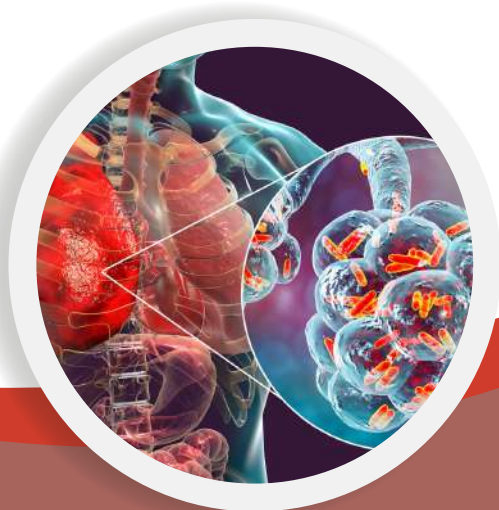
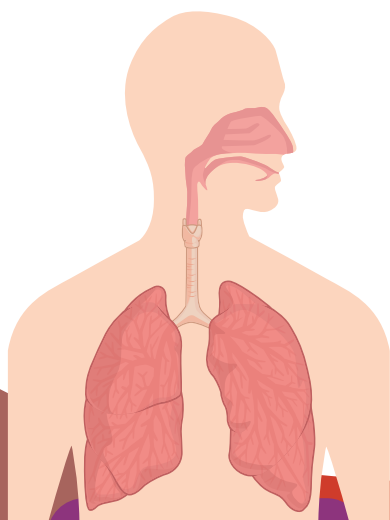


FARMAKOLOGI: SISTEM KARDIOVASKULAR DAN SALURAN NAPAS

**Lia Wartti, Putri Anggreini, Sitti Fatimah Putri Hasyul,
Vina Neldi, Siti Wakhidatun Suciwati, Nurul Muhlisa Mus,
Rezlie Bellatasie, Muhammad Subhan A. Sibadu, Nur
Syamsi, Maryam Jamila Arief**



FARMAKOLOGI: SISTEM KARDIOVASKULAR DAN SALURAN NAPAS

**Lia Warti
Putri Anggreini
Sitti Fatimah Putri Hasyul
Vina Neldi
Siti Wakhidatun Suciyati
Nurul Muhlisa Mus
Rezlie Bellatasie
Muhammad Subhan A. Sibadu
Nur Syamsi
Maryam Jamila Arief**



GET PRESS INDONESIA

FARMAKOLOGI: SISTEM KARDIOVASKULAR DAN SALURAN NAPAS

Penulis :

Lia Wartti
Putri Anggreini
Sitti Fatimah Putri Hasyul
Vina Neldi
Siti Wakhidatun Suciya
Nurul Muhlisah Mus
Rezlie Bellatasie
Muhammad Subhan A. Sibadu
Nur Syamsi
Maryam Jamila Arief

ISBN : 978-623-125-127-5

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

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: Sistem Kardiovaskular Dan Saluran Napas ini.

Buku Ini Membahas Pengertian Sistem Kardiovaskular Dan Saluran Napas, Obat Anti Hipertensi, Obat Anti Angina, Obat Anti Koagulan, Trombolitik, Obat Anti Aritmia, Obat Hipolipidemik, Ekspektoran, Dekongestan, Anti Asma Dan Brokodilator.

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	viii
BAB 1 PENGERTIAN SISTEM KARDIOVASKULER	
DAN SALURAN NAPAS	1
1.1 Pendahuluan Sistem Kardiovaskuler	1
1.2 Pengertian Sistem Kardiovaskuler	2
1.3 Komponen Sistem Kardiovaskuler	3
1.4 Anatomi Sistem Kardiovaskuler	3
1.5 Perkembangan Sistem Kardiovaskuler	5
1.6 Saluran Pernapasan	5
1.7 Fisiologi Saluran Pernapasan	6
1.8 Gangguan Saluran Pernapasan	8
1.9 Cara Kerja Sistem Pernapasan Manusia	10
DAFTAR PUSTAKA	12
BAB 2 OBAT ANTI HIPERTENSI	13
2.1 Pendahuluan	13
2.2 Agen Simpatolitik (α adrenergik)	14
2.2.1 α_1 antagonis	14
2.2.2 α_2 agonis	15
2.3 β Blockers (Agen Simpatolitik)	15
2.4 Diuretik	17
2.4.1 Diuretik Tiazid dan turunannya	17
2.4.2 Diuretik Loop	19
2.4.3 K^+ - sparing diuretic	19
2.5 Angiotensin Inhibitors	20
2.5.1 ACE inhibitors	21
2.5.2 Angiotensin Receptor Blockers	21
2.6 Calcium Channel Blockers	21
2.7 Vasodilator	23
2.7.1 Hidralazin	23
2.7.2 Sodium nitroprusside	23
DAFTAR PUSTAKA	24

BAB 3 OBAT ANTI ANGINA.....	27
3.1 Pendahuluan	27
3.2 Angina Pektoris	27
3.3 Farmakologi Anti Angina	28
3.3.1 Nitrat	29
3.3.2 Calcium Channel Blocker (CCB)	30
3.3.3 Beta blocker	33
3.3.4 Antiplatelet.....	33
3.3.5 Reseptor Glikoprotein IIb/IIIa Inhibitor	35
3.3.6 Proton Pump Inhibitor (PPI).....	35
3.3.7 Antikoagulan	35
3.3.8 ACE inhibitor	36
3.3.9 Statin	36
3.3.10 Ivabradin.....	37
3.3.11 Nicorandil.....	37
3.3.12 Trimetazidin	37
3.3.13 Ranolazin	38
3.3.14 Allopurinol	38
3.3.15 Molsidomin.....	38
3.3.16 Morfin	38
DAFTAR PUSTAKA	39
BAB 4 OBAT ANTIKOAGULAN	41
4.1 Pengertian Antikoagulan	41
4.2 Jenis Antikoagulan	41
4.2.1 Heparin	41
4.2.2 <i>Unfractionated Heparin (UFH)</i>	42
4.2.3 <i>Low Molecular Weight Heparin (LMWH)</i>	45
4.2.4 <i>Fondaparinux</i>	46
4.2.5 <i>Direct Oral anticoagulant (DOAC)</i>	46
4.2.6 <i>Warfarin</i>	47
4.2.7 <i>New Oral Anticoagulan (NOAC)</i>	48
DAFTAR PUSTAKA.....	50
BAB 5 TROMBOLITIK	53
5.1 Pendahuluan	53
5.2 Mekanisme Kerja.....	53
5.3 Agen Trombolitik	54
5.3.1 Jenis-jenis trombolitik.....	55

5.3.2 Kontraindikasi.....	57
DAFTAR PUSTAKA.....	59
BAB 6 OBAT-OBAT ANTI ARITMIA.....	61
6.1 Pendahuluan (Bagaimana jantung berdetak?)	61
6.2 Defenisi Aritmia	62
6.3 Penyebab Aritmia	65
6.4 Obat Anti Aritmia	67
DAFTAR PUSTAKA.....	80
BAB 7 OBAT HIPOLIPIDEMIK	85
7.1 Pendahuluan.....	85
7.2 Obat Hipolipidemik.....	87
7.2.1 Statin	87
7.2.2 Inhibitor Absorbsi Kolesterol.....	91
7.2.3 Inhibitor proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).....	93
7.2.4 <i>Bile acid sequesterant</i> (BAS)	95
7.2.5 Fibrat	97
7.2.6 Asam Nikotinat (Niacin).....	99
7.2.7 PUFA Omega 3	101
7.2.8 Bempedoic Acid.....	102
DAFTAR PUSTAKA.....	105
BAB 8 EKSPEKTORAN	109
8.1 Pendahuluan.....	109
8.1.1 Batuk Akut.....	110
8.1.2 Sub Akut.....	110
8.1.3 Batuk Kronik.....	110
8.2 Definisi Ekspektoran.....	110
8.3 Etiologi Batuk dan Terapi dengan Ekspektoran	111
8.4 Patofisiologi Batuk	113
8.5 Golongan Ekspektoran	115
8.5.1 Guaifenesin.....	115
8.5.2 Terpin dehydrate.....	118
8.5.3 Kodein	120
8.5.4 Amonium klorida	123
DAFTAR PUSTAKA.....	125
BAB 9 DEKONGESTAN.....	127
9.1 Pendahuluan.....	127

9.2 Klasifikasi Dekongestan.....	129
9.3 Mekanisme Kerja Dekongestan.....	129
9.4 Penutup	137
DAFTAR PUSTAKA	138
BAB 10 ANTI ASMA DAN BRONKODILATOR	141
10.1 Pendahuluan	141
10.2 Patofisiologi	143
10.3 Penggolongan Obat	145
10.3.1 Agonis β -2.....	145
10.3.2 Metil Xantin	148
10.3.3 Antikolinergik	149
10.3.4 Antagonis Leukotrien	150
10.3.5 Kortikosteroid.....	151
10.3.6 Penstabil Sel Mast.....	154
10.3.7 Imunoterapi	156
DAFTAR PUSTAKA	159
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Ringkasan mekanisme kerja obat-obat antihipertensi.....	14
Gambar 2.2. <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i> (RAAS).	20
Gambar 2.3. Mekanisme kerja golongan CCB dan vasodilator.	22
Gambar 3.1. Farmakologi Anti Angina	28
Gambar 3.2. Perbandingan efek golongan CCB.....	31
Gambar 3.3. Perbandingan CCB Dihidropiridin dan Nondihidropiridin	32
Gambar 3.4. Farmakologi Beberapa CCB.....	32
Gambar 3.5. Jenis dan Dosis CCB untuk SKA	33
Gambar 3.6. Jenis dan Dosis Antiplatelet untuk SKA	34
Gambar 3.7. Jenis dan Dosis Antikoagulan untuk SKA.....	36
Gambar 3.8. Jenis dan Dosis ACE inhibitor untuk SKA	36
Gambar 4.1. Struktur Heparin dan Ikatan Antara Heparin dengan Protein	42
Gambar 4.2. Peran Heparin dalam Mengatasi Kerusakan Alveolus Pada Infeksi SARS-CoV-2	43
Gambar 5.1. Mekanisme pemecahan fibrin (fibrinolisis).....	54
Gambar 6.1. Impuls listrik jantung dan jalur konduksinya.....	62
Gambar 6.2. Klasifikasi aritmia berdasarkan laju konduksi.....	63
Gambar 6.3. Jalur konduksi <i>re-entry</i>	67
Gambar 6.4. Reseptor adenosine.....	74
Gambar 6.5. Pengelompokan obat antia ritmia dan mekanisme kerjanya.....	79
Gambar 7.1. Struktur molekul obat golongan statin	89
Gambar 7.2. Struktur ezetimibe	91
Gambar 7.3. Struktur molekul obat.....	98
Gambar 7.4. Struktur Niacin ($C_6H_5NO_2$) (Drugbank).....	99

Gambar 7.5. Struktur molekul <i>bempedoic acid</i> (C ₁₉ H ₃₆ O ₅) (Drugbank)	102
Gambar 8.1. Etiologi Batuk	112
Gambar 8.2. Patofisiologi Batuk.....	114
Gambar 9.1. Mekanisme kerja dekongestan pada reseptor alfa.....	128
Gambar 9.2. Mekanisme kerja dekongestan (vasokonstriksi pembuluh darah, mengurangi inflamasi, dan mengurangi produksi mukus)	130
Gambar 9.3. Mekanisme kerja naphazoline	134
Gambar 10.1. Perbedaan kondisi bronkus normal (A) dan kondisi bronkus pada asma (B).....	143
Gambar 10.2. Patogenesis dan Penggolongan obat antiasma.....	144
Gambar 10.3. Mekanisme kerja agonis β -2.....	147
Gambar 10.4. Mekanisme Kerja Metil Xantin	149
Gambar 10.5. Mekanisme Kerja Antikolinergik	150
Gambar 10.6. Mekanisme Kerja Antagonis Leukotrien	151
Gambar 10.7. Efek Anti Asma ICS	152
Gambar 10.8. Mekanisme golongan penstabil sel mast sebagai anti asma.....	155
Gambar 10.9. Mekanisme kerja dan efek terapi omalizumab	156
Gambar 10.10. Efek Biologis IL-5 terhadap Eosinofil	157

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Dosis obat antihipertensi.....	16
Tabel 2.2. Efek samping dan interaksi obat antihipertensi.....	17
Tabel 4.1. Pertimbangan Farmakokinetika Antikoagulan	47
Tabel 5.1. Jenis-jenis trombolitik	55
Tabel 5.2. Perbandingan trombolitik.....	58
Tabel 7.1. Rentang nilai kolesterol total, HDL, trigliserida dan HDL.....	86
Tabel 7.2. Pengelompokan statin intensitas rendah, <i>moderate</i> dan tinggi berdasarkan kemampuannya menurunkan nilai LDL	90
Tabel 10.1. Obat ICS, jenis produk dan %pengantaran ke paru-paru.....	153

BAB 1

PENGERTIAN SISTEM KARDIOVASKULER DAN SALURAN NAPAS

Oleh Lia Wartti

1.1 Pendahuluan Sistem Kardiovaskuler

Sistem Kardiovaskular merupakan aspek paling vital dalam tubuh manusia. Masih tercatat sebagai penyebab utama kematian diseluruh dunia, penyakit kardiovaskular mencapai angka 17,8 juta menurut *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2017. Statistik ini menggambarkan peningkatan sebesar 21,1% sejak tahun 2007 (Virani *et al.*, 2020). Secara dasar, sistem kardiovaskuler terbentuk dari jantung, pembuluh darah, dan jalur limfatik. Fungsinya adalah untuk mendistribusikan oksigen, nutrisi, dan berbagai zat lain ke seluruh bagian tubuh, serta mengeliminasi produk sisa metabolisme dari dalam tubuh (Riza Fikriana, 2018). Sistem kardiovaskular dibagi menjadi dua bagian utama, yakni jantung serta pembuluh darah. Kata "*heart*" merujuk pada jantung, sementara "*blood vessels*" merujuk pada pembuluh darah. Fungsi pokok dari sistem kardiovaskular adalah mendistribusikan darah yang kaya akan oksigen dan nutrisi ke seluruh bagian tubuh, yang esensial bagi sel dan jaringan dalam menjalankan proses metabolisme. Selain itu, sistem ini bertanggung jawab untuk mengangkut produk limbah metabolisme ke organ ekskresi untuk dikeluarkan. Sistem kardiovaskular dianggap sebagai salah satu sistem terpenting dalam tubuh manusia. Bahkan, sistem ini mulai berfungsi secara penuh didalam rahim sekitar 8 minggu setelah pembuahan. Tanpa keberadaan jantung dan pembuluh darah yang aktif pertumbuhan janin akan mustahil dan kematian janin tidak dapat dihindarkan.

1.2 Pengertian Sistem Kardiovaskuler

Istilah "kardiovaskular" merupakan kombinasi dari kata Yunani "kardia," yang artinya "jantung," dan kata Latin "vaskulum," yang berarti "pembuluh kecil." Secara umum, fungsi sistem kardiovaskuler adalah mendistribusikan darah ke seluruh bagian tubuh, mengirimkan oksigen dan nutrisi ke semua jaringan dan mengeliminasi produk limbah metabolisme. Komponen utama dari sistem ini termasuk jantung, pembuluh darah, dan darah itu sendiri. Jantung yang merupakan organ berotot dan berongga, berperan dalam memompa darah, yang jumlahnya kira-kira lima liter, sepanjang tubuh dalam satu siklus per menit, atau bahkan lebih cepat saat melakukan aktivitas fisik.

Aliran darah berlangsung melalui jaringan pembuluh yang tersebar diseluruh tubuh. Arteri membawa darah dari jantung ke pembuluh darah yang lebih kecil, lalu menuju kapiler. Selanjutnya, darah mengalir kembali melalui jaringan pembuluh yang membawa darah kembali ke jantung. Sistem kardiovaskuler adalah sistem sirkulasi darah yang terdiri dari jantung, unsur-unsur darah, dan pembuluh darah yang bertugas mengangkut dan menyebarkan oksigen serta nutrisi ke seluruh jaringan tubuh. Ini diperlukan untuk mendukung proses metabolisme tubuh. Sistem kardiovaskuler mengandalkan berbagai mekanisme berbeda dalam pengaturannya untuk merespons fungsi tubuh, termasuk peningkatan aliran darah yang memungkinkan fungsi optimal dari jaringan tubuh.

Sistem kardiovaskuler adalah sistem peredaran darah yang terdiri dari jantung, unsur-unsur darah, dan pembuluh darah yang bertugas menyediakan dan mengalirkan oksigen dan nutrisi ke seluruh tubuh, serta mengangkut limbah metabolisme dan karbon dioksida ke organ-organ yang bertanggung jawab untuk membuangnya. Sistem kardiovaskuler juga memegang peran penting dalam mengatur sirkulasi darah ke berbagai organ dan berkontribusi pada berbagai proses fisiologis seperti menstruasi, pertahanan terhadap infeksi, dan pengaturan suhu tubuh. Sistem kardiovaskuler membutuhkan berbagai mekanisme yang beragam untuk memastikan regulasi fungsinya tercapai, termasuk peningkatan aliran darah untuk memenuhi kebutuhan aktivitas jaringan (Fitri Mailani, 2018).

1.3 Komponen Sistem Kardiovaskuler

Sistem kardiovaskular terbentuk oleh jantung dan pembuluh darah. Peranannya dapat dibandingkan dengan sistem pengairan didalam sebuah bangunan, dimana jantung bertindak sebagai pompa dan pembuluh darah berfungsi sebagai saluran atau pipa. Sistem ini bertugas mengalirkan darah beserta komponen-komponen didalamnya ke seluruh tubuh manusia. Agar darah dapat terus mengalir ke seluruh tubuh tanpa henti, jantung sebagai pompa harus terus berdetak secara kontinu. Detak jantung dikendalikan oleh sistem saraf otonom (SSO) yang beroperasi tanpa kesadaran sehingga tidak memiliki kendali langsung terhadap detak jantung. Sistem kardiovaskuler adalah sistem tertutup di mana darah yang dipindahkan tetap berada didalam jantung dan pembuluh darah, tidak mengalir keluar dari sistem pembuluh darah. Pembuluh darah dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan jalur aliran darahnya: pembuluh darah yang bergerak menjauhi jantung (arteri) dan pembuluh darah yang menuju ke jantung (vena). Di samping itu, pembuluh darah (arteri dan vena) juga dapat diklasifikasikan berdasarkan ukuran penampangnya (diameter), terbagi menjadi besar, sedang, dan kecil. Contoh arteri besar mencakup aorta dan arteri *iliaka* umum, arteri sedang termasuk arteri *tibialis* dan arteri *radialis*, sementara itu vena besar mencakup vena *cava* superior dan inferior.

Di antara arteriola (pembuluh darah arteri kecil) dan venula (pembuluh darah vena kecil), terdapat jalur kecil yang disebut pembuluh kapiler. Pembuluh kapiler ini bertugas menghubungkan bagian arteri dan vena dalam sistem peredaran darah (Griadhi IP, 2016).

1.4 Anatomi Sistem Kardiovaskuler

Jantung berada di dalam rongga dada (*thorax*) dan biasanya terletak di sebelah kiri. Namun, dalam kasus dekstrocardia, jantung berada di sebelah kanan. Organ ini dikelilingi oleh arteri utama, paru-paru, dan timus yang terletak di bagian depannya.

Struktur jantung terdiri dari empat bilik yang terbagi oleh dinding. Keempat bilik ini mencakup:

1. Atrium kanan

2. Atrium kiri
3. Ventrikel kanan
4. Ventrikel kiri

Ruang didalam jantung ini dibentuk oleh keberadaan sekat interventrikular dan sekat atrioventrikular. Sekat atrioventrikular memuat dua katup jantung, yakni katup trikuspidalis dan katup bikuspidalis. Nama "trikuspidalis" berasal dari tiga lembaran katupnya, sedangkan "bikuspidalis" memiliki dua lembaran katup. Dimensi atrium kanan dan kiri, serta ventrikel kanan dan kiri, memiliki ukuran yang sama. Atrium dibatasi oleh otot jantung dan sekat tipis, sementara ventrikel dibatasi oleh otot jantung dan sekat interventrikular yang tebal.

Keempat ruang didalam jantung ini memiliki lapisan yang terdiri dari beberapa lapisan, termasuk lapisan endotel, endokardium, miokardium, dan dua lapisan perikardium (bagian dalamnya disebut bagian *visceral*, sementara bagian luarnya disebut bagian *parietal*). Secara faktual, katup jantung merupakan kelanjutan dari cincin fibrosa atrioventrikular, yang terbentuk dari jaringan ikat fibrosa yang dilapisi endotel di kedua sisinya.

Perjalanan darah didalam jantung mengikuti arah tunggal, dari sisi kanan ke sisi kiri, dimungkinkan oleh kehadiran katup-katup jantung. Peran utama katup-katup ini adalah untuk mencegah aliran balik darah yang memungkinkan darah hanya mengalir dari atrium kanan ke ventrikel kanan, dan dari atrium kiri ke ventrikel kiri.

Darah mengalir secara teratur dalam satu arah didalam jantung, dimulai dari atrium kanan, kemudian mengalir ke ventrikel kanan, membawa dengan oksigen yang rendah dan tinggi karbon dioksida. Selanjutnya darah dialirkan ke paru-paru melalui arteri pulmonalis untuk mengalami oksigenasi. Setelah mengalami proses tersebut di paru-paru, darah kembali ke atrium kiri melalui vena pulmonalis, yang mengandung kadar oksigen yang tinggi. Dari atrium kiri darah mengalir ke ventrikel kiri dan kemudian disalurkan ke seluruh tubuh melalui aorta (Griadhi IP, 2016).

1.5 Perkembangan Sistem Kardiovaskuler

Sistem kardiovaskular mulai terbentuk pada tahap awal kehidupan embrio, di mana semua komponennya termasuk jantung, pembuluh darah, dan sel darah, berasal dari lapisan germinativum mesoderm. Embriologi jantung terjadi pada pertengahan minggu ketiga dan pertumbuhannya terjadi karena kebutuhan suplai darah jantung. Pembentukan lengkung jantung dan pembuluh darah terjadi pada minggu keempat hingga ketujuh. Sel mesenkim dalam lapisan mesoderm splanchnicus berkembang secara berlipat ganda, membentuk kelompok angiogenik yang akhirnya menjadi berongga dan membentuk jaringan pembuluh darah kecil yang menyerupai struktur tapak kuda (Riza Fikriana, 2018).

1.6 Saluran Pernapasan

Bernapas melibatkan proses menarik udara yang mengandung oksigen ke dalam tubuh dan mengeluarkan karbon dioksida melalui paru-paru. Oksigen menjadi kebutuhan esensial bagi manusia untuk mempertahankan kehidupan. Fungsi-fungsi sehari-hari dalam tubuh seperti pencernaan makanan, gerakan tubuh, atau bahkan berpikir sejenak tergantung pada pasokan oksigen. Berdasarkan laporan dari *American Lung Association*, tujuan utama dari sistem pernapasan manusia adalah untuk secara konsisten menyediakan oksigen agar seluruh fungsi tubuh dapat berjalan optimal.

Proses metabolisme menghasilkan gas karbon dioksida sebagai produk sampingan yang harus dikeluarkan. Sistem pernapasan bertanggung jawab atas pembuangan karbon dioksida ini. Selain itu, sistem ini berperan dalam menjaga tubuh dari zat asing dan partikel berbahaya dengan menggunakan mekanisme pertahanan alami, seperti batuk, bersin, dan kemampuan menelan. Kelancaran proses pernapasan merupakan hasil dari kerjasama berbagai jaringan dan organ yang membentuk sistem pernapasan manusia. Sistem ini terbagi menjadi dua bagian, yaitu organ pernapasan atas dan organ pernapasan bawah.

1.7 Fisiologi Saluran Pernapasan

Saluran pernapasan merupakan pintu masuk bagi udara ke dalam tubuh yang merupakan salah satu dari tiga jalur utama yang menghubungkan bagian luar tubuh dengan bagian dalamnya termasuk saluran pencernaan dan saluran kemih. Proses pernapasan melibatkan berbagai interaksi dengan udara dari luar. Pada saat inspirasi dimulai udara tertarik ke dalam paru-paru karena rusuk membesar dan diafragma menurun secara bersamaan. Pada pernapasan normal diafragma dapat turun sekitar 10 cm. Ketika paru-paru mengembang tekanan di luar tubuh melebihi tekanan didalam paru-paru. Udara mengalir dari tempat dengan tekanan tinggi menuju tempat dengan tekanan rendah, dan masuk ke dalam paru-paru melalui serangkaian saluran yang dimulai dari rongga mulut dan hidung. Setelah itu, udara mengalir melalui trakea (saluran tenggorokan) dan memasuki bronki, dua saluran besar yang masing-masing terhubung ke paru-paru. Selanjutnya, dari bronki utama terdapat bronki yang lebih kecil dan bronkiolus kecil, menyerupai cabang dan ranting yang berasal dari batang pohon.

Setelah mencapai bronkiolus, udara harus melepaskan oksigen yang dibawanya. Proses ini dimulai oleh struktur kecil yang elastis dan berdinding tebal, disebut alveolus (atau alveoli dalam bentuk jamak). Sekitar 300 juta kantong udara kecil ini diperkirakan ada dalam paru-paru orang dewasa dengan tubuh rata-rata. Alveoli adalah struktur jaringan di paru-paru yang memberikan tekstur lembut dan berpori seperti spons pada organ tersebut. Ketika paru-paru mengembang atau menyusut alveoli yang sebenarnya ikut mengembang atau menyusut. Oksigen diterima oleh darah dari alveolus tersebut.

Tiap alveolus di paru-paru yang masih muda memiliki kapiler yang menutupinya. Setiap sel darah merah dalam aliran darah melewati kapiler paru-paru ini, sehingga kapiler dapat mengambil molekul oksigen dan mengeluarkan karbon dioksida.

Lapisan-lapisan kapiler dan sel-sel alveolus berdekatan dengan sebuah membran ganda, udara bergerak di satu sisi dan darah mengalir di sisi lainnya. Oksigen menembus dinding hampir transparan ini dan diambil oleh hemoglobin di dalam sel darah merah, besi dalam hemoglobin mengikat oksigen secara kimia.

Oksigen mengalir sepanjang pembuluh darah dalam sel darah merah, kemudian sampai ke sel-sel tubuh yang telah menunggu untuk menggunakan sebagai bahan bakar, melepaskan energi yang terkandung di dalamnya untuk mendukung gerakan dan fungsi tubuh.

Jumlah oksigen yang benar-benar diserap oleh sel setiap menit selama proses ini bisa bervariasi dari satu menit ke menit berikutnya, tergantung pada kecepatan pernapasan dan kecepatan peredaran darah melalui arteri. Proses ini tergantung pada tingkat energi yang dibutuhkan oleh tubuh pada saat itu. Seseorang yang sedang tertidur mungkin hanya menyerap setengah jumlah oksigen per menit, sedangkan orang yang berlari beberapa mil untuk memecahkan rekor dunia dapat menggunakan hingga lima *quarts* dalam waktu yang sama.

Paru-paru tidak hanya berperan dalam menyampaikan oksigen ke dalam aliran darah. Secara bersamaan, paru-paru juga menghilangkan karbon dioksida yang telah digunakan dari dalam darah dan memecah senyawa karbon (seperti lemak dan karbohidrat) untuk menghasilkan energi didalam sel. Karbon dioksida dikumpulkan dari semua sel tubuh dan dibawa oleh sel-sel darah merah dalam perjalanan menuju paru-paru untuk mendapatkan oksigen. Begitu sampai di paru-paru, karbon dioksida melewati membran alveolus. Di membran alveolus, karbon dioksida keluar dari aliran darah saat oksigen masuk. Meskipun keduanya melewati membran yang sama, keduanya tidak memiliki hubungan satu sama lain.

Epiglottis adalah struktur fleksibel yang menutupi glotis, atau bagian atas pangkal tenggorokan, ketika menelan untuk mencegah makanan masuk. Kartilago tiroid melindungi bagian depan laring, sementara pasangan tulang rawan aritenoid melekat secara horizontal ke kartilago tiroid di bagian depan melalui lipatan-lipatan selaput lendir. Lipatan *vestibular* atas yang juga dikenal sebagai pita suara palsu memiliki serat-serat otot yang menyatukan lipatan tersebut dan memungkinkan suara ditahan saat tekanan otot di rongga dada terjadi. Lipatan suara bawah, atau pita suara asli, memiliki sendi elastis yang bergetar ketika otot-otot rangka mendorongnya ke dalam untuk memproduksi suara, termasuk saat

berbicara. Tulang rawan krikoid, pasangan tulang rawan kuneiform, dan tulang rawan kornikulata juga memberikan dukungan struktural pada laring.

Trakea dikenal sebagai saluran tenggorokan, adalah saluran fleksibel dengan panjang sekitar 10-12 cm dan diameter sekitar 2,5 cm (1 inci), dengan dinding yang terdiri dari empat lapisan. Mukosa merupakan lapisan terdalam di trakea, yang mengandung sel-sel globet yang memproduksi lendir dan epitel silia (rambut getar). Gerakan silia membantu membersihkan debris dari paru-paru ke arah faring. Submukosa adalah lapisan jaringan ikat areolar yang melingkupi mukosa. Tulang rawan hialin membentuk 16 hingga 20 cincin C yang melapisi submukosa. Cincin-cincin kaku ini berfungsi untuk mencegah keruntuhan trakea saat proses inspirasi. Adventisia adalah lapisan terluar pada trakea terdiri dari jaringan ikat areolar. Bronkus primer adalah dua cabang pembuluh yang berasal dari trakea dan menuju paru-paru kiri serta kanan. Di dalam paru-paru, setiap bronkus primer membelah menjadi beberapa cabang dengan diameter yang lebih kecil, membentuk bronkus sekunder, bronkus tersier, dan sejumlah bronkiolus. Bronkiolus ini memiliki diameter sekitar 1 mm atau kurang, termasuk bronkiolus terminal dengan diameter sekitar 0,5 mm, serta bronkiolus pernapasan mikroskopis. Dinding bronkus primer menyerupai struktur trakea, tetapi seperti cabang-cabang pohon yang semakin mengecil, dengan cincin tulang rawan dan mukosa digantikan oleh otot halus. Duktus alveolus adalah cabang terakhir dari pohon bronkial. Setiap duktus alveolus memiliki gelembung yang membesar seperti gelembung. Setiap gelembung dikenal sebagai alveolus, dan kumpulan alveolus di tengahnya disebut kantong alveolus. Beberapa alveolus di sekitarnya terhubung oleh pori-pori alveolus. Selaput pernapasan terdiri dari dinding alveolus dan dinding kapiler (Syamsudin *et al*, 2013).

1.8 Gangguan Saluran Pernapasan

Infeksi pada tenggorokan (laring), saluran udara utama (trakea), atau saluran udara yang menuju ke paru-paru (bronkus) sering terjadi. Infeksi ini mungkin disebut sebagai laringitis (radang pada laring), trakeitis (radang pada trakea), atau bronkitis (radang

pada bronkus). Istilah umum yang sering digunakan untuk semua jenis infeksi ini adalah infeksi saluran pernapasan (ISPA). Sebagian besar ISPA disebabkan oleh infeksi virus. Biasanya, ISPA sering terjadi menjelang akhir musim hujan dan awal musim kemarau. Gejala utama dari infeksi virus ini adalah batuk yang bisa menjadi lebih serius karena infeksi bakteri tambahan, dan dapat menjadi lebih parah dengan sinusitis, otitis media, penyumbatan saluran Eustachius, dan infeksi pada saluran pernapasan bagian bawah.

Radang pada laring, trakea, dan bronkus yang disebabkan oleh virus, terutama pada anak-anak, bisa menjadi lebih buruk karena adanya pembengkakan pada laring dan krup (batuk bersama sesak napas), yang dapat berpotensi mengancam nyawa. Krup juga merupakan gejala dari epiglottitis akut pada anak-anak, dan kadang-kadang terjadi pada orang dewasa. Krup umumnya disebabkan oleh infeksi *Haemophilus influenzae* tipe B.

Berdasarkan akar penyebab masalah pernapasan, ada berbagai tanda yang mungkin muncul. Secara umum, gejala klinisnya meliputi batuk, kesulitan bernapas atau napas pendek, dan dapat terjadi bersamaan dengan salah satu penyebab yang disebutkan di atas.

