dan efektif. Pendekatan ini juga dapat digunakan untuk lingkungan buatan seperti produk makanan artisanal yang difermentasi (Molloy EM, &Hertweck C, 2017; Pishchany G, 2020).

Ekologi mikroba pada mulut dan saluran pencernaan manusia sangat kompleks. Menggunakan penggunaan agen antimikroba spektrum luas dapat menyebabkan (i) proliferasi komponen yang sebelumnya kecil mikrobiota, (ii) kolonisasi oleh organisme saprofit, (iii) kolonisasi oleh agen antimikroba patogen yang resisten, yang dapat meningkatkan risiko penyakit. [Marsh PD. 2010; Perez F, et al. 2011; Yang JJ et al. 2018].

Antimikroba adalah mikropolutan yang memiliki dampak kuat pada berbagai ekosistem. Studi diperlukan untuk memahami dampak ekologisnya dan mempelajari cara mengendalikannya. Masa depan antimikroba terletak pada pengembangan molekul biosourced atau bioinspired. Pengamatan dan menguraikan

interaksi antara organisme hidup adalah kunci dari pengembangan ini (Martino P.D. 2022).

7.2 Agen Antibakteri

7.2.1 Agen yang Bertindak Melalui Sintesis Dinding Sel

Sedangkan sintesis organik dan struktur sel dinding berbeda antara bakteri dan jamur, keberadaannya membantu membatasi perubahan tekanan osmotik internal kedua mikroba. Karena dinding sel tidak ada dalam sel mamalia, struktur ini merupakan target utama antimikroba yang meminimalkan dampak pada jaringan inang normal. (Levinson WE, 2016; Scheffers DJ & Pinho MG. 2005; Soares GM, et al, 2016).

1. Antimikroba Beta Laktam

Penisilin adalah sekelompok antimikroba yang dalam banyak kasus menyerupai analog struktural D-alanyl-D-alanine. Analog ini bersaing untuk D-alanyl-D-alanine transpeptidase, juga dikenal sebagai protein pengikat penisilin, yang bergabung dengan lapisan peptidoglikan di dinding sel. Dengan menonaktifkan sintesis peptidoglikan, penisilin menciptakan tekanan osmotik internal yang lebih tinggi yang mengarah ke sel lisis. Selain itu, penisilin adalah obat β -laktam karena mengandung cincin β -laktam esensial yang eponymous untuk fungsinya. Ketika cincin β -laktam hancur, penisilin kehilangan kualitas analognya dan tidak lagi bersaing dengan transpeptidase. Selain itu, pasien yang alergi terhadap penisilin mungkin menggunakan alternatif Obat β -laktam seperti sefalosporin dan karbapenem. (Scheffers DJ & Pinho MG. 2005 ; Soares GM, 2012 ; Yocum RR,1980).

2. Vankomisin

Meskipun obat β -laktam secara spesifik menargetkan transpeptidase, langkah enzimatis yang mendahului sintesis peptidoglikan juga dapat berfungsi sebagai target antibakteri. Misalnya, vankomisin berikatan langsung dengan D-alanyl-D-alanine transpeptidase untuk menghambat ikatan silang. Vankomisin sehingga mencegah sintesis peptidoglikan tanpa ada rentan terhadap β -laktamase. Vankomisin secara klinis digunakan untuk melawan *Staphylococcus aureus* resisten

methisilin. (MRSA). Efek samping vankomisin yang perlu diperhatikan termasuk nefrotoksisitas, ototoksisitas, dan tromboflebitis (efek serupa juga ditemukan pada penggunaan aminoglikosida). Kemampuan vankomisin untuk berikatan langsung dengan sel mast dalam melepaskan histamin, serta meningkatkan vasodilatasi. Hal tersebut terjadi pada “sindrom red man” (Levinson WE, 2016 ; Le T, 2019 ; Park H, 2019).

3. Bacitracin dan sikloserin

Bacitracin adalah agen antibakteri yang menghambat transportasi subunit peptidoglikan dari sitoplasma ke dinding sel dengan menonaktifkan pembawa fosfolipidnya. Sebaliknya, sikloserin menghambat sintesis D-alanyl-D-alanin di dalam sel. (Lambert MP, 1972).

7.2.2 Agen yang Bertindak Melalui Sintesis Protein Dinding

1. Aminoglikosida

Aminoglikosida adalah bakterisida spektrum luas golongan antibiotik yang dapat bersifat semi sintetis atau alami yang berasal dari *actinomycetes* Gram positif. Efek antibakterinya dengan menghambat kompleks inisiasi ribosom prokariotik, yang menghasilkan dalam kesalahan membaca messenger RNA (mRNA). Transpor elektron aktif yang bergantung pada oksigen diperlukan untuk penyerapan aminoglikosida ke dalam sel, menjelaskan kekurangannya aktivitas melawan bakteri anaerob. Streptomisin adalah aminoglikosida yang berikatan secara ireversibel dengan situs A Subunit ribosom 30S dari kompleks inisiasi pada bakteri. Selain itu, streptomisin dapat bersifat nefrotoksik dan juga ototoksik karena degenerasi sel sensorik di basal koklea. (Levinson WE, 2016 ; Krause KM, 2016 ; Luzzatto L, 1968 ; Adeyemo AA, 2016).

Aminoglikosida lainnya termasuk gentamisin (digunakan untuk melawan berbagai Gram-negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa*), amikasin (organisme yang resisten terhadap gentamisin), dan neomisin (digunakan untuk melawan berbagai gram negatif enterik). Aminoglikosida biasanya tidak diberikan secara oral karena penyerapan yang buruk di saluran

pencernaan. Namun, neomisin oral diberikan dalam persiapan usus sebelum operasi. (Krause KM et al, 2016).

2. Tetrasiklin

Tetrasiklin adalah antibiotik bakteriostatik seperti aminoglikosida, menghambat sintesis protein mikroba berikatan dengan subunit ribosom 30S. Namun, daripada mengikat secara ireversibel ke subunit ribosom 30S situs A dari kompleks inisiasi bakteri, tetrasiklin secara reversibel menghambat pengikatan transfer RNA (tRNA) ke situs akseptor, menghambat pertumbuhan polipeptida. Tetrasiklin juga mengkelat kalsium dan zat besi, dan karenanya tidak boleh dikonsumsi bersamaan dengan suplemen kalsium dan zat besi untuk menghindari defisiensi mikronutrien. Selain itu, tetrasiklin dikontraindikasikan pada bayi dan kehamilan karena perubahan warna gigi akibat khelasi kalsium. Kelas yang lebih baru antibiotik yang disebut tigecyclines secara struktural serupa menjadi tetrasiklin dan juga berikatan dengan sub unit ribosom 30an. Secara klinis, tigecycline digunakan untuk mengobati infeksi intraabdomen yang rumit dan infeksi kulit/jaringan lunak, dengan aktivitas terutama melawan MRSA. (Le T, 2016 ; Chopra I, 2001,)

3. Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik spektrum luas yang memblokir peptidiltransferase pada subunit ribosom 50S untuk mencegah sintesis protein. Kelas antimikroba ini bersifat bakteriostatik terhadap banyak bakteri yang menyebabkan infeksi mata. Literatur mencatat aktivitas bakterisida terhadap mikroba penyebab meningitis *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Toksisitas kloramfenikol terjadi dalam dua bentuk:

- a. Penekanan sumsum tulang yang dapat diprediksi, reversibel, dan bergantung pada dosis yang dapat dimulai segera setelah pemberian;
- b. Yang tidak dapat diprediksi, jarang terjadi, dan agranulositosis ireversibel yang berakibat fatal, yang umumnya terjadi selama terapi jangka panjang.

Secara metabolik, kloramfenikol didetoksifikasi melalui UDP-glukuronil transferase. Konsentrasi serum kloramfenikol yang toksik dapat menyebabkan kulit berwarna abu-abu dan sianosis pada bayi, yang telah didokumentasikan sebagai “gray-baby” syndrome . (Le T, 2019 ; Hilgenfeldt EG, 2015).