1. Batuk adalah indikator diagnostik yang sangat penting. Penting untuk memperhatikan dengan cermat karakteristik batuk (apakah kering atau berdahak), adanya keluarnya kotoran bersamaan dengan batuk, dan situasi sekitar (seperti waktu terjadinya, apakah bertambah buruk setelah aktivitas fisik, makanan, atau minuman tertentu). Menentukan jenis batuk dapat menjadi petunjuk terkuat dalam menentukan langkah-langkah diagnostik berikutnya.
2. Napas pendek adalah gejala yang muncul pada hampir setiap penyakit pernapasan yang parah. Gejala tersebut dapat berupa kesulitan bernapas atau napas yang pendek, terjadi saat menghirup atau mengeluarkan napas, baik dalam posisi berdiri atau duduk, dan dapat disertai dengan perubahan kecepatan pernapasan yang lebih cepat dari biasanya.
3. Demam sering kali timbul karena berbagai penyebab masalah pernapasan, seperti infeksi dan kanker. Hal lain

yang perlu diperhatikan adalah fluktuasi suhu tubuh. Setiap kondisi yang mengganggu aliran udara masuk atau keluar dari paru-paru, atau antara paru-paru dan mulut, dapat berpotensi menyebabkan penurunan suhu tubuh.

4. Kelemahan akan timbul jika tidak ada pertukaran oksigen yang memadai. Karena jaringan otot dan otak membutuhkan oksigen dalam situasi-situasi tertentu, kelemahan dapat melanda seluruh tubuh dan dapat mengurangi tingkat kesadaran.
5. Selaput lendir berwarna adalah faktor penting yang terkait dengan kesehatan paru-paru. Sianosis, yang ditandai dengan selaput lendir berwarna biru atau ungu karena kurangnya pertukaran oksigen, sering terjadi pada penyakit jantung dan masalah pernapasan serius lainnya. Di sisi lain, selaput lendir yang pucat dapat menjadi petunjuk diagnosis, karena perubahan warna bisa mengindikasikan adanya syok atau perdarahan.

Dari segi medis, gangguan pada saluran pernapasan adalah kondisi penyakit yang sering kali ditandai oleh batuk, produksi dahak berwarna nanah, dan demam, yang seringkali disertai dengan tanda-tanda fisik atau perubahan pada hasil pemeriksaan radiologi yang menunjukkan konsolidasi pada paru-paru (Syamsudin *et al*, 2013).

1.9 Cara Kerja Sistem Pernapasan Manusia

Proses kerja sistem pernapasan manusia, yang juga dikenal sebagai respirasi, dimulai ketika manusia mengambil udara dari sekitarnya melalui hidung dan memasukkannya ke tenggorokan. Setelah itu, udara mengalir turun melalui laring dan masuk ke dalam trakea. Pada saat yang bersamaan, ketika manusia mengambil napas, diafragma dan otot-otot di antara tulang rusuk menyusut untuk menciptakan ruang kosong didalam rongga dada. Hal ini bertujuan agar paru-paru dapat menarik udara yang dihirup oleh manusia.

Setelah udara memasuki trakea dan melalui bronkus, itu akan mengalir ke kedua paru-paru. Selanjutnya, udara berlanjut ke bronkiolus, yang mengecil terus menerus hingga mencapai ujung

cabangnya. Di ujung bronkiolus terdapat alveoli, yaitu kantung kecil udara. Saat udara mencapai alveoli, oksigen masuk melalui membran ke dalam kapiler, pembuluh darah kecil. Sebaliknya, karbon dioksida dari darah di kapiler keluar dan masuk ke alveoli. Setelah terjadi pertukaran gas di alveoli, otot diafragma akan melonggar karena rongga dada mengendur. Hal ini memungkinkan karbon dioksida untuk naik dan kemudian dikeluarkan melalui paru-paru, dihembuskan melalui hidung (Handayani S, 2021).

DAFTAR PUSTAKA

- Fitri Mailani. Gangguan Sistem Kardiovaskuler Dan Penatalaksanaanya. Eureka Media Aksarsa. 2023.
- Fikriana Riza. Sistem Kardiovaskuler. Yogyakarta. Deepublish. Juli 2018.
- Griadhi IP. Sistem Kardiovaskuler. Denpasar: Fakultas Kedokteran. Universitas Udayana. 2016.
- Sri Handayani. Anatomi Dan Fisiologi Tubuh Manusia. Media Sains Indonesia. Kota Bandung. Jawa Barat. 2021.
- Syamsudin, Sesilia Andriani Keban. Buku Ajar Farmakoterapi Gangguan Saluran Pernapasan. Salemba Medika. Jakarta. 2013.
- Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., ... Heard, D. G. (2020). Heart Disease And Stroke Statistics— 2020 Update: A Report From The American Heart Association. In American Heart Association. <https://doi.org/10.1161/Cir.0000000000000757>

BAB 2

OBAT ANTI HIPERTENSI

Oleh Putri Anggreini

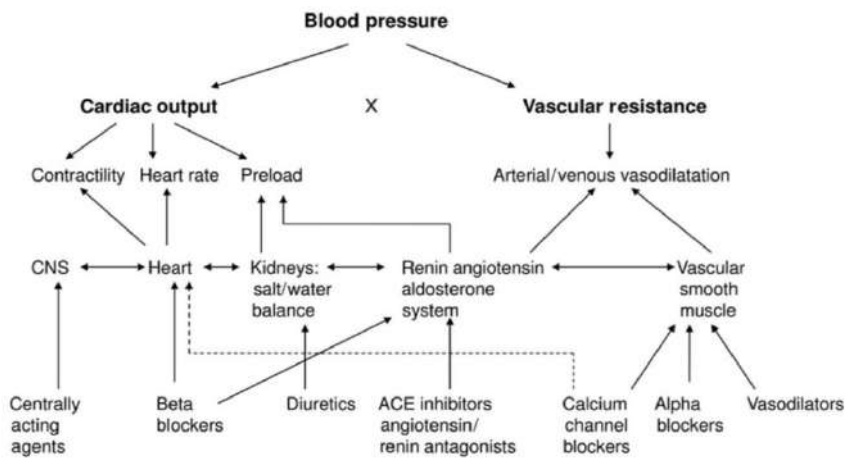
2.1 Pendahuluan

Hipertensi merupakan kondisi medis yang ditandai dengan tekanan darah yang tinggi secara kronis di dalam arteri. Hipertensi bukan sebuah penyakit melainkan kondisi yang menjadi faktor risiko penting bagi kematian dan gangguan kardiovaskular. Tekanan darah tinggi secara terus menerus dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai masalah kesehatan serius seperti serangan jantung, stroke, gagal ginjal, penyakit arteri koroner dan masalah kesehatan lainnya (Weber *et al.*, 2014).

Hipertensi adalah kondisi medis yang kompleks, di mana beberapa faktor dapat meningkatkan risiko terjadinya peningkatan tekanan darah. Faktor-faktor risiko hipertensi antara lain genetika atau riwayat keluarga, gaya hidup, dan kondisi kesehatan lainnya. Faktor lain yang dapat mempengaruhi tekanan darah meliputi ketidakseimbangan hormonal, ketidakseimbangan elektrolit, obesitas, stres, dan kurangnya aktivitas fisik (Mills, Stefanescu and He, 2020). Oleh karena itu, penanganan pasien hipertensi yang paling utama adalah melalui modifikasi gaya hidup seperti memperbaiki pola diet (mengurangi garam dan alkohol), meningkatkan aktivitas fisik atau olahraga, serta mengurangi penggunaan rokok. Selain perubahan gaya hidup, beberapa obat juga digunakan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien hipertensi (Neal, 2016).

Patofisiologi hipertensi berkaitan erat dengan peningkatan curah jantung (*cardiac output*) dan tahanan perifer (*vascular resistance*). Curah jantung merupakan jumlah darah yang dipompa oleh jantung per menit, dipengaruhi oleh dua faktor yaitu denyut jantung (*Heart rate*) dan volume sekuncup (*stroke volume*). Tahanan perifer merujuk pada hambatan atau rintangan yang diberikan oleh arteri dan arteriol terhadap aliran darah. Vasokonstriksi merupakan

faktor utama yang meningkatkan tahanan perifer dan tekanan darah, dan umumnya disebabkan oleh stimulasi saraf simpatis, angiotensi II, dan faktor vasoaktif lainnya. Seperti yang tertera pada gambar 2.1, obat antihipertensi memiliki target dalam penurunan tekanan darah baik melalui upaya penurunan curah jantung dan penurunan tahanan perifer (Jackson and Bellamy, 2015; Steven W, 2022).



Gambar 2.1. Ringkasan mekanisme kerja obat-obat antihipertensi.
Sumber: (Jackson and Bellamy, 2015)

2.2 Agen Simpatolitik (α adrenergik)

Alfa blokera merupakan antihipertensi yang berkerja langsung pada sistem saraf pusat (CNS). Reseptor α terbagi menjadi 2 yaitu alfa 1 dan alfa 2. Reseptor alfa 1 merupakan tipe GPCR(q) yang berada di post-synaptic sedangkan reseptor alfa 2 merupakan tipe GPCR(i) yang berada di pre-synaptic (Jackson and Bellamy, 2015).

2.2.1 $\alpha 1$ antagonis

Doxazosin, prazosin, dan terazosin merupakan penghambat selektif reseptor $\alpha 1$ pada post-sinaptik. Penghambatan aktivitas reseptor $\alpha 1$ (GPCRq) menyebabkan penurunan kerja dari syaraf simpatis dan berdampak pada terjadinya vasodilatasi pembuluh darah sehingga menyebabkan

penurunan tahanan perifer dan tekanan darah (Jackson and Bellamy, 2015).

2.2.2 $\alpha 2$ agonis

Clonidin dan metildopa merupakan contoh obat yang bekerja pada sistem saraf pusat dimana ikatan clonidine dengan reseptor $\alpha 2$ yang ada di presinaptik. Aktivasi reseptor $\alpha 2$, yang merupakan GPCR(i), menyebabkan inaktivasi enzim adenylate cyclase yang berdampak pada penurunan aktivitas syaraf simpatis. Akibatnya terjadinya penurunan denyut jantung dan tekanan darah (Jackson and Bellamy, 2015).

2.3 β Blockers (Agen Simpatolitik)

Antagonis reseptor β adrenergic atau β blockers dapat menyebabkan terjadinya penurunan kontraktilitas miokardia dan denyut jantung, penghambatan pada aktivitas RAS, serta penurunan sekresi renin. Reseptor $\beta 1$ umumnya berada pada sel jantung dan ginjal, sedangkan reseptor $\beta 2$ berada di paru-paru, pembuluh darah, saluran pencernaan, dan liver. Contoh obat β bloker adalah propranolol, atenolol, dan bisoprolol (Jackson and Bellamy, 2015).

Reseptor β merupakan reseptor tipe GPCR(s) yang jika berikatan dengan ligannya akan mengaktifkan protein adenilat siklase (AC) yang memicu peningkatan Ca^{2+} intrasel dan berakibat pada terjadinya vasokonstriksi. Antagonis reseptor β dapat mencegah proses tersebut, sehingga terjadi vasodilatasi dan turunya tekanan darah (Oliver, Mayor and D'Ocon, 2019).

Kemampuannya dalam menghambat kerja reseptor β adrenergic dapat memicu efek samping terhadap orang yang memiliki penyakit asma atau *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD). Hal ini karena agonis reseptor β memiliki kemampuan dalam bronkodilatasi, sedangkan obat antagonist reseptor β akan menyebabkan bronkodilatasi dan memperburuk kondisi asma ataupun COPD (Whalen, 2015).

Tabel 2.1. Dosis obat antihipertensi

Nama Obat	Dosis harian (mg)	
	Dosis rendah	Dosis umum
β blockers		
Atenolol	25	100
Bisoprolol	5	5 – 10
Propanolol	40 (2 x sehari)	40 – 60 (2 x sehari)
α blockers		
Doxazosin	1	1 – 2
Prazosin	1 (2 x sehari)	1 – 5 (2 x sehari)
α agonis		
Clonidin	0,1 (2 x sehari)	0,1 – 0,2 (2 x sehari)
Metildopa	125 (2 x sehari)	250 – 500 (2 x sehari)
Calcium Channel Blockers		
Amlodipin	2,5	5 – 10
Nifedipin	30	30 – 90
Diltiazem (non-dihydropiridin)	120	240 – 360
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEi)		
Captopril	12,5 (2 x sehari)	50 – 100 (2 x sehari)
Enalapril	5	10 – 40
Lisinopril	5	10 – 40
Angiotensi Receptor Blockers (ARB)		
Candesartan	4	8 – 32
Losartan	50	50 – 100
Valsartan	80	80 – 320
Diuretic Tiazid		
Hidroklorotiazid	12,5	12,5 – 25
Indapamid	1,25	2,5
Diuretik Loop		
Furosemid	20 (2 x sehari)	40 (2 x sehari)
Bumetanid	0,5	1
Diuretik Hemat Kalium		
Spironolacton	12,5	25 – 50
Vasodilator		
Hydralazin	10 (2 x sehari)	25 – 100 (2 x sehari)

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

2.4 Diuretik

Obat-obat golongan diuretic bekerja menurunkan volume cairan tubuh melalui proses diuresis (berkemih) sehingga menyebabkan penurunan kardiak output. Beberapa mekanisme diuretik sebagai berikut:

2.4.1 Diuretik Tiazid dan turunannya

Obat diuretic tiazid bekerja dengan menurunkan volume ekstraselular melalui penghambatan aktivitas kanal NCC-sensitif tiazid yang berada pada area tubulus kontortus pada ginjal. NCC atau simporter natrium klorida yang bekerja dengan menyerap kembali ion Na⁺ dan Cl⁻ dari cairan tubulus ke dalam sel tubulus kontortus distal. Hambatan pada kanal tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan eksresi Na⁺ pada urin sehingga volume cairan tubuh menurun begitupun kardiak output (Katzung, 2018).

Efek Kaliuretik dari tiazid dapat menyebabkan beberapa pasien mengalami hipokalemia. Lebih lanjut, hipokalemia dapat menyebabkan terjadinya alkalosis (Hitner *et al.*, 2022). Efek samping dan interaksi obat yang umum terjadi saat konsumsi obat diuretik tertera pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Efek samping dan interaksi obat antihipertensi

Obat	Efek samping umum	Interaksi obat umum
Diuretik tiazid dan loop	Blood cell deficiencies; ketidakseimbangan elektrolit; peningkatan kolesterol, glukosa, dan asam urat dalam darah	Meningkatkan level serum litium. Efek hipotensif menurun dengan obat NSAID dan meningkat dengan ACEi.
Diuretik hemat kalium	Hiperkalemia	Hiperkalemia meningkat dengan ACEi dan suplemen kalium
α blockers	Pusing, retensi	Efek hipotensif

Obat	Efek samping umum	Interaksi obat umum
	cairan, dan hipotensi ortostatik	meningkat dengan β blocker dan diuretik
β blocker	Bradikardi, bronkokonstriksi, depresi, kelelahan, gangguan glikoneogenesis, dan vivid dream	Depresi kardio meningkat dengan dilitiazem dan verapamil; efek hipotensif meningkat dengan NSAID
α agonis (clonidine)	Mulut kering, kelelahan, peningkatan tekanan darah tiba-tiba (rebound hipertensi), sedasi	Efek hipotensi menurun dengan antidepresan TCA. Efek sedative meningkat dengan CNS depresan.
ACEi	Gagal ginjal akut, angioedema, batuk, hiperkalemia, neutropenia, dan ruam kulit	Efek hiperkalemia meningkat dengan diuretic hemat kalium dan suplemen kalium; efek hipotensif menurun dengan NSAID
ARB	Hiperkalemia	Kadar serum akan meningkat dengan cimetidine dan menurun dengan penobarbital
CCB (dihydropyridin)	Pusing, edema, hiperplasia gingival, sakit kepala, dan takikardia	Kadar serum meningkat dengan antifungal azole, simetidin, dan jus jeruk bali (<i>grapefruit</i>)
Vasodilator (hidralazin)	Angina, pusing, retensi cairan, sakit kepala, <i>lupus-like syndrome</i> , takikardia	Efek hipotensi menurun dengan NSAID

Sumber : (Steven W, 2022)

Contoh obat lain dalam golongan ini adalah hidroklorotiazid (HCT). Mekanisme kerja obat HCT adalah membuka kanal Ca^{2+} -activated K^+ sehingga terjadi hiperpolarisasi dari sel otot polos pada pembuluh darah. Hal ini menyebabkan terjadinya penutupan kanal Ca^{2+} tipe L dan penurunan vasokonstriksi. Selain itu, HCT juga mampu menghambat enzim karbonat anhidrase, sehingga menyebabkan perubahan pada pH sel otot polos sistolik yang mengakibatkan pembukaan kanal Ca^{2+} -activated K^+ (Hitner *et al.*, 2022).

2.4.2 Diuretik Loop

Diuretik loop seperti furosemide bekerja dengan menghambat simporter Na^+ , K^+ , 2Cl^- pada bagian asending lengkung Henle yang menimbulkan efek natriuretic kuat. Loop diuretic efektif dalam mengatasi edema akibat gagal jantung, sirosis, dan gangguan lain (Katzung and Vanderah, 2020).

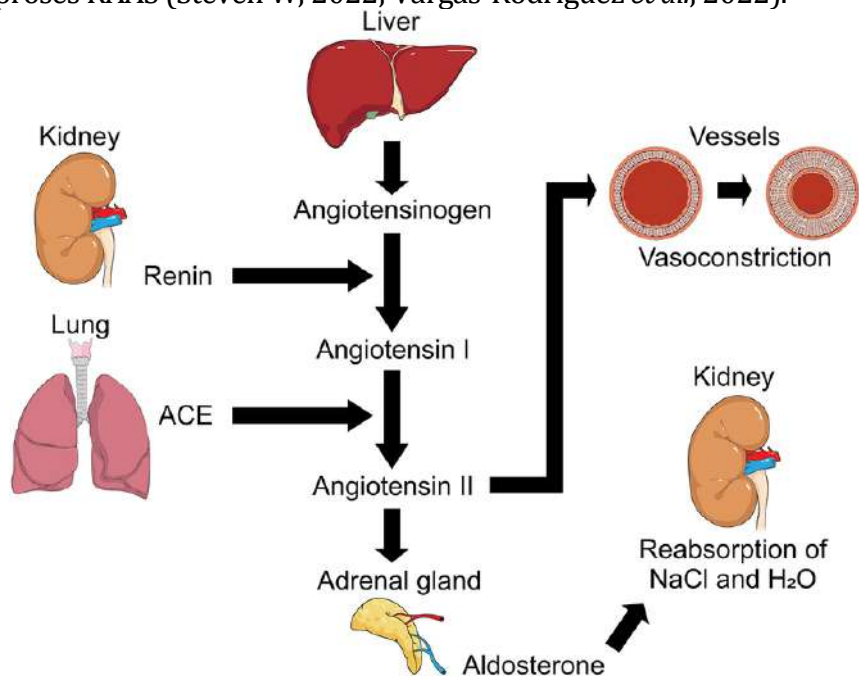
2.4.3 K^+ - sparing diuretic

Obat golongan ini memiliki 2 mekanisme kerja yang berbeda. Spironolakton adalah contoh obat diuretic hemat kalium yang bekerja secara kompetitif menghambat ikatan aldosterone dengan reseptor mineralokortikoid pada sel epitelial di tubulus distal dan saluran pengumpul (*collecting duct*). Secara normal, aldosterone yang berikatan dengan reseptor mineralokortikoid akan memicu pembentukan kanal dan pompa Na^+ yang baru. Penghambatan pada interaksi ini menyebabkan penurunan jumlah kanal Na^+ dan menurunkan reabsorpsi Na^+ yang disertai dengan penurunan sekresi kalium (Katzung and Vanderah, 2020; Hitner *et al.*, 2022).

Mekanisme lain yaitu penghambatan pada kanal Na^+ sehingga mencegah Na^+ masuk ke dalam sel tubular pada bagian akhir tubulus distal dan *collecting tube*. Hal tersebut menyebabkan penghambatan pada reabsorpsi natrium dan secara tidak langsung menurunkan sekresi kalium ke urin. Contoh obat ini adalah amiloride dan triamterene (Whalen, 2015).

2.5 Angiotensin Inhibitors

Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) merupakan sistem yang penting dalam kejadian hipertensi karena sistem tersebut merupakan sistem yang mengatur keseimbangan cairan tubuh serta resistensi pembuluh darah sistemik. Perubahan laju aliran darah di ginjal dapat memicu pelepasan renin yang bertugas untuk mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensinogen merupakan protein globulin alfa yang disintesis oleh hati dan merupakan substrat dari renin. Angiotensin I merupakan bentuk inaktif sebelum dikonversi oleh enzim Angiotensin Converting Enzyme (ACE) menjadi bentuk aktifnya yaitu angiotensin II. Angiotensin II akan berikatan dengan reseptornya yaitu AT I dan AT2 yang tersebar di berbagai tempat ditubuh seperti di pembuluh darah, kelenjar adrenal, dan ginjal (Gambar 2.2). Beberapa obat memiliki target dalam menghambat proses RAAS (Steven W, 2022; Vargas-Rodriguez *et al.*, 2022).



Gambar 2.2. Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS).
Sumber (Vargas-Rodriguez *et al.*, 2022)

2.5.1 ACE inhibitors

Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) merupakan obat yang menghambat fungsi enzim ACE dalam pembentukan angiotensin. Hambatan tersebut menyebabkan tidak terbentuknya angiotensi yang akan menyebabkan vasokonstriksi ataupun pengeluaran hormon yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah seperti aldosteron. Contoh obat golongan ACEi adalah kaptopril, ramipril, lisinopril dan enalapril (Katzung and Vanderah, 2020; Hitner *et al.*, 2022).

Salah satu efek samping yang paling umum terjadi saat penggunaan obat ACEi adalah batuk kering. Obat yang bekerja dalam menghambat ACE memicu peningkatan suatu mediator inflamasi, yaitu bradikinin. Bradikinin merupakan suatu vasodilator kuat yang mampu menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah. Namun efek lain terhadap saluran pernafasan adalah terjadinya sensitisasi saraf sensorik di saluran pernafasan dan pelepasan neurokinin A dan substansi P yang memicu terjadinya brokokonstriksi dan batuk (Vargas-Rodriguez *et al.*, 2022).

2.5.2 Angiotensin Reseptor Blockers

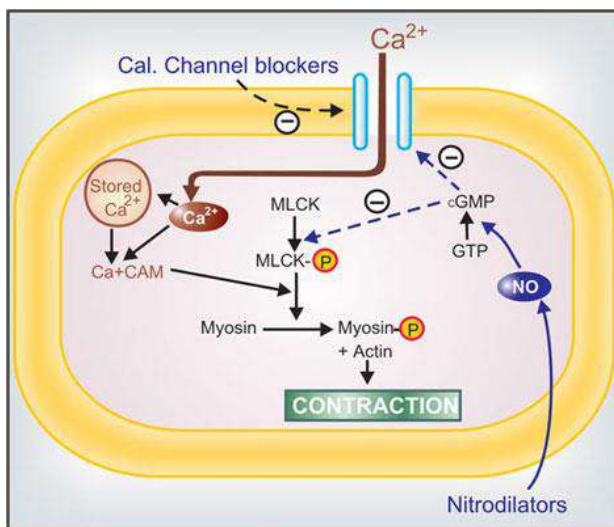
Valsartan, kandesartan, irbesartan, losartan, dan telmisartan merupakan obat yang masuk kedalam golongan angiotensin reseptor blockers (ARB). Obat-obat ini mampu mengikat reseptor AT1 yang terekspreasi pada jantung, pembuluh darah dan ginjal. AT1 merupakan reseptor tipe GPCRq yang berfungsi dalam vasokonstriksi, kontraktilitas jantung, dan pelepasan aldosteron. Penghambatan reseptor tersebut menyebabkan vasodilatasi, penurunan kontraktilitas jantung serta penurunan pelepasan aldosteron yang berdampak pada penurunan tekanan darah (Jackson and Bellamy, 2015; Hitner *et al.*, 2022).

2.6 Calcium Channel Blockers

Amlodipin, nifedipin, diltiazem, verapamil, nikardipin merupakan contoh obat calcium channel blockers (CCB). Obat-obat golongan CCB bekerja dengan menghambat kanal ion kalsium yang ada di permukaan membran sel. Peningkatan kadar kalsium intrasel

dapat menyebabkan terjadinya kontrak ion kalsium ekstrasel masuk ke dalam sel. Didalam sel, kalsium tersimpan didalam suatu depo penyimpanan kalsium yaitu retikulum endoplasma. Kalsium memiliki peran penting dalam berlangsungnya segala proses di dalam sel. Salah satu fungsi kalsium adalah mengaktifkan sistem aktin-miosin yang berfungsi dalam kontraksi sel. Turunnya jumlah ion kalsium didalam sel diharapkan mampu menurunkan kondisi vasokonstriksi sehingga menurunkan tekanan darah (Tripathi, 2019).

Obat golongan CCB dibagi menjadi 2 jenis yaitu dihidropiridin dan non-dihidropiridin. Obat yang termasuk CCB-dihidropiridin memiliki struktur cincin dihidropiridin yang bekerja dalam menghambat kanal kalsium yang ada di sel otot jantung dan pembuluh darah sehingga menghasilkan efek vasodilatasi dan penurunan tekanan darah. CCB non-dihidropiridin, selain memiliki efek penghambatan kanal kalsium juga memiliki efek lain terhadap jantung seperti mengurangi denyut jantung dan memperlambat konduksi listrik di jantung. Contoh obat CCB dihidropiridin adalah amlodipin dan nifedipin, sementara non-dihidropiridin adalah verapamil dan diltiazem (Neal, 2016; Steven W, 2022).



Gambar 2.3. Mekanisme kerja golongan CCB dan vasodilator.
Sumber: (Tripathi, 2019)

2.7 Vasodilator

Vasodilator bekerja dengan melebarkan pembuluh darah atau vasodilatasi sehingga menurunkan tekanan darah. Obat yang termasuk vasodilator bekerja dengan beberapa mekanisme berbeda, seperti:

2.7.1 Hidralazin

Hidralazin bekerja langsung terhadap otot polos dan menyebabkan relaksasi otot tersebut. Mekanisme relaxant dari hidralazin masih belum sepenuhnya diketahui. Salah satu mekanisme relaxant hidralazin adalah melalui penghamabatan pelepasan Ca^{2+} intrasel pada sel otot polos yang menyebabkan penurunan jumlah kalsium didalam sel yang berdampak pada dilatasi dan relaksasi sel otot polos. Selain itu, hidralazin juga diketahui dapat menghambat IP_3 , second messenger didalam sel yang bertugas dalam pelepasan Ca^{2+} dari reticulum endoplasma (Ellershaw and Gurney, 2001; Steven W, 2022).

2.7.2 Sodium nitroprusside

Sodium nitroprusside merupakan pilihan obat hipertensi yang memiliki efek penurunan tekanan darah dengan cepat sehingga sering digunakan dalam mengatasi hipertensi krisis atau kegawatan jantung. Sodium nitroprusside bekerja dengan melepaskan nitrit oksida (NO) yang merupakan vasodilator alami tubuh. NO dapat berdifusi ke dalam sel otot polos pembuluh darah dan mengaktifkan enzim *guanylyl cyclase* (sGC) yang memicu pembentukan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dan menyebabkan efek vasorelaksasi (Ahmad *et al.*, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, A. *et al.* (2018) 'Role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). doi: 10.3390/ijms19092605.
- Ellershaw, D. C. and Gurney, A. M. (2001) 'Mechanisms of hydralazine induced vasodilation in rabbit aorta and pulmonary artery', *British Journal of Pharmacology*, 134(3), pp. 621–631. doi: 10.1038/sj.bjp.0704302.
- Hitner, H. *et al.* (2022) *Pharmacology: An Introduction Eight Edition*. New York: McGraw Hill.
- Jackson, R. E. and Bellamy, M. C. (2015) 'Antihypertensive drugs', *BJA Education*, 15(6), pp. 280–285. doi: 10.1093/bjaceaccp/mku061.
- Katzung, B. G. (2018) *Katzung Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition, Lange*.
- Katzung, B. G. and Vanderah, T. W. (2020) *Basic & Clinical Pharmacology, 15th Edition*.
- Mills, K. T., Stefanescu, A. and He, J. (2020) 'The global epidemiology of hypertension', *Nature Reviews Nephrology*, 16(4), pp. 223–237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
- Neal, M. (2016) *Medical Pharmacology at a Glance Eight Edition*. 8th edn. London: Wiley Blackwell.
- Oliver, E., Mayor, F. and D'Ocon, P. (2019) 'Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action', *Revista Espanola de Cardiologia*, 72(10), pp. 853–862. doi: 10.1016/j.recesp.2019.02.023.
- Steven W, C. (2022) *Brenner and Stevens' Pharmacology Sixth Edition*. Elsevier Inc.
- Tripathi, K. (2019) *Essential of Medical Pharmacology*. Jaypee Brothers Medical Publisher Ltd.
- Vargas-Rodriguez, J. R. *et al.* (2022) 'Hyperglycemia and Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Pulmonary Function in the Context of SARS-CoV-2 Infection', *Frontiers in Medicine*, 8(August 2021), pp. 1–15. doi: 10.3389/fmed.2021.758414.

- Weber, M. A. *et al.* (2014) 'Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the american society of hypertension and the international society of hypertension', *Journal of Hypertension*, 32(1), pp. 3–15. doi: 10.1097/HJH.0000000000000065.
- Whalen, K. (2015) *Lippincott Illustrated Reviews, Pharmacology Sixth Edition*, Wolters Kluwer.

BAB 3

OBAT ANTI ANGINA

Oleh Sitti Fatimah Putri Hasyul

3.1 Pendahuluan

Penyakit jantung merupakan salah satu penyakit yang angka kejadiannya terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Berdasarkan data yang dikeluarkan oleh *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), terdapat sekitar 28,3% kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung iskemik di Indonesia tahun 2019 (Kepmenkes, 2023). Salah satu penyakit kardiovaskular utama yang sering terjadi di Indonesia sebagai salah satu negara berkembang adalah penyakit jantung iskemik. Angina pektoris merupakan kondisi yang paling sering terjadi pada kasus penyakit iskemik (Katzung, 2018). Terdapat dua jenis angina pektoris, yaitu angina pektoris stabil dan tidak stabil. Angina pektoris tidak stabil termasuk ke dalam salah satu jenis sindrom koroner akut (SKA) (Kepmenkes, 2019; Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2018).

3.2 Angina Pektoris

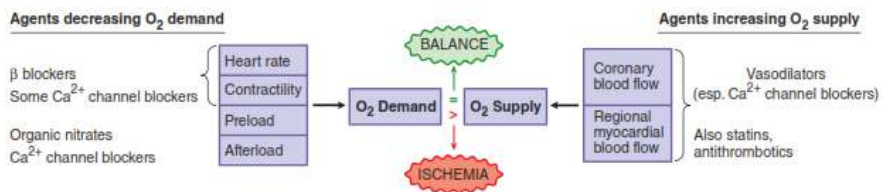
Angina pektoris mengacu pada kondisi nyeri dada yang disebabkan oleh iskemik otot jantung. Kondisi iskemik ini diakibatkan karena adanya ketidakseimbangan antara kebutuhan dan ketersediaan pasokan oksigen oleh otot jantung. Ketidakseimbangan ini diawali oleh kondisi obstruksi ateroma (aterosklerosis) pada pembuluh arteri koroner besar (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018; Wells et al., 2015).

Peningkatan kadar lipid dalam darah menyebabkan pembentukan plak ateroma yang akan menurunkan diameter pembuluh darah. Apabila plak ateroma tersebut pecah atau ruptur akibat faktor pemicu, akan terjadi serangkaian proses yang akan membuat diameter pembuluh darah semakin kecil bahkan dapat tertutupi sepenuhnya. Kondisi inilah yang membuat terjadinya

ketidakseimbangan kebutuhan dan ketersediaan pasokan oksigen di jantung. Angina pectoris umum terjadi, dapat terjadi dalam pola stabil selama bertahun-tahun dan berkembang menjadi tidak stabil (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018).

3.3 Farmakologi Anti Angina

Antiangina yang umum digunakan adalah golongan nitrat, beta bloker, dan penghambat kanal kalsium. Ketiga agen ini menurunkan kebutuhan oksigen otot jantung melalui penurunan tekanan darah, denyut jantung, atau kontraktilitas otot jantung. Namun, pada beberapa kejadian, golongan nitrat dan penghambat kanal kalsium juga dapat meningkatkan pasokan oksigen dengan mendilatasi pembuluh darah, seperti yang terlihat pada gambar 3.1 (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018). Selain itu, beta bloker di sisi lain dapat menurunkan mortalitas melalui penurunan henti jantung akibat iskemik dan infark otot jantung (Brunton et al., 2018).



Gambar 3.1. Farmakologi Anti Angina
(Sumber : (Brunton et al., 2018))

Selain ketiga agen tersebut, terapi farmakologi kondisi angina juga melibatkan agen antiplatelet dan antikoagulan. Hal ini dikarenakan salah satu tujuan terapi dari angina pectoris tidak stabil pada SKA adalah menurunkan progresi aterosklerosis, mencegah terbentuknya thrombus koronari dan meningkatkan aliran darah otot jantung. Statin juga dapat menurunkan mortalitas pada pasien iskemik, sehingga statin sebaiknya diberikan pada semua pasien iskemik. ACE inhibitor dan ARB dapat digunakan pada pasien iskemik terutama dengan komorbid hipertensi, diabetes, atau gagal ginjal kronis (Brunton et al., 2018).