4. Makrolida

Makrolida berinteraksi melalui subunit ribosom 50S bakteri melalui pemblokiran translokasi tRNA. Azitromisin adalah makrolida yang digunakan untuk mengobati infeksi saluran pernapasan dan infeksi saluran genital yang disebabkan oleh Chlamydia. Klaritromisin memiliki spektrum yang serupa dan mengobati infeksi *Helicobacter* seperti penyakit tukak lambung. Efek sampingnya termasuk aritmia akibat perpanjangan-QT dan hepatitis kolestatik. Baik klaritromisin dan eritromisin ditunjukkan dalam sebuah penelitian menghambat sitokrom P-450. Klindamisin juga menghambat translokasi tRNA pada subunit ribosom 50S bakteri. Sudah biasa mengobati infeksi anaerobik di atas diafragma seperti pneumonia aspirasi dan abses paru. Efek buruk utama dari klindamisin adalah pertumbuhan berlebihan strain *Clostridium difficile* yang resisten terhadap obat di saluran pencernaan, yang dapat menghasilkan eksotoksin yang menyebabkan kolitis pseudomembran. (Le T, 2019 ; Kanoh S & Rubin BK, 2010).

5. Oksazolidinon

Oksazolidinon menghambat pembentukan inisiasi kompleks pada subunit ribosom 50an. Agen-agen ini adalah sangat berguna melawan MRSA, resisten terhadap vankomisin Enterococci, dan *Streptococcus pneumoniae* yang resisten terhadap penisilin. Efek samping termasuk sindrom serotonin dan krisis hipertensi yang disebabkan oleh tyramine beberapa oksazolidinon seperti linezolid bersifat monoamina penghambat oksidase. (Bozdogan B dan Appelbaum PC, 2004 ; Le T, 2019)

7.2.3 Agen yang Bertindak Melalui Sintesis Asam Nukleat

1. Sulfonamida dan Trimethoprim

Sulfonamida secara kompetitif menghambat asam p-aminobenzoat (PABA), prekursor awal asam tetrahydrofolic, yang diperlukan untuk sintesis asam nukleat dari semua nitrogen basa kecuali sitosin. Dengan menghambat PABA, sulfonamid membuat sintase dihidropteroat menjadi tidak aktif. Secara klinis, sulfonamid juga digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh *Escherichia coli* seperti infeksi telinga tengah yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae*. Apalagi itu sangat penting untuk memahami bahwa adanya asam nukleat adalah pada prokariota dan eukariota, mamalia sel tidak memiliki enzim prekursor yang mengandung PABA dan sebagai gantinya bergantung pada asam folat eksogen untuk memenuhi kebutuhannya kebutuhan metabolisme untuk sintesis asam nukleat, yang secara teori dapat membatasi penargetan sulfonamid pada sel mamalia. Sulfonamida biasanya digunakan dalam kombinasi dengan trimetoprim. Trimetoprim juga demikian menghambat produksi asam tetrahydrofolic, tapi itu Mekanismenya melibatkan penghambatan enzim selanjutnya di jalur tersebut, dihidrofolat reduktase. Jadi, sulfonamida dan trimetoprim bekerja secara sinergis. Namun, karena trimetoprim menghambat sintesis asam folat, penekanan sumsum tulang dapat terjadi, yang mengarah ke potensi anemia megaloblastik. (Henry RJ et al, 1943; Cudmore J et al, 2014)

2. Fluoroquinolones

Berbeda dengan sulfonamid dan trimetoprim, yang merupakan agen bakteriostatik independen, fluoroquinolones adalah obat bakterisida yang menghambat DNA girase dan DNA topoisomerase pada bakteri. Fluoroquinolones (mis. ciprofloxacin, levofloxacin, dll) dapat digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih dan infeksi saluran pernapasan bawah yang disebabkan oleh batang Gram negatif. Efek samping fluoroquinolones termasuk tendonitis dan/atau tendonpecah pada pasien lanjut usia. Fluoroquinolon memiliki

kontraindikasi pada anak-anak dan wanita hamil karena potensi gangguan pada pertumbuhan tulang, tapi ini hanya dilaporkan pada model hewan. (Hooper DC, 2001 ; Aldred KJ, 2014 ; Le T, 2019 ; Levinson WE, 2016)

3. Rifampisin

Rifamycins secara selektif berikatan dengan subunit β bakteri RNA polimerase, menjadikannya tidak aktif untuk sintesis mRNA. Rifampisin secara khusus berguna dalam pengobatan dan profilaksis tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan meningitis, Itu juga membantu pengobatan kusta dengan melemahkan resistensi antimikroba terhadap dapson. Pasien yang memakai rifampisin mungkin memiliki urin berwarna oranye kemerahan yang tidak berbahaya, karena warna obat disaring oleh cairan tubuh. Rifampisin mungkin juga mengakibatkan hepatotoksitas karena menginduksi enzim sitokrom P-450; oleh karena itu tidak dianjurkan untuk pasien HIV. Rifabutin merupakan turunan rifampisin yang dapat digunakan oleh pasien HIV karena menginduksi enzim sitokrom P-450 pada tingkat yang lebih rendah dibandingkan rifampisin. (Levinson WE, 2016 ; Le T, 2019)

7.2.4 Agen yang Bertindak Melalui Membran Sel Polimiksin dan Daptomisin

Polimiksin seperti protein Polimiksin E mengganggu muatan fosfolipid dalam membran sel bakteri. Berguna melawan banyak Gram-negatif dan karbapenemase yang memproduksi Enterobacteriaceae. Daptomycin juga mengganggu membran sel kokus gram positif dan MRSA melalui depolarisasi, tetapi tidak efektif di paru-paru karena surfaktan paru mengganggu mekanisme kerjanya. (Velkov T et al; 2013, Le T, 2019)

7.3 Agen Antijamur

Dinding sel jamur terdiri dari kitin- β -(1,3)-glukan terlarut yang dihubungkan oleh β -1,3-glukan ke mannoprotein pada permukaan luar dinding sel jamur. β -1,3-glukan disintesis oleh enzim multi-subunit, 1,3- β -glukan sintase. Literatur sebelumnya

tentang enzim ini menunjukkan bahwa penghambatannya menghasilkan penghentian siklus sel fisiologis dan karenanya telah menjadi target utama dalam terapi antijamur melalui antijamur kelas lipopeptida echinocandin terapi. (Gow NAR, et al 2017 ; Letscher-Bru V dan Herbrecht R, 2003 ; Levinson WE, 2016)

7.3.1 Agen yang Mengubah Dinding Sel

Caspofungin adalah bagian dari echinocandins, kelas obat lipopeptida yang secara nonkompetitif menghambat sintesis 1,3- β -glukan, terutama digunakan untuk melawan infeksi jamur yang sistemik, seperti kandidiasis diseminata dan aspergillosis invasif. Namun, caspofungin telah terbukti tidak efektif melawan *Cryptococcus* atau Infeksi yang disebabkan oleh mucor pada dosis normal. Selain itu, obat lipopeptida lain, micafungin, telah digunakan untuk profilaksis pada pasien yang menjalani transplantasi sel induk hematopoietik. Anidulafungin adalah echinocandin semisintetik lain yang digunakan untuk melawan invasif kandidiasis esofagus dalam penggunaan klinis. *Cryptococcus* tidak rentan terhadap salah satu dari tiga semisintetik echinocandins, namun mekanisme resistensinya adalah tidak dipahami dengan baik. (Letscher-Bru V, Herbrecht; Levinson WE, 2016)

7.3.2 Agen yang Mengubah Membran Sel

Amfoterisin B adalah antijamur yang mengubah membran sel dengan mengikat ergosterol-senyawa eksklusif untuk jamur. Hal ini menghasilkan pembentukan saluran ion pada membran sel jamur menyebabkan depolarisasi membran sel dan kematian sel berikutnya. Selain itu, amfoterisin B dikaitkan dengan nefrotoksitas dan aritmia, yang menyebabkan penggunaannya oleh dokter untuk dicadangkan untuk terapi penyelamatan. Nystatin adalah agen antijamur topikal yang fungsinya mirip dengan amfoterisin dan digunakan untuk infeksi *Candida* topikal. Azoles adalah kelas lain dari membran sel antijamur agen. Bekerja dengan secara langsung menghambat sintesis ergosterol. Terbinafine menghambat squalene epoksidase di sintesis ergosterol dan digunakan pada infeksi jamur jari dan kuku. (Levinson WE, 2016 ; Bolard J et al, 2003 ; Noor A dan Preuss CV, 2019 ; Le T, 2019)