3.3.1 Nitrat

Nitrat organik merupakan senyawa *prodrug* yang merupakan sumber nitrat oksida (NO). Bioaktivasi nitrat membutuhkan enzim aldehid dehidrogenase isoform 2 (ALDH2), sedangkan nitrovasodilator lain seperti ISDN tidak bergantung pada ALDH2, melainkan enzim lain seperti CYP, xanthin reduktase, dan ALDH isoform sitosolik. Senyawa ini menyebabkan relaksasi sel otot polos pada berbagai jaringan, sehingga terjadi vasodilatasi arteri dan vena. Aktivasi dari senyawa ini juga dapat menghambat agregasi platelet dan merelaksasi otot polos bronkhi dan saluran cerna. Nitrat memiliki efek lain, yaitu sebagai antidotum keracunan sianida (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018; Kepmenkes, 2023).

Nitrat diberikan pada pasien yang masih merasakan nyeri dada saat tiba di fasilitas kesehatan (Kemenkes 2019). Nitrat disarankan untuk diberikan sublingual, karena terdapat nitrat organik reduktase di hati yang menginaktivasi obat ini. Ketika diberikan peroral, bioavailabilitas nitrat kurang dari 10-20%. Nitrogliserin dan ISDN diabsorpsi dengan baik secara sublingual dan mencapai kadar terapeutik di darah dalam hitungan menit (Katzung, 2018).

Nitrat kerja cepat dapat digunakan pada pasien dengan angina akut, dengan pemberian secara sublingual. Konsumsi nitrat dapat diberikan tiap 5 menit hingga rasa nyeri hilang. Sedangkan, untuk ISDN membutuhkan konversi hepatik menjadi mononitrat, sehingga lebih lama dibanding nitrogliserin dalam mencapai kerja. Oleh karena itu, pemberian ISDN sering diberikan untuk profilaksis angina (Kepmenkes, 2023).

Toksitas akut yang umum terjadi adalah hipotensi ortostatik, takikardia, dan sakit kepala (Katzung). Efek samping hipotensi berbahaya bila terjadi, terutama penggunaan bersama dengan inhibitor PDE5 yang biasanya digunakan untuk mengatasi hipertensi paru atau masalah ereksi. Efek samping sakit kepala akibat penggunaan nitrat dapat teratasi dengan penggunaan aspirin sebagai salah satu bagian terapi angina. Kegagalan terapi nitrat biasanya diakibatkan resistensi dan toleransi nitrat (Kepmenkes, 2023).

3.3.2 Calcium Channel Blocker (CCB)

Kanal kalsium memperantarai masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam otot polos dan otot jantung dan sel nodus SA dan AV ketika terjadi depolarisasi. Kalsium berperan penting dalam memicu kontraksi otot jantung. Otot jantung sangat bergantung pada kalsium selama potensial aksi. Penurunan kontraksi otot jantung menurunkan kebutuhan oksigen otot jantung. CCB bekerja dengan menghambat pembukaan kanal-L secara selektif pada sel otot polos dan otot jantung (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018; Kepmenkes, 2023).

Terdapat dua jenis CCB, yaitu dihidropiridin (DHP) dan nondihidropiridin (nonDHP). Beberapa efek vaskular dan kardiak dari CCB dapat dilihat pada gambar 2.2. Perbedaan DHP dan nonDHP terletak pada lokasi ikatan dengan pori kanal kalsium. Selain itu, perbedaan lain kedua golongan tersebut adalah selektivitas pada pembuluh darah lebih besar pada DHP dibanding nonDHP, Golongan nonDHP memiliki efek inhibisi langsung ke sistem saraf pusat, sehingga penurunan tekanan darah arteri menimbulkan stimulasi denyut jantung, konduksi nodus AV, seperti yang ditunjukkan pada gambar 3.3 (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018; Kepmenkes, 2023).

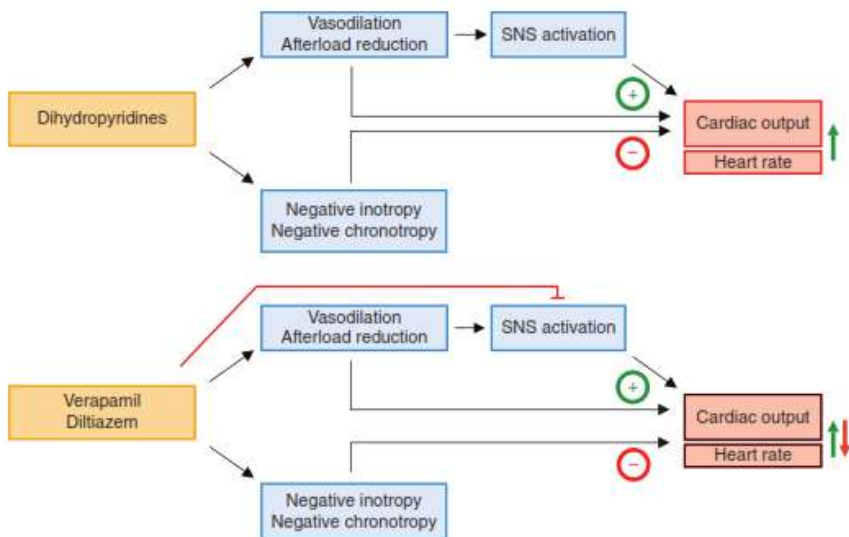
Golongan nonDHP (verapamil, diltiazem) memiliki efek nonspesifik antiadrenergik yang menyebabkan vasodilatasi perifer sehingga terjadi penurunan kebutuhan oksigen. Verapamil dan diltiazem dapat menurunkan konduksi nodus AC sehingga biasanya digunakan pada manajemen fibrilasi atrial. Diltiazem apabila dibandingkan dengan verapamil, memiliki risiko efek samping yang rendah (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018; Kepmenkes, 2023).

DRUG CLASS: EXAMPLE	VASODILATION	↓ CARDIAC CONTRACTILITY	↓ AUTOMATICITY (SA NODE)	↓ CONDUCTION (AV NODE)
Phenylalkylamine: Verapamil	4	4	5	5
Benzothiazepine: Diltiazem	3	2	5	4
Dihydropyridine: Amlodipine	5	1	1	0

Gambar 3.2. Perbandingan efek golongan CCB
(Sumber : (Brunton et al., 2018)

Nifedipin kerja panjang merupakan vasodilator arteri kuat. Nifedipin sebaiknya tidak digunakan pada kondisi stenosis aorta berat, gagal jantung serta kardiomiopati obstruktif. Nifedipin memiliki efek samping sakit kepala dan edema pada tungkai. Nifedipin tidak menurunkan konduksi nodus AV sehingga relatif lebih aman digunakan dibandingkan verapamil atau diltiazem ketika terdapat abnormalitas konduksi nodus AV. Amlodipin memiliki waktu paruh yang panjang, sehingga pemberian sebagai antiangina dapat dipertahankan sehari sekali dengan toleransi yang baik. Seperti halnya nifedipin, amlodipin juga memiliki efek samping edema tungkai (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018; Kepmenkes, 2023).

Kombinasi verapamil atau diltiazem dengan *beta blocker* dapat memblokir nodus AV dan menyebabkan depresi ventrikular. Pada kondisi adanya gagal jantung, semua obat CCB dapat memperparah gagal jantung dikarenakan efek inotropik negatif. Namun, amlodipin tidak menunjukkan peningkatan angka mortalitas pasien gagal jantung (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018; Kepmenkes, 2023).



Gambar 3.3. Perbandingan CCB Dihidropiridin dan Nondihidropiridin
(Sumber : (Brunton et al., 2018))

Drug	Oral Bioavailability (%)	Half-Life (hours)	Indication
Dihydropyridines			
Amlodipine	65–90	30–50	Angina, hypertension
Felodipine	15–20	11–16	Hypertension, Raynaud's phenomenon
Isradipine	15–25	8	Hypertension
Nicardipine	35	2–4	Angina, hypertension
Nifedipine	45–70	4	Angina, hypertension, Raynaud's phenomenon
Nisoldipine	<10	6–12	Hypertension
Nitrendipine	10–30	5–12	Investigational
Miscellaneous			
Diltiazem	40–65	3–4	Angina, hypertension, Raynaud's phenomenon
Verapamil	20–35	6	Angina, hypertension, arrhythmias, migraine

Gambar 3.4. Farmakologi Beberapa CCB
(Sumber : (Brunton et al., 2018))

Penghambat kanal kalsium	Dosis
Verapamil	180-240 mg/hari dibagi 2-3 dosis
Diltiazem	120-360 mg/hari dibagi 3-4 dosis
Nifedipine GITS (long acting)	30-90 mg/hari
Amlodipine	5-10 mg/hari

Gambar 3.5. Jenis dan Dosis CCB untuk SKA
(Sumber : (Kepmenkes, 2019)

3.3.3 *Beta blocker*

Peran golongan *beta blocker* sebagai antiangina dikarenakan golongan ini memiliki efek hemodinamik seperti penurunan denyut jantung, tekanan darah, dan kontraktilitas jantung. Efek hemodinamik dari golongan ini membuat kebutuhan oksigen otot jantung menurun. Oleh karena itu, *beta blocker* dapat menurunkan keparahan dan frekuensi serangan angina yang diinduksi aktivitas, menurunkan mortalitas pasien dengan gagal jantung atau riwayat infark, dan meningkatkan kelangsungan hidup dan mencegah stroke pasien dengan hipertensi (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018; Kepmenkes, 2023).

Penurunan konsumsi oksigen oleh otot jantung diakibatkan efek kronotropik negatif, efek inotropik, dan penurunan tekanan arteri selama latihan (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018).

Terdapat efek lain dari golongan ini yang tidak diharapkan, yaitu terjadi peningkatan kebutuhan oksigen otot jantung dikarenakan peningkatan volume diastolik dan peningkatan waktu ejeksi. Namun, efek ini dapat diseimbangkan dengan penggunaan nitrat (Brunton et al., 2018; Katzung, 2018).

Kombinasi *beta blocker* dengan CCB dihidropiridin dapat digunakan untuk menangani angina, namun penggunaan dengan nondihidropiridin sebaiknya dihindari karena terdapat risiko bradikardia dan blok sinus AV (Kepmenkes, 2023).

3.3.4 Antiplatelet

Antiplatelet merupakan obat yang menurunkan agregasi platelet dan mencegah terbentuknya trombus. Aspirin dosis rendah menjadi pilihan terapi untuk mencegah trombosis. Aspirin

merupakan salah satu obat nonsteroid yang bekerja secara ireversibel menghambat enzim siklooksigenase-1 mengakibatkan penurunan produksi tromboksan dan mencegah terjadinya agregasi platelet. Aspirin dengan dosis *loading* 150-300 mg diberikan pada pasien, diikuti dengan dosis pemeliharaan 75-100 mg/hari. Efek samping yang paling sering terjadi dari penggunaan obat ini adalah efek pencernaan, terutama ulkus (Kepmenkes, 2023).

Selain aspirin, dapat digunakan penghambat ADP yang juga merupakan antiplatelet. Clopidogrel dapat menjadi alternatif, atau bahkan dapat dikombinasi bersama dengan aspirin. Prasugrel atau tisagrelor memiliki potensi yang lebih besar dibandingkan clopidogrel. Pada pasien SKA, pasien lebih disarankan menggunakan tisagrelor, dikarenakan penurunan angka kejadian kardiovaskular lebih baik dibandingkan clopidogrel. Tisagrelor dosis *loading* 180 mg diikuti dengan 2x90 mg/hari. Apabila pasien tidak dapat menggunakan tisagrelor, clopidogrel menjadi alternatif dengan dosis *loading* 600 mg dan dosis pemeliharaan 150 mg/hari (Kepmenkes, 2023).

Kombinasi antiplatelet atau biasa disebut *dual antiplatelet therapy* (DAPT) merupakan salah satu tatalaksana utama dalam sindrom koroner akut khususnya angina pectoris tidak stabil. Namun, pada angina pectoris stabil, DAPT tidak menunjukkan manfaat yang signifikan. DAPT pada pasien SKA yang banyak digunakan adalah kombinasi aspirin dan tisagrelor selama 12 bulan, dengan catatan tidak terdapat kontraindikasi pendarahan (Kepmenkes, 2019).

Antiplatelet	Dosis
Aspirin	Dosis loading 150-300 mg, dosis pemeliharaan 75-100 mg
Ticagrelor	Dosis loading 180 mg, dosis pemeliharaan 2x90 mg/hari
Clopidogrel	Dosis loading 300 mg, dosis pemeliharaan 75 mg

Gambar 3.6. Jenis dan Dosis Antiplatelet untuk SKA
(Sumber : (Kepmenkes, 2019)

3.3.5 Reseptor Glikoprotein IIb/IIIa Inhibitor

Obat ini dapat ditambahkan pada pasien yang telah mendapatkan DAPT yang telah menjalani IKP dan berisiko tinggi (troponin meningkat, trombus terlihat), namun dengan catatan risiko pendarahan rendah. Obat ini tidak disarankan untuk digunakan rutin sebelum dilakukan angiografi (Kepmenkes, 2019).

3.3.6 Proton Pump Inhibitor (PPI)

Kombinasi antiplatelet jangka panjang atau DAPT pada pasien angina tidak stabil (SKA), mengakibatkan pasien rentan mengalami efek samping ulkus. Oleh karena itu, obat ini digunakan sebagai kombinasi untuk mengantisipasi efek samping yang terjadi. Selain itu, PPI disarankan untuk diberikan pada pasien riwayat pendarahan saluran cerna, berisiko terkena infeksi *H. pylori*, usia di atas 65 tahun, serta memiliki riwayat konsumsi antikoagulan atau kortikosteroid. Obat ini bekerja dengan menghambat pompa proton. Contoh obat dari golongan ini adalah lansoprazol. Namun, apabila pasien menggunakan DAPT aspirin-klopidogrel, perlu dihindari penggunaan PPI omeprazol dan esomeprazol. Hal ini dikarenakan omeprazol dan clopidogrel memiliki interaksi yang signifikan sehingga omeprazol menurunkan efektivitas klopidogrel ((Claire L Preston, 2015; Kepmenkes, 2019).

3.3.7 Antikoagulan

Selain pemberian antiplatelet, antikoagulan juga merupakan salah satu terapi pada pasien angina pectoris tidak stabil. Antikoagulan diberikan pada pasien yang mengonsumsi antiplatelet dengan pemilihan berdasarkan risiko pendarahan dan iskemi, juga profil *risk benefit*. Fondaparinux 2,5 mg secara subkutan menjadi pilihan utama, dikarenakan profil keamanan paling baik. Namun, apabila pasien direncanakan untuk dilakukan IKP, maka sebaiknya fondaparinux dihindari, karena memiliki efek samping trombosis kateter. Alternatif kedua dapat digunakan enoksaparin yang merupakan heparin berat molekul rendah (LWMH). Pilihan terakhir dapat menggunakan heparin (UFH) (Kepmenkes, 2019; Ray et al., 2023)

Antikoagulan	Dosis
Fondaparinux	2,5 mg subkutan
Enoxaparin	1 mg/kg, dua kali sehari
Heparin tidak terfraksi	Bolus i.v. 60 U/g, dosis maksimal 4000 U. Infus i.v. 12 U/kg selama 24-48 jam dengan dosis maksimal 1000 U/jam

Gambar 3.7. Jenis dan Dosis Antikoagulan untuk SKA
(Sumber : (Kepmenkes, 2019))

3.3.8 ACE inhibitor

Obat ini merupakan salah satu obat yang dapat mengendalikan tekanan darah melalui penghambatan enzim angiotensin. Dalam kasus angina, obat ini berperan mengurangi *remodelling* dan menurunkan mortalitas pasien infark yang disertai gangguan sistolik jantung.

Ace inhibitor	Dosis
Captopril	2-3 x 6,25-50 mg
Ramipril	2,5 - 10 mg/hari dalam 1 atau 2 dosis
Lisinopril	2,5 -20 mg/hari dalam 1 dosis
Enalapril	5-20 mg/hari dalam 1 atau 2 dosis

Gambar 3.8. Jenis dan Dosis ACE inhibitor untuk SKA
(Sumber : (Kepmenkes, 2019))

3.3.9 Statin

Awal mula kondisi angina dapat dikatakan berasal dari dislipidemia. Penumpukan kolesterol LDL yang teroksidasi sehingga membentuk plak ateroma pada pembuluh darah merupakan awal dari kejadian angina. Oleh karena itu, pemberian statin diberikan pada pasien dengan SKA, khususnya angina pektoris tidak stabil. Statin bekerja dengan menghambat koenzim A reduktase untuk menurunkan kadar kolesterol. Statin yang digunakan jenis intensitas tinggi, seperti atorvastatin dan rosuvastatin ((Hong et al., 2023; Kepmenkes, 2019; Yu et al., 2020))

3.3.10 Ivabradin

Obat ini memiliki efektivitas yang sama dibandingkan dengan atenolol dan amlodipin pada pasien angina pectoris stabil. Kombinasi ivabradin pada atenolol memperlihatkan pengendalian laju jantung dan perbaikan gejala angina. Hasil penelitian menunjukkan penggunaan ivabradin dalam bentuk tunggal ataupun dengan kombinasi *beta blocker* merupakan salah satu antiangina yang efektif. Ivabradin diserap dengan cepat pada pemberian peroral dan mencapai onset kurang lebih satu jam. Ivabradin memiliki waktu paruh 2 jam di plasma. Ivabradin diekskresikan dalam bentuk yang tidak berubah di urin. Ivabradin monoterapi tidak disarankan ((Giavarini & de Silva, 2016; Kepmenkes, 2023)).

3.3.11 Nicorandil

Obat ini bekerja dengan melebarkan arteri koroner epikardium dan menstimulasi kanal kalium pada otot polos di pembuluh darah. Nicorandil dapat digunakan sebagai profilaksis maupun terapi jangka panjang angina. Obat ini mencegah gejala angina melalui penurunan *preload* dan tekanan dinding diastolik sehingga menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah. Obat ini dapat ditambahkan sebagai kombinasi bersama dengan *beta blocker* dan CCB. Obat ini juga dapat digunakan sebagai tambahan pada angina pectoris stabil. Efek samping obat ini dapat menyebabkan berbagai ulkus secara oral, di usus, maupun daerah perianal (Kepmenkes, 2023; Tarkin & Kaski, 2018)

3.3.12 Trimetazidin

Obat ini memiliki efikasi setara dengan propranolol. Penggunaan obat ini dengan atenolol dapat memperbaiki iskemia pada otot jantung, namun masih diperhitungkan penggunaannya apabila pasien memiliki riwayat parkinson. Obat ini memiliki efek menghambat langsung fibrosis kardiak. Obat ini dapat meningkatkan durasi latihan secara signifikan dan menurunkan episode mingguan angina. Pada pasien dengan riwayat diabetes, obat ini memperlihatkan hasil perbaikan nilai HbA1c (Chrusciel et al., 2014; Kepmenkes, 2023)

3.3.13 Ranolazin

Efek antiangina dari obat ini berasal dari kinerja penghambatan selektif aliran natrium. Obat ini dapat mengurangi angina dan meningkatkan durasi kapasitas aktivitas tanpa mengubah laju jantung dan tekanan darah (Kepmenkes, 2023).

3.3.14 Allopurinol

Obat ini memiliki efek antiangina, selain efek utamanya sebagai penurun asam urat. Penggunaan obat ini pada pasien riwayat gangguan ginjal harus diperhatikan dosisnya. Dosis tinggi menyebabkan efek toksik (Kepmenkes, 2023).

3.3.15 Molsidomin

Efek antiangina obat ini mirip dengan golongan nitrat, dengan kerja melibatkan NO (Kepmenkes, 2023).

3.3.16 Morfin

Morfin dapat menjadi alternatif untuk menangani nyeri dada yang dialami oleh pasien apabila tidak membaik dengan pemberian nitrat sebanyak 3 dosis (Kepmenkes, 2019).

DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (Thirteenth edition). In *Mc-Graw Hill Education* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
<https://doi.org/10.1213/00000539-198611000-00041>
- Chrusciel, P., Rysz, J., & Banach, M. (2014). Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease. *Drugs*, 74(9), 971–980.
<https://doi.org/10.1007/s40265-014-0233-5>
- Claire L Preston. (2015). *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2015*.
- Eales, L.-Jane. (2003). *Immunology for life scientists*. J. Wiley.
- Giavarini, A., & de Silva, R. (2016). The Role of Ivabradine in the Management of Angina Pectoris. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 30(4), 407–417. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6678-x>
- Hong, S.-J., Lee, Y.-J., Lee, S.-J., Hong, B.-K., Kang, W. C., Lee, J.-Y., Lee, J.-B., Yang, T.-H., Yoon, J., Ahn, C.-M., Kim, J.-S., Kim, B.-K., Ko, Y.-G., Choi, D., Jang, Y., Hong, M.-K., & LODESTAR Investigators. (2023). Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 329(13), 1078–1087.
<https://doi.org/10.1001/jama.2023.2487>
- Katzung, B. G. (2018). Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition. In *Basic and Clinical Pharmacology* (14th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kepmenkes. (2019). *Keputusan Menteri Kesehatan Indonesia tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sindroma Koroner Akut*.
- Kepmenkes. (2023). *Keputusan Menteri Kesehatan Indonesia tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Angina Pektoris Stabil*.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. (2018). *PERKI SKA 2018*.

- Ray, S., Shivdasani, B., Mohan, J. C., Shah, V. T., Hiremath, J., Karnik, R., Desai, B., Madan, H., Garg, R., & Christopher, J. (2023). Clinical Decision Pathway for the Use of Fondaparinux in the Management of Acute Coronary Syndrome (ACS) in Hospitals with and Without Catheter Laboratories: An Expert Opinion from India. In *Cardiology and Therapy* (Vol. 12, Issue 2, pp. 261–274). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40119-023-00312-x>
- Tarkin, J. M., & Kaski, J. C. (2018). Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. *European Cardiology*, 13(1), 23–28. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.9.2>
- Wells, B. G., Dipiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & Dipiro, C. V. (2015). Pharmacotherapy Handbook. In *AIAA Guidance, Navigation, and Control Conference*. McGraw-Hill Education. <https://doi.org/10.2514/6.2010-8193>
- Yu, S., Jin, J., Chen, Z., & Luo, X. (2020). High-intensity statin therapy yields better outcomes in acute coronary syndrome patients: a meta-analysis involving 26,497 patients. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01369-6>

BAB 4

OBAT ANTIKOAGULAN

Oleh Vina Neldi

4.1 Pengertian Antikoagulan

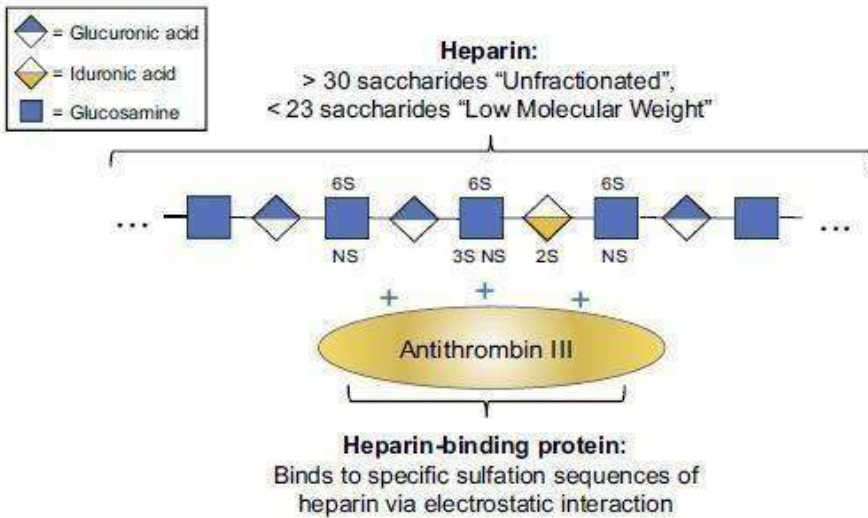
Antikoagulan biasa digunakan untuk mengatasi serangan jantung dengan cara mencegah terjadinya penyumbatan pembuluh darah. Obat ini digunakan untuk menghambat perkembangan dan pembesaran bekuan darah (*clot*) dengan mengganggu fase koagulasi hemostasis baik dengan cara menghambat pematangan protein faktor VII (prokonvertin) ataupun dengan mengikat Ca^{2+} (kalsium).

4.2 Jenis Antikoagulan

4.2.1 Heparin

Heparin merupakan sediaan *heterogenous* dengan rantai panjang, linear dan memiliki disulfatasi heparan sulfat (HS) glikosaminoglikan yang tinggi. Rantai HS heparin terdiri atas disakarida (*N-acetylglucosamine* (GlcNAc) dan *glucuronic acid* (GlcA) atau *iduronic acid* (IdoA) berulang. GlcNAc mengalami disulfatasi pada 6S, -NS dan -3S dan IdoA pada -2S (Hippensteel *et al.*, 2019). Disulfatasi rantai HSglikosaminoglikan secara alami mengakibatkan heparin memiliki muatan densitas negatif yang paling tinggi dibandingkan dengan lainnya (Weiss, Esko and Tor, 2017) (Gambar 4.1).

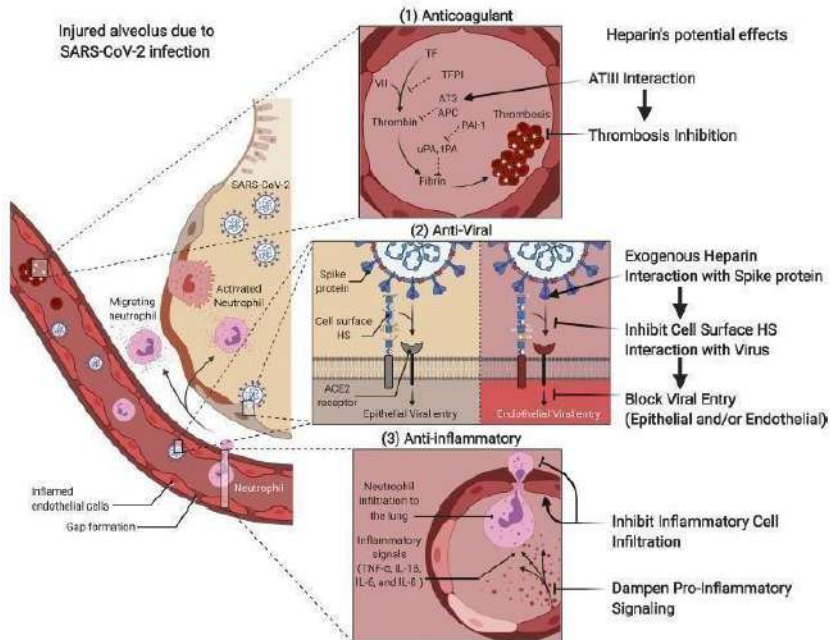
HEPARIN IN COVID-19



Gambar 4.1. Struktur Heparin dan Ikatan Antara Heparin dengan Protein (Hippensteel *et al.*, 2019).

4.2.2 Unfractionated Heparin (UFH)

Unfractionated Heparin (UFH) merupakan salah satu jenis heparin yang digunakan dalam terapi VTE. Interaksi yang terjadi dengan obat ini dilaporkan lebih sedikit dibandingkan antikoagulan lainnya. Molekul heparin aktif akan berikatan erat dengan antitrombin dan menyebabkan perubahan konformasi terhadap inhibitor ini. Perubahan konformasi antitrombin menyebabkan interaksi yang lebih cepat dengan protease. Heparin berfungsi sebagai kofaktor reaksi antitrombin-protease. Pada pasien yang mendapat UFH diperlukan pemantauan ketat *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT atau PT). UFH dilaporkan tidak hanya memberikan efek antikoagulan namun juga memiliki efek potensial sebagai antiinflamasi (Gambar 4.2).



Gambar 4.2. Peran Heparin dalam Mengatasi Kerusakan Alveolus Pada Infeksi SARS-CoV-2 (Hippensteel *et al.*, 2020).

1. Efek antikoagulan

UFH merupakan heparin yang memiliki rantai HS > 30 sakarida. Muatan heparin berdasarkan jumlah pentasakarida yang dimilikinya mengakibatkan terjadinya ikatan antara heparin dengan *serine protease inhibitor antithrombin-III* (AT3), ikatan ini akan menimbulkan efek antikoagulan. Ikatan antara heparin dan AT terjadi akibat pentasakarida dengan afinitas tinggi yang terdapat pada 1/3 molekul heparin. Agar dapat menghambat pembentukan trombin, heparin harus berikatan dengan enzim koagulasi dan AT. Melalui mekanisme inaktivasi trombin, obat ini tidak hanya mencegah pembentukan fibrin tetapi juga menghambat trombin menginduksi aktivasi platelet, faktor V dan VIII (Hirsh *et al.*, 2001). Farmakokinetika dari heparin berhubungan dengan ikatan independen AT dengan protein plasma. Protein yang dilepaskan platelet dan sel endotel mengakibatkan respon antikoagulan yang ditimbulkan

menjadi bervariasi dan mengakibatkan risiko resistensi heparin. Ikatan antara AT, makrofag dan sel endotel menyebabkan *clearance* dari obat ini tergantung dengan dosisnya, sehingga diperlukan penyesuaian dosis. Monitoring pemberian obat ini dilakukan dengan pengukuran *activated thromboplastin time* (aPTT) atau *activated clotting time* (ACT) untuk penggunaan dosis tinggi (Hirsh *et al.*, 2001). APTT harus diukur ≈ 6 jam setelah dosis bolus heparin diberikan dan dilanjutkan dengan dosis intravena sesuai hasil pemeriksaan. Heparin memiliki beberapa kekurangan seperti efek samping *heparin Induced Thrombocytopenia* (HIT) dengan persentase tinggi dan ketidakmampuan menonaktifkan faktor Xa dalam kompleks protrombinasi. Penggunaan heparin sebagai antikoagulan berhubungan dengan risiko terjadinya pendarahan (10-15%). Efek lainnya yang merugikan dalam pemberian heparin adalah *Heparin- induced thrombocytopenia* (HIT) persentase terjadinya efek samping ini adalah 0.2-3%. Heparin memiliki banyak efek yang masih belum diketahui baik itu efek yang menguntungkan maupun efek yang merugikan. Efek ini berkaitan dengan struktur *heterogenous* yang dimiliki oleh heparin. Sulfatasi non antikoagulan mengakibatkan heparin akan berikatan dengan berbagai faktor pertumbuhan yang berpotensi tidak menimbulkan efek yang menguntungkan sebagai perlindungan tapi juga efek yang membahayakan (Hippensteel *et al.*, 2019; LaRivière *et al.*, 2020).

2. Efek antiinflamasi

Heparin dilaporkan bekerja pada pembuluh darah dan saluran pernapasan melalui ikatan dan modulasi aktivitas berbagai protein sehingga memediasi terjadinya pelepasan sitokin proinflamasi. Mekanismenya terjadi melalui interaksi dengan protein proinflamasi dan pencegahan adesi serta influx sel inflamasi pada area penyakit (Hippensteel *et al.*, 2020). Heparin dapat mengurangi respon inflamasi melalui interaksi dengan mediator inflamasi yang mengakibatkan

signal NF-kB pada LPS-*stimulated human endothelial cells* dan *human monocytes* mengalami penurunan. Namun penggunaan obat ini sebagai salah satu agen antiinflamasi belum disetujui oleh *Federal Drug Administration* (FDA) (Hippensteel *et al.*, 2020).

3. Efek antivirus dari heparin pada SARS-CoV-2

Selain sebagai antikoagulan dan antiinflamasi heparin juga diduga memiliki efek potensial sebagai antivirus terhadap SARS-CoV-2 (Hippensteel *et al.*, 2020). Dalam penelitian secara *in vitro* dilaporkan bahwa heparan sulfat pada permukaan sel menjadi pintu masuk virus dan memiliki infektivitas dengan human coronavirus NL63 dan SARS-CoV (Lang *et al.*, 2011). Pada SARS-CoV-2 protein spike akan mengalami interaksi dengan heparan sulfat sebagai molekul adesi koreseptor, interaksi yang terjadi memberikan afinitas yang tinggi dibandingkan coronavirus lainnya (Milewska *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2020). Secara teoritis heparin mampu berikatan dengan protein spike dari SARS-CoV-2 dan berfungsi sebagai inhibitor kompetitif dalam proses masuknya virus sehingga obat ini mampu mengurangi infektivitas virus. Namun data klinis yang menunjang efek antivirus dari heparin masih terbatas sehingga diperlukan penelitian yang lebih lanjut (Kim *et al.*, 2020) Gambar 4.2.