7.3.3 Agen yang Mengubah Nukleotida dan Sintesis Protein

Cakupan inhibitor asam nukleat jamur lebih kecil. Agen antijamur utama adalah flusitosin, analog nukleosida yang dapat menghambat enzim prekursor timidin, menghasilkan sintesis DNA yang tidak aktif. Griseofulvin dan pentamidin adalah agen antijamur yang masing-masing mengubah mikrotubulus dan sintesis DNA. Pentamidin digunakan untuk pengobatan dan profilaksis terhadap *Pneumocystis jiroveci*. Griseofulvin, seperti terbinafin, berguna untuk infeksi jamur pada dasar kuku. (35,36) (Loyse A et al, 2013; Quinn M, et al 2018; Olson JM, et al 2019)

7.4 Agen Antivirus

Berbeda dengan bakteri dan jamur, virus adalah struktur aseluler mengandung kumpulan DNA atau RNA sendiri dan terbatas berbagai protein yang diperlukan untuk replikasi asam nukleat dan pemasangan/pemeliharaan struktural. (Levinson WE, 2016; Le T, 2019)

7.4.1 Virus Herpes

Virus herpes utama dalam ulasan ini adalah Herpes Simplex Virus tipe 1 & 2 (HSV-1 & HSV-2), *cytomegalovirus* (CMV), *Epstein Barr virus* (EBV), dan *Virus Varicella-Zoster* (VZV). Meskipun HSV-1 umumnya dikaitkan dengan luka dingin di mulut, HSV-2 biasanya dikaitkan dengan lecet atau luka pada alat kelamin secara umum. dibawah pinggang. Pasien yang terinfeksi akut VZV awalnya muncul dengan gejala demam dan bisa mengembangkan varicella, sementara reaktivasi VZV pasca latensi umumnya menyebabkan ruam dermatomal yang dikenal sebagai herpes zoster. VZV juga berhubungan dengan ruam vesikuler, neuritis, dan ensefalitis. Mengenai infeksi CMV, manifestasi kongenital seperti kalsifikasi intrakranial, hidrosefalus, dan retinitis muncul pada keduanya dan tanpa gejala. Gejala pada pasien terinfeksi CMV termasuk mononukleosis (lebih umum terjadi pasca neonatal), ruam, dan malaise. EBV dan Infeksi CMV serupa pada kedua anak yang terinfeksi dan orang dewasa dengan demam kelenjar terkait mononukleosis. (Singh S et al, 2019; Arvin A et al, 2007; Levinson WE, 2016)

Penghambat virus herpes dapat dipisahkan menjadi inhibitor nukleosida dan inhibitor non-nukleosida. Asiklovir, gansiklovir, dan trifluridine adalah obat yang mengandung nukleosida. analog inhibitor yang fungsinya bervariasi. Asiklovir adalah analog nukleosida yang diaktifkan secara istimewa oleh timidin kinase yang dikodekan oleh virus terutama ditemukan di HSV. Setelah fosforilasi asiklovir, produk sampingan seluler, asiklovir trifosfat, menghambat DNA virus polimerase dan sintesis asam nukleat berikutnya. klinik- Sebenarnya, asiklovir digunakan dalam pengobatan herpes genital dan digunakan sebagai agen profilaksis pada pasien yang menderita herpes genital adalah imunokompromais atau lanjut usia. Meskipun efektif melawan HSV aktif, asiklovir mempunyai efek yang minimal HSV dan VZV laten. Ganciclovir secara struktural mirip dengan asiklovir, namun lebih disukai diaktifkan oleh CMV-mengkode fosfokinase untuk menghambat sintesis asam nukleat virus. Cidofovir adalah analog nukleosida lainnya yang disetujui untuk mengobati retinitis akibat CMV. Sebaliknya, penghambat non nukleosida HSV adalah foscarnet, analog pirofosfat yang berikatan langsung dengan HSV. DNA polimerase selama pembelahan pirofosfat. Ini agen ini secara klinis berguna melawan infeksi HSV dan CMV aktif yang resistan terhadap asiklovir. (Levinson WE, 2016; Singh S, 2019)

7.4.2 Hepatitis B and C

Ada beberapa jenis virus hepatitis (A, B, C, D,E), namun tinjauan ini akan fokus pada Hepatitis B dan C (HBV & HCV) karena lebih mungkin menyebabkan infeksi kronis dan juga dapat berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler; Namun, penting untuk mengetahui bahwa rasa tidak enak badan, penyakit kuning dan transaminitis adalah manifestasi umum pada hepatitis virus akut dengan sebab apa pun. Agen utama bertindak melawan infeksi HBV kronis menghambat DNA virus polimerase, tetapi masing-masing obat utama ini memiliki analog yang berbeda secara struktural, seperti entecavir (guanosine analog), adefovir (analog adenosin monofosfat), dan telbivudine (analog timidin). Yang menonjol Agen antivirus HCV dapat dipisahkan menjadi inhibitor RNA polimerase (dasabuvir, sofosbuvir & simeprevir), penghambat

protein 5a (NS5A) nonstruktural (ledipasvir, ombitasvir), dan inhibitor protein 5B (NS5B) nonstruktural. Interferon alfa rekombinan juga dapat digunakan untuk melawan infeksi hepatitis B dan C, namun pengobatan ini tidak lagi disukai di kalangan masyarakat. dekade terakhir karena profil efek samping yang tidak menguntungkan. (Arvin A et al, 2007; Gitto S et al, 2017. Santos KB et al, 2016)

7.4.3 Influenza A dan B

Semua studi kasus yang diperoleh untuk tinjauan ini mencatat hal yang spesifik strain Influenza A dan B selama epidemi musiman dari flu. Oseltamivir adalah obat antivirus oral digunakan untuk mencegah wabah influenza A dan B. Setelah diaktifkan, pro-obat ini secara selektif berikatan dengan neuraminidase, suatu enzim yang ditemukan di permukaan luar semua virus influenza, untuk mencegah pelepasan virus. Analog lainnya termasuk zanamivir dan peramivir. Baloxavir adalah inhibitor selektif dari ketergantungan pada influenza endonuklease, dan telah ditunjukkan dalam uji klinis mengurangi viral load lebih efisien dibandingkan oseltamivir. (Hayden FG et al, 2018; Singh S, 2019).

7.4.4 Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Human Immunodeficiency Virus (HIV) dicirikan oleh satu set RNA virus diploid yang unik. Virus ini menginfeksi dan menghancurkan sel T helper CD4+, sehingga melemahkan sistem kekebalan tubuh. Pasien pada awalnya sering datang dengan penyakit demam yang menyerupai mononucleosis, menandai fase akut infeksi virus. Virus kemudian memasuki fase laten dimana virus tersebut benih dan replikanya dalam reservoir HIV laten di tubuh. Periode ini bisa memakan waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun pasien tidak menunjukkan gejala. Akhirnya, serum CD4+ jumlah menurun menyebabkan imunokompromi sedang diikuti oleh *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) fase infeksi, ditandai dengan parah infeksi oportunistik. (Levinson WE, 2016; Le T, 2019)

Untuk menunda penurunan fungsi kekebalan tubuh, dilakukan multipel agen melawan HIV diberikan dalam kombinasi.

Dua kelas utama obat HIV yang pertama adalah *nucleoside reverse transkriptase inhibitor* (NRTI) dan *non-nucleoside reverse transkriptase inhibitor* (NNRTI). NRTI termasuk Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Tenofovir, dan Zidovudine. Meskipun struktur setiap NTRI sedikit berbeda, semuanya bersaing mengikat situs aktif HIV reverse transkriptase untuk menghambat sintesis DNA virus, menyebabkan rantai penghentian. NNRTI termasuk Delavirdine, Efavirenz, Etravirine, Nevirapine, dan Rilpivirine, semuanya menghambat sintesis DNA virus melalui penghambatan alosterik aktivitas reverse transkriptase. Obat HIV termasuk protease inhibitor (yaitu lopinavir, ritonavir) dan integrase inhibitor (yaitu raltegravir, dolutegravir), yang bekerja pada enzim yang terlibat dengan nama yang sama. dalam pertumbuhan virus secara sistemik (Levinson WE, 2016; Burke DS, 1997; Le T, 2019).

DAFTAR PUSTAKA

- Martino P.D. 2022. Antimicrobial agents and microbial ecology. *AIMS Microbiology*, 8(1): 1–4. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2022001>.
- Molloy EM, Hertweck C (2017) Antimicrobial discovery inspired by ecological interactions. *Curr Opin Microbiol* 39: 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.09.0>.
- Pishchany G (2020) Applying microbial ecology to antimicrobial discovery. *Curr Opin Microbiol* 57: 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.03.0>.
- Marsh PD. 2010. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. *J Dent*. 2010;38:S11–S15. doi: 10.1016/S0300-5712(10)70005-1.
- Perez F, Pultz MJ, Endimiani A, et al. 2011. Effect of antibiotic treatment on establishment and elimination of intestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2585–2589. doi: 10.1128/AAC.00891-10.
- Yang JJ, Wang JT, Cheng A, et al. 2018. Impact of broad-spectrum antimicrobial treatment on the ecology of intestinal flora. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51:681–687. doi: 10.1016/j.jmii.2016.12.009.
- Levinson WE. 2016. Review of Medical Microbiology and Immunology. 14th ed. McGraw Hill Education.
- Scheffers DJ, Pinho MG. 2005. Bacterial cell wall synthesis: new insights from localization studies. *Microbiology and molecular biology reviews*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339737>.
- Soares GM, Figueiredo LC, Faveri M, Cortelli SC, Duarte PM, Feres M. 2012. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *Journal of applied oral science: revista FOB*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22858695/>.
- Yocum RR, Rasmussen JR, Strominger JL. 1980. The mechanism of action of penicillin. Penicillin acylates the active site of

- Bacillus stearothermophilus D-alanine carboxypeptidase. The Journal of biological chemistry. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7372662/>.
- Le T, Bhushan V, Sochat M, Chavda Y, Zureick A, Kalani M, Kallianos, K. 2019. First Aid for USMLE Step 1. MCGRAW-HILL Education.
- Park H, Youk J, Shin DY, Hong J, Kim I, Kim NJ, Lee JO, Bang SM, Yoon SS, Park WB, Koh Y. 2019. Micafungin prophylaxis for acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy. BMC Cancer. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5557-9>.
- Lambert MP, Neuhaus FC. Mechanism of D-cycloserine action: alanine racemase from Escherichia coli W. 1972. Journal of bacteriology. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4555420/>
- Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. 2016. Aminoglycosides: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27252397/>
- Adeyemo AA, Oluwatosin O, Omotade OO. 2016. Study of streptomycin-induced ototoxicity: protocol for a longitudinal study. Springerplus. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27386243/>
- Luzzatto L, Apirion D, Schlessinger D. 1968. Mechanism of action of streptomycin in E. coli: interruption of the ribosome cycle at the initiation of protein synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1968. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC225133/>.
- Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2001 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11381101/>.
- Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycylcycline antibiotic. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16441206/>
- Hilgenfeldt EG, Schlachterman A, Firpi RJ. Hepatitis C: Treatment of difficult to treat patients. World J Hepatol. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517154/>

- Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901655/>
- Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance *Antimicroba Agents.* 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15013035/>
- Henry RJ. The Mode of Action of Action of Sulfonamides. *Bacteriol Rev.* 1943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16350088/>
- Cudmore J, Seftel M, Sisler J, Zarychanski R. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole: toxicity from this combination continues to occur. *Can Fam Physician.* 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994806/>
- Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11249823/>
- Aldred KJ, Kerns RJ, Osherooff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24576155/>
- Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future Microbiol.* 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23701329/>
- Gow NAR, Latge JP, Munro CA. The Fungal Cell Wall: Structure, Biosynthesis, and Function [Internet]. *Microbiol Spectr;* 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513415/>
- Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12615851/>
- Bolard J, Joly V, Yeni P. Mechanism of Action of Amphotericin B at the Cellular Level. Its Modulation by Delivery Systems. *Journal of Liposome Research.* 2003. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08982109309150728>
- Noor A, Preuss CV. Antifungal Membrane Function Inhibitors (Amphotericin B). *StatPearl.* 2019. <https://europepmc.org/article/med/29493952>

- Loyse A, Dromer F, Day J, Lortholary O, Harrison TS. Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the world wide accessibility of a 50-year-old antifungal. *J Antimicrob Chemother.* 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797641/>
- Quinn M, Fannin JT, Sciasci J, Bragg A, Campbell PK, Carias D, Crews KR, Gregornik D, Jeha S, Maron G, Pauley JL, Swanson HD, Wolf J, Greene W. Pentamidine for Prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Pediatric Oncology Patients Receiving Immunosuppressive Chemotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105857/>
- Olson JM, Shah NA. Microtubule Assembly Inhibitors (Griseofulvin). In: *StatPearls.* 2019. <https://europepmc.org/article/med/30726008>
- Singh S, Day A, Ganesan V, Shah S, Kim G, Moon J, Feldman K, Goldman J. (2019). Seroprevalence and Risk Factors of the Herpes Simplex Virus family: A Nationwide Sample Study. 10.13140/RG.2.2.17492.35203.
- Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21348071/>
- Gitto S, Gamal N, Andreone P. NS5A inhibitors for the treatment of hepatitis C infection. *J Viral Hepat.* 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27925362/>
- Santos KB, Souza RS, Atalla A, Hallack-Neto AE. Herpes zoster after autologous hematopoietic stem cell transplantation [Rev Bras Hematol Hemoter. 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863756>
- Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med.* 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/301844nbgv55/>

Burke DS. Recombination in HIV: an important viral evolutionary strategy Emerg Infect Dis. 1997. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9284369/>

BAB 8

OBAT JANTUNG DAN HIPERTENSI

Oleh Rahmawati

8.1 Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu masalah kesehatan global yang signifikan, dan saat ini tetap menjadi penyebab kematian utama di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Menurut World Health Organization (WHO, 2021), penyakit kardiovaskular menyebabkan jutaan kematian setiap tahunnya, dengan tingginya angka morbiditas dan mortalitas. Data terbaru dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Indonesia juga menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular menjadi ancaman serius bagi kesejahteraan masyarakat di negeri ini (Kemenkes RI, 2023).

Munculnya penyakit kardiovaskular pada seseorang dipengaruhi oleh beragam faktor risiko kardiovaskular, mulai dari faktor risiko tradisional seperti hipertensi, diabetes, dan dislipidemia, hingga faktor risiko lain yang dapat memperberat kondisi, seperti kebiasaan merokok, pola makan tidak sehat, dan kurangnya aktivitas fisik (Kemenkes RI, 2019).

Paparan berkelanjutan terhadap kombinasi faktor-faktor ini menjadi katalisator bagi progresivitas aterosklerosis, tahap awal dari penyakit kardiovaskular. Proses ini melibatkan akumulasi plak aterosklerotik di dinding pembuluh darah, menyebabkan penyempitan dan obstruksi aliran darah yang akhirnya dapat berkembang menjadi penyakit kardiovaskular (Libby, Ridker, & Hansson, 2009; Mohammadnia, Opstal, Messaoudi, Cornel, & Bax, 2023). Kejadian penyakit kardiovaskular mencakup berbagai kondisi klinis, seperti angina pectoris, infark miokard, gagal jantung, dan penyakit serebrovaskular, yang semuanya memiliki dampak serius terhadap kesehatan individu (American Heart Association, 2017).