4.2.3 Low Molecular Weight Heparin (LMWH)

Derivat heparin secara kimia atau melalui depolarisasi enzimatis yang menghasilkan fragmen berukuran 1/3 dari heparin. LMWH mempunyai berat molekul rata-rata 4500- 5000 Da dengan distribusinya 1000-10.000 Da. Inaktivasi trombin dari LMWH lebih kecil dibandingkan UFH, karena ikatan yang diberikan oleh LMWH lebih kecil (Hirsh *et al.*, 2001). Rasio perbandingan anti-faktor Xa : anti-faktor IIa pada LMWH antara 2: 1 dan 4: 1, bergantung pada distribusi ukuran molekulnya. Kelebihan LMWH dibandingkan UFH adalah waktu paruhnya lebih panjang dan risiko HIT serta osteopenia lebih kecil. LMWH diekskresikan melalui ginjal, sehingga pemberian pada pasien dengan gangguan ginjal memerlukan monitoring. Pasien dengan perburukan pernapasan dan

peningkatan marker koagulopati dapat diberikan LMWH dengan dosis terapeutik atau subterapeutik, dengan mempertimbangkan karakteristik klinis dan risiko terjadinya hemoragik (Tang *et al.*, 2020).

4.2.4 Fondaparinux

Fondaparinux (FPX) adalah *Indirect Inhibitor* dari faktor Xa yang diberikan secara subkutan dan memiliki efektivitas yang tinggi untuk mencegah risiko VTE (Cohen *et al.*, 2006). FPX merupakan molekul sintetik yang direkomendasikan sebagai profilaksis dan terapi dalam pedoman (Kanaan *et al.*, 2007) trombosis vena dalam dan emboli paru (Di Nisio, van Es and Büller, 2016). Obat ini direkomendasikan untuk terapi superfisial trombosis vena dengan lama pemberian selama 45 hari (Cosmi, 2015). FPX memiliki struktur terminal o-methyl yang berbeda dengan heparin dan heparan sulfat tetapi urutan (*sequence*) hampir sama yang dapat mengikat *Adeno- Associated Virus* (AAVs). Kelebihan dari obat ini adalah bioavailabilitasnya mencapai 100% sedangkan LMWH (30%) dan UFH (90%) dengan waktu paruhnya 17-21 jam (Siegal *et al.*, 2015). FPX tidak menginduksi antibodi antiheparin PF4, secara *off label* digunakan untuk kasus HIT berat dengan trombosis arteri dan vena (Hirsh *et al.*, 2001; Barcellona *et al.*, 2020), selain itu mekanisme kerja FPX tidak mengganggu kerja dari antivirus (Prandoni *et al.*, 2020). Kekurangan dari FPX adalah dapat menimbulkan akumulasi jika diberikan pada pasien gagal ginjal dengan (GFR < 30 mL/Menit) dan belum memiliki antidot (Barcellona *et al.*, 2020).

4.2.5 Direct Oral anticoagulant (DOAC)

Direct oral anticoagulant (DOAC) digunakan untuk mencegah stroke dan emboli secara sistemik pada pasien *Non-Valvular Atrial Fibrillation* (NVAf). DOAC digunakan juga sebagai profilaksis ataupun terapi untuk tromboemboli vena (*Venous thromboembolism/VTE*). Pemberian DOAC pada pasien COVID-19 dapat menimbulkan interaksi obat terutama dengan antivirus. Interaksi ini terjadi dengan sangat kuat karena keduanya

merupakan substrat P-glikoprotein dan/atau sitokrom P450 (Foerster *et al.*, 2020). Interaksi DOAC dan antivirus dapat meningkatkan plasma DOAC sehingga meningkatkan risiko pendarahan. Perubahan metabolik juga dapat mempengaruhi efek obat sehingga sulit untuk diprediksi (Testa *et al.*, 2020). DOAC dapat menjadi salah satu rekomendasi untuk mencegah tromboemboli pada pasien COVID-19 dengan risiko tinggi seperti pasien COVID-19 dengan penyakit kardiovaskuler atau risiko tinggi VTE lainnya. Namun terdapat beberapa kelompok pasien yang tidak dapat diberikan terapi ini seperti pasien disfungsi ginjal akut, katub jantung mekanik dan sindrom antifosfolipid atau pemakaian obat imunomodulator. Profil farmakokinetika beberapa jenis antikoagulan dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Pertimbangan Farmakokinetika Antikoagulan

Profil farmakokinetika	Tinzaparin (LMWH)	Enoxaparin(LMWH)	Fondaparinux (Polisakarida Sintetik)	UFH (heparin 5000 unit bd)
Absorpsi	Bioavaibilitas tergantung aktivitas anti-Xa (90 %)	Bioavaibilitas absolut 100 %	100% Bioavaibilitas absolut	Tergantung dosis dan rute pemberian
<i>Peak onset</i>	4-6 jam	3-5 jam	2 jam	Tergantung dari dosis dan rute pemberian
T1/2 eliminasi	1.5 jam	5-7 jam	17-21 jam	Tergantung dari dosis dan rute pemberian
Eliminasi	Ginjal	Ginjal	Ginjal	Ginjal dan <i>clearance</i> Hepar
Rasio Anti Xa :Iia	2-2.7:1	2.7-4.1:1	N/A	

4.2.6 Warfarin

Warfarin mampu menembus plasenta dan dapat menyebabkan terjadinya pendarahan pada janin. Warfarin juga dapat mempengaruhi protein janin yang terdapat pada tulang dan darah sehingga dapat menyebabkan terjadinya cacat lahir

yang serius. Oleh sebab itu warfarin tidak boleh diberikan pada ibu hamil. Terapi dengan menggunakan warfarin dimulai dengan dosis baku 5-10 mg dengan dosis pemeliharaan adalah 5-7 mg/hari. Monitoring terapi obat ini dapat dilihat dengan menggunakan nilai *International Normalized Ratio* (INR). Resistensi warfarin paling sering dijumpai pada pasien dengan kanker tahap lanjut, biasanya kanker saluran cerna (*sindrom Trousseau*). Interaksi paling sering terjadi dengan warfarin adalah interaksi yang meningkatkan efek antikoagulan dan risiko perdarahan. Beberapa obat yang dapat menimbulkan reaksi dengan warfarin adalah pirazolon fenilbutazon dan sulfinpirazon.

4.2.7 New Oral Anticoagulan (NOAC)

1. Dabigatran

Dabigatran bekerja dengan cara menghambat thrombin non-peptida sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan pembentukan fibrin dan mengurangi agregasi platelet sehingga dapat mencegah terjadinya pembentukan thrombin. Selain itu, obat ini juga menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh trombin. Dabigatran adalah satu-satunya jenis obat penghambat *direct* thrombin yang diberikan secara oral. Efek antikoagulan yang muncul bergantung dengan dosis yang diberikan. Salah satu contohnya untuk pengobatan tromboembolisme fibrilasi atrium 150 mg sebanyak 2 kali sehari. Efek toksik dari obat ini adalah perdarahan, gangguan gastrointestinal dan masalah vaskularisasi (Dubois and Cohen, 2010). Absorpsi obat ini terjadi di lambung dengan konsentrasi plasma puncak 0,5-2 jam dan ekskresi terjadi ginjal. Waktu paruhnya antara 12-17 jam dengan mula kerja yang relatif cepat.

2. Rivaroksaban

Rivaroksaban merupakan antikoagulan golongan penghambat faktor Xa yang bekerja dengan mencegah terjadinya trombogenesis. Dosis pemberiannya adalah 5-80 mg untuk pasien *Fibrasi Atrium* (FA). Eliminasi obat terjadi secara parsial diginjal sehingga pasien dengan CrCl 15-50

mL/menit dosisnya harus dikurangi menjadi 15 mg satu kali sehari (Yakobus, 2017). Selain pada pasien ginjal obat ini juga kontraindikasi dengan pasien kerusakan hati.

3. Apiksaban

Apiksaban merupakan penghambat faktor Xa yang mudah diserap dengan $T_{1/2}$ nya 12 jam. Penggunaan obat ini tidak memerlukan pemantauan laboratorium secara ketat seperti warfarin. Dosis yang dapat diberikan kepada pasien adalah 2x5 mg sehari (Nursalim and Setiabudi, no date).

4. Edoksaban

Edoksaban merupakan antagonis non-vitamin K dengan dosis oral 15-150 mg untuk sehari. Obat ini akan diserap pada saluran cerna bagian atas dalam jumlah yang banyak dengan bioavailabilitasnya adalah 62 % dan waktu paruh eliminasinya selama 10-14 jam serta perlu penyesuaian dosis pada pasien tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

- Barcellona, D. *et al.* (2020) 'A "Catastrophic" Heparin-Induced Thrombocytopenia', *Case Reports in Medicine*, 2020, pp. 1–3. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/6985020>.
- Cohen, A.T. *et al.* (2006) 'Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial', *British Medical Journal*, 332(7537), pp. 325–327. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.38733.466748.7C>.
- Cosmi, B. (2015) 'Management of superficial vein thrombosis', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(7), pp. 1175–1183. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.12986>.
- Dubois, E.A. and Cohen, A.F. (2010) 'Dabigatran etexilate: New drug mechanisms', *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 14–15. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03644.x>.
- Foerster, K.I. *et al.* (2020) 'Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants', *Clinical Pharmacokinetics*, 59(8), pp. 967–980. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00879-x>.
- Hippensteel, J.A. *et al.* (2019) 'Circulating heparan sulfate fragments mediate septic cognitive dysfunction', *Journal of Clinical Investigation*, 129(4), pp. 1779–1784. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI124485>.
- Hippensteel, J.A. *et al.* (2020) 'Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities', *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 319, pp. 211–217. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020-Coronavirus>.
- Hirsh, J. *et al.* (2001) 'Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety', *Chest*, 119(1), pp. 64S–94S. Available at: https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64S.
- Kanaan, A.O. *et al.* (2007) *Meta-Analysis of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Medically Ill Patients, Clinical Therapeutics*.

- Kim, S.Y. *et al.* (2020) 'Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions', *Antiviral Research*, 181, p. 104873. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104873>.
- Lang, J. *et al.* (2011) 'Inhibition of SARS Pseudovirus Cell Entry by Lactoferrin Binding to Heparan Sulfate Proteoglycans', *PLoS ONE*. Edited by R.J. Geraghty, 6(8), p. e23710. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023710>.
- LaRivière, W.B. *et al.* (2020) 'Alveolar heparan sulfate shedding impedes recovery from bleomycin-induced lung injury', *J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 318. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00063.2020>. -The.
- Lokasi: *Konsep dasar farmakologi* (no date). Available at: <https://onsearch.id/Record/IOS2875.slims-44537> (Accessed: 6 July 2022).
- Milewska, A. *et al.* (2018) *Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell*. Available at: <https://doi.org/10>.
- Di Nisio, M., van Es, N. and Büller, H.R. (2016) 'Deep vein thrombosis and pulmonary embolism', *The Lancet*, 388(10063), pp. 3060–3073. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30514-1).
- Nursalim, A. and Setiabudi, E. (no date) *Artikel Pengembangan Pendidikan Keprofesian Berkelanjutan (P2KB) Efektivitas Antikoagulan Baru Dibandingkan dengan Warfarin dalam Mencegah Stroke pada Pasien Atrial Fibrilasi*.
- Prandoni, P. *et al.* (2020) 'The hazard of fondaparinux in non-critically ill patients with COVID-19: Retrospective controlled study versus enoxaparin', *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd, pp. 395–397. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.024>.
- Siegal, D.M. *et al.* (2015) 'Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity', *New England Journal of Medicine*, 373(25), pp. 2413–2424. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991>.
- Tang, N. *et al.* (2020) 'Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019

patients with coagulopathy', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), pp. 1094–1099. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.

Testa, S. *et al.* (2020) 'Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), pp. 1320–1323. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14871>.

Weiss, R.J., Esko, J.D. and Tor, Y. (2017) 'Targeting heparin and heparan sulfate protein interactions', *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(27), pp. 5656–5668. Available at: <https://doi.org/10.1039/C7OB01058C>.

Yakobus, Y. (2017) 'New oral anticoagulants for Atrial Fibrillation', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 8(2), pp. 102–109. Available at: <https://doi.org/10.20885/jkki.vol8.iss2.art5>.

BAB 5

TROMBOLITIK

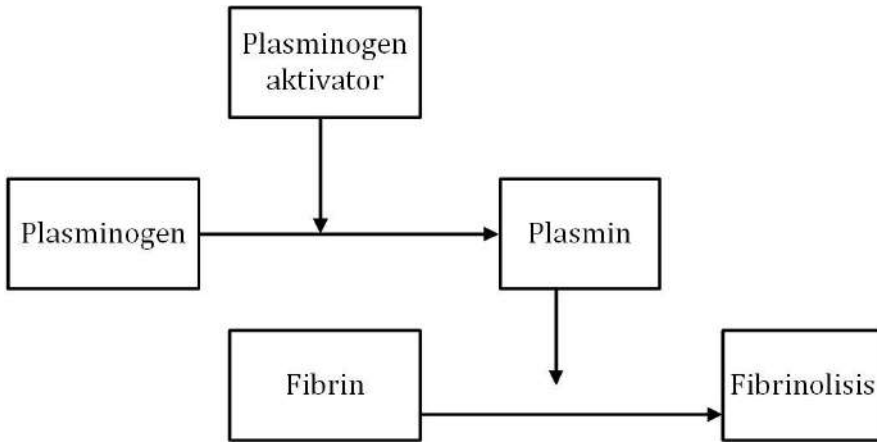
Oleh Siti Wakhidatun Suciwati

5.1 Pendahuluan

Gumpalan/ bekuan darah (trombus) yang terbentuk pada sistem kardiovaskular merupakan bagian dari mekanisme hemostasis untuk memperbaiki pembuluh darah yang terluka. Namun, trombus yang terbentuk di dalam arteri dan tidak segera dipecah dapat menimbulkan blokade suplai darah. Blokade ini dapat menyebabkan konsekuensi parah seperti iskemia jantung, infark miokard, aritmia, ataupun kematian.

5.2 Mekanisme Kerja

Hemostasis dan trombosis dihasilkan dari respons terintegrasi dan interaktif dari faktor koagulasi, pembuluh darah, dan trombosit. Selama trombosis, trombosit yang teraktivasi mengubah protrombin yang bersirkulasi menjadi bentuk aktif trombin. Trombin aktif kemudian mengubah fibrinogen menjadi fibrin, akhirnya membentuk matriks fibrin. Proses ini diimbangi oleh plasmin yang berasal dari plasminogen, yang berkumpul dalam matriks fibrin. Aktivator plasminogen jaringan (tPA) adalah fibrinolitik alami yang ditemukan dalam sel endotel. tPA menunjukkan spesifisitas dan afinitas fibrin. Agen fibrinolitik meningkatkan fibrinolisis dengan menggantikan tPA alami yang ada di dalam tubuh manusia.



Gambar 5.1. Mekanisme pemecahan fibrin (fibrinolisis)

Tujuan akhir terapi ini adalah mengubah plasminogen menjadi plasmin pada lokasi trombus dan pada permukaan fibrin melalui pengikatan tPA ke plasminogen.

5.3 Agen Trombolitik

Terapi trombolitik bertujuan untuk memecah gumpalan darah sehingga komplikasi di atas tidak terjadi. Terapi trombolitik diberikan segera dan tidak lebih dari 6 jam setelah gejala teridentifikasi.

Terapi trombolitik diindikasikan untuk kondisi:

1. Thrombosis pada vena
2. Emboli paru-paru
3. Infark miokard
4. Tromboemboli arteri
5. Stroke iskemik akut

Trombolitik umumnya aman untuk digunakan dengan pendarahan sebagai efek samping utama.

5.3.1 Jenis-jenis trombolitik

Klasifikasi trombolitik dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 5.1. Jenis-jenis trombolitik

Generasi trombolitik	Fibrin spesifik	Non-fibrin spesifik
I	-	Urokinase
		Streptokinase
II	<i>Recombinant tissue plasminogen activator</i> (tPA)	Prourokinase (scum-PA)
	Alteplase	<i>Sk-plasminogen activating complex</i> (APSAC)
III	Tenecteplase	-
	Reteplase	

1. *Recombinant tissue plasminogen activator* (tPA)

tPA termasuk dalam golongan serin protease yaitu enzim yang memecah ikatan peptida protein. tPA berperan penting dalam melarutkan gumpalan darah (clot). tPA bekerja sebagai katalis konversi plasminogen ke plasmin, enzim yang berperan dalam melarutkan gumpalan darah. tPA memecah zymogen plasminogen pada ikatan peptide Arg561-Val562 membentuk serin protease. Plasmin, enzim fibrinolitik endogen, memecah ikatan antara molekul fibrin sehingga gumpalan darah akan terlarut.

Indikasi penggunaan tPA:

- Stroke iskemik pada pasien yang datang ke fasilitas kesehatan dalam waktu 3 jam setelah onset gejala
- Infark miokard, penundaan 1 sampai 2 jam sebelum angioplasti koroner transluminal perkutan
- Emboli paru masif yang tidak stabil karena tingginya tekanan darah
- Trombolisis (thrombosis vena dalam)

Teknologi rekombinan memungkinkan produksi tPA sintetik yang dimodifikasi profil farmakokinetiknya, menghasilkan tPA

rekombinan yang waktu paruhnya lebih panjang dan spesifisitas fibrin meningkat.

Beberapa contoh tPA adalah alteplase, reteplase, dan tenecteplase. Alteplase merupakan *human* tPA yang digunakan untuk terapi pasien dengan stroke iskemik, infark miokard dengan elevasi ST (STEMI), emboli paru masif akut, dan menggunakan perangkat akses vena sentral (CVAD). Reteplase merupakan bentuk modifikasi dari *human* tPA dengan onset yang lebih cepat dan durasi aksi yang lebih panjang. Reteplase digunakan untuk terapi infark miokard akut. Karena waktu paruhnya yang lebih lama, reteplase memungkinkan untuk diberikan sebagai iv bolus dibandingkan dengan alteplase yang harus diberikan sebagai infus.

2. Streptokinase

Streptokinase merupakan polipeptida yang berasal dari beta-hemolitik streptococci. Streptokinase membentuk kompleks dengan plasminogen mengaktifasi proses pemecahan gumpalan darah. Waktu paruh dari streptokinase adalah 23-29 menit.

Indikasi penggunaan streptokinase:

- a. Infark miokard akut dengan elevasi ST: diberikan 1,5 juta unit secara intravena selama 30-60 menit
- b. Emboli paru-paru: diberikan dosis awal 250000 IU secara intravena selama 30 menit diikuti dosis 100000 unit per jam selama 24 jam
- c. Trombosis vena dalam: diberikan dosis awal 250000 IU secara intravena selama 30 menit diikuti dosis 100000 unit per jam selama 72 jam
- d. Trombosis arteri/ emboli: diberikan dosis awal 250000 IU secara intravena selama 30 menit diikuti dosis 100000 unit per jam selama 24-72 jam
- e. *Arteriovenous cannula occlusion*: ditanamkan 2 ml (250000 IU) larutan pada daerah oklusi

Streptokinase dapat memicu reaksi alergi dengan gejala seperti demam, kemerahan, hingga syok anafilaktik. Pada kasus syok anafilaktik, pemberian streptokinase harus segera dihentikan.

3. Urokinase

Urokinase merupakan enzim yang disintesis oleh ginjal dan bekerja mengubah plasminogen menjadi plasmin. Urokinase memiliki bobot molekul 5400 Da, memiliki 3 domain yaitu serin protease, domain kringle, dan domain *growth factor* dengan 411 protein residu. Urokinase biasanya diberikan pada pasien yang memiliki gangguan trombolitik. Urokinase merupakan tPA yang poten dan bersifat non-antigenik, tidak seperti streptokinase.

4. Prourokinase

Prourokinase merupakan prekursor yang relatif tidak aktif sehingga memerlukan konversi menjadi urokinase agar menjadi aktif. Prourokinase memiliki properti fisiologis seperti urokinase.

5. Anistreplase (*anisoylated plasminogen streptokinase activator complex*; APSAC)

Anistreplase terbentuk dari kompleks antara plasminogen manusia terpurifikasi dan streptokinase bakteri yang diasilasi untuk melindungi sisi aktif enzim. Saat diadministrasikan ke dalam tubuh, gugus asil dihidrolisis spontan, melepaskan kompleks streptokinase-proaktivator. Anistreplase diindikasikan untuk kondisi infark miokard akut.

5.3.2 Kontraindikasi

Kontraindikasi dari penggunaan trombolitik dapat digolongkan menjadi 2 yaitu kontraindikasi absolut dan relatif. Kontraindikasi absolut meliputi kondisi:

1. Lesi pembuluh darah
2. Hipertensi berat yang tidak terkontrol
3. Baru saja melakukan operasi kranial atau trauma
4. Tumor otak
5. Stroke iskemik dalam waktu 2-3 bulan terakhir
6. Pendarahan aktif

Sedangkan kontraindikasi relatif meliputi kondisi:

- 1. Stroke iskemik pada jangka waktu lebih dari 3 bulan
- 2. Tukak lambung aktif
- 3. Menggunakan obat antikoagulan
- 4. Kehamilan
- 5. Cpr traumatik kurang dari 3 minggu terakhir
- 6. Operasi besar kurang dari 3 minggu terakhir
- 7. Pendarahan dalam yang terjadi dalam kurun waktu 2-4 minggu

Tabel 5.2. Perbandingan trombolitik

Trombolitik						
Parameter	Streptokinase	Urokinase	Anistreplase	Alteplase	Reteplase	Tenecteplase
Waktu paruh plasma (menit)	18	15	90-112	4-8	11-14	20
Plasma klirens (ml/menit)	10,8±8,8	N/A	594±160	572±132	103±138	105
Volume distribusi (L/kg)	5,68	0,04	N/A	0,07	N/A	N/A
Kadar plasma puncak (ng/ml)	N/A	2200-2400	N/A	1000-4000	4000	>1000
Rute ekskresi	Renal	Hepatik dan renal	N/A	Hepatik	Hepatik dan renal	Hepatik
Waktu paruh eliminasi (fase alfa) (menit)	18	N/A	70-120	5-10	13-16	11-20
Waktu paruh eliminasi (fase beta) (menit)	83	N/A	N/A	72	98-135	41-138

DAFTAR PUSTAKA

- Katzung. 2012. *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill
- Ali dkk. 2014. Aspect of thrombolytics therapy: a review. *The Scientific World Journal*, 2014 (586510). <http://dx.doi.org/10.1155/2014/586510>.
- Heel dan Monk. 1987. Anisoylated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC). A review of its mechanism of action, clinical pharmacology and therapeutic use in acute myocardial infarction. *Drugs*, 34(1):25-49. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-198734010-00002>.
- Kunamneni dkk. Urokinase-A strong plasminogen activator. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, 2008 3(3), 058-070. <http://www.academicjournals.org/BMBR>

BAB 6

OBAT-OBAT ANTI ARITMIA

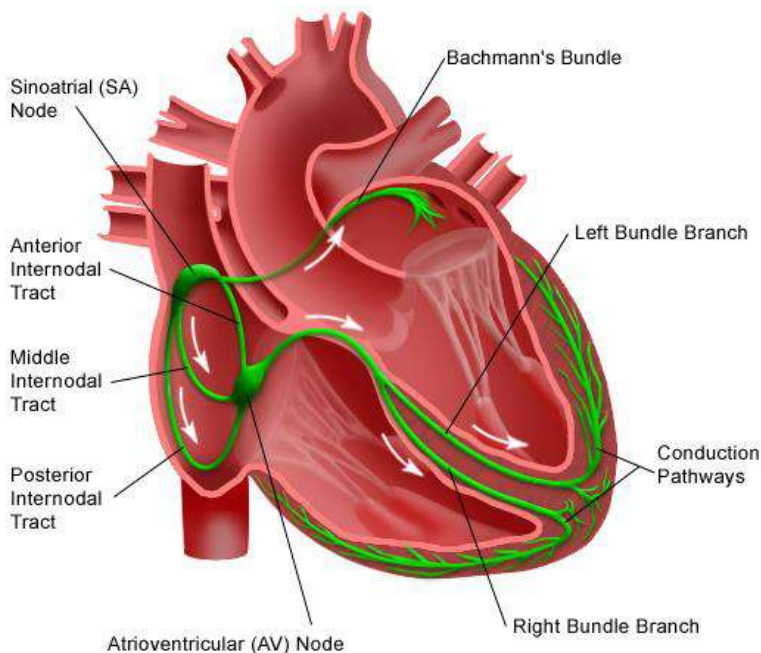
Oleh Nurul Muhlis Mus

6.1 Pendahuluan (Bagaimana jantung berdetak?)

Secara sederhana, jantung adalah sebuah pompa yang terdiri dari jaringan otot. Aksi pemompaan jantung dikendalikan oleh sistem konduksi listrik yang mengoordinasikan kontraksi ruang jantung.

Suatu rangsangan listrik dihasilkan di bagian khusus dari otot jantung yang disebut simpul sinus. Ini juga disebut simpul sinoatrial (simpul SA). Simpul sinus adalah massa kecil jaringan khusus di ruang atas kanan jantung (atrium kanan). Pada orang dewasa, simpul sinus mengirimkan denyut listrik secara teratur sebanyak 60 hingga 100 kali per menit. Denyut listrik ini bergerak melalui jalur konduksi dan menyebabkan kontraksi bilik jantung (ventrikel) untuk memompa darah. Atrium kanan dan kiri di-stimulasi terlebih dahulu dan berkontraksi untuk mendorong darah dari atrium ke ventrikel. Ventrikel kemudian berkontraksi untuk memompa darah ke pembuluh darah tubuh.

Impuls listrik awal bergerak dari simpul sinus melintasi sel-sel atrium kanan dan kiri jantung Anda. Sinyal bergerak ke simpul AV (simpul atrioventrikular). Simpul ini terletak di antara atrium dan ventrikel. Di simpul AV, impuls melambat untuk waktu yang sangat singkat. Ini memungkinkan atrium berkontraksi sepersepuluh detik sebelum ventrikel. Darah dari atrium kosong ke ventrikel sebelum ventrikel berkontraksi. Setelah melewati simpul AV, arus listrik kemudian melanjutkan melalui jalur konduksi, melalui jalur yang disebut bundel His, dan masuk ke ventrikel. Bundel His bercabang menjadi jalur kanan dan kiri (cabang bundel) untuk memberikan stimulasi listrik ke ventrikel kanan dan kiri.



Gambar 6.1. Impuls listrik jantung dan jalur konduksinya
(www.stanfordchildrens.org)

Normalnya, pada saat istirahat, jantung berkontraksi sekitar 60 hingga 100 kali per menit tergantung pada usia Anda. Secara umum, detak jantung melambat seiring bertambahnya usia. (www.stanfordchildrens.org)

6.2 Defenisi Aritmia

Aritmia merupakan kelainan jantung serta adanya gangguan pada frekuensi jantung atau ketidakteraturan denyut jantung (Yuniadi Y, 2017) berbeda dengan irama jantung yang umumnya dikenal sebagai irama sinus normal. Dalam irama sinus tersebut, impuls listrik dimulai dari simpul sinoatrial (SA), melalui simpul atrioventrikular (AV) dimana ia melambat, lalu melewati bundel His, cabang bundel kiri dan kanan, dan akhirnya mencapai serat Purkinje. Setiap penyimpangan dari jalur konduksi ini dapat menyebabkan terjadinya aritmia. Klasifikasi aritmia melibatkan

berbagai kriteria, dan klasifikasi yang umum digunakan berdasarkan laju konduksi, yaitu bradikardia (dengan laju jantung kurang dari 60 denyut per menit atau dpm) dan takikardia (dengan laju jantung lebih dari 100 dpm). (Dhaval S, 2023).



Gambar 6.2. Klasifikasi aritmia berdasarkan laju konduksi (<https://app.pulsenotes.com/>)

Secara umum, diagnosis aritmia dilakukan melalui penggunaan rekaman jantung atau elektrokardiogram (EKG) (Anastasya N & Hagijanto A, 2016). Aritmia terjadi akibat kurangnya aliran darah ke otot jantung, menyebabkan denyut nadi yang bisa terlalu lambat, terlalu cepat, atau tidak teratur (Asbir M, 2016).

Aritmia sering tidak disadari oleh individu yang mengalaminya karena terkadang tidak menunjukkan gejala, dan baru terdeteksi setelah dilakukan pemeriksaan jantung. Namun, dalam beberapa kasus, kondisi ini dapat menampilkan berbagai gejala seperti detak jantung yang cepat, kesulitan bernapas, rasa pusing, kelelahan yang berlebihan, bahkan dapat menyebabkan kehilangan kesadaran secara tiba-tiba. Secara umum, aritmia cenderung tidak berbahaya, namun pada beberapa situasi, dapat menjadi risiko serius jika terjadi komplikasi seperti gagal jantung, stroke, atau bahkan kematian. Aritmia dapat muncul karena

berbagai faktor, termasuk gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok, mengonsumsi alkohol, stres, penggunaan obat-obatan terlarang, usia, diabetes, faktor genetik, dan sebagainya. (Rienstra, M. dkk, 2012)

Angka kejadian aritmia diperkirakan berada pada kisaran 1,5% hingga 5% dalam populasi umum, dengan fibrilasi atrium sebagai jenis yang paling umum terjadi. Aritmia dapat atau tidak menunjukkan gejala apa pun dan dapat bersifat paroksismal, yang menyulitkan dalam menentukan prevalensi sebenarnya. Kehadiran secara keseluruhan dari aritmia berkaitan dengan tingginya tingkat morbiditas dan mortalitas. (Dhaval SD, 2023)

World Health Organization (WHO) memproyeksikan bahwa pada tahun 2020, penyakit kardiovaskular akan menjadi penyebab kematian paling utama di seluruh dunia. Atrial Fibrilasi (AF) adalah jenis aritmia yang berlangsung terus-menerus dan sering terjadi, dapat diidentifikasi melalui temuan EKG dengan interval RR yang tidak teratur dan gelombang f. AF memengaruhi lebih dari 2,3 juta individu di Amerika Serikat, dan prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia masyarakat.

Kejadian AF lebih umum pada pria daripada wanita dalam setiap kelompok usia. Di Korea Selatan, diperkirakan prevalensi AF adalah 1,2% pada pria dan 0,4% pada wanita, sementara di Cina, angkanya adalah 0,91% pada pria dan 0,65% pada wanita. Di Taiwan, prevalensinya berkisar antara 1,4% pada pria dan 0,7% pada wanita, sedangkan di Jepang, angkanya adalah 1,35% pada pria dan 0,43% pada wanita. Prevalensi AF pada populasi Asia lebih rendah dibandingkan dengan populasi Barat, dengan perkiraan sekitar 0,7-1,1% pada orang Asia yang berusia di atas 40 tahun. Di Amerika Serikat, tingkat kejadian AF setiap tahunnya adalah 6,2 per 1000 orang untuk pria dan 3,8 per 1000 orang untuk wanita (dengan rentang usia 55-65 tahun). Di Cina, tingkatnya adalah 1,68 per 1000 orang untuk pria dan 0,76 per 1000 orang untuk wanita (dengan usia rata-rata 52,5 tahun), sedangkan di Jepang, angkanya adalah 4,1 per 1000 orang untuk pria dan 1,3 per 1000 orang untuk wanita (dengan usia rata-rata 67,5 tahun). Jumlah individu yang menderita AF di Jepang diperkirakan akan terus meningkat seiring

penuaan populasi, dari 0,83 juta pada tahun 2010 menjadi 1,05 juta pada tahun 2030. (Rienstra, M. dkk, 2012)

6.3 Penyebab Aritmia

Aritmia jantung dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, antara lain:

1. **Gangguan Sistem Induksi Impuls Otomatisasi Abnormal**

Otomatisitas adalah sifat sel jantung untuk menghasilkan potensial aksi spontan. Aktivitas spontan adalah hasil depolarisasi diastolik yang disebabkan oleh arus masuk bersih selama fase 4 potensial aksi, yang secara progresif membawa potensial membran ke ambang batas. Nodus sinoatrial (SA) biasanya menampilkan laju intrinsik tertinggi. Semua alat pacu jantung lainnya disebut sebagai alat pacu jantung tambahan atau alat pacu jantung laten karena alat tersebut mengambil alih fungsi memulai eksitasi jantung hanya ketika nodus SA tidak mampu menghasilkan impuls atau ketika impuls ini gagal merambat. (Antzelevitch, C., & Burashnikov, A., 2011)

Semua komponen dalam sistem penginduksi jantung menunjukkan depolarisasi fase 4 spontan (otomatisasi) menjadikannya pacemaker laten atau potensial. Pacemaker di SA node memiliki denyut yang sangat tinggi (70-80 kali/menit) dan paling cepat dibandingkan sel penginduksi otomatisitas lainnya. Terjadinya iskemia, hipokalemia, atau pelepasan ketokolamin dapat meningkatkan otomatisasi pada pacemaker laten ini, menghasilkan dominasi dari SA node dan menyebabkan aritmia. Selain itu, sel-sel otot jantung yang dalam keadaan normal, bila mengalami depolarisasi yang sesuai pada potensial membran, dapat menyebabkan inisiasi impuls relatif dan aritmia. (Aaronson PI & Ward JPT, 2007)

Sebagian besar agen antiaritmia menekan otomatisitas dengan menghambat saluran Na^+ atau Ca^{2+} untuk mengurangi rasio ion-ion ini terhadap K^+ . Hal ini mengurangi kemiringan depolarisasi fase 4 (diastolik) dan/atau meningkatkan ambang muatan menjadi lebih negatif. Obat antiaritmia menyebabkan frekuensi pelepasan menurun. Efek ini lebih jelas terlihat pada

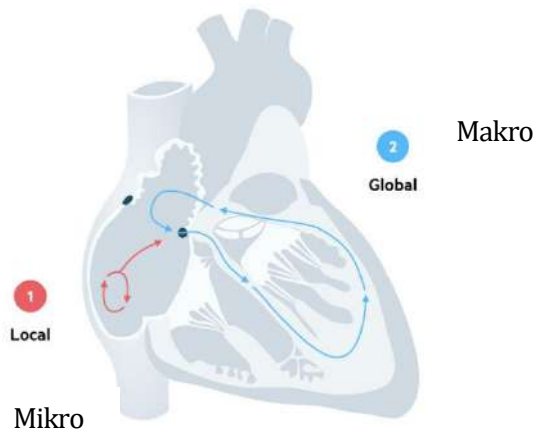
sel dengan aktivitas pacemaker ektopik daripada pada sel normal. (Shawn A & Andrew H., 2015)

2. Gangguan Induksi Impuls: Otomatisasi yang Terpicu (*Triggered Automaticity*)

Triggered automaticity dapat terjadi karena *after depolarization*, yaitu osilasi pada potensial membran yang terjadi selama atau setelah repolarisasi. Osilasi yang cukup besar dapat menginisiasi denyut jantung, menyebabkan aritmia langsung atau memicu *re-entry*. *After depolarization* dapat berupa *early after depolarization* (EAD) atau *delayed after depolarization* (DAD). EAD terjadi selama fase plateau terminal atau repolarisasi potensial aksi, terutama pada serabut saraf purkinje di miosit ventrikel atau atrium. Sementara itu, DAD terjadi setelah repolarisasi komplit dan disebabkan oleh peningkatan kalsium seluler yang berlebihan, menyebabkan aritmia.