Sebagai upaya prevensi primer, penting untuk melakukan stratifikasi risiko dan menyusun landasan tata laksana yang tepat guna mendeteksi dini faktor risiko pada setiap individu. Pendekatan ini menjadi kunci dalam mengurangi prevalensi penyakit kardiovaskular dan meminimalkan dampaknya. Skor risiko kardiovaskular, seperti skor *Framingham risk score*, atau *Systemic Coronary Risk Estimation* (SCORE), dapat digunakan sebagai alat untuk mengestimasi risiko seseorang terhadap penyakit kardiovaskular dalam periode waktu tertentu (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2022). Dalam menghitung skor risiko, evaluasi parameter seperti usia, jenis kelamin, tekanan darah, kadar kolesterol, dan kebiasaan merokok menjadi kunci. Pendekatan ini memungkinkan praktisi kesehatan untuk memperoleh gambaran yang akurat tentang risiko kardiovaskular individu, memungkinkan penerapan intervensi pencegahan yang tepat waktu (Kemenkes RI, 2019; Musdar, et al., 2023; Rahmawati, et al., 2023).

Pentingnya panduan yang jelas dalam menghitung skor risiko kardiovaskular tidak dapat diabaikan. Panduan ini harus mencakup prosedur evaluasi risiko yang komprehensif dan memberikan dasar untuk tata laksana yang tepat. Melalui langkah-langkah proaktif ini, diharapkan masyarakat dapat mengadopsi gaya hidup sehat dan efektif mengelola faktor risiko mereka (ESC Scientific Group, 2021).

Pengembangan obat-obatan untuk pengelolaan penyakit kardiovaskular, khususnya jantung dan hipertensi, telah menjadi fokus utama dalam dunia farmakologi (Braunwald, et al., 2021). Penyakit kardiovaskular, yang mencakup berbagai gangguan seperti penyakit jantung koroner dan hipertensi, memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan global. Keberhasilan pengelolaan kondisi ini sangat tergantung pada kemajuan dalam pemahaman mekanisme patofisiologisnya serta pengembangan terapi yang lebih efektif. Oleh karena itu, bab ini menjadi penting dalam memperkenalkan dan menjelaskan dasar-dasar farmakologi dari obat-obatan yang digunakan dalam mengatasi penyakit kardiovaskular dan hipertensi.

Sebagai pengantar, bab ini akan membahas pentingnya terapi obat dalam menangani penyakit jantung dan hipertensi. Terapi obat memiliki peran sentral dalam merespon tantangan yang dihadapi oleh sistem kardiovaskular. Dengan memahami karakteristik dan mekanisme penyakit, peran obat dalam merestorasi fungsi normal atau mengendalikan gejala menjadi lebih jelas. Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang sifat-sifat obat dan bagaimana mereka berinteraksi dengan sistem kardiovaskular menjadi esensial dalam merancang strategi terapeutik yang efektif dan terpersonalisasi.

Selain itu, bab ini akan memberikan gambaran umum tentang klasifikasi obat-obatan yang digunakan dalam pengelolaan penyakit jantung dan hipertensi. Klasifikasi ini menjadi dasar bagi para profesional kesehatan untuk memilih obat yang paling sesuai dengan kondisi pasien. Pemahaman tentang perbedaan mekanisme kerja antar kelas obat, seperti beta blocker, ACE inhibitor, diuretik, calcium channel blocker, dan angiotensin II receptor blocker, membantu dalam menentukan pilihan terapi yang optimal sesuai dengan karakteristik masing-masing pasien.

Mendalami mekanisme aksi obat pada tingkat molekuler dan fisiologis adalah langkah penting dalam pemahaman efek terapeutik dan efek samping obat-obatan jantung. Beberapa obat mempengaruhi kontraksi otot jantung, konduktivitas listrik, dan faktor-faktor lain yang memainkan peran penting dalam fungsi kardiovaskular. Pengetahuan yang mendalam tentang mekanisme ini membantu dalam merancang terapi yang tepat dan efisien (Brunton, Knollmann, & Hilal-Dandan, 2018).

Seiring dengan manfaatnya, penggunaan obat untuk mengelola penyakit kardiovaskular juga melibatkan potensi efek samping dan interaksi obat. Oleh karena itu, penting untuk memahami risiko yang terkait dengan setiap obat, serta bagaimana obat tersebut dapat berinteraksi dengan obat lain yang mungkin dikonsumsi pasien. Hal ini mendukung pendekatan terapi yang lebih aman dan efektif (Brunton, Knollmann, & Hilal-Dandan, 2018).

8.2 Anatomi dan Fisiologi Jantung

Anatomi dan fisiologi jantung memegang peran sentral dalam pemahaman interaksi antara obat dan organ targetnya. Jantung, sebagai organ utama dalam sistem kardiovaskular, memiliki struktur dan fungsi yang kompleks. Jantung terdiri dari empat ruang, yaitu atrium kiri dan kanan serta ventrikel kiri dan kanan, yang berperan dalam sirkulasi darah di seluruh tubuh (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2019). Jantung terletak di dalam rongga dada dan diselaputi oleh suatu membran pelindung yang disebut perikardium. Perikardium ini bertindak sebagai lapisan pelindung yang melibatkan dua lapisan, yaitu lapisan fibrosa yang lebih luar dan lapisan serosa yang melapisi jantung secara langsung. Fungsi perikardium adalah melindungi jantung dari gesekan dengan organ-organ sekitarnya dan memfasilitasi gerakan jantung yang lancar (Timurawan, 2017). Dinding jantung memiliki struktur yang kompleks, terdiri dari tiga lapisan utama: perikardium, miokardium, dan endokardium. Perikardium merupakan lapisan luar yang melibatkan serat kolagen dan elastin, membentuk suatu kerangka fibrosa yang memberikan dukungan struktural. Miokardium, lapisan tengah, terdiri dari jaringan otot jantung yang memungkinkan kontraksi dan pemompaan darah. Sementara itu, endokardium, lapisan dalam, melapisi ruang dalam jantung dan mengurangi gesekan selama sirkulasi darah (Timurawan, 2017).

Jantung memiliki bentuk seperti kerucut dengan basis di bagian atas dan puncaknya miring ke arah kiri. Ukuran dan berat jantung dapat bervariasi tergantung pada beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin, berat badan, dan tingkat aktivitas fisik. Meskipun demikian, apek (puncak) jantung cenderung condong ke sisi kiri.

Berat jantung rata-rata sekitar 300 gram, walaupun angka ini dapat dipengaruhi oleh sejumlah faktor seperti usia dan jenis kelamin. Jantung dewasa normal berdetak sekitar 60 hingga 80 kali per menit, menyemburkan sekitar 70 ml darah dari setiap ventrikel per detakan. Output total jantung, yang

merupakan jumlah darah yang dipompa dalam satu menit, adalah sekitar 5 liter (Smeltzer & Bare, 2002).

Proses kontraksi dan relaksasi jantung, yang dikenal sebagai siklus jantung, diatur oleh impuls listrik yang dihasilkan oleh *sinoatrial node* (SA) dan *atrioventrikular node* (AV). SA node berfungsi sebagai "*pacemaker*" alami jantung, mengatur denyut jantung normal. Sinyal listrik dari SA node menyebar melalui atrium dan mencapai AV node, yang kemudian merambat ke seluruh jantung, memicu kontraksi dan relaksasi berulang-ulang (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2019).

Pemahaman mendalam tentang anatomi dan fisiologi jantung menjadi penting dalam merancang obat-obatan yang mempengaruhi fungsi kardiovaskular. Obat-obatan seperti beta blocker, yang memblokir reseptor beta-adrenergik, dapat mempengaruhi denyut jantung dan kekuatan kontraksi dengan memodulasi jalur sinyal adrenergik yang berasal dari sistem saraf simpatis (Brunton, Knollmann, & Hilal-Dandan, 2018). Oleh karena itu, landasan anatomi dan fisiologi jantung menjadi krusial dalam mengevaluasi dampak obat-obatan dan merancang terapi yang sesuai.

8.3 Klasifikasi Obat Jantung

Klasifikasi obat jantung memainkan peran krusial dalam manajemen penyakit kardiovaskular dan hipertensi. Sumber informasi yang sangat berharga, seperti American Hospital Formulary Service (AHFS), memberikan panduan rinci mengenai sifat, dosis, dan penggunaan obat-obatan kardiovaskular, menjadi acuan penting bagi praktisi medis. Obat antihipertensi, terutama inhibitor ACE (Angiotensin-Converting Enzyme), memegang peran utama dalam menangani tekanan darah tinggi. Panduan Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 8) secara khusus menyoroti pentingnya penggunaan inhibitor ACE sebagai opsi terapi utama dalam beberapa situasi (James, et al., 2014). Selain AHFS, Medscape, Lexicomp, *Drug Information Handbook* dan Drugs.com memberikan tambahan informasi yang sangat berharga. Medscape, Lexicomp, dan Drugs.com menyediakan tinjauan ilmiah yang mendalam

tentang obat-obatan kardiovaskular, memberikan informasi komprehensif untuk para praktisi mengenai efek samping dan interaksi obat. Integrasi informasi dari berbagai sumber, seperti AHFS, Medscape, Lexicomp, dan Drugs.com, tidak hanya memperkaya pemahaman mengenai obat-obatan kardiovaskular tetapi juga mendukung pengambilan keputusan yang informasional dan kontekstual (AHFS, 2019; Medscape, 2024; Lexicomp, 2024; American Pharmacist Association, 2012; Drugs.com, 2024).

Diuretik, yang tergolong dalam klasifikasi obat hipertensi, memiliki peran dalam mengurangi volume darah dan tekanan darah. Panduan Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia dan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hipertensi Dewasa memberikan informasi tentang penggunaan diuretik sebagai pilihan utama dalam manajemen hipertensi (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2022; Kepmenkes RI, 2021).

8.3.1 Inotropik Positif dan Negatif

Obat-obatan inotropik memengaruhi kekuatan kontraksi otot jantung. Inotropik positif, seperti digoksin, meningkatkan kontraksi otot jantung dan dapat digunakan dalam pengelolaan gagal jantung (American Heart Association, 2017). Di sisi lain, inotropik negatif, seperti beta-blocker, dapat menurunkan kontraksi otot jantung dan bermanfaat pada kondisi seperti angina dan aritmia (Bhatt, 2021). Beta-blocker seperti metoprolol dan propranolol merupakan obat jantung yang menghambat reseptor beta-adrenergik. Dengan demikian, mereka mengurangi efek stimulasi dari hormon adrenalin, menurunkan denyut jantung dan tekanan darah. Penggunaan beta-blocker umumnya direkomendasikan pada pasien dengan penyakit jantung iskemik (Masarone, Martucci,, Errigo, & Pacileo, 2021).

8.3.2 Antihipertensi

Obat antihipertensi bertujuan mengurangi tekanan darah yang tinggi. Di antara kelas-kelas utama obat antihipertensi, inhibitor ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme*) seperti enalapril dan lisinopril meraih perhatian khusus. Mereka bekerja dengan

menghambat pembentukan angiotensin II, suatu senyawa yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan peningkatan tekanan darah (Herman, Padala, Ahmed, & Bashir, 2023). Obat-obatan antihipertensi melibatkan berbagai kelas, termasuk diuretik, ACE inhibitor, ARB, kalsium antagonist, dan beta-blocker (JNC 8, 2014). Kombinasi obat dari kelas-kelas ini dapat memberikan kontrol tekanan darah yang lebih efektif. Pemilihan obat harus disesuaikan dengan karakteristik pasien dan tingkat keparahan hipertensi.

8.3.3 Antiaritmia

Obat antiaritmia digunakan untuk mengelola gangguan irama jantung. Klasifikasi ini mencakup obat antiaritmia kelas I (membran stabilizer), kelas II (beta-blocker), kelas III (potassium channel blocker), dan kelas IV (calcium channel blocker) (American Heart Association, 2017; AHFS, 2019). Pemilihan obat tergantung pada jenis aritmia dan karakteristik pasien. Obat antiaritmia, seperti amiodarone dan flecainide, digunakan untuk mengatasi kelainan irama jantung. Klasifikasi ini mencakup obat yang memengaruhi konduksi listrik di jantung dan membantu mengembalikan irama jantung yang normal (Campbell & Williams, 1998).

8.3.4 Vasodilator

Vasodilator bekerja dengan melebarkan pembuluh darah, mengurangi resistensi vaskular, dan menurunkan tekanan darah. Obat vasodilator meliputi nitrat, hidralazin, dan minoxidil. Penggunaan obat ini dapat bervariasi tergantung pada kondisi pasien, seperti angina atau hipertensi darurat. Obat vasodilator, termasuk nitrogliserin dan hydralazine, bertujuan untuk melebarkan pembuluh darah. Dengan memperlebar pembuluh darah, obat ini dapat mengurangi beban kerja jantung dan meningkatkan aliran darah ke jantung itu sendiri (American Pharmacist Association, 2012).

8.3.5 Antiplatelet dan Antikoagulan

Obat antiplatelet, seperti aspirin, dan antikoagulan, seperti warfarin, digunakan untuk mencegah pembentukan bekuan darah.

Pemilihan obat dan dosisnya harus dipertimbangkan dengan hati-hati untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan tanpa meningkatkan risiko perdarahan.

Dengan memahami klasifikasi obat jantung berdasarkan mekanisme kerja dan indikasinya, praktisi kesehatan dapat melakukan pengelolaan farmakologis yang lebih terarah dan efektif dalam berbagai kondisi kardiovaskular.

8.4 Penanganan Hipertensi

Hipertensi merupakan masalah kesehatan yang sering dihadapi dan membutuhkan penanganan yang efektif untuk mencegah komplikasi serius. Penanganan hipertensi terdiri dari berbagai aspek, termasuk modifikasi gaya hidup dan penggunaan obat-obatan. Dalam konteks ini, kita akan membahas pendekatan farmakologis dalam menangani hipertensi, fokus pada obat-obatan yang umumnya digunakan.

8.4.1 Klasifikasi Obat Antihipertensi

Penanganan hipertensi seringkali memerlukan penggunaan obat antihipertensi. Berdasarkan klasifikasi yang direkomendasikan oleh JNC 8, terdapat beberapa kelas obat yang umumnya digunakan, antara lain diuretik, ACE inhibitor, ARB, kalsium antagonist, dan beta-blocker (JNC 8, 2014). Penggunaan kombinasi obat dari kelas-kelas ini dapat memberikan kontrol tekanan darah yang lebih efektif.

8.4.2 Terapi Kombinasi

Pada beberapa kasus, penggunaan obat tunggal mungkin tidak mencapai kontrol tekanan darah yang optimal. Oleh karena itu, kombinasi obat antihipertensi sering dianjurkan. Kombinasi ACE inhibitor dengan kalsium antagonist atau ARB dengan diuretik dapat memberikan sinergi dalam menurunkan tekanan darah (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2022). Terapi kombinasi ini dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi efek samping yang mungkin timbul.

8.4.3 Monitoring Efek Samping dan Penyesuaian Dosis

Penggunaan obat antihipertensi juga memerlukan pemantauan terhadap kemungkinan efek samping. Beberapa obat dapat menyebabkan hipotensi, hiperglikemia, atau gangguan elektrolit. Oleh karena itu, penting untuk melakukan pemantauan teratur dan penyesuaian dosis jika diperlukan.

8.4.4 Pendekatan Terapi Individual

Setiap pasien hipertensi memiliki karakteristik dan respons yang berbeda terhadap pengobatan. Oleh karena itu, pendekatan terapi harus disesuaikan secara individual. Penggunaan obat-obatan harus dipertimbangkan dengan memperhatikan kondisi kesehatan umum, riwayat penyakit, dan obat-obatan lain yang mungkin digunakan oleh pasien. Dengan mengikuti pendekatan farmakologis yang terstruktur dan memperhatikan panduan dari sumber *guide line* terpercaya, diharapkan penanganan hipertensi dapat dilakukan secara optimal dengan meminimalkan risiko efek samping dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

8.5 Obat-obat Baru dan Pengembangan Terkini

Perkembangan dalam dunia farmasi terus berlanjut, menghadirkan obat-obat baru yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan kualitas hidup pasien. Dalam konteks obat jantung dan hipertensi, penelitian dan pengembangan terus dilakukan untuk menemukan molekul-molekul baru yang lebih efisien dan memiliki efek samping yang lebih sedikit.