3. Konduksi Impuls: *Re-entry*

Sirkuit *re-entry* mengacu pada depolarisasi yang berkelanjutan dalam jalur melingkar. Saat gelombang depolarisasi kembali ke tempat asalnya, ia mengaktifkan kembali ke tempat asalnya, ia mengaktifkan kembali jalur konduksi tersebut dan menghasilkan siklus yang berulang-ulang. Jalur *re-entry* dapat berupa *re-entry* mikro yang terjadi di area lokal jaringan jantung atau *re-entry* makro yang terjadi di sekitar area jaringan jantung yang lebih luas. *Atrial flutter* dan atrioventrikular *reentrant tachycardia* (AVRT) adalah contoh klasik takiaritmia *makro-reentrant*.



Gambar 6.3. Jalur konduksi *re-entry* (www.stanfordchildrens.org)

6.4 Obat Anti Aritmia

Antiarritmia beroperasi dengan memengaruhi sinyal listrik di dalam jantung yang mengatur pola atau ritme detak jantung. Obat anti aritmia dapat dikelompokkan ke dalam beberapa kategori:

1. Anti Aritmia Kelas I

Obat antiaritmia kelas I berfungsi dengan cara memblokir saluran natrium (Na^+) yang peka terhadap tegangan. Obat-obatan ini mencegah natrium masuk melalui membran sel. Hal ini dapat melambatkan impuls listrik pada otot jantung. Obat-obatan kelas I memiliki afinitas lebih tinggi untuk mengikat saluran natrium yang terbuka atau dalam keadaan terinaktif daripada saluran yang sepenuhnya pulih setelah siklus depolarisasi sebelumnya. Oleh karena itu, obat-obatan ini menunjukkan tingkat pemblokiran yang lebih signifikan pada jaringan yang sering mengalami depolarisasi. Sifat ini dikenal sebagai dependensi penggunaan (atau dependensi keadaan), yang memungkinkan obat-obatan ini menghambat sel-sel yang melepaskan impuls dengan frekuensi yang tidak normal tanpa mengganggu detak jantung normal dengan frekuensi rendah. Kelas I obat-obatan telah dikelompokkan menjadi tiga kategori berdasarkan pengaruhnya pada durasi

potensial aksi ventrikel yaitu kela 1A, 1B, 1C. (Shawn A & Andrew H., 2015)

Obat Golongan 1A (Kuinidin, procainamid dan disopyramid)

Quinidine berinteraksi dengan saluran natrium yang terbuka dan dalam keadaan terinaktif, mencegah masuknya natrium, yang pada gilirannya melambatkan peningkatan cepat selama fase 0 (lihat Gambar 20.5). Ini mengurangi kecuraman depolarisasi spontan pada fase 4, menghambat saluran kalium, dan menghambat saluran kalsium. Dengan efek-efek ini, kecepatan konduksi menjadi lebih lambat dan refraktori meningkat. Quinidine juga menunjukkan tindakan blok α -adrenergik dan antikolinergik yang ringan. Baik Procainamide maupun disopyramide memiliki tindakan yang serupa dengan quinidine. Meskipun demikian, aktivitas antikolinergik lebih rendah pada procainamide dan lebih tinggi pada disopyramide. Tidak ada aktivitas α -blocking yang dimiliki baik oleh procainamide maupun disopyramide. Disopyramide menghasilkan efek inotropik negatif yang lebih kuat daripada efek yang lemah dari quinidine dan procainamide, dan berbeda dengan obat-obatan lainnya, disopyramide menyebabkan vasokonstriksi di perifer. Obat ini dapat menyebabkan penurunan kontraktilitas miokard yang signifikan secara klinis pada pasien dengan gagal jantung sistolik. (Shawn A & Andrew H., 2015)

Quinidine digunakan untuk mengobati berbagai jenis aritmia, termasuk aritmia atrial, AV junctional, dan ventrikel tachyarrhythmias. Procainamide hanya tersedia dalam bentuk intravena dan dapat digunakan untuk merawat aritmia atrial dan ventrikel yang bersifat akut. Namun, dalam praktik klinis, prosedur listrik seperti kardioversi atau defibrilasi dan amiodaron umumnya lebih umum digunakan daripada procainamide. Disopyramide digunakan dalam pengobatan ventricular arrhythmias sebagai pilihan pengganti untuk procainamide atau

quinidine, dan juga dapat digunakan untuk menjaga irama sinus pada fibrilasi atrium atau flutter.

Dosis besar quinidine dapat menyebabkan gejala cinchonism seperti penglihatan kabur, tinnitus, sakit kepala, disorientasi, dan psikosis. Karena quinidine merupakan inhibitor dari baik CYP2D6 maupun P-glikoprotein, interaksi obat sering terjadi. Pemberian intravena procainamide dapat mengakibatkan hipotensi. Disopyramide memiliki efek samping antikolinergik paling banyak di antara obat-obatan kelas IA, seperti mulut kering, retensi urin, penglihatan kabur, dan sembelit. Kedua obat, baik quinidine maupun disopyramide, sebaiknya digunakan dengan hati-hati bila dikombinasikan dengan inhibitor kuat dari CYP3A4. (Shawn A & Andrew H., 2015; Michael. J. N., 2006)

Obat Golongan 1B (*Lidocaine and mexiletine*)

Cara kerja obat ini melibatkan tidak hanya pemblokiran saluran natrium, tetapi juga mempersingkat repolarisasi pada fase 3 dan mengurangi durasi potensial aksi, khususnya pada lidokain dan mexiletine. Meskipun amiodaron telah menggantikan lidokain untuk penggunaan pada fibrilasi ventrikel atau ventrikular takikardia yang tidak berdenyut (VT), lidokain dapat bermanfaat sebagai alternatif. Lidokain juga dapat digunakan pada VT polimorfik atau dalam kombinasi dengan amiodaron untuk VT storm. Obat ini tidak secara signifikan melambatkan konduksi dan, oleh karena itu, memiliki sedikit efek pada aritmia atrial atau AV junction. Mexiletine digunakan untuk pengobatan kronis aritmia ventrikel, seringkali dalam kombinasi dengan amiodaron. (Shawn A & Andrew H., 2015)

Lidokain termasuk dalam kelas antiaritmia Ib yang mengurangi permeabilitas membran sel saraf terhadap natrium, sehingga menghambat depolarisasi dan menyebabkan penghambatan konduksi. Lidokain secara khusus berpengaruh pada sistem kardiovaskular dan sistem

saraf pusat. Karena sistem saraf pusat memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap perubahan elektrofisiologis, gejala neurologis akan muncul lebih awal daripada gejala yang terkait dengan sistem kardiovaskular. Efek pada sistem saraf pusat ini dapat menampakkan diri sebagai kegugupan, kecemasan, kebingungan, kantuk, hilangnya kesadaran, sensasi kesemutan, psikosis, kejang, dan bicara yang terganggu. (Donald MJ & Derbyshire S, 2004)

Lidokain mengalami metabolisme yang signifikan pada lintasan pertama dan oleh karena itu hanya diberikan dalam bentuk intravena. Waktu paruh lidokain pendek, yakni 3 jam, dan menghasilkan metabolit dengan sifat antiaritmia kelas I yang lemah, yaitu gliksinoksilidida dan monoetilgliksinoksilidida. Lidokain memiliki ikatan tinggi dengan $\alpha 1$ -asam glikoprotein, yang dapat meningkat pada kegagalan jantung, sehingga membuat ketersediaan obat aktif yang bebas lebih rendah. (Ibrahim OA & Cory M.T, 2010)

Obat Golongan 1C (*Flecainide and propafenone*)

Flecainide meredam peningkatan pada fase 0 dalam serat Purkinje dan miokardium. Ini menyebabkan penurunan signifikan dalam konduksi di seluruh jaringan jantung, dengan dampak kecil pada durasi potensial aksi dan refraktoritas. Penurunan automaticity disebabkan oleh kenaikan ambang potensial, bukan penurunan kemiringan depolarisasi pada fase 4. Flecainide juga memblokir saluran kalium sehingga menyebabkan perpanjangan durasi potensial aksi, bahkan lebih banyak dibandingkan dengan propafenon. Propafenon, serupa dengan flecainide, memperlambat konduksi di semua jaringan jantung tanpa menghambat saluran kalium. (Shawn A & Andrew H, 2015)

Flecainide memiliki dampak proaritmia dengan peningkatan risiko kematian dan kejadian henti jantung nonfatal pada pasien yang memiliki riwayat infark miokard dan kontraksi ventrikel prematur asimtomatik (PVC)/takikardia ventrikel non-sustained (NSVT). Obat ini memperlambat

depolarisasi dan dapat mengurangi konduksi di simpul AV serta sistem His-Purkinje. Perubahan ini dapat mengakibatkan pemanjangan interval PR, blok jantung tingkat pertama, dan blok jantung tingkat kedua. Pada pasien dengan penyakit simpul sinus sebelumnya, flecainide dapat menyebabkan bradikardia yang signifikan. Meskipun tidak memengaruhi repolarisasi, flecainide memberikan efek ringan pada interval QT. (Karuppiyah A & Talal A, 2023)

Flecainide juga memiliki dampak negatif pada daya kontraksi otot jantung. Oleh karena itu, penggunaannya tidak dianjurkan pada pasien dengan gagal jantung. Selain itu, flecainide berpotensi mengubah fibrilasi atrium menjadi flutter atrium dengan konduksi 1 hingga 1, dan juga dapat menyebabkan tachyarrhythmias ventrikel. Oleh karena itu, sebaiknya digunakan bersamaan dengan beta-blocker atau calcium channel blocker. (Karuppiyah A & Talal A, 2023, Conard GJ & Ober RE, 1984)

Efek samping umum dari flecainide meliputi pusing, aritmia, sesak napas, gangguan visual, palpitasi, nyeri dada, tremor, kelemahan, nyeri perut, dan sembelit (Karuppiyah A & Talal A, 2023). Propafenone memiliki pola efek samping yang mirip, namun dapat menyebabkan bronkospasme karena pengaruh β -blockernya. Oleh karena itu, sebaiknya dihindari pada pasien yang menderita asma. Propafenone juga berperan sebagai penghambat P-glikoprotein. Kedua obat ini sebaiknya digunakan dengan hati-hati ketika diberikan bersamaan dengan penghambat kuat dari CYP2D6 (Shawn A & Andrew H, 2015).

2. Anti Aritmia Kelas II

β -Adrenergic receptor antagonists

Efek antiaritmia β -blocker berasal dari penghambatan reseptor β_1 di jantung. Stimulasi reseptor β_1 mengakibatkan peningkatan arus I_f masuk melalui saluran HCN, yang menyebabkan peningkatan automaticity. Peningkatan masuknya Ca^{2+} melalui ICaL juga terjadi, mengakibatkan overload Ca^{2+} , yang menyebabkan delayed afterdepolarizations (DADs). Hipokalemia yang bersamaan

dengan β_2 -receptor lebih meningkatkan predisposisi terhadap aritmia. β -Blocker efektif dalam mengatasi sinus tachycardia, supraventricular tachyarrhythmia, dan ventricular tachyarrhythmia (misalnya, VT, VT polimorfik, ventricular fibrillation [VF]) (Dan G.A. dkk, 2018) β -Blocker mengurangi tingkat respons ventrikel pada AF dan atrial flutter. Penurunan denyut jantung mengurangi kebutuhan oksigen miokard, yang dapat mencegah iskemia miokard pada pasien dengan penyakit arteri koroner. Meskipun mekanisme manfaat β -blocker dalam mengurangi kematian yang berkaitan dengan aritmia belum jelas. (Smith W. & Ramsay J, 2021)

Efek samping dari β -blocker melibatkan depresi miokard, bradikardia, blok jantung, kelelahan, memperburuk gejala vaskular perifer, dan bronkospasme. Penggunaan β_1 -blocker selektif (seperti metoprolol, bisoprolol, atenolol, esmolol) dapat sebagian meredakan beberapa efek samping tersebut. (Ritter J. dkk, 2020) Namun, selektivitas β_1 umumnya tidak cukup untuk sepenuhnya mencegah efek yang tidak diinginkan yang dimediasi oleh β_2 , seperti bronkospasme dan insufisiensi vaskular perifer.

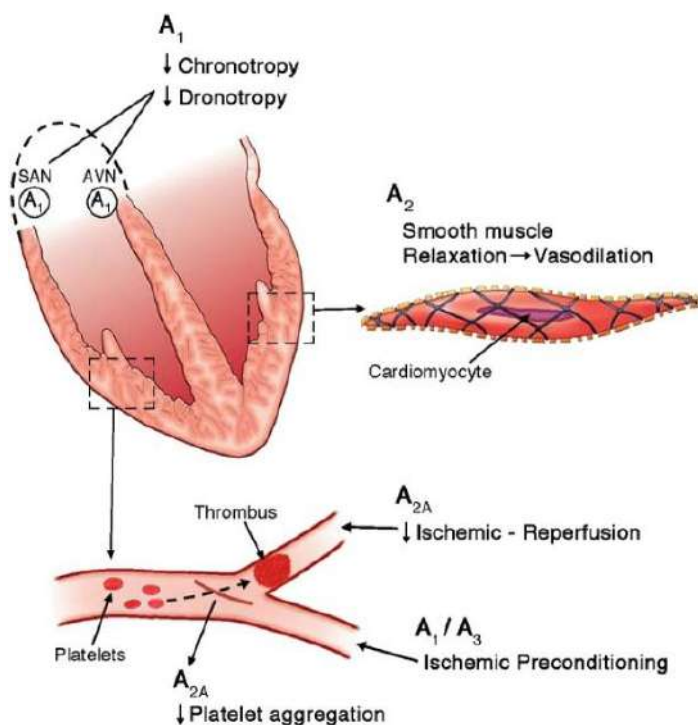
Propranolol adalah β -blocker non-selektif dengan aktivitas kelas I pada dosis tinggi, yang dapat memberikan kontribusi pada efek antiaritmianya. Sotalol, β -blocker non-selektif lainnya, memiliki aktivitas kelas III. Aktivitas kelas III memperkuat efek antiaritmia sotalol tetapi juga meningkatkan risiko QT yang panjang dan proaritmia.

Esmolol adalah β -blocker selektif ultrasingkat yang dapat digunakan secara intravena. Onset dan offset klinis yang cepat menjadikan obat ini menarik untuk penggunaan perioperatif. Dosis awal sekitar 0,5–1 mg kg⁻¹ diikuti oleh infus 0,05–0,3 mg kg⁻¹ min⁻¹ dapat digunakan. Efek klinis biasanya memudar sekitar 20 menit setelah penghentian obat. (Knollmann B.C. & Roden D.M., 2017)

Adenosin,

Penggunaan adenosin sebagai obat farmakologis bekerja melalui reseptor yang disebut reseptor adenosin purinergik yang terdapat di seluruh tubuh. Jenis reseptor adenosin yaitu A₁, A_{2A}, A_{2B}, dan A₃. Aktivasi reseptor adenosin A_{2A} dan A_{2B} menghasilkan vasodilatasi yang kuat pada sebagian besar pembuluh darah, termasuk sirkulasi koroner, yang mengakibatkan peningkatan aliran darah miokard. Namun, aktivasi A_{2A} dan A_{2B} menyebabkan vasokonstriksi pada arteriol aferen ginjal, arteriol aferen limpa, dan vena hati. Reseptor A₁ umumnya memiliki fungsi penghambat pada sebagian besar jaringan. Paling utama, reseptor ini yang terdapat pada jaringan nodus atrioventrikular (AV) jantung dan dalam pembuluh darah perifer menunjukkan manifestasi klinis ketika adenosin diberikan. Aktivasi reseptor A₁ pada jantung memiliki efek depresan pada miokard dengan efek kronotropik dan dromotropik negatif. (Layland J., 2014)

Adenosin bekerja pada reseptor A₁ di nodus AV jantung yang pada akhirnya memperlambat waktu konduksi secara signifikan. Efek ini terjadi dengan aktivasi saluran kalium spesifik, mendorong keluarnya kalium dari sel, dan menghambat masuknya kalsium, mengganggu potensial istirahat sel miosit jantung nodus lambat. Mendorong keluarnya kalium dari sel menyebabkan hiperpolarisasi potensial membran istirahat. Sementara melambatnya masuknya kalsium menyebabkan penekanan potensial aksi bergantung pada kalsium, semuanya memerlukan waktu lebih lama untuk depolarisasi terjadi dan dengan demikian memperlambat konduksi dalam sel-sel ini, yang berguna dalam takikardia supraventrikular (SVT). (Shashank S & Rebecca M, 2023) Penggunaan Adenosin secara intravena dapat digunakan untuk menghentikan takikardia supraventrikular akut. (Michael. J. Neal, 2006)



Gambar 6.4. Reseptor adenosin (Layland J., 2014)

Efek samping dari adenosin adalah akibat dari aktivasi reseptor adenosin yang terdapat pada jaringan pembuluh darah, menyebabkan vasodilatasi. Gejala-gejala seperti kemerahan kulit, pusing, mual, keringat berlebihan, rasa gelisah, mati rasa, dan perasaan kehancuran mendekati telah dijelaskan; namun, efek-efek ini sangat bersifat sementara dan singkat karena adenosin memiliki waktu paruh yang pendek. (Verani MS, 1991) Efek samping yang paling umum muncul pada pemberian adenosin secara intravena adalah rasa tidak nyaman di dada, sesak atau sulit bernapas, pusing, rasa tidak nyaman di tenggorokan, leher, atau rahang dan rasa tegangan di dada (www.mayoclinic.org).

Efek dari adenosin dapat diblokir oleh kafein dan teofilin, yang termasuk dalam kelas obat yang disebut metilksantin. Metilksantin berasal dari basa purin lainnya,

xantin, yang memiliki struktur kimia yang cukup mirip dengan adenin, sehingga mereka dapat berikatan dengan reseptor adenosin bertindak sebagai antagonis kompetitif terhadap adenosin. Pasien yang menggunakan obat-obatan ini mungkin memerlukan dosis yang lebih besar. (Riksen NP., 2011) Interaksi obat-obatan lain yang perlu dipertimbangkan saat memberikan adenosin adalah penggunaan bersamaan karbamazepin dan dipyridamole. Kedua obat ini dapat meningkatkan efek samping adenosin; klinisi sebaiknya menggunakan dosis awal yang lebih rendah. (Shashank S & Rebecca M, 2023)

Kontraindikasi mutlak melibatkan hipersensitivitas yang diketahui terhadap adenosin, blok jantung, atau bronkospasme aktif secara klinis, baik yang disebabkan oleh penyakit saluran napas reaktif, penyakit paru obstruktif kronis (COPD), atau asma. (Neumar RW, 2010)

Digoksin

Digoksin merupakan obat yang dapat merangsang aktivitas vagus dan memicu pelepasan Ach. Digoksin memiliki efek vagomimetik pada nodus AV. Dengan merangsang sistem saraf parasimpatik, ini memperlambat konduksi listrik di nodus atrioventrikular, sehingga menurunkan denyut jantung. Peningkatan kadar kalsium menyebabkan perpanjangan fase 4 dan fase 0 potensial aksi jantung, sehingga meningkatkan periode refraktori nodus AV. Konduksi yang lebih lambat melalui nodus AV membawa penurunan respons ventrikel. (Ren Y dkk, 2020)

Toksisitas digoksin memiliki relevansi klinis karena dapat menyebabkan aritmia jantung fatal. Estimasi frekuensinya sekitar 0,8 hingga 4% pada pasien yang menjalani terapi digoksin secara stabil. Tingkat toksisitas meningkat saat konsentrasi digoksin dalam serum mencapai lebih dari 2,0 ng/ml. Namun, toksisitas juga dapat terjadi pada tingkat yang lebih rendah, terutama dalam konteks faktor risiko lain seperti berat badan rendah, usia lanjut,

fungsi ginjal yang menurun, dan hipokalemia. (Marie Nicole V. David & Mrin Shetty, 2023)

Gejala dapat ringan dan meliputi mual, muntah, dan anoreksia. Efek samping visual mungkin termasuk perubahan warna, yang juga dikenal sebagai xanthopsia. Namun, penglihatan berwarna kuning atau hijau biasanya terkait dengan toksisitas digoksin. Pasien juga mungkin mengeluhkan penglihatan kabur atau fotopsia. Pada tingkat toksis, digoksin bersifat proaritmik. Ventrikel yang terganggu lebih rentan terhadap ventrikular tachyarrhythmias dan ektopi. Tingkat digoksin yang abnormal tinggi merangsang aktivasi atrium; oleh karena itu, takikardia atrium pada pasien yang menggunakan digoksin sangat mencurigakan toksisitas. Takikardia atrium ini bersifat persisten dan akan menghilang dengan penurunan kadar digoksin dalam serum. Efek samping umum meliputi: ruam, sakit kepala, ginekomastia. (Marie Nicole V. David & Mrin Shetty, 2023)

3. Anti Aritmia Kelas III

Efek utama dari golongan obat ini adalah peningkatan durasi potensial aksi dan refraktoritas, yang membantu menekan aritmia atrial dan ventrikel yang disebabkan oleh re-entry.

Amiodarone

Efek utamanya adalah memperpanjang durasi potensial aksi dan periode refraktori dengan menghambat saluran K⁺. Amiodarone terbukti efektif dalam mengobati takiaritmia supraventrikular dan ventrikular yang parah dan sulit diatasi. Penggunaan amiodarone telah menjadi pilihan utama dalam pengelolaan ritme pada fibrilasi atrium atau flutter. Meskipun memiliki efek samping, amiodarone merupakan antiaritmika yang paling umum digunakan dan dianggap sebagai yang paling minim efek proaritmianya dibandingkan dengan obat antiaritmika kelas I dan III lainnya (Shawn A & Andrew H, 2015).

Amiodarone menunjukkan sejumlah efek toksik yang mencakup fibrosis paru, neuropati, hepatotoksisitas, deposit pada kornea, neuritis optik, perubahan warna kulit menjadi biru-abu, dan masalah pada kelenjar tiroid (hypo atau hyperthyroidism). Meskipun demikian, penggunaan dosis rendah dan pemantauan yang ketat dapat mengurangi tingkat toksisitas sambil tetap mempertahankan efektivitas klinis. Amiodarone memiliki potensi untuk berinteraksi dengan banyak jenis obat karena mengalami metabolisme oleh enzim CYP3A4 dan bertindak sebagai penghambat enzim CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, dan P-glikoprotein (Shawn A & Andrew H, 2015)

Sotalol

Sotalol adalah penghambat saluran K^+ hERG yang selektif, dengan indikasi serupa dengan amiodarone. Sotalol disetujui untuk mengobati takiaritmia ventrikel yang mengancam jiwa dan untuk menjaga ritme sinus pada pasien dengan AF. Sotalol juga terkait dengan efek samping dari β -blockade non-selektif. (C.J. Kim dkk, 2023)

4. Anti Aritmia Kelas IV: Bloker Kanal Kalsium

Efek antiaritmia dari obat kelas IV disebabkan oleh penghambatan saluran Ca^{2+} tipe L di noda SA dan AV, yang menekan automaticity dan mengurangi kecepatan konduksi. Verapamil dan diltiazem merupakan obat-obatan yang mewakili kelas ini. (C.J. Kim dkk, 2023)

Verapamil

Beroperasi dengan cara menghambat kanal kalsium tipe L dan memiliki dampak yang sangat kuat pada nodus atrioventrikular (AVN), di mana kondisi keseluruhan bergantung pada lonjakan kalsium. Verapamil menghambat aliran kalsium masuk secara perlahan pada sel respons lambat di nodus sinus dan nodus atrioventrikular. Aktivitas seluler ini mengurangi otonomisitas nodus sinus, mengurangi kecepatan konduksi nodus atrioventrikular,

dan memperpanjang masa refraktori. Penghambatan saluran kalsium tidak berpengaruh signifikan pada potensial aksi respons cepat. (Ronn E. Tanel & Mark D. Levin, 2006) Obat kelas IV efektif dalam menurunkan tingkat respons ventrikel pada fibrilasi atrium dan flutter atrium, serta untuk menghentikan takikardia re-entry AV. Verapamil mengurangi konduksi AV secara tergantung pada denyut jantung dan memiliki efek terbatas pada denyut jantung yang rendah. (C.J. Kim dkk, 2023)

Saat ini, varapamil dapat ditemukan dalam bentuk varapamil hidroklorida, baik sebagai tablet untuk konsumsi melalui mulut maupun sebagai larutan untuk injeksi intravena. Dampak samping yang mungkin terjadi meliputi sembelit, kelelahan, sakit kepala, mual, dan pembengkakan pada pergelangan kaki. Disarankan untuk menghindari penggunaan varapamil pada pasien dengan tekanan darah rendah, gagal jantung, gangguan porfiria, dan gangguan hati. (Hemanshu SS dkk, 1992, PIO BPOM, 2022, Price SA & Wilson LM, 2006)

Dosis umum verapamil untuk menghentikan takikardia re-entry simpul AV adalah 5–10 mg i.v. diikuti oleh infus 5 µg kg⁻¹ min⁻¹. (C.J. Kim dkk, 2023)

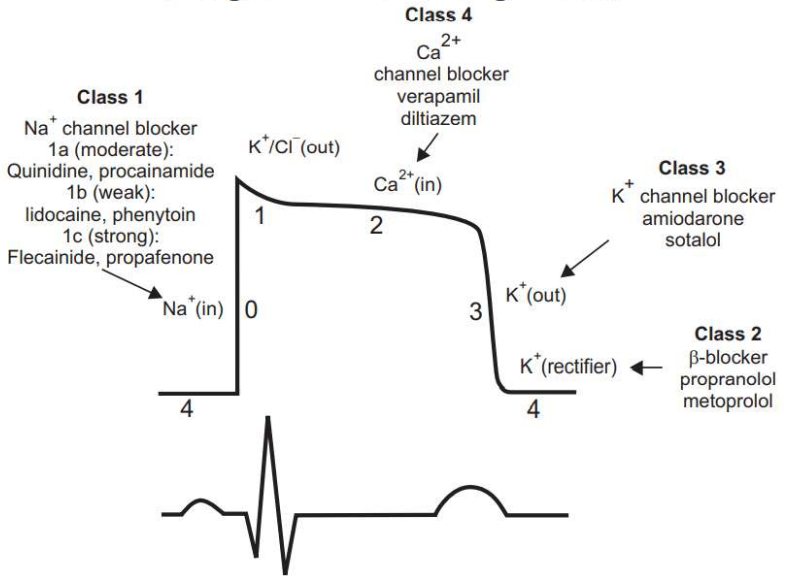
Diltiazem

Diltiazem dengan dosis 20 mg i.v. memiliki efek serupa dengan verapamil. Terapi oral umumnya efektif dalam menekan takikardia re-entry simpul AV yang parah dan mencapai kontrol denyut jantung pada pasien dengan fibrilasi atrium dan flutter atrium. Penghambat saluran kalsium tidak menekan konduksi melalui jalur aksesori dan oleh karena itu tidak dianjurkan pada pasien dengan sindrom pre-eksitasi. (C.J. Kim dkk, 2023)

Berbeda dengan β-blocker, penghambat saluran kalsium tidak terbukti dapat mengurangi mortalitas setelah infark miokard. Konsekuensi buruk utama dari penghambat saluran kalsium adalah depresi miokard, dan penggunaan

agen ini harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien dengan gagal jantung. (C.J. Kim dkk, 2023)

(Vaughan-Williams-Singh 1969)



Gambar 6.5. Pengelompokan obat antia ritmia dan mekanisme kerjanya (Larson J. dkk, 2022)

DAFTAR PUSTAKA

- Dhaval S. Desai and Said Hajouli. Arrhythmia. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558923/> (diakses tanggal 30/12/2023)
- Rienstra, M., et. al. 2012. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation. CIRCULATIONAHA.111.069450. 125:2933-2943
- Yuniadi Y. Mengatasi Aritmia, Mencegah Kematian Mendadak. eJournal Kedokteran Indonesia. 2017;5(3)
- Anastasya N, Hagijanto A. Perancangan Media Informasi Tentang Aritmia Jantung Bagi Anak Remaja Usia 15-20 Tahun 2016.
- Asbir M. Pengetahuan Perawat Tentang Aritmia Pada Pasien Infark Miokard Akut Di Ruang Icu / Iccu Rsud Kabupaten Wajo Sulawesi Selatan. J Keperawatan. 2016; IX (2):101–8.
- Tersedia dari: <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=anatomy-and-function-of-the-electrical-system-90-P01762> (diakses tanggal 27/12/2023)
- Aaronson PI, Ward JPT. 2007. At a glance: Sistem kardiovaskular. Edisi ketiga. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Shawn Anderson and Andrew Hendrickson. 2015. Lippincot Illustrated Reviews: Pharmacology Edisi ke-7. Wolters Kluwer. Hal 261
- Antzelevitch, C., & Burashnikov, A. (2011). Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac electrophysiology clinics*, 3(1), 23–45.
- Tersedia dari: <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=anatomy-and-function-of-the-electrical-system-90-P01762> (diakses 27/12/2023)
- Tersedia dari: <https://app.pulsenotes.com/clinical/ecgs/notes/6-tachycardias> (diakses 27/12/2023)
- Michael. J. Neal. At a glance: FARMAKOLOGI MEDIS Edisi ke-lima. EMS (Erlangga medical series). PT. Gelora Aksara Pratama. 2006.
- Tersedia dari: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/adenosine-intravenous-route/side-effects/drg-20084866> (diakses 28/12/2023)

- Shashank Singh; Rebecca McKintosh. Tersedia dari: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519049/#:~:text=Mechanism%20of%20Action,Adenosine%20is%20a&text=Adenosine%20has%20a%20role%20in,AVRT\)%2C%20and%20antidromic%20AVRT.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519049/#:~:text=Mechanism%20of%20Action,Adenosine%20is%20a&text=Adenosine%20has%20a%20role%20in,AVRT)%2C%20and%20antidromic%20AVRT.) (diakses 28/12/2023)
- Layland, J, Carrick, D, Lee, M. et al. Adenosine: Physiology, Pharmacology, and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2014 Jun, 7 (6) 581–591.
- Verani MS. Pharmacological stress with adenosine for myocardial perfusion imaging. *Semin Nucl Med.* 1991 Jul;21(3):266-72.
- Riksen NP, Smits P, Rongen GA. The cardiovascular effects of methylxanthines. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(200):413-37.
- Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, Kudenchuk PJ, Ornato JP, McNally B, Silvers SM, Passman RS, White RD, Hess EP, Tang W, Davis D, Sinz E, Morrison LJ. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010 Nov 02;122(18 Suppl 3): S729-67.
- Ren Y, Ribas HT, Heath K, Wu S, Ren J, Shriwas P, Chen X, Johnson ME, Cheng X, Burdette JE, Kinghorn AD. Na⁺/K⁺-ATPase-Targeted Cytotoxicity of (+)-Digoxin and Several Semisynthetic Derivatives. *J Nat Prod.* 2020 Mar 27;83(3):638-648.
- Marie Nicole V. David; Mrin Shetty. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556025/#:~:text=Digoxin%20induces%20an%20increase%20in,effects%20on%20the%20AV%20node.> (diakses tanggal 30/12/2023)
- Hemanshu SS, Kakuji T, dan Yie WC. Transdermal controlled delivery of verapamil: Characterization of in vitro skin permeation. *International Journal of Pharmaceutics* 1992; 86: 167-173.
- Pusat Informasi Obat Nasional Badan POM RI. (diakses tanggal 30/12/2023). Tersedia dari: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-2-sistem-kardiovaskuler-0/22-aritmia/22-antiaritmia/aritmia-ventrikel>

- Price SA, Wilson LM. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. 6 ed. Jakarta: EGC; 2006. p. 1112-21.
- RONN E. TANEL, MARK D. LEVIN. CHAPTER 13 - Pharmacologic Treatment of Heart Disease. In *The Requisites in Pediatrics. Pediatric Cardiology*. Mosby. 2006. Pages 237-275. ISBN 9780323023672.
- <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1828>
(diakses 29/12/2023)
- Lignocaine toxicity; a complication of local anaesthesia administered in the community. Donald MJ, Derbyshire S. *Emerg Med J*. 2004;21:249-250
- Ibrahim O. Almasry, Cory M. Tschabrunn. CHAPTER 40 - Antiarrhythmic Electrophysiology and Pharmacotherapy. *Cardiac Intensive Care (Second Edition)*. W.B. Saunders. 2010. 488-503.
- Roden DM, Woosley RL. Drug therapy. Flecainide. *N Engl J Med*. 1986 Jul 03;315(1):36-41.
- Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol*. 1984 Feb 27;53(5):41B-51B.
- Karuppiah Arunachalam; Talal Alzahrani. Tersedia dari: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542291/#_NBK542291_ai_ (diakses 28/12/2023)
- Dan G.A. Martinez-Rubio A. Agewall S. et al. Antiarrhythmic drugs – clinical use and clinical decision making: a consensus document from the EHRA and ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the HRS, APHRS and ISCP. *Europace*. 2018; 20: 731-732
- Smith W. Ramsay J. Antiarrhythmic drugs. in: Flood P. Rathmell J.P. Irman R.D. *Stoelting's pharmacology & physiology in anesthetic practice*. 6th Edn. Wolters Kluwer Health, Alphen aan den Rijn 2021
- Ritter J. Flower R. Henderson G. Loke Y.K. MacEwan D. Rang H. The heart. in: Ritter J. Flower R. Henderson G. Loke Y.K. MacEwan D. Rang H. Rang & dale's pharmacology. 9th Edn. Elsevier, Amsterdam 2020

- Knollmann B.C. Roden D.M. Antiarrhythmic drugs. in: Brunton L.L. Hilal-Dandan R. Knollmann B.C. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13th Edn. McGraw-Hill, New York 2017
- C.J. Kim, N. Lever, J.O. Cooper. Antiarrhythmic drugs and anaesthesia. Part 2: pharmacotherapy. Volume 23, Issue 2, P52-60.
- Larson J, Rich L, Deshmukh A, Judge EC, Liang JJ. Pharmacologic Management for Ventricular Arrhythmias: Overview of Anti-Arrhythmic Drugs. J Clin Med. 2022 Jun 6;11(11):3233. doi: 10.3390/jcm11113233. PMID: 35683620; PMCID: PMC9181251.

BAB 7

OBAT HIPOLIPIDEMIK

Oleh Rezhlie Bellatasie

7.1 Pendahuluan

Kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid merupakan tiga komponen besar lemak (lipid). Di dalam tubuh, transportasi lipid dilakukan dalam bentuk kompleks antara lipid dan protein yang disebut lipoprotein. Hal ini disebabkan karena komponen lipid tidak larut dalam plasma sehingga lipoprotein dibutuhkan untuk transportasi (Dixon and Riche, 2020). Di dalam serum, kolesterol dibawa oleh tiga jenis molekul lipoprotein utama, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *low-density lipoprotein* (LDL) dan *high-density lipoprotein* (HDL) (Blaha, 2022). Berdasarkan kandungan lipid dan jenis lipoprotein, terdapat 5 jenis lipoprotein yaitu kilomikron, VLDL, *intermediate density lipoprotein* (IDL), LDL, dan HDL (Perkeni, 2021)

Dislipidemia adalah kondisi yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, LDL, dan/atau trigliserida, serta penurunan nilai HDL (Perkeni, 2021). Dislipidemia terbagi menjadi dislipidemia primer dan sekunder. Dislipidemia primer terjadi karena masalah genetik, sedangkan kondisi sekunder disebabkan karena perubahan pola makan dan aktivitas fisik (Puspaseruni, 2021). Nilai lipid seseorang ditentukan berdasarkan pemeriksaan laboratorium. Nilai rujukan lipid dapat dilihat pada tabel 7.1.

Tabel 7.1. Rentang nilai kolesterol total, HDL, trigliserida dan HDL (Anderson, Tobin and Zazula, 2002; Perkeni, 2021)

Jenis Kolesterol	Kategori	Nilai (mg/dl)
Kolesterol Total	Diinginkan	<200
	<i>Borderline</i>	200-239
	Tinggi	≥240
LDL	Optimal	<100
	Mendekati optimal	100-129
	<i>Borderline</i>	130-159
	Tinggi	160-189
	Sangat tinggi	≥190
Trigliserida	Normal	<150
	<i>Borderline</i>	150-199
	Tinggi	200-499
	Sangat tinggi	≥500
HDL	Rendah	<40
	Tinggi	≥69

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), prevalensi dislipidemia di Indonesia pada usia dewasa sekitar 36% (33,1% pada laki-laki dan 38,2% pada perempuan) (Lin *et al.*, 2018). Hasil Riset Kesehatan Dasar di Indonesia, data menunjukkan bahwa 28,8% penduduk dengan usia ≥15 tahun memiliki nilai kolesterol tinggi (≥200 mg/dL). Kondisi ini lebih banyak ditunjukkan pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki serta lebih banyak ditemukan pada penduduk di daerah perkotaan dibandingkan dengan pedesaan (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Berdasarkan data *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), antara tahun 2017 hingga 2020, 10% orang dewasa usia >20 tahun memiliki nilai kolesterol di atas 240 mg/dl dan sekitar 17% memiliki nilai HDL <40 mg/dl (CDC, 2023). Tingginya nilai kolesterol menjadi salah satu faktor resiko penyakit kardiovaskular atau *cardiovascular diseases* (CVD), untuk itu sangat penting mengontrol nilai kolesterol (Su *et al.*, 2021).

Penatalaksanaan dislipidemia terdiri dari terapi non farmakologi dan farmakologi. Terapi non farmakologi berupa

perubahan gaya hidup diantaranya aktivitas fisik, pola makan, penurunan berat badan dan penghentian rokok. Terapi farmakologi dilakukan dengan pemberian obat hipolipidemik (PERKENI, 2019; Dixon and Riche, 2020).

7.2 Obat Hipolipidemik

Terdapat beberapa kelompok terapi yang digunakan untuk menurunkan lipid tersebut yaitu golongan statin (HMG-CoA reduktase), golongan inhibitor kolesterol (ezetimibe), golongan inhibitor PCSK9 (alirocumab, evolocumab), golongan *bile acid sequesterant* (kolestiramin, kolesevelam, dan kolestipol), golongan fibrat (gemfibrozil, bezafibrate, ciprofibrate, fenofibrat), asam nikotinat (niasin), inhibitor CETP, PUFA omega 3 (Perkeni, 2021; Blaha, 2022; PERKI, 2022). Pada tahun 2020, *Food and Drug Administration* (FDA) juga telah menyetujui *bempedoic acid* sebagai obat penurun lipid (Blaha, 2022).

7.2.1 Statin

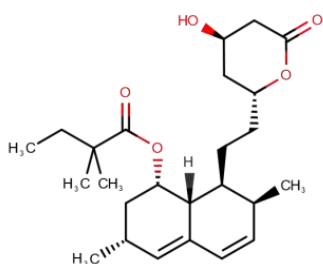
Statin atau kelompok inhibitor β -Hydroxy β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktase merupakan obat penurunan LDL pilihan pertama yang digunakan, kecuali jika terdapat kontraindikasi atau tidak dapat ditoleransi oleh pasien. Hasil review dari banyak penelitian diketahui statin menurunkan resiko terkait penyakit jantung secara signifikan (Dixon and Riche, 2020; PERKI, 2022). Statin juga menjadi pilihan pertama bagi pasien dengan nilai TG tinggi (PERKI, 2022). Obat golongan statin yang ada di pasaran diantaranya (Perkeni, 2021):

1. Simvastatin 5-80 mg;
2. Atorvastatin 10-80 mg;
3. Rosuvastatin 5-40 mg;
4. Pravastatin 10-80 mg;
5. Fluvastatin 20-40 mg (80 mg *extended release*);
6. Lovastatin 10-40 mg (10-60 mg *extended release*);
7. Pitavastatin 1-4 mg

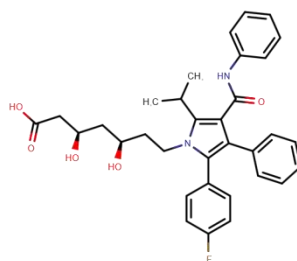
Seperti dengan namanya, mekanisme kerja utama statin adalah melalui penghambatan HMG-CoA reduktase yang bersifat

kompetitif dan *reversible*. HMG-CoA reduktase adalah enzim yang mengkatalisasi perubahan HMG-CoA menjadi L-mevalonate dan koenzim A, langkah penting dalam biosintesis kolesterol. Penurunan konsentrasi kolesterol dalam hepatosit memicu *up-regulation* ekspresi reseptor LDL yang menyebabkan peningkatan ambilan LDL dan prekursor LDL dari sirkulasi sistemik. Mekanisme kerja sekunder termasuk penghambatan sintesis hati apolipoprotein B100, dan berkurangnya sintesis dan sekresi lipoprotein kaya trigliserida (McFarland *et al.*, 2014).

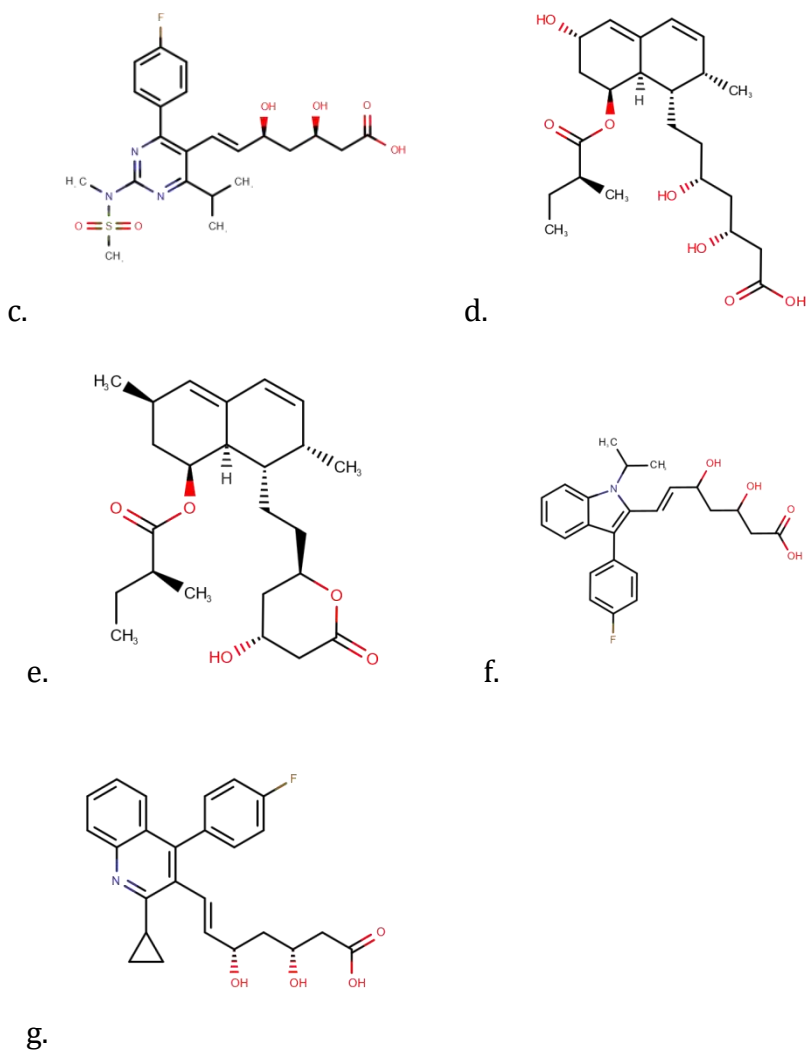
Pada pemberian oral, statin diabsorbsi baik pada usus dan melewati *first-pass metabolism* di hati yang menurunkan bioavailabilitasnya hingga 5%-50%. Pada sirkulasi sistemik, statin dapat berikatan dengan albumin dan memiliki volume distribusi serta waktu paruh yang bervariasi tergantung jenisnya (McFarland *et al.*, 2014). Waktu paruh statin cenderung pendek, 1-3 jam, kecuali untuk atorvastatin, pitavastatin dan rosuvastatin. Hal ini juga berpengaruh pada potensi obat (Dixon and Riche, 2020). Metabolisme utama melalui sitokrom P450, dimana atorvastatin, lovastatin dan simvastatin dimetabolisme melalui CYP3A4 dan fluvastatin melalui CYP2C9. Metabolisme pravastatin melalui sulfasi, sedangkan rosuvastatin dikeluarkan melalui sekresi empedu (90%) (McFarland *et al.*, 2014).



a.



b.



Gambar 7.1. Struktur molekul obat golongan statin; a. Simvastatin ($C_{25}H_{38}O_5$); b. Atorvastatin ($C_{33}H_{35}FN_2O_5$); c. Rosuvastatin ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$); d. Pravastatin ($C_{23}H_{36}O_7$); e. Lovastatin ($C_{24}H_{36}O_5$), f. Fluvastatin ($C_{24}H_{26}FNO_4$), g. Pitavastatin ($C_{25}H_{24}FNO_4$)(Drugbank)

Statin memiliki efek penurunan LDL yang signifikan sebesar 20%-60%, kemampuan peningkatan nilai HDL yang *moderate* 6%-

12%, dan penurunan nilai TG sebesar 10-29% (Dixon and Riche, 2020). Pemilihan dosis statin akan berpengaruh pada intensitas kerja statin dan kemampuan penurunan LDL yang hendak dicapai (PERKI, 2022). Pengelompokan statin berdasarkan kemampuan (intensitas) penurunan LDL dapat dilihat pada tabel 7.2.

Tabel 7.2. Pengelompokan statin intensitas rendah, *moderate* dan tinggi berdasarkan kemampuannya menurunkan nilai LDL (Stone *et al.*, 2014)

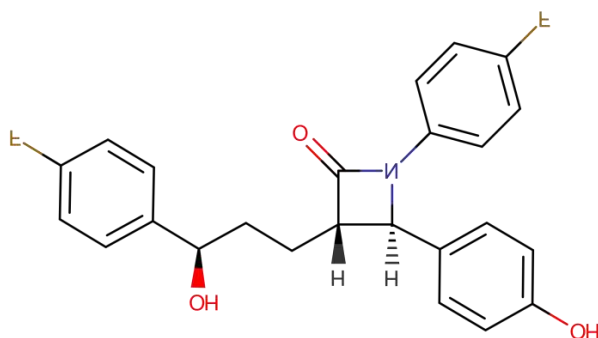
Terapi statin intensitas rendah	Terapi statin intensitas moderate	Terapi statin intensitas tinggi
Dosis harian dapat menurunkan LDL rata-rata <30%	Dosis harian dapat menurunkan LDL rata-rata 30% sampai <50%	Dosis harian dapat menurunkan LDL rata-rata ≥50%
Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 2-4 mg	Atorvastatin (40) 80 mg Rosuvastatin 20 (40 mg)

Nyeri otot (tanpa disertai peningkatan kadar kreatinin kinase) akibat statin terjadi pada hingga 10% pasien (Blaha, 2022). *Statin-associated muscle symptoms* (SAMS) terjadi pada 10-25% pengguna statin. Keluhan yang paling sering dilaporkan adalah myalgia dengan gejala nyeri otot, kelemahan otot, atau kram (Dixon and Riche, 2020). Gangguan otot yang lebih serius namun jarang terjadi seperti myositis dan rhabdomyolisis dengan peningkatan

kadar kreatinin kinase sedang dan berat untuk masing-masingnya. Kondisi berat ini lebih sering terjadi jika statin diberikan bersamaan dengan obat golongan niasin atau fibrat, serta dengan eritromisin, obat antijamur, nefazodone, atau siklosporin (Blaha, 2022).

Simvastatin pada dosis tertinggi yang disetujui yaitu 80 mg dikaitkan dengan peningkatan risiko cedera otot atau miopati. Dosis ini hanya diberikan pada pasien yang telah memakai simvastatin dengan dosis rendah selama lebih dari 1 tahun tanpa toksisitas otot. Efek samping lain yang jarang terjadi adalah gangguan hati disertai peningkatan nilai transaminase. Kondisi ini juga lebih sering muncul pada pasien yang juga mengkonsumsi fibrat dan niasin. Selain itu, terapi statin juga dikaitkan dengan resiko diabetes mellitus pada individu dengan faktor resiko seperti individu dengan gangguan metabolik (Blaha, 2022).

7.2.2 Inhibitor Absorbsi Kolesterol



Gambar 7.2. Struktur ezetimibe ($C_{24}H_{21}F_2NO_3$) (Drugbank)

Ezetimibe merupakan obat penurun kolesterol yang menghambat absorpsi kolesterol dan fitosterol. Ezetimibe digunakan sebagai terapi tambahan untuk menurunkan kadar kolesterol pada hiperlipidemia primer, hiperlipidemia campuran, hiperkolesterolemia familial homozigot (HoFH), dan sitosterolemia homozigot (fitosterolemia). Penggunaannya telah disetujui oleh FDA pada tahun 2002. Dosis ezetimibe yang direkomendasikan adalah

10 mg/hari dan dapat digunakan bersama statin. Kombinasi statin dan ezetimibe diketahui dapat memberikan efek penurunan LDL yang lebih besar dibandingkan dengan menggandakan dosis statin (PERKI, 2022).

Sebagai monoterapi, obat ini dapat menurunkan LDL hingga 18% (13-20%) (Dixon and Riche, 2020; Sizar, Nassereddin and Talati, 2022) dan ketika dikombinasikan dengan statin, efek penurunan LDL >18% pada kasus hiperkolesterolemia primer (Sunardi and Isabela, 2015). Ezetimibe juga memiliki efek untuk menurunkan kolesterol total, apolipoprotein B (apoB), non-HDL kolesterol, TG dan meningkatkan konsentrasi HDL (Sizar, Nassereddin and Talati, 2022; Drugbank, 2024a).

Mekanisme kerja ezetimibe berbeda dengan obat penurun kolesterol lainnya. Obat ini tidak meningkatkan ekskresi asam empedu atau menghambat sintesis kolesterol di hati (Sizar, Nassereddin and Talati, 2022). Ezetimibe menargetkan penyerapan kolesterol gastrointestinal di dalam usus halus. Ezetimibe bekerja secara lokal pada bagian *brush border* usus halus dengan secara selektif menghambat protein *Nieman Pick C1 like 1 protein* (NPC1L1), protein yang diekspresikan pada enterosit/lumen usus (apikal). NPC1L1 berfungsi sebagai *transporter* untuk kolesterol bebas ke dalam enterosit bersama dengan kompleks *adaptor protein 2 (AP2) complex* dan *clathrin* (Phan, Dayspring and Toth, 2012; Hammersley and Signy, 2017; Sizar, Nassereddin and Talati, 2022). Ketika kolesterol dalam lumen usus atau empedu dimasukkan ke dalam membran sel enterosit, ia berikatan dengan domain penginderaan sterol NPC1L1 dan membentuk kompleks NPC1L1-kolesterol. Kompleks ini kemudian diinternalisasi atau diendositosis, bergabung dengan AP2 *clathrin*, membentuk kompleks vesikel yang ditranslokasi untuk disimpan di kompartemen daur ulang endositik (Phan, Dayspring and Toth, 2012). Hal ini akan mencegah penyerapan misel luminal usus yang mengandung kolesterol ke dalam enterosit (Phan, Dayspring and Toth, 2012; Hammersley and Signy, 2017).

Setelah pemberian secara oral, ezetimibe diserap dan dikonjugasikan menjadi ezetimibe-glukuronida yang aktif secara farmakologis. Cmax ezetimibe meningkat sebesar 38% dengan

konsumsi makanan tinggi lemak, namun pemberian makanan dengan ezetimibe tidak mempengaruhi tingkat penyerapan. Oleh karena itu, obat dapat diberikan sebelum atau setelah makan karena tidak dipengaruhi oleh jenis makanan. Rata-rata konsentrasi plasma puncak dicapai dalam 4-12 jam (Sunardi and Isabela, 2015; Sizar, Nassereddin and Talati, 2022). Ezetimibe dan kompleks ezetimibe-glukuronida terikat pada protein (>90%). Metabolisme oleh CYP450, namun efek enzim terhadap farmakokinetika obat dapat diabaikan karena obat ini cepat terkonjugasi dan diekskresikan dalam empedu sebagai glukuronida. Ezetimibe memiliki waktu paruh yang panjang sekitar 22 jam, sehingga dapat diberikan satu kali sehari (Sizar, Nassereddin and Talati, 2022).

Efek samping yang paling umum dari ezetimibe termasuk sakit kepala dan sakit tenggorokan. Reaksi yang kurang umum termasuk nyeri tubuh, nyeri punggung, nyeri dada, diare, nyeri sendi, kelelahan, dan kelemahan (Sizar, Nassereddin and Talati, 2022). Penggunaan bersama ezetimibe dan statin tidak meningkatkan nilai enzim hati lebih dari 3x batas normal dan tidak mempengaruhi pasien pengguna statin dengan gangguan terkait otot (Hammersley and Signy, 2017). Obat ini diketahui tidak mempengaruhi absorpsi dari obat-obatan maupun vitamin yang larut lemak (Hammersley and Signy, 2017).

7.2.3 *Inhibitor proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)*

PCSK9 memainkan peran penting dalam metabolisme LDL. LDL yang terikat pada reseptor LDL (LDL-R) diinternalisasi ke dalam hepatosit melalui vesikel berlapis *clathrin*, setelah itu lingkungan asam di endosom menyebabkan disosiasi LDL dari reseptornya. Vesikel daur ulang mengembalikan LDL-R ke permukaan sel, sementara endosom yang mengandung partikel LDL berfusi dengan lisosom, menghasilkan degradasi LDL, hidrolisis ester kolesterol, dan distribusi kolesterol bebas ke seluruh sel. Pada membran plasma hepatosit, domain katalitik PCSK9 yang berhubungan dengan LDL-R dan diinternalisasi, memasuki jalur endosom. Kompleks PCSK9 dan LDL-R kemudian diarahkan ke lisosom, tempat kedua komponen terdegradasi (Hess, Low Wang

and Hiatt, 2018). Hal ini akan menyebabkan lebih sedikit reseptor LDL yang diekspresikan dan konsentrasi LDL plasma meningkat. Hambatan terhadap PCSK9 akan menyebabkan ekspresi LDL-R yang lebih besar dan peningkatan klirens LDL plasma (Gupta, Ali and Sanghera, 2019).

Agen antibodi monoklonal bekerja dengan mengikat domain katalitik dan prodomain PCSK9, menghambat interaksi PCSK9 dengan LDL-R dan menetralkan aktivitas PCSK9 (Hess, Low Wang and Hiatt, 2018). Hambatan terhadap PCSK9 akan menyebabkan penurunan nilai LDL sebesar 50-60% dan penurunan nilai lipoprotein (a) sebesar 20-30%. Di Amerika, dua obat inhibitor PCSK9, alirocumab dan evolocumab, telah disetujui untuk pasien familial hiperkolesterolemia (FH) atau pasien CVD yang membutuhkan tambahan terapi penurun kolesterol LDL. Pedoman saat ini merekomendasikan penambahan inhibitor PCSK9 pada regimen statin pada pasien yang berisiko sangat tinggi terkena CVD bila dalam pengobatan sebelumnya LDL tetap diatas 70 mg/dL (atau di atas 100 mg/dL pada pasien dengan FH) (Blaha, 2022).

Berdasarkan Perki (2022), terapi dengan inhibitor PCSK9 direkomendasikan bagi pasien *atherosclerotic screening cardiovascular disease* (ASCVD) atau FH dengan faktor resiko mayor yang nilai target LDL tidak tercapai setelah pemberian kombinasi statin dan ezetimibe. Terapi ini juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan resiko tinggi tanpa ASCVD dan tanpa FH. Obat diberikan melalui suntikan secara subkutan. Terdapat dua obat yang sudah dipasarkan yaitu alirocumab dengan dosis 75 mg setiap dua minggu sekali atau 300 mg setiap 4 minggu sekali dan evolocumab dengan dosis 140 mg setiap 2 minggu sekali atau 420 mg sekali sebulan (Perkeni, 2021).

Waktu paruh alirocumab dalam plasma adalah sekitar 17-20 hari. Pada pasien yang menggunakan statin, waktu paruh berkurang menjadi 12 hari untuk pasien karena peningkatan ekspresi PCSK9 yang normal yang disebabkan oleh statin. Tidak perlu penyesuaian dosis berdasarkan usia, jenis kelamin, berat badan, gagal ginjal atau hati ringan hingga sedang. Namun, data penggunaan obat masih terbatas untuk pasien dengan gangguan hati atau ginjal berat (Bellino *et al.*, 2023).

Evolocumab dengan dosis 140 mg mencapai konsentrasi puncak dalam 3-4 hari dengan bioavailabilitas absolut 72%. Peningkatan bioavailabilitas terjadi secara proporsional untuk dosis yang lebih tinggi. Evolocumab memiliki waktu paruh 11-17 hari. Eliminasi terjadi dalam dua fase berbeda tergantung konsentrasi obat. Pada konsentrasi rendah, eliminasi terjadi melalui saturasi pengikatan PCSK9 sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi, eliminasi terjadi melalui jalur proteolitik tak jenuh. Tidak diperlukan penyesuaian dosis berdasarkan usia, jenis kelamin, berat badan, insufisiensi ginjal atau hati ringan hingga sedang (Bellino *et al.*, 2023).

Meskipun dari beberapa *trials* inhibitor PCSK9 memiliki efek penurunan kolesterol yang baik dan menjanjikan, namun obat ini belum efisien dari segi biaya. Harga obat yang cukup mahal menjadi pertimbangan sendiri dalam pemilihan terapi (Dixon and Riche, 2020; Blaha, 2022). Toksisitas otot, reaksi di tempat suntikan, dan penyakit mirip influenza merupakan efek samping yang sering dikeluhkan pada pemberian PCSK9. Dibandingkan dengan berbagai statin dan ezetimibe, inhibitor PCSK9 telah menunjukkan profil keamanan yang baik pada kejadian yang berhubungan dengan otot, gangguan kognitif, dan diabetes (Feng *et al.*, 2022). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dibandingkan dengan plasebo, pemberian PCSK9 inhibitor tidak memberikan perbedaan yang signifikan dalam tingkat mialgia, disfungsi tes fungsi hati, atau efek samping serius lainnya (Gupta, Ali and Sanghera, 2019). Hasil analisis Cochrane menunjukkan masih sedikit evaluasi terkait tingkat kemanan dari inhibitor PCSK9, sehingga diperlukan pertimbangan yang baik sebelum pemberian inhibitor PCSK9 (Schmidt *et al.*, 2020).

7.2.4 Bile acid sequesterant (BAS)

Bile acid sequesterant adalah polimer makromolekul yang mengikat asam empedu untuk membentuk kompleks yang tidak dapat diserap di saluran pencernaan. Asam empedu dihasilkan di hati dan berperan dalam regulasi pada proses metabolisme termasuk homeostasis asam empedu, penyerapan nutrisi, dan homeostasis kolesterol. Ketika asam empedu disekresi ke dalam

usus kecil, asam empedu diserap kembali melalui mekanisme pasif dan aktif, sehingga menurunkan kadar LDL. BAS adalah polimer berukuran besar, bermuatan positif, dan tidak dapat diserap, yang berikatan dengan garam empedu usus untuk membentuk kompleks tidak larut yang diekskresikan dalam tinja. Proses ini mengurangi kadar asam empedu di hati, mendorong peningkatan sintesis asam empedu dari kolesterol dan menurunkan kadar kolesterol hati (Staels, Handelsman and Fonseca, 2010; Feng *et al.*, 2021). Toksisitas sistemik rendah karena BAS dan kompleksnya tidak diserap di saluran pencernaan (Feng *et al.*, 2021).

Efek penurunan pada sirkulasi enterohepatik menyebabkan hati akan meningkatkan produksi asam empedu dari kolesterol. Berkurangnya jumlah kolesterol di hati menyebabkan peningkatan biosintesis kolesterol dan peningkatan nilai reseptor LDL pada membran hepatosit. Meningkatnya jumlah reseptor ini akan menstimulasi dan meningkatkan laju katabolisme dari plasma dan menurunkan kadar LDL. Peningkatan biosintesis kolesterol hati mungkin bersama dengan peningkatan produksi VLDL, sehingga salah efek lain dari efek obat ini adalah peningkatan nilai TG (Dixon and Riche, 2020; Blaha, 2022). Penurunan nilai LDL bervariasi pada rentang 15-20% dengan efek peningkatan yang tidak signifikan terhadap HDL (Blaha, 2022).

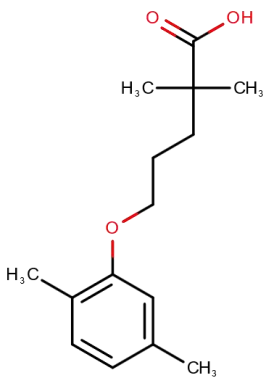
Terdapat 3 jenis obat golongan *bile acid sequesterant* yaitu kolestiramin, kolesevelam dan kolestipol. Dosis harian kolestiramin adalah 4-24 g, dosis kolestipol adalah 5-30 g dan dosis kolesevelam adalah 3,8-4,5 g (PERKI, 2022). Kolestiramin dan kolestipol digunakan dengan dosis 2 takar 2-3 kali sehari dan kolesevelam 625 mg 2 kali 3 tablet sehari (Perkeni, 2021). Dosis tinggi (24 g kolestiramin atau 20 g kolestipol) menurunkan nilai LDL hingga 18-25%. Kombinasi statin, ezetimibe dan *bile acid sequesterant* dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak mencapai nilai LDL yang ditargetkan, walau telah mendapatkan kombinasi statin dosis tinggi dan ezetimibe (PERKI, 2022).

Kadar TG cenderung meningkat pada beberapa pasien yang menggunakan obat golongan ini sehingga penggunaannya hati-hati pada pasien yang telah mengalami peningkatan TG, dan harus dihindari pada pasien dengan nilai TG di atas 300 mg/dL. Obat

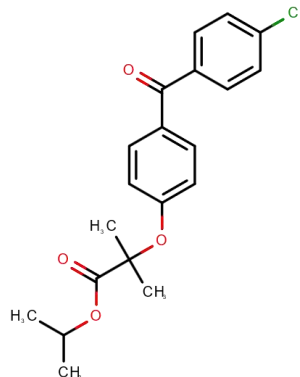
dapat mengganggu penyerapan vitamin larut lemak (sehingga dapat mempersulit manajemen pasien yang menggunakan warfarin) dan dapat berikatan dengan obat-obatan lain di saluran pencernaan. Interaksi obat mungkin dapat dihindari dengan menggunakan obat lain 1 jam atau 4 jam setelah penggunaan obat golongan *bile acid sequesterant* (Dixon and Riche, 2020; Blaha, 2022).

Salah satu hambatan dalam penggunaan obat golongan ini adalah profil toleransi obat yang buruk. Kolestiramin dikembangkan dalam bentuk serbuk yang penggunaannya harus dicampurkan dengan air atau jus untuk penggunaan oral. Hal ini menyebabkan keluhan konstipasi, kembung, rasa begah, mual, dan *flatulence* pada pasien. Bentuk tablet (seperti kolesevelam) ditoleransi lebih baik (Dixon and Riche, 2020; Blaha, 2022). Konstipasi dialami oleh 10% pasien yang memakai kolestipol dan 28% pada mereka yang memakai kolestiramin. Efek samping ini lebih sering terjadi pada dosis yang lebih besar dan pada pasien yang lebih tua (lebih dari 65 tahun) (Staels, Handelsman and Fonseca, 2010).