8.5.1 Inhibitor Neprilisin-Angiotensin II Receptor Blocker (ARNI)

Salah satu terobosan terkini adalah pengembangan obat dengan kelas baru, yaitu ARNI, yang menggabungkan inhibitor neprilisin dan blocker reseptor angiotensin II. ARNI, seperti sacubitril/valsartan, telah terbukti efektif dalam mengurangi risiko insiden kardiovaskular dan mortalitas pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi sistolik rendah. Penggunaan ARNI dapat menjadi pilihan terapi yang potensial dalam manajemen gagal jantung (Cuthbert, Pellicori, & Clark, 2020; American Pharmacist

Association, 2012; Lexicomp, 2024; Medscape, 2024; Drugs.com, 2024).

8.5.2 Inhibitor SGLT-2

Inhibitor sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) adalah kelompok obat baru yang menunjukkan manfaat signifikan dalam pengelolaan gagal jantung dan penyakit kardiovaskular lainnya. Obat-obat seperti empagliflozin dan dapagliflozin, yang awalnya dikembangkan untuk pengobatan diabetes, kini mendapat perhatian karena efek protektifnya terhadap jantung. Mekanisme kerja unik mereka melibatkan pengurangan retensi natrium dan efek diuretik. Inhibitor SGLT-2 telah terbukti mengurangi risiko gagal jantung dan insufisiensi jantung pada pasien dengan dan tanpa diabetes (McMurray, et al., 2019).

8.5.3 Terapi Gen dalam Gagal Jantung

Pengembangan terkini juga mencakup terapi gen untuk gagal jantung. Terapi ini melibatkan pengenalan materi genetik ke dalam sel jantung untuk memodulasi fungsi kardiovaskular (Hammond, et al., 2016). Meskipun masih dalam tahap penelitian awal, terapi gen menjanjikan sebagai pendekatan revolusioner dalam penanganan gagal jantung.

8.5.4 Implementasi Teknologi Nanopartikel

Penggunaan teknologi nanopartikel juga menjadi tren dalam pengembangan obat jantung dan hipertensi. Penggunaan nanopartikel dalam penghantaran obat dapat meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi dosis yang diperlukan, sehingga mengurangi risiko efek samping yang tidak diinginkan. Hal ini membuka pintu bagi pengembangan formulasi obat yang lebih canggih dan efisien.

8.6 Kasus-kasus Klinis dan Studi Kasus

Pemahaman konsep farmakologi obat jantung dan hipertensi dapat ditingkatkan melalui penerapan dalam kasus-kasus klinis. Studi kasus memberikan gambaran nyata tentang bagaimana

prinsip-prinsip farmakologi diterapkan dalam pengelolaan pasien dengan masalah jantung dan tekanan darah tinggi.

8.5.1 Kasus Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Sistolik Rendah

Seorang pasien lansia dengan riwayat gagal jantung dan fraksi ejeksi sistolik rendah menghadapi tantangan pengelolaan yang kompleks. Studi kasus ini mencerminkan aplikasi inhibitor neprilisin-Angiotensin II Receptor Blocker (ARNI) dalam pengobatan gagal jantung. Sacubitril/valsartan, seorang ARNI, dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi untuk meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi risiko mortalitas pada pasien ini (American Pharmacist Association, 2012; ESC-ESH, 2018).

8.5.2 Kasus Diabetes Mellitus dengan Komplikasi Kardiovaskular

Pada pasien dengan diabetes mellitus dan komplikasi kardiovaskular, penggunaan inhibitor sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) dapat diilustrasikan melalui studi kasus. Empagliflozin atau dapagliflozin, anggota SGLT-2 inhibitor, tidak hanya mengontrol kadar glukosa darah tetapi juga memberikan manfaat kardioprotektif dengan mengurangi risiko insiden kardiovaskular dan gagal jantung (ADA, 2021).

8.5.3 Kasus Hipertensi Resistan

Hipertensi resisten dapat menjadi tantangan dalam penanganan pasien. Penerapan panduan JNC 8 dalam kasus ini dapat membimbing pemilihan obat dan terapi kombinasi yang sesuai. Pemantauan teratur dan penyesuaian dosis berdasarkan respons individu pasien menjadi kunci dalam mencapai kontrol tekanan darah yang optimal (JNC 8, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2021). *Standards of Medical Care in Diabetes Centered on Evolving Evidence, Technology, and Individualized Care* . American Diabetes Association.
- AHFS. (2019). AHFS Drug Information, American Society of Health System Pharmacists.
- American Heart Association. (2017). What is Cardiovascular Disease? Diambil kembali dari <https://www.heart.org/en/health-topics/consumer-healthcare/what-is-cardiovascular-disease>
- American Pharmacist Association. (2012). *Drug Information Handbook* (21 ed., Vol. 59). Lexicomp's DrugReferens Handbook.
- Barrett, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2019). *Ganong's Review of Medical Physiology* (26 ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- Bhatt, D. L. (2021). *Opie's Cardiovascular Drugs* (9 ed.). Philadelphia: Elsevier Inc. All rights reserved.
- Braunwald, E., Libby, P., Bonow, R. O., Mann, D. L., Tomaselli, G. F., Bhatt, D., & Solomon, S. D. (2021). *Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine* (12 ed.). Elsevier Health Sciences.
- Brunton, L., Knollmann, B., & Hilal-Dandan , R. (2018). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13 ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- Campbell, T. J., & Williams, K. M. (1998). Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 46, 307-319. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00768.x>
- Cuthbert, J. J., Pellicori, P., & Clark, A. L. (2020). Cardiovascular Outcomes with Sacubitril-Valsartan in Heart Failure: Emerging Clinical Data. 16, 715-726. doi:10.2147/TCRM.S234772
- Drugs.com. (2024). Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Diambil kembali dari <https://www.drugs.com/>

- ESC Scientific Group. (2021). Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42, 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
- ESC-ESH. (2018). *Guidelines for the management of arterial hypertension*.
- Hammond, H. K., Penny, W. F., Traverse, J. H., Henry, T. D., Watkins, M. W., Yancy, I. W., . . . Gao, M. H. (2016). Intracoronary Gene Transfer of Adenylyl Cyclase 6 in Patients With Heart FailureA Randomized Clinical Trial. *Jamacardiology*, 1(2), 163-171. doi:10.1001/jamacardio.2016.0008
- Herman, L. L., Padala, S. A., Ahmed, I., & Bashir, K. (2023). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). *National Library of Medicine*.
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., . . . Ortiz, E. (2014). 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). 112(25). doi:10.1001/jama.2013.284427
- JNC 8. (2014). *The Eight Report of the Joint National Commite. Hypertension Guidelines*.
- Kemendes RI. (2019). *Laporan Nasional Riset dan Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kemendes RI. (2023). *Laporan Kinerja 2022*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit.
- Kepmenkes RI. (2021). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/4634/2021 tentang Pedoman nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Hipertensi Dewasa*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Lexicomp. (2024). Uptodate Drugs Information. Diambil kembali dari https://go.wolterskluwer.com/lexicomp-drug-references-int-b.html?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=ALL_Lexicomp_INT_Brand&utm_content=003-ETA-Brand_Exact&utm_term=lexicomp&gad_source=1&gclid=Cj0

KCQiAy9msBhD0ARIsANbk0A9Etwu0D1a4UTFdpyK9isz507f4

- Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2009). Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(23), 2129–2138, 54(23), 2129–2138. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009
- Masarone, D., Martucci, M. L., Errigo, V., & Pacileo, G. (2021). The Use of β -Blockers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 8(9), 101. doi:10.3390/jcdd8090101
- McMurray, J. J., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., . . . Chiang, C.-E. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, 381, 1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
- Medscape. (2024). Drugs and Medical Education. Diambil kembali dari <https://www.medscape.com/>
- Mohammadnia, N., Opstal, T. S., Messaoudi, S. E., Cornel, J. H., & Bax, W. (2023). An Update on Inflammation in Atherosclerosis: How to Effectively Treat Residual Risk. *Clinical Therapeutics*, 45, 1055–1059. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.08.016>
- Musdar, T. A., Musdalipah, Lestari, Y. P., Rahmawati, Sembiring, D. A., Wulaisfan, R., . . . Rahayuningsih, N. (2023). *Farmasi Rumah Sakit* (1 ed.). (N. Sulung, & R. M. Sahara, Penyunt.) Padang, Sumatra Barat, Indonesia: PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. (2022). *Panduan Prevalensi Penyakit Kardiovaskular Aterosklerosis* (1 ed.). (I. A. Arso, A. M. Ambari, A. B. Hartopo, A. Santoso, B. Radi, & D. Sarvasti, Penyunt.) Jakarta, Indonesia: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Rahmawati, Murtafi'ah, N., Devientasari, C., Adawiyah, R., Purwitasari, N., Puspitarini, S., . . . Meri. (2023). *Virologi* (1 ed.). (Oktavianis, & I. Melisa, Penyunt.) Padang, Sumatera Barat, Indonesia: Get Press Indonesia.