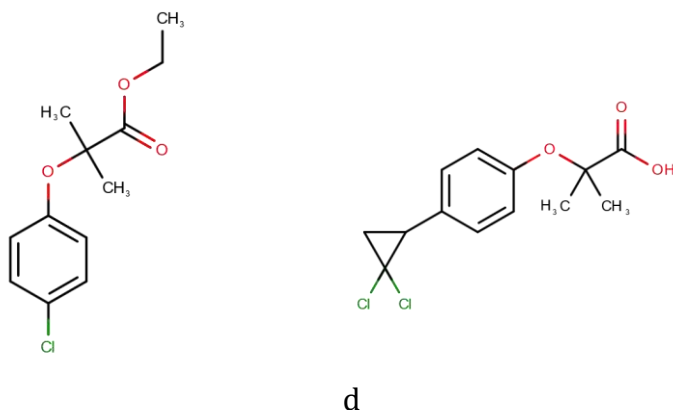
7.2.5 Fibrat



a



b



Gambar 7.3. Struktur molekul obat: a. Gemfibrozil ($C_{15}H_{22}O_3$); b. Fenofibrat ($C_{20}H_{21}ClO_4$); c. Clofibrat ($C_{12}H_{15}ClO_3$); d. Ciprofibrat ($C_{13}H_{14}Cl_2O_3$) (Drugbank)

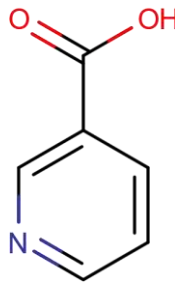
Obat golongan fibrat adalah agonis *peroxisome proliferative-activated receptor alpha* (PPAR- α) yang menghasilkan efek signifikan pada penurunan trigliserida plasma dan peningkatan HDL kolesterol (Blaha, 2022). Fibrat mempengaruhi metabolisme lipid dengan mengaktifkan PPAR- α . Obat ini dapat mengurangi trigliserida plasma dengan menginduksi oksidasi β asam lemak dan aktivitas lipoprotein lipase. Selain itu, fibrat meningkatkan nilai HDL dengan meningkatkan sintesis apolipoprotein A I dan II dan mengurangi aktivitas protein transfer ester kolesterol (CETP) (Gupta, Ali and Sanghera, 2019). Kelompok fibrat dapat menurunkan kadar LDL sekitar 10–15% (hasil bervariasi) dan kadar trigliserida sebesar sekitar 40%, serta meningkatkan kadar HDL sekitar 15-20% (Blaha, 2022).

Terdapat empat jenis obat pada golongan ini yaitu gemfibrozil, bezafibrate, ciprofibrate dan fenofibrate. Pada saat ini, yang banyak dipasarkan di Indonesia adalah gemfibrozil 600 mg dua kali sehari dan fenofibrate dengan dosis 45-300 mg sekali sehari (Perkeni, 2021). Obat golongan ini diserap baik pada saluran cerna (kecuali untuk *immediate-acting* fenofibrat) dan memiliki ikatan yang tinggi terhadap albumin. Fibrat dimetabolisme oleh sitokrom P450 di hati (CYP3A4) dan diekskresikan terutama melalui ginjal. Waktu paruh meningkat pada pasien dengan gangguan ginjal.

Interaksi obat terlihat dengan obat lain yang memiliki ikatan yang tinggi dengan albumin atau dimetabolisme oleh CYP3A4. Secara klinis interaksi obat yang paling penting dan paling sering dilaporkan adalah dengan inhibitor HMG-CoA reduktase (lovastatin, simvastatin, pravastatin dan fluvastatin), warfarin, siklosporin dan agen hipoglikemik oral [termasuk metformin, tolbutamide dan glibenclamide (*glyburide*)] (Miller and Spence, 1998).

Secara umum, golongan fibrat memiliki tolerabilitas yang baik untuk pasien. Efek samping yang umum dilaporkan termasuk gejala muskuloskeletal dan gastrointestinal ringan seperti kolelitiasis, hepatitis, dan myositis. kondisi terakhir ini mungkin terjadi lebih tinggi di antara pasien yang juga menggunakan obat penurun lipid lainnya. Fenofibrate memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan gemfibrozil (Gupta, Ali and Sanghera, 2019; Blaha, 2022).

7.2.6 Asam Nikotinat (Niacin)



Gambar 7.4. Struktur Niacin ($C_6H_5NO_2$) (Drugbank)

Niacin merupakan vitamin B (B3) yang diindikasikan untuk kondisi defisiensi vitamin dan juga kondisi hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliseridemia. Niacin mengurangi produksi partikel VLDL dengan efek sekunder penurunan LDL dan peningkatan kolesterol HDL. Niasin dapat digunakan sebagai monoterapi maupun dikombinasikan dengan obat penurun kolesterol lainnya (Djado and Bajaj, 2023; Drugbank, 2024b). Niacin jarang digunakan pada terapi hiperlipidemia. Hal ini disebabkan dari dua uji klinis penting yang besar, AIMHIGH dan HPS2-THRIVE,

extended-release niacin tidak mengurangi kejadian kardiovaskular, bahkan jika ditambahkan dalam terapi statin (Investigators, 2011; The HPS2-THRIVE Collaboration Group, 2014; Blaha, 2022).

Niasin dapat menurunkan nilai LDL hingga 5%-25% dan nilai TG 20-50% (McKenney, 2004; Boden, Sidhu and Toth, 2014). Mekanisme kerja niacin diduga dengan hambatan terhadap enzim *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa yang menyebabkan berkurangnya jumlah asam lemak bebas. Asam lemak bebas di dalam darah akan ditangkap sebagian oleh hati dan dijadikan sumber pembentukan VLDL. Dengan menurunnya sintesis VLDL, maka akan mengakibatkan penurunan nilai LDL dan TG (Perkeni, 2021). Niasin juga menghambat sintesis apolipoprotein B-100 yang penting dalam pembentukan partikel VLDL, dan meningkatkan katabolisme VLDL dengan menginduksi lipoprotein lipase (McKenney, 2004).

Niasin adalah agen farmakologis yang efektif untuk meningkatkan kadar HDL, dengan peningkatan sebesar 15% hingga 35% (McKenney, 2004; Boden, Sidhu and Toth, 2014). Niasin mengurangi jumlah apolipoprotein A-I yang diekstraksi dan dikatabolisme dari HDL selama penyerapan kolesterol di hati, sehingga menjaga integritas struktural dan fungsional partikel HDL. Akibatnya, partikel HDL yang mengandung apolipoprotein A-I yang kekurangan kolesterol disirkulasikan kembali dari hati ke sel perifer, menjaga kadar HDL dan meningkatkan transportasi balik kolesterol (McKenney, 2004).

Dosis niacin bervariasi antara 500-750 mg hingga 1-2 g yang diberikan pada malam hari dalam bentuk *extended release* (Perkeni, 2021). Data mengenai farmakokinetika niacin sangat sedikit dijelaskan pada literatur. Sebanyak 69,5% dari dosis niacin ditemukan dalam urin. 37,9% dari dosis yang diperoleh adalah *N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide*, 16,0% adalah *N-methylnicotinamide*, 11,6% adalah asam nikotinat, dan 3,2% adalah niacin. Waktu paruh dari niacin 0,9 jam (Drugbank, 2024b).

Penggunaan niacin terbatas juga disebabkan dikarenakan efek sampingnya yang bersifat *dose-dependent*, diantaranya kemerahan (*flushing*), pruritus, ruam, mual, dispepsia, nyeri perut, dan diare. Sebanyak 50% pasien dalam uji coba IR niacin

menghentikan terapi akibat *flushing* yang berkelanjutan. Sensasi hangat, kemerahan, gatal, dan/atau kesemutan yang tidak nyaman ini terjadi pada hampir semua individu pada awal terapi. Hiperglikemia adalah efek samping penting lainnya yang terkait dengan terapi niacin. Dalam sebagian besar uji klinis, rata-rata perubahan kadar glukosa darah puasa umumnya bersifat sederhana dan bersifat sementara. Hiperglikemia akibat niacin tidak terjadi pada semua pasien, kondisi ini lebih umum terjadi pada pasien diabetes Dimana 10% hingga 35% memerlukan perubahan terapi hipoglikemik. Potensi efek samping lain dari niacin termasuk hiperurisemia dan asam urat, aritmia jantung, takikardia, jantung berdebar, hipotensi, pusing, menggigil, edema, migrain, insomnia, akantosis nigrikans, dan aktivasi penyakit tukak lambung dan terlihat pada tingkat yang berbeda-beda pada semua formulasi niacin (McKenney, 2004).

7.2.7 PUFA Omega 3

Asam lemak omega-3 yang paling banyak digunakan adalah asam alfa-linolenat (ALA), asam *eicosapentaenoic* (EPA), dan asam *docosahexaenoic* (DHA). Minyak yang mengandung asam lemak ini berasal dari sumber nabati dan dapat ditemukan pada ikan, produk ikan, biji-bijian, kacang-kacangan, sayuran berdaun hijau, dan kacang-kacangan (Li *et al.*, 2022; Krupa, Fritz and Parmar, 2023). Sediaan asam lemak omega-3 yang ada dibagi menjadi produk minyak ikan yang dijual bebas (*over the counter*) dan produk asam lemak omega-3 yang diresepkan menurut perbedaan komposisi, kemurnian, dan dosisnya. Produk minyak ikan yang dijual bebas diklasifikasikan sebagai suplemen makanan dan tidak dapat menggantikan produk asam lemak omega-3 yang diresepkan (Li *et al.*, 2022).

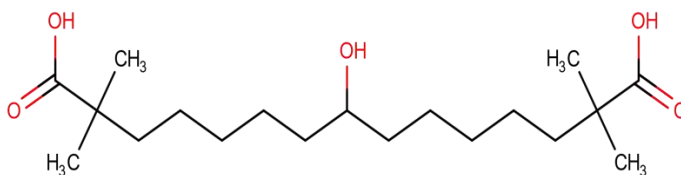
Asam lemak omega-3 menurunkan kadar TG serum dengan mengurangi sintesis TG, mengurangi penggabungan TG ke dalam VLDL, mengurangi sekresi TG, dan meningkatkan klirens TG dari partikel VLDL (Li *et al.*, 2022). Sediaan asam lemak omega-3 dapat menurunkan trigliserida dengan hingga 30%, dengan sedikit penurunan apolipoprotein-B-mengandung lipoprotein dan sedikit efek terhadap *high-sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) (Blaha,

2022). Asam lemak omega-3 (4 g/hari) terbukti mengurangi kadar TG sekitar 20%–30% pada pasien dengan nilai TG 2,3–5,6 mmol/L (200–499 mg/dl) dan $\geq 30\% \geq 5,6$ mmol/L (500 mg/dl). Asam lemak omega-3 mengurangi produksi VLDL selama reduksi TG, sehingga mengurangi kadar *triglyceride-rich* lipoprotein (TRL), sehingga mengurangi kemungkinan aterogenesis (Li *et al.*, 2022).

ALA, DHA dan EPA dimetabolisme dan dioksidasi di hati, yang merupakan tempat biosintesis produk antara asam lemak n-3, yang mensintesis VLDL yang berfungsi mengangkut asam lemak dalam plasma ke jaringan. Enzim utama yang menghasilkan molekul pemberi sinyal lipid dari EPA, DHA dan ALA adalah lipoksigenase dan siklooksigenase. Perkiraan waktu paruh untuk ALA, EPA dan DHA adalah 1 jam, 39-67 jam dan 20 jam masing-masingnya (Anonim, 2023).

Dosis efektif untuk mengobati hipertrigliseridemia adalah 2 hingga 4 g per hari, lebih tinggi dari dosis yang dianjurkan pada indikasi perlindungan kardiovaskular. Dosis penggunaan asam lemak omega-3 dari sumber laut hingga 3 g per hari dinyatakan “*Generally Recognized as Safe*” oleh FDA (Li *et al.*, 2022). Efek samping ringan diantaranya rasa amis, bersendawa, dispepsia, diare, gas, mual, dan arthralgia. Perhatian dan pemantauan berkala dianjurkan pada pasien yang memakai obat antiplatelet dan antikoagulan karena kemampuan asam lemak omega-3 untuk mengurangi aktivitas platelet (Krupa, Fritz and Parmar, 2023).

7.2.8 Bempedoic Acid



Gambar 7.5. Struktur molekul *bempedoic acid* (C₁₉H₃₆O₅)
(Drugbank)

Bempedoic acid merupakan obat penurun kolesterol baru yang telah mendapatkan persetujuan FDA dan *European Medicine Agency* (EMA). Efek benefit dari *bempedoic acid* berkaitan dengan kemampuannya memodulasi dua enzim penting yang meregulasi lipid, karbohidrat dan metabolisme energi. *Bempedoic acid* menghambat *ATP citrate lyase* (ACLY) hepatic, enzim yang meregulasi aliran sitrat di luar mitokondria (*extra-mitochondria*) pada proses sintesis lipid. Kemudian, *bempedoic acid* memicu *upregulation* AMP-activated protein kinase (AMPK), kinase yang penting untuk mengontrol homeostasis energi dan inflamasi. Efek utamanya adalah penurunan sintesis kolesterol di hati. Hambatan terhadap sintesis asam lemak akan menyebabkan penurunan trigliserida. Selain itu, *bempedoic acid* juga memiliki benefit tambahan pada kondisi sindrom metabolik dan diabetes. (Biolo *et al.*, 2022).

Bempedoic acid disetujui untuk indikasi pasien dewasa dengan FH heterozigot atau ASCVD terkonfirmasi. Dosis yang direkomendasikan adalah 180 mg (tablet) per oral yang diminum bersama makanan atau diantara makan. Obat ini juga tersedia dalam bentuk kombinasi dengan ezetimibe dengan indikasi yang sama (*bempedoic acid* 180 mg; ezetimibe 10 mg) (Anonim, 2021; Blaha, 2022; Tummala *et al.*, 2022). *Bempedoic acid* dapat menurunkan LDL hingga 17-20% dengan statin intensitas moderate hingga intensitas tinggi. Kombinasi *bempedoic acid* dengan ezetimibe dapat menurunkan LDL hingga 38% (Blaha, 2022).

Absorpsi secara cepat pada usus halus dengan T_{max} diperkirakan pada 3,5 jam. Volume distribusi sebesar 18L dan t_{1/2} pada range 15-24 jam. Eliminasi terutama melalui konjugasi dengan asam glukoronat dan ekskresi ginjal (70%). Eliminasi melalui hati bertanggung jawab terhadap klirens obat sebesar 30%. Penyesuaian dosis tidak diperlukan pada pasien dengan skor *child-pugh* A dan B, namun obat ini tidak direkomendasikan pada pasien dengan *child-pugh* kategori C. Pasien dengan gangguan ginjal memiliki toleransi yang baik terhadap obat sehingga tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal ringan-sedang (Anonim, 2021; Amore *et al.*, 2022; Averna, Bilato and Sesti, 2022; Biolo *et al.*, 2022).

Penggunaan *bempedoic acid* dapat menurunkan *high-sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) dan resiko diabetes. Perlu dilakukan monitoring terhadap kondisi hiperurisemia dan perburukan dari kondisi gout. Bempedoic acid juga diketahui dapat meningkatkan resiko rupture tendon. Obat ini tidak dapat digunakan dalam bentuk kombinasi dengan statin yang lebih dari simvastatin 20 mg dan pravastatin 40 mg/hari (Blahe, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Amore, B.M. *et al.* (2022) 'Pharmacokinetics of bempedoic acid in patients with renal impairment', *Clinical and Translational Science*, 15(3), pp. 789–798.
- Anderson, N., Tobin, J.N. and Zazula, T. (2002) *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel, NIH*
- Anonim (2021) *Bempedoic acid*, *Drugbank Online*. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11936> (Accessed: 25 February 2024).
- Anonim (2023) *Omega-3 fatty acids*. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11133> (Accessed: 25 February 2024).
- Averna, M., Bilato, C. and Sesti, G. (2022) 'Clinical evaluation of bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 32(1), pp. 17–20.
- Bellino, M. *et al.* (2023) 'Soluble PCSK9 Inhibition: Indications, Clinical Impact, New Molecular Insights and Practical Approach—Where Do We Stand?', *Journal of Clinical Medicine*, 12(8).
- Biolo, G. *et al.* (2022) 'Mechanism of action and therapeutic use of bempedoic acid in atherosclerosis and metabolic syndrome', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9(October), pp. 1–10.
- Blaha, M. (2022) 'Lipid Disorder', in M. Papadakis, S. Mcphee, and M. Rabow (eds) *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 61st ed. New Yorl: McGraw Hill Education, pp. 1256–1266.
- Boden, W.E., Sidhu, M.S. and Toth, P.P. (2014) 'The therapeutic role of niacin in dyslipidemia management', *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 19(2), pp. 141–158.
- CDC (2023) *High Cholesterol Facts*. Available at: <https://www.cdc.gov/cholesterol/facts.htm> (Accessed: 25 February 2024).
- Dixon, D.L. and Riche, D.M. (2020) 'Dyslipidemia', in *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 11th edn.

McGraw Hill Education.

- Djado, S. and Bajaj, T. (2023) *Niacin, NIH*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541036/> (Accessed: 25 February 2024).
- Drugbank (2024a) *Ezetimibe*. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00973> (Accessed: 15 February 2022).
- Drugbank (2024b) *Niacin*. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00627> (Accessed: 25 February 2024).
- Feng, Y. *et al.* (2021) 'Bile acid sequestrants: A review of mechanism and design', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(7), pp. 855–861.
- Feng, Z. *et al.* (2022) 'Real-world safety of PCSK9 inhibitors: A pharmacovigilance study based on spontaneous reports in FAERS', *Frontiers in Pharmacology*, 13, pp. 1–11.
- Gupta, K.K., Ali, S. and Sanghera, R.S. (2019) 'Pharmacological Options in Atherosclerosis: A Review of the Existing Evidence', *Cardiology and Therapy*, 8(1), pp. 5–20.
- Hammersley, D. and Signy, M. (2017) 'Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups', *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 8(1), pp. 4–11.
- Hess, C.N., Low Wang, C.C. and Hiatt, W.R. (2018) 'PCSK9 Inhibitors: Mechanisms of Action, Metabolic Effects, and Clinical Outcomes', *Annual Review of Medicine*, 69, pp. 133–145.
- Investigators, T.A.-H. (2011) 'Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy', *The New England Journal of Medicine*, 365(24), pp. 2255–2267.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (2018) *Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf*.
- Krupa, K., Fritz, K. and Parmar, M. (2023) *Omega-3 Fatty Acids*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564314/> (Accessed: 25 February 2024).
- Li, J.J. *et al.* (2022) 'Role of omega-3 fatty acids in the prevention and treatment of cardiovascular Diseases: A consensus statement from the Experts' Committee Of National Society Of

- Cardiometabolic Medicine', *Frontiers in Pharmacology*, 13(December), pp. 1–19.
- Lin, C.F. *et al.* (2018) 'Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region', *International Journal of Gerontology*, 12(1), pp. 2–6.
- McFarland, A.J. *et al.* (2014) 'Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system', *International Journal of Molecular Sciences*, 15(11), pp. 20607–20637.
- McKenney, J. (2004) 'New Perspectives on the Use of Niacin in the Treatment of Lipid Disorders', *JAMA Internal Medicine*, 164(7), pp. 697–705.
- Miller, D.B. and Spence, J.D. (1998) 'Clinical Pharmacokinetics of Fibric Acid Derivatives (Fibrates)', *Clinical Pharmacokinetics*, 34, pp. 155–162.
- Perkeni (2021) 'Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia 2021', *PB Perkeni*, pp. 1–2.
- PERKENI (2019) *Pedoman pengelolaan dislipidemia di Indonesia 2019*, Jakarta: PB Perkeni.
- PERKI (2022) *Panduan Tata Laksana Dislipidemia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021) *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021*. Jakarta: PB Perkeni..
- Phan, B.A.P., Dayspring, T.D. and Toth, P.P. (2012) 'Ezetimibe therapy: Mechanism of action and clinical update', *Vascular Health and Risk Management*, 8(1), pp. 415–427.
- Puspaseruni, K. (2021) 'Tatalaksana Dislipidemia Terkait Penyakit Kardiovaskular Aterosklerosis (ASCVD): Fokus pada Penurunan LDL-c', *Cermin Dunia Kedokteran*, 48(10), pp. 395–401.
- Schmidt, A.F. *et al.* (2020) 'PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(12).
- Sizar, O., Nassereddin, A. and Talati, R. (2022) *Ezetimibe*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532879/> (Accessed: 25 February 2024).
- Staels, B., Handelsman, Y. and Fonseca, V. (2010) 'Bile acid

- sequestrants for lipid and glucose control', *Current Diabetes Reports*, 10(1), pp. 70–77.
- Stone, N.J. *et al.* (2014) '2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines', *Circulation*, 129(25 SUPPL. 1), pp. 1–45.
- Su, L. *et al.* (2021) 'Current Management Guidelines on Hyperlipidemia: The Silent Killer', *Journal of Lipids*, 2021, pp. 1–5.
- Sunardi, A.E.P. and Isabela, S. (2015) 'Peran Penghambat Penyerapan Kolesterol (Ezetimibe) pada Penyakit Kardiovaskuler', *Cermin Dunia Kedokteran*, 42(5), pp. 379–382.
- The HPS2-THRIVE Collaboration Group (2014) 'Effect of Extended-Release Niacin with Laropipitant in High Risk Patients', *The New England Journal of Medicine*, 371(3), pp. 203–212.
- Tummala, R. *et al.* (2022) 'Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis', *Annals of Medicine*, 54(1), pp. 1287–1296.

BAB 8

EKSPEKTORAN

Oleh Muhammad Subhan A. Sibadu

8.1 Pendahuluan

Ekspektoran adalah golongan obat yang meningkatkan kemampuan mengeluarkan sekret bernanah. Saat ini, istilah ini digunakan untuk menggambarkan sekretagog, yang bertujuan untuk meningkatkan hidrasi sekret luminal (seperti larutan garam hipertonik dan manitol), dimana sekretagog merupakan senyawa yang merangsang tubuh untuk melepaskan hormon tertentu (Jenkins R.C., 1999) , dan juga dapat melongket dengan cepat yang mengurangi kelengketan sekret dan melepaskannya ke saluran pernapasan, jumlah cairan atau sekret pada saluran pernapasan, dan berasal dari saluran pernapasan (seperti surfaktan) (Rubin, 2007).

Pernafasan atau proses bernafas adalah proses mulai dari pemasukan oksigen hingga pelepasan karbon dioksida dan penggunaan energi dalam tubuh manusia. Saat manusia bernapas, kita mengeluarkan oksigen dari udara dan melepaskan karbon dioksida ke lingkungan. Secara anatomi, saluran napas terbagi menjadi saluran napas atas (organ di luar dada – hidung, tenggorokan, laring) dan saluran napas bawah (organ di dalam dada – trakea, bronkus, bronkiolus, saluran alveolar, alveoli) (Patwa & Shah, 2015).

Batuk adalah keluarnya udara secara paksa dari rongga dada melalui *glotis* yang terbuka secara tiba-tiba, menghasilkan bunyi yang khas dan merupakan refleks pertahanan tubuh di saluran pernapasan. Batuk dapat bersifat spontan atau tidak disengaja dan berperan dalam sistem kekebalan nonspesifik saluran napas dengan berkontribusi terhadap pembersihan mukosiliar (Ikatan dokter anak Indonesia, 2017).

Adapun jenis-jenis batuk yaitu:

8.1.1 Batuk Akut

Batuk akut adalah jenis batuk yang berlangsung kurang dari tiga minggu. Ini biasanya merupakan respon terhadap infeksi saluran pernapasan atas, yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk infeksi bakteri atau virus, bronkitis akut, atau *tracheobronchitis*. Penderita Infeksi saluran pernapasan atas jarang memeriksakan diri ke dokter. Batuk akut yang disebabkan oleh infeksi biasanya sembuh dengan sendirinya, dan setelah infeksi mereda, penderita biasanya sembuh dalam waktu 1 hingga 2 minggu (Sanjiwani *et al.*, 2021)

8.1.2 Sub Akut

Batuk subakut adalah batuk yang terjadi dalam waktu 3 sampai 8 minggu. Peningkatan hiper responsif bronkus akibat infeksi tertentu (misalnya pneumokokus) dapat menetap, dan batuk subakut yang tidak menyenangkan dapat menetap selama beberapa minggu bahkan setelah infeksi yang mendasarinya telah sembuh. Hiper responsif saluran napas setelah infeksi akibat batuk subakut masih kurang diteliti (Sanjiwani *et al.*, 2021).

8.1.3 Batuk Kronik

R. S. Irwin melakukan analisis pada tahun 1977 dan menemukan bahwa banyak penyakit dan kondisi yang menyebabkan batuk terus-menerus disebabkan oleh struktur anatomi kecil di lokasi reseptor aferen batuk. Merokok dan mengonsumsi ACE inhibitor hanyalah beberapa penyebab batuk kronis. Ada tiga etiologi utama yang dapat menjelaskan batuk kronis pada sebagian besar pasien. Sindrom batuk saluran pernapasan atas (sebelumnya dikenal sebagai postnasal infus syndrome (PND)), asma, dan penyakit refluks gastroesofageal (GERD) yang disebabkan oleh berbagai penyakit pada hidung dan sinus (Sanjiwani *et al.*, 2021).

8.2 Definisi Ekspektoran

Ekspektoran didefinisikan sebagai obat yang meningkatkan kemampuan untuk mengeluarkan sekret purulen dari saluran napas. Saat ini, istilah ini juga mencakup obat-obatan yang dapat

meningkatkan aliran udara atau volume sekret dalam saluran napas, termasuk sekretagog yang bertujuan untuk meningkatkan hidrasi sekresi luminal (seperti garam hipertonik atau manitol) dan agen mukolitik yang mengurangi daya lengket pada sekret, sehingga memudahkan pengeluarannya dari saluran napas (seperti surfaktan). Golongan ekspektoran digunakan dengan tujuan untuk meningkatkan kemampuan sekresi lendir purulen dan memfasilitasi sekresi cairan dalam saluran napas, dengan tujuan mengencerkan lendir agar tidak melekat pada permukaan saluran napas. Efek yang diharapkan dari obat ini termasuk merangsang respon batuk untuk mengeluarkan dahak, yang dapat menjadi lebih banyak jika saluran napas mengalami dehidrasi dan menyebabkan lendir menjadi lengket. Selain itu, efek kerja lain dari golongan ini melibatkan stimulasi jalur kolinergik dan peningkatan produksi mukus dari lapisan submukosa lumen saluran napas, walaupun harus dicatat bahwa pemberian langsung ke epitel saluran napas dapat menimbulkan efek toksik (Wibowo, 2021).

Ekspektoran tidak mempengaruhi frekuensi denyut silia atau proses pembersihan mukosiliar. Pada suatu waktu, ekspektoran oral dianggap dapat meningkatkan produksi lendir di saluran napas dengan merangsang mukosa lambung dan saraf vagus, tetapi kemungkinan hal ini tidak akurat. Jenis ekspektoran yang paling umum digunakan melibatkan metode hidrasi sederhana, termasuk aerosol lunak, hidrasi melalui konsumsi oral, senyawa yang mengandung iodida seperti kalium iodida jenuh atau gliserol dengan kandungan iodium, gliseril guaiakolat (guaifenesin), dan ion pengubah saluran pernapasan seperti Agonis purinergik P2Y2 (Rubin, 2007).

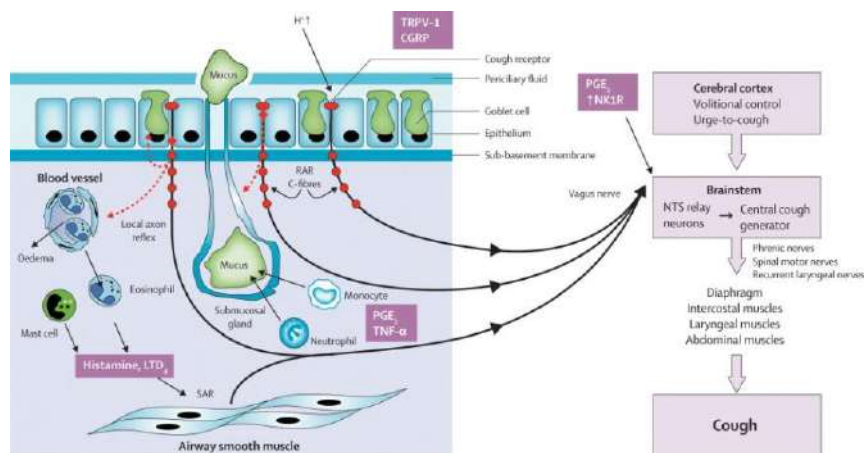
8.3 Etiologi Batuk dan Terapi dengan Ekspektoran

Batuk akut, yang muncul dalam kurun waktu kurang dari tiga minggu tanpa keluhan sebelumnya, dapat disebabkan oleh iritasi, penyempitan saluran nafas akut, serta infeksi virus dan bakteri yang bersifat akut (Fernandez & Saturti, 2018).

Sementara itu, batuk kronik adalah kondisi yang berlangsung lebih dari tiga minggu. Pada infeksi pernafasan akut akibat virus, batuk sering berlanjut selama tiga hingga delapan

minggu karena kerusakan pada epitel saluran nafas. Dalam konteks ini, terdapat pula istilah batuk subakut, yang mencakup durasi antara tiga hingga delapan minggu (Fernandez & Saturti, 2018).

Ada dua jenis batuk berdasarkan sifatnya, yaitu batuk berdahak atau produktif, serta batuk kering atau non-produktif. Batuk produktif terjadi ketika sistem pernafasan perlu mengeluarkan lendir yang berlebihan dan banyak (Wibowo, 2021).



Gambar 8.1. Etiologi Batuk (Chung and Pavord, 2008).

Ekspektoran adalah jenis obat yang dirancang untuk merangsang atau memfasilitasi pengeluaran dahak dari saluran napas. Mekanisme kerjanya melibatkan beberapa proses yang membantu mengurangi kekentalan lendir, sehingga memudahkan pengeluaran dahak (Sanjiwani *et al.*, 2021).

Beberapa cara ekspektoran bekerja melibatkan refleks dan sekresi kelenjar di saluran napas. Proses tersebut dapat mencakup:

1. Refleks Batuk: Ekspektoran dapat merangsang refleks batuk, yang membantu membersihkan dan mengeluarkan lendir dari saluran napas. Proses ini melibatkan kontraksi otot-otot pernapasan untuk menghasilkan batuk yang membantu memindahkan lendir ke arah luar (Zhang & Zhou, 2014).
2. Stimulasi Kelenjar: Ekspektoran dapat merangsang kelenjar di saluran napas untuk meningkatkan produksi lendir. Hal

- ini bertujuan untuk mengencerkan lendir dan membuatnya lebih mudah untuk dikeluarkan (Zhang & Zhou, 2014).
3. Peningkatan Aktivitas Silia: Ekspektoran juga dapat meningkatkan aktivitas silia (rambut-rambut halus yang melapisi saluran napas), yang membantu memindahkan lendir ke luar saluran napas (Zhang & Zhou, 2014).
 4. Pengenceran Lendir: Beberapa ekspektoran bekerja dengan mengurangi kekentalan lendir, sehingga mempermudah pergerakan lendir dari saluran napas (Zhang & Zhou, 2014).

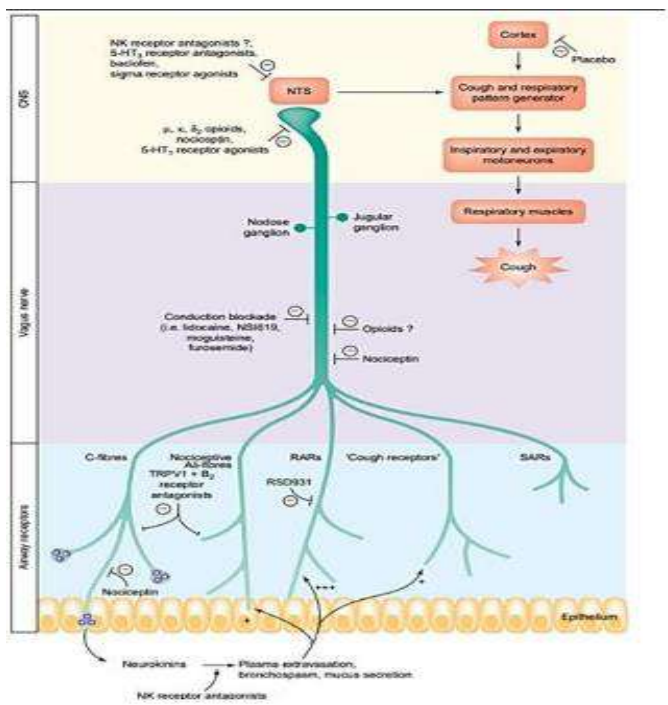
Penggunaan ekspektoran dapat bervariasi tergantung pada kondisi medis dan jenis batuk yang dialami seseorang. Penting untuk mengikuti petunjuk penggunaan yang diberikan oleh dokter atau apoteker dan berkonsultasi dengan mereka jika ada pertanyaan atau kekhawatiran mengenai penggunaan ekspektoran. Beberapa contoh ekspektoran yang dapat digunakan untuk pengobatan sendiri atau swamedikasi termasuk komponen-komponen seperti ammonium klorida, gliseril, guaiakolat, dan succus liquiritiae (sari akar manis) memang sering digunakan dalam formulasi obat batuk hitam (OBH) atau obat batuk yang umumnya dikenal sebagai sirup batuk hitam. OBH biasanya mengandung berbagai zat aktif yang bertujuan untuk meredakan batuk dan gejala terkait (Hu *et al.*, 2021).