- Smeltzer, S. C., & Bare, B. G. (2002). *Buku Ajar Keperawatan Medikal-Bedah Brunner & Suddarth* (8 ed., Vol. 1). Indonesia: EGC.
- Timurawan. (2017). *Anatomi Tubuh Manusia*. Malang: Wilis.
- WHO. (2021). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. World Health Organization. Diambil kembali dari [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

BIODATA PENULIS



Apt. Mega Yulia, M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi
Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi

Penulis lahir di Batusangkar 12 Juli 1987. Pendidikan formal ditempuh oleh penulis di kota Batusangkar dan Padang, Provinsi Sumatera Barat. Setelah menyelesaikan sekolah di SMA 1 Batusangkar, penulis meneruskan studi dan memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada tahun 2009 dari Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang dan kemudian meraih gelar Apoteker (Apt) pada tahun 2010 pada universitas yang sama. Masih pada Universitas Andalas, penulis memperoleh gelar Magister Farmasi (M.Farm) pada tahun 2011. Karir mengajar telah dijalani selama 11 tahun. Penulis telah menghasilkan satu buah buku yang memiliki ISBN yaitu Buku Ajar Obat Tradisional yang diterbitkan pada bulan Desember 2022 dan beberapa *Book Chapter* seperti Dasar-Dasar Ilmu Gizi, Farmasi Komunitas dan Klinis, Epidemiologi Kesehatan Ibu Hamil Berbasis Evidence Based, Sistem Manajemen K3 dan beberapa *book chapter* lainnya. Selain aktif mengajar, penulis juga menjabat sebagai kepala Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) di AKFAR IB.

BIODATA PENULIS



Ertati Suarni, S.Si.,M.Farm.,Apt
Dosen Program Studi Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Palembang

Penulis lahir pada tanggal 12 Mei 1969. Penulis adalah dosen yang ditugaskan LLDIKTI-Wilayah2 di Universitas Muhammadiyah Palembang pada Program Studi Kedokteran. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada pada tahun 1994 dan melanjutkan Magister Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas pada tahun 2008. Tahun 2022 melanjutkan Program Doktor pada UIN Raden Fatah Palembang. Penulis aktif menerbitkan artikel ilmiah bidang Bioteknologi, etnofarmakologi dan mikrobiologi. Selain penerima hibah Penelitian Kompetitif Nasional dan pengabdian kepada Masyarakat dari DRPM Dikti, Penulis aktif dalam gerakan Sistem Penjaminan Mutu Internal (SPMI) Perguruan Tinggi di Lingkungan LLDikti Wilayah2.

BIODATA PENULIS



Nurul Muhlisah Mus, S.Farm., M.Si.

Dosen Farmakologi di Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman.

Nurul Muhlisah Mus, S.Farm., M.Si. Lulus S1 Farmasi di Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar pada tahun 2014 kemudian melanjutkan studi Magister di Institut Teknologi Bandung bidang Farmakologi dan Toksikologi pada tahun 2015 dan lulus pada tahun 2017. Saat ini bekerja sebagai dosen Farmakologi di Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman. Pernah bekerja sebagai dosen di Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar pada tahun 2018 dan di Universitas Mhammadiyah Makassar pada tahun 2019-2021.

BIODATA PENULIS



Putri Anggreini, M.Farm., apt.

Dosen Universitas Mulawarman

Penulis lahir di Surabaya, tanggal 2 Juni 1994, merupakan anak kedua dari tiga bersaudara. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman dan S2 Ilmu Farmasi pada Universitas Airlangga. Bidang peminatan penulis yaitu Farmakologi dan saat ini sedang melanjutkan S3 pada Jurusan Ilmu Farmasi di Universitas Padjadjaran. Penulis menekuni bidang Farmakologi dan memiliki beberapa karya tulis yang telah dipublikasikan pada beberapa jurnal internasional bereputasi.

Email Penulis: putri.anggreini@farmasi.unmul.ac.id

Sosial Media: @putrianggrn (Instagram)

BIODATA PENULIS



Apt. Fitratul Wahyuni, M. Farm

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir pada tanggal 20 Februari 1996. Penulis adalah dosen tetap di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang. Menyelesaikan Pendidikan S1 dan Apoteker pada Fakultas Farmasi Universitas Perintis kemudian melanjutkan Pendidikan S2 farmasi di fakultas Farmasi Universitas Andalas yang berfokus pada peminatan saintek pada bidang farmakologi. Penulis tergabung di departemen farmakologi & farmasi klinis di kampus yang juga aktif memiliki beberapa karya ilmiah yang telah dipublikasikan.

BIODATA PENULIS

Apt. Aulia Nurlatifah, S.Farm. M.Farm

Email : latifaah.aulia@gmail.com

Dosen Fakultas Farmasi

Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis merupakan seorang Dosen Fakultas Farmasi di Universitas Bakti Tunas Husada (BTH) yang berlokasi di Tasikmalaya, Jawa Barat. Penulis memiliki pengalaman di bidang pelayanan (Rumah Sakit dan Apotek), ± 5 tahun pengalaman dibidang tersebut membuat penulis menyukai hal-hal terkait pelayanan di Rumah Sakit, yang didukung dengan Pendidikan S2 yaitu Magister Farmasi Klinik, dengan konsentrasi Farmasi Klinik di Universitas Padjadjaran, hal tersebut menunjang karir penulis dibidang pelayanan dan pendidikan.

Rencana kedepannya, penulis akan meluncurkan buku terkait dengan farmasi di Rumah Sakit yang akan berkolaborasi dengan beberapa praktisi yang saat ini bergelut dengan bidang Pendidikan, untuk menghasilkan buku kebaruan yang sesuai dengan update pengetahuan.

BIODATA PENULIS



Dr. apt. Tita Nofianti, M.Si.

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis lahir di Tasikmalaya tanggal 29 November 1985. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di STIKes Bakti Tunas Husada, melanjutkan program profesi apoteker di Universitas Jenderal Achmad Yani, melanjutkan S2 pada bidang Farmakologi dan Toksikologi di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung dan melanjutkan S3 bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik di Universitas Padjadajaran .

BIODATA PENULIS



apt. Rahmawati, M. Farm

Dosen Program Studi Pendidikan Farmasi dan Program Studi
Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis lahir di Serang tanggal 23 Desember 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Dosen Program Studi Pendidikan Farmasi dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada. Penulis menyelesaikan gelar Sarjana Farmasi (S1) dari Jurusan Farmasi. Selanjutnya, mengambil profesi sebagai Apoteker. Penulis juga mengejar gelar Magister Farmasi dengan fokus pada Farmasi Klinik. Selain aktif sebagai dosen, Penulis memiliki minat dalam bidang penulisan, berbagi pengetahuan, dan berkolaborasi dalam buku-buku ilmiah untuk mengembangkan pemahaman dalam bidangnya. Penulis memiliki visi untuk terus meningkatkan kualitas pendidikan kesehatan dan berperan dalam perkembangan ilmu farmasi di Indonesia.