Tujuan dari ekspektoran adalah untuk meningkatkan produksi dahak, yang memiliki konsistensi cair, sehingga memudahkan pengeluarannya melalui proses batuk. Contoh bahan aktif yang dapat mencapai tujuan ini termasuk guaiakol, radix Ipeca, dan ammonium klorida, yang umumnya terdapat dalam obat batuk hitam yang dikenal (OBH) (Rubin, 2007).

8.4 Patofisiologi Batuk

Rangsangan kompleks yang refleks menimbulkan batuk, yang diawali dengan rangsang reseptor batuk pada trakea, karina, saluran brankial, saluran napas kecil, dan faring. Benar, reseptor batuk yang terletak di laring (tenggorokan) dan saluran trakeobronkial (saluran udara yang mengarah ke paru-paru)

merespons terhadap rangsangan mekanis dan kimia. Kemoreseptor ini sangat sensitif terhadap berbagai stimulus, termasuk asam, panas, dan senyawa-senyawa yang mirip dengan capsaicin. Capsaicin adalah senyawa yang ditemukan dalam cabai yang dapat memicu sensasi panas. Reseptor khusus yang merespons capsaicin dikenal sebagai reseptor vanilloid tipe 1 atau reseptor capsaicin. Stimulasi reseptor capsaicin ini dapat mengaktifkan refleks batuk, yang merupakan respons alami tubuh untuk membersihkan saluran pernapasan dari iritan atau bahan asing yang dapat menyebabkan iritasi. Pemahaman tentang mekanisme ini membantu dalam pengembangan obat batuk yang ditargetkan untuk meredakan gejala batuk yang disebabkan oleh rangsangan tertentu. Reseptor ini juga ditemukan di saluran telinga, gendang telinga, sinus, tenggorokan, diafragma, pleura, perikardium, dan lambung. Reseptor ini hanya merespons rangsangan mekanis, yaitu sentuhan dan gerakan (Sanjiwani *et al.*, 2021).



Gambar 8.2. Patofisiologi Batuk (Sanjiwani *et al.*, 2021).

8.5 Golongan Ekspektoran

Ekspektoran yaitu obat yang digunakan untuk mengobati batuk. Ekspektoran jenis ini meningkatkan sekresi cairan pernafasan sehingga menimbulkan efek pengenceran dan memudahkan pengeluaran sekret (lendir). Selain mengonsumsi obat ekspektoran, banyak minum air putih juga bisa mengencerkan lendir pada saluran pernapasan Anda. Gliseril guaiakolat (GG), amonium klorida, bromhexine, dan Succus liquiritiae adalah beberapa zat aktif yang terdapat pada ekspektoran (Kurniawati et al., 2023).

Ekspektoran mengurangi iritasi reseptor batuk dengan meningkatkan akumulasi lendir melalui "batuk ke atas". Ini adalah obat yang paling umum digunakan untuk penyakit pernafasan di Jerman (seperti ambroxol dan N-acetylcysteine). Dalam kasus penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan bentuk bronkiektasis lainnya, sekret kental dihasilkan dan penggunaan ekspektoran dianjurkan untuk mengendalikan batuk. Banyak pasien melaporkan efektivitas ekspektoran pada bronkitis akut. (Sanjiwani *et al.*, 2021).

Berikut ini dijelaskan beberapa contoh ekspektoran:

1. Ambroxol, suatu metabolit aktif bromhexine, adalah obat paling populer di Jerman. Juga menunjukkan efek antitusif lain selain ekspektoran.
2. Pholcodine dan guaifenesin, juga digunakan sebagai ekspektoran.
3. Amonium klorida, merupakan garam penghasil asam yang dianggap memberikan ekspektoran efek dalam melonggarkan dahak (Sanjiwani *et al.*, 2021).

8.5.1 Guaifenesin

Guaifenesin adalah ekspektoran yang melegakan dada dan tenggorokan serta memudahkan lendir melewati mulut (American Pharmacists Association, 2012).

1. Indikasi penggunaan Guaifenesin

Guaifenesin digunakan untuk mengatasi batuk dan sesak napas yang disebabkan oleh kondisi seperti pilek, flu, bronkitis, dan infeksi saluran pernapasan atas lainnya.

Namun, penting untuk diingat bahwa guaifenesin tidak dianjurkan untuk mengobati batuk yang berkelanjutan akibat merokok atau kondisi pernapasan jangka panjang seperti bronkitis kronis atau emfisema. Dalam kasus batuk yang terkait dengan kondisi kronis tersebut, konsultasikan dengan profesional kesehatan untuk penanganan yang tepat. Guaifenesin biasanya digunakan untuk mengatasi batuk akut yang terkait dengan kondisi pernapasan sementara (American Pharmacists Association, 2012).

2. Mekanisme kerja Guaifenesin

Guaifenesin bekerja dengan cara mengencerkan dan melarutkan lendir (dahak) pada saluran pernafasan, menghilangkan sumbatan lendir dan melancarkan pernafasan (AmericanPharmacistsAssociation,2012).

3. Dosis dan Cara penggunaan Guaifenesin

Guaifenesin dapat diperoleh baik dengan resep dokter maupun tanpa resep. Jika Anda berencana untuk membeli obat ini tanpa resep, disarankan untuk berkonsultasi dengan apoteker Anda.

Berikut adalah beberapa dosis umum yang biasanya direkomendasikan untuk mengatasi batuk:

- a. Dewasa: 200-400 mg setiap 4 jam, maksimal 2400 mg per hari.
- b. Anak-anak usia 6-12 tahun: 100-200 mg setiap 4 jam, maksimal 1200 mg per hari.
- c. Anak-anak usia 4-6 tahun: 50-100 mg setiap 4 jam, maksimal 600 mg per hari.

Namun, penting untuk selalu mengikuti petunjuk dosis yang tertera pada kemasan produk atau sesuai dengan saran dokter atau apoteker, karena dosis dapat bervariasi tergantung pada formulasi produk dan kondisi kesehatan individu. Dewasa dan anak di atas usia 12 tahun: 200-400 mg, tiap 4 jam, atau 600-1200 mg, tiap 12 jam. Dosis maksimal adalah 2400 mg per hari (MIMS, 2020).

4. Farmakologi

Guaifenesin dapat didefenisikan sebagai ekspektoran yang digunakan untuk mengobati batuk berisi lendir dan dada

tersumbat. Guaifenesin memiliki beragam efek pada lendir, antara lain: Meningkatkan sekresi bronkus dan mengurangi kekentalan lendir. Pengaturan lendir ini mempunyai efek positif terhadap pengeluaran lendir dengan meningkatkan efektivitas batuk (American Pharmacists Association, 2012).

5. Farmakodinamik

Guaifenesin meningkatkan sekresi lendir dan bronkus dengan mengurangi adhesi dan tegangan permukaan, meningkatkan efisiensi mekanisme mukosiliar, dan meningkatkan hidrasi efektif kelenjar pernapasan. Hal ini dikatakan dapat meningkatkan efektivitas obat batuk berdahak dan meringankan gejala batuk berdahak pada berbagai penyakit pernapasan seperti pilek, infeksi saluran pernapasan akut (ISPA), dan rinosinusitis (American Pharmacists Association, 2012).

6. Farmakokinetik

Guaifenesin telah dilaporkan menunjukkan farmakokinetik yang baik bila diberikan secara oral dan terutama diekskresikan melalui urin (American Pharmacists Association, 2012).

7. Absorpsi

Guaifenesin diserap secara efisien atau dengan baik dari saluran pencernaan setelah diberikan secara oral. Pada pasien anak yang menerima dosis oral tunggal, konsentrasi puncak (C_{max}) tercatat mencapai puncaknya dalam 30 menit, sementara waktu paruh eliminasi plasma sekitar 1 jam. Pada pasien dewasa, mencapai C_{max} memerlukan waktu sekitar 1,69 jam, dan waktu paruh eksponensial terminal sekitar 0,86 jam. Delapan jam setelah konsumsi, obat tersebut tidak lagi terdeteksi di dalam darah (American Pharmacists Association, 2012).

8. Distribusi

Guaifenesin didistribusikan secara luas ke seluruh jaringan tubuh dan dapat melewati plasenta. Rata-rata volume distribusi pada subjek dewasa sehat adalah 116 L (American Pharmacists Association, 2012).

9. Metabolisme

Guaifenesin dengan cepat dimetabolisme di hati melalui jalur oksidasi, metilasi, dan hidrolisis yang cepat untuk membentuk metabolit tidak aktif. Guaifenesin didemetilasi oleh O-demetilase di mikrosom hati, dan sebanyak 40% dari dosis yang diberikan diekskresikan sebagai metabolit dalam waktu 3 jam. O-demetilase adalah enzim utama dalam metabolisme guaifenesin, dan metabolit utama yang dihasilkan meliputi β -(2-metoksifenoksi)-asam laktat dan hidroksiguaifenesin demetilasi (American Pharmacists Association, 2012).

10. Eliminasi

Ketika guaifenesin diberikan secara oral, sebagian besar diekskresikan melalui urin sebagai metabolit tidak aktif. Pembersihan rata-rata guaifenesin dilaporkan sebesar 94,8 L/jam (American Pharmacists Association, 2012).

8.5.2 Terpin dehydrate

Obat *terpine hydrate* biasa digunakan untuk mengencerkan lendir dan meredakan batuk pada penderita bronkitis akut atau kronis, pneumonia, bronkiektasis, penyakit paru obstruktif kronik, infeksi, dan radang saluran pernapasan bagian atas, merupakan ekspektoran yang digunakan. Obat ini biasanya diresepkan dalam kombinasi dengan obat pereda batuk (seperti kodein). Obat-obatan terpine hidrat diperoleh dari berbagai sumber, termasuk minyak terpentin, oregano, thyme, dan minyak kayu putih (Rubin, 2007).

1. Mekanisme kerja Terpin hidrat

Obat terpine hidrat secara langsung meningkatkan fungsi mukosiliar sel sekretorik bronkial pada saluran pernapasan bagian bawah, mengencerkan sekresi bronkial dan memfasilitasi drainasenya. Obat ini juga memiliki efek antiseptik yang lemah pada parenkim paru (Rubin, 2007).

2. Dosis obat Terpin Hydrate

Informasi dosis dan aturan penggunaan obat *Terpin Hydrate* yang Anda berikan sangat penting untuk diketahui oleh individu yang mungkin menggunakan obat tersebut. Dosis dan petunjuk penggunaan obat dapat bervariasi tergantung

pada kondisi kesehatan, usia, dan faktor-faktor lainnya. Ringkasannya adalah sebagai berikut:

a. Dewasa:

Dosis: Biasanya digunakan dalam persiapan kombinasi.

Rentang Dosis: Berkisar antara 85-130 mg.

Frekuensi: Diminum 3-4 kali sehari.

b. Anak-anak (di bawah 18 tahun):

belum diketahui keamanan dan keefektifan obat ini pada anak-anak usia di bawah 18 tahun.

c. Petunjuk Umum:

Bacalah selalu petunjuk penggunaan obat yang tertera pada kemasan atau pada resep dokter.

Simpan dan letakkan obat ini pada suhu ruangan.

Jauhkan dari paparan sinar matahari secara langsung.

Jauhkan dari jangkauan anak-anak dan hewan peliharaan.

Penting untuk selalu mengikuti petunjuk dokter atau petunjuk penggunaan yang tertera pada kemasan obat. Jika ada pertanyaan atau ketidakjelasan mengenai dosis atau penggunaan obat, disarankan untuk berkonsultasi dengan profesional kesehatan atau apoteker (MIMS, 2020).

3. Efek samping obat Terpin Hydrate

Hampir semua jenis obat memiliki dampak yang mungkin timbul pada penggunaannya. Begitu juga dengan *Terpin Hydrate*, yang dapat menimbulkan beberapa efek samping, termasuk:

a. Mengantuk

b. Pusing

c. Kehilangan nafsu makan

d. Mual atau muntah

e. Gangguan pencernaan

Jika Anda mengalami salah satu tanda atau gejala di atas setelah menggunakan obat ini, atau tanda atau munculnya tanda-tanda lain seperti denyut nadi yang melemah, kebingungan, perubahan suasana hati, ruam kulit, atau kesulitan bernapas. Disarankan segera menghubungi dokter atau mengunjungi

fasilitas kesehatan terdekat untuk mendapatkan penanganan lebih lanjut (drugs.com, 2022).

4. Interaksi Obat

Meskipun beberapa obat tidak boleh dikonsumsi bersamaan sama sekali, pada kasus lain beberapa obat juga dapat digunakan bersamaan meskipun terkadang interaksi mungkin saja terjadi contoh obatnya yang dapat berinteraksi yaitu dengan obat diazepam (Drugs.com, 2022).

8.5.3 Kodein

Kodein, seperti agonis reseptor opiat lainnya yang biasa digunakan dalam praktik klinis, bekerja dengan mengaktifkan reseptor mu-opioid (MOR). Reseptor MOR adalah reseptor yang memainkan peran penting dalam neuromodulasi berbagai fungsi fisiologis. Reseptor ini terlibat dalam regulasi nosisepsi, suhu tubuh, pernapasan, aktivitas endokrin, fungsi gastrointestinal, memori, suasana hati (Herman T.F, 2023). MOR terjadi pada sistem saraf pusat (SSP), jaringan saraf non SSP, dan jaringan non saraf. Studi pada berbagai hewan percobaan telah menunjukkan peran penting MOR di SSP dalam regulasi nyeri, menjadikan reseptor opiat ini sebagai target terapi untuk pengobatan nyeri (Lafolie P *et al*, 1996).

Namun, mekanisme kerja kodein pada MOR, yang bertanggung jawab atas efek analgesik kodein, bukanlah satu-satunya efek kodein pada tubuh. Karena MOR banyak terdapat di berbagai jaringan, kodein berisiko menimbulkan efek samping yang berhubungan dengan senyawa opiat, seperti depresi pernapasan, mual, muntah, dan penurunan aliran makanan melalui saluran pencernaan (Lafolie P *et al*, 1996).

1. Farmakodinamik

Pembahasan aspek farmakodinamik kodein tidak lepas dari mekanisme kerja reseptor opiat. Reseptor opiat adalah reseptor yang berpasangan dengan protein G, bertindak sebagai modulator transmisi sinaptik yang dimediasi protein G, dan mengaktifkan protein efektor. Pengikatan senyawa opiat pada reseptor menyebabkan pertukaran guanosin

trifosfat (GTP) dan guanosin difosfat (GDP) (American Pharmacists Association, 2012).

Guanosine Triphosphate (GTP) memiliki efek penghambatan terhadap aktivitas adenilat siklase, yang pada gilirannya menyebabkan penurunan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) di dalam sel. Dampak dari penurunan cAMP ini adalah penghambatan neurotransmitter nosiseptif seperti senyawa P, GABA, dopamin, asetilkolin, dan norepinefrin. Opioid yang terikat pada reseptor juga menghambat pelepasan vasopresin, somatostatin, insulin, dan glukagon. Sementara itu, senyawa opioid juga berkontribusi pada penutupan saluran kalsium tipe N yang merupakan gerbang tegangan yang terlokasi pada terminal saraf dan dendrit serta sel neuroendokrin dan membuka saluran kalium. Aliran kalium ke dalam kompartemen intraseluler menyebabkan hiperpolarisasi dan penurunan rangsangan neuron secara keseluruhan (Lafolie P *et al*, 1996).

2. Farmakokinetik

Dari perspektif farmakokinetik, kodein memiliki waktu puncak plasma dan waktu paruh plasma yang cepat, serta volume distribusi yang besar. Ekskresi primer terjadi melalui ginjal (Lafolie P *et al*, 1996).

3. Absorpsi

Penyerapan kodein berlangsung cepat, dengan konsentrasi plasma maksimum dicapai dalam rentang waktu 60 menit setelah konsumsi secara oral, terjadi puncak konsentrasi plasma untuk kodein. Metabolit lainnya, seperti kodein-6-glukuronat dan morfin-6-glukuronat, juga menunjukkan waktu puncak yang serupa (1 hingga 2 jam setelah pemberian). Meskipun demikian, tidak ada perbedaan signifikan dalam waktu paruh plasma kodein antara dosis 25 mg dan 50 mg (rata-rata $t_{1/2}$: 2,0-2,1 jam). Sebaliknya, waktu paruh plasma untuk metabolit turunan kodein seperti morfin dan morfin-3-glukuronat dapat bervariasi antara 4 hingga 16 jam. Oleh karena itu, meskipun hanya sejumlah kecil kodein yang mengalami transformasi

menjadi morfin, yang memiliki efek lebih kuat pada reseptor μ , keadaan stabil dapat tercapai dalam waktu 48 jam dengan pemberian kodein sebanyak 15 mg setiap 4 jam (Lafolie P *et al*, 1996).

4. Distribusi

Volume distribusi kodein relatif tinggi, berkisar antara 3 hingga 6 L/kg. Di sisi lain, hanya 7-25% kodein dalam plasma yang terikat pada protein (Lafolie P *et al*, 1996).

5. Metabolisme

Jalur metabolisme utama kodein ada di hati dan mencakup proses demetilasi N menjadi norkodein, demetilasi 3-O menjadi morfin, dan glukuronidasi. Sekitar 50–70% kodein diubah oleh UGT2B7 menjadi kodein-6 asam glukuronat, yang memiliki afinitas yang sama dengan kodein terhadap reseptor μ . Di sisi lain, 10–15% kodein mengalami demetilasi N oleh CYP3A4 menjadi norkodein. Residu mengalami demetilasi 3-O oleh CYP2D menjadi morfin, suatu metabolit dengan afinitas 200 kali lipat lebih tinggi daripada kodein untuk reseptor μ . Sekitar 60% dari morfin mengalami metabolisme menjadi morfin-3-glukuronida. melalui glukuronidasi, dan 5-10% diubah menjadi morfin 6-glukuronida oleh UGT2B7. Gen CYP2D6 adalah gen yang paling banyak dipelajari dalam jalur metabolisme kodein dan memiliki signifikansi klinis. Perbedaan individu dalam CYP2D6 dapat diklasifikasikan menjadi pemetabolisme lambat (PM), pemetabolisme ekstensif (EM), dan pemetabolisme ultracepat (UM). Hal ini menentukan efisiensi kodein dalam menghasilkan efek fisiologis yang diinginkan dan risiko toksisitas (Lafolie P *et al*, 1996).

6. Eliminasi

Hampir 90% dari total dosis kodein yang tertelan diekskresikan melalui urin. Sekitar 10% kandungan kodein yang dikeluarkan melalui urin berbentuk senyawa kodein (Lafolie P *et al*, 1996).

8.5.4 Amonium klorida

Amonium klorida yang terdapat dalam obat batuk merupakan ekspektoran yang mengencerkan lendir dan mempermudah pengeluarannya. Pada obat batuk, amonium klorida biasanya digunakan dalam kombinasi dengan obat lain seperti dekongestan dan antihistamin (American Pharmacists Association, 2012).

1. Mekanisme Kerja

Amonium klorida adalah pengisi elektrolit dan pengasaman sistemik. Meningkatkan keasaman dengan meningkatkan konsentrasi ion hidrogen bebas. Kemanjuran terapi tergantung pada kemampuan ginjal memanfaatkan amonia untuk ekskresi kelebihan anion terfiksasi dan pada konversi amonia menjadi urea oleh hati, yang melepaskan ion hidrogen dan klorida ke dalam cairan ekstraseluler (American Pharmacists Association, 2012).

2. Interaksi obat

Meningkat resiko efek samping jika digunakan dengan diuretik K-sparing. Konsentrasi serum klorpropamid dan salisilat dapat meningkat. Dapat menurunkan konsentrasi serum amantadine, amfetamin, mecamlamine, dan agonis alfa/beta (American Pharmacists Association, 2012).

3. Farmakokinetik:

Penyerapan : Cepat diserap dari saluran pencernaan setelah pemberian oral.

Metabolisme : Dimetabolisme di hati untuk membentuk urea dan asam klorida.

Ekskresi : Melalui urin (American Pharmacists Association, 2012).

4. Kontraindikasi

Penyakit ginjal atau hati yang parah. Tindakan pencegahan khusus: Pasien dengan gagal paru, edema jantung, atau asidosis respiratorik primer.

Penggunaannya tidak dimaksudkan jika alkalosis metabolik berhubungan dengan hilangnya Na akibat emesis asam klorida. Penyakit ginjal dan hati ringan sampai sedang kehamilan (MIMS, 2020).

5. Dosis

Dosis tergantung pada tingkat keparahan penyakit dan toleransi pasien. Dosis juga dapat ditentukan berdasarkan kombinasi karbon dioksida, tingkat kinerja, dan defisiensi klorin. Instruksi terperinci disediakan dalam informasi produk (MIMS, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- American Pharmacists Association. (2012)' *Drug Information Hanbook 21th* , Lexicomp, Ohio.
- Chung, K.F. and Pavord, I.D. (2008) 'Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough', *The Lancet*, 371(9621), pp. 1364–1374. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60595-4).
- Fernandez, G.J. and Saturti, T.I.A. (2018) 'Sistem Pernafasan', *Histologi Dasar*, (1102005203), pp. 3–12.
- Herman T.F. (2023) 'Mu Receptors', StatPearls.
- Hospital, Y. (no date) 'Conference are on Therapy Treatment'.
- Hu, J.R. *et al.* (2021) 'Deciphering the antitussive, expectorant, and anti- inflammatory potentials of Shashamkyeongok-go and their phytochemical attributes: In vivo appraisal in ICR mice', *Applied Sciences (Switzerland)*, 11(3), pp. 1–20. Available at: <https://doi.org/10.3390/app11031349>.
- Ikatan dokter anak Indonesia (2017) 'Rekomendasi Diagnosis dan Tata Laksana Batuk pada Anak', *Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia*, pp. 138–139.
- Jenskins R.C. *et al.* (1999) 'Growth Hormon Secretagogues' Elsevier Science.
- Kurniawati, D. *et al.* (2023) 'Tingkat Pengetahuan dan Perilaku Swamedikasi Batuk Pilek Mahasiswa Farmasi Angkatan 2019 Universitas Sari Mulia dengan Metode TPB', *FARMASIS: Jurnal Sains Farmasi*, 3(2), pp. 92–99. Available at: <https://doi.org/10.36456/farmasis.v3i2.5653>.
- Lafolie P *et al.* (1996) 'Urine and Plasma Pharmacokinetics Of Codein in Healthy Volunteers; Implications for Drugs of Abuse Testing', *Journal Anal Toxicol*.
- MIMS. (2020) 'MIMS (Referensi Obat)', BIP Kelompok Gramedia, Jakarta
- Patwa, A. and Shah, A. (2015) 'Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia', *Indian Journal of Anaesthesia*, 59(9), pp. 533–541. Available at: <https://doi.org/10.4103/0019-5049.165849>.

- Rubin, B.K. (2007) 'Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications', *Respiratory Care*, 52(7), pp. 859–865.
- Sanjiwani, M.I.D. *et al.* (2021) 'Probiotic-Based Therapy for Active Tuberculosis Infection: The Role of Gut-Lung Axis and Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor', *Jurnal Respirasi*, 7(2), p. 93. Available at: <https://doi.org/10.20473/jr.v7-i.2.2021.93-99>.
- Wibowo, A. (2021) 'Mekanisme Kerja Obat Anti Batuk Mechanism Of Action Of Anti-Cough Medicine', *Jk. Unila*, 5(1), pp. 75–83.
- Zhang, T. and Zhou, X. (2014) 'Clinical application of expectorant therapy in chronic inflammatory airway diseases', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(4), pp. 763–767. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1494>.

BAB 9

DEKONGESTAN

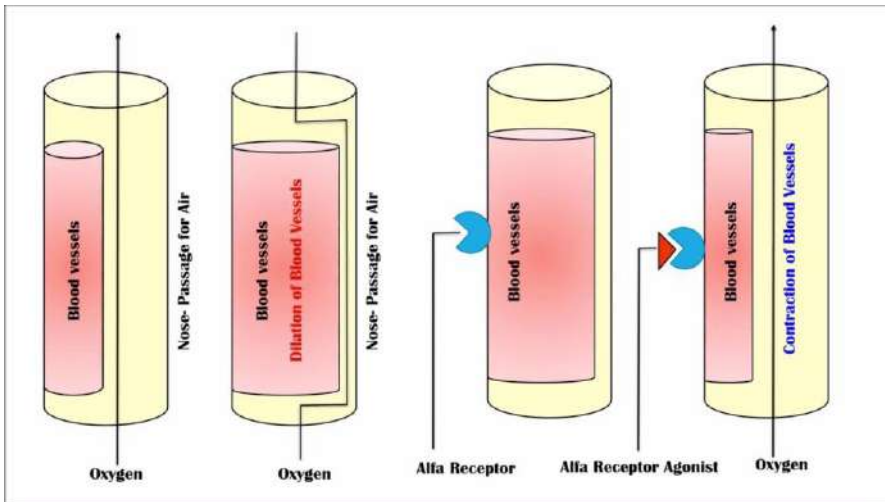
Oleh Nur Syamsi

9.1 Pendahuluan

Kongesti hidung adalah persepsi berkurangnya aliran udara hidung atau sensasi rasa penuh pada wajah, mencakup berbagai mekanisme yang mendasarinya. Inflamasi mukosa termasuk edema jaringan, eksudasi plasma, dan vasodilatasi terjadi akibat kontribusi mediator inflamasi dan neurogenik. Inflamasi mukosa adalah mekanisme patofisiologi utama pada kongesti hidung termasuk peningkatan pelebaran vena, peningkatan sekresi, dan edema jaringan, selanjutnya akan menyempitkan pasase hidung melalui terjadinya vasodilatasi, peningkatan aliran darah, dan peningkatan permeabilitas vaskuler. Dampaknya adalah pelebaran vena sinusoid hidung, edema bagian anterior konka inferior, dan hambatan aliran udara hidung yang akan mengakibatkan terjadinya keluhan hidung tersumbat, hidung buntu, atau hidung mampet (Wardani *et al.*, 2016).

Hidung tersumbat adalah salah satu gejala yang paling tidak nyaman yang dialami oleh seseorang ketika flu. Virus merupakan penyebab tersering dari flu dan terapi simptomatik adalah satu-satunya pilihan pengobatan. Dekongestan digunakan secara luas untuk meredakan gejala hidung tersumbat pada orang dewasa dan anak-anak dan dapat diberikan dalam bentuk oral atau topikal (Deckx *et al.*, 2016).

Faktor – faktor yang berkontribusi terhadap hidung tersumbat termasuk stimulasi sistem saraf parasimpatis, pelepasan mediator lokal termasuk sel mast, eosinofil, basofil; yang kemudian merangsang pelepasan histamin, tryptase, kinin, prostaglandin, dan leukotrien, yang menginduksi perubahan secara keseluruhan pada resistensi hidung dan kapasitansi pembuluh darah. Terjadi eksudasi plasma melalui kapiler superfisial, dan meningkatkan produksi mukus oleh sel goblet (Wahid and Shermetaro, 2024).



Gambar 9.1. Mekanisme kerja dekongestan pada reseptor alfa
Sumber : (Pharmacy, 2020)

Sistem pembuluh darah mukosa hidung dapat terbagi menjadi pembuluh resistensi (arteriol) yang sebagian besar diatur oleh adrenoreseptor alfa-2 dan pembuluh kapasitansi (pleksus vena) yang diatur oleh adrenoreseptor alfa-1 dan alfa-2. Stimulasi reseptor ini menyebabkan efek dekongestan; di mana terjadi vasokonstriksi pada sinusoid vena besar dan pembuluh darah pengumpul, yang menyebabkan penurunan aliran darah dan selanjutnya menurunkan edema hidung dan rinorea (Wahid and Shermetaro, 2024).

Dekongestan adalah agonis- α yang mengurangi ketidaknyamanan akibat hidung tersumbat dengan mengurangi cara volume mukosa hidung. Efek ini dimediasi oleh reseptor- α . Namun, penggunaan topikal berulang dengan konsentrasi obat yang tinggi dapat menyebabkan perubahan iskemik pada selaput lendir dan menyebabkan *rebound congestion* (Katzung, Masters and Trevor, 2017). Terdapat 2 hipotesis yang mendasari terjadinya *rebound congestion*, yaitu stimulasi reseptor α_2 secara berlebihan yang menyebabkan keadaan vasokonstriksi secara berkepanjangan sehingga terjadi edema interstitial. Hipotesis berikutnya adalah adanya penurunan kadar norepinefrin

endogen yang disebabkan karena adanya umpan balik negatif sehingga akan terjadi dilatasi relative pada pleksus sinusoid dari mukosa nasal. Efek samping lain yang merugikan dari penggunaan jangka panjang, khususnya dekongestan topikal intranasal berupa gangguan neurologik sentral dan kardiovaskular, berupa sakit kepala, rasa mengantuk, hipertensi, takikardia, bahkan depresi pernapasan, namun insidens yang dilaporkan sangat jarang (Wardani *et al.*, 2016).

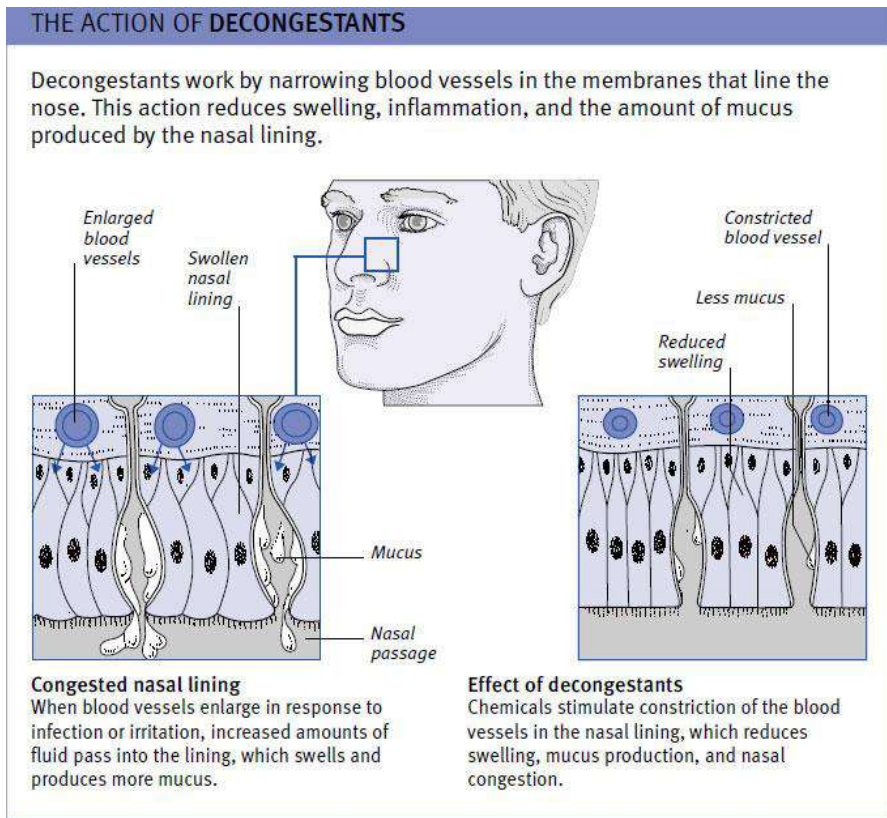
9.2 Klasifikasi Dekongestan

Dekongestan digunakan untuk penanganan kondisi yang berhubungan dengan telinga, hidung, dan tenggorokan. Obat-obatan ini merangsang reseptor α -adrenergik dan terdiri dari dua kelas: *beta-phenylethylamine derivatives* (seperti epinefrin, norepinefrin, efedrin HCl, pseudoefedrin, fenilefrin, dan fenilpropanolamina) dan *imidazoline derivatives* (oksimetazolin, xylometazoline, dan naphazolin). Turunan beta-feniletilamina meniru efek stimulasi sistem saraf simpatis dengan menghasilkan vasokonstriksi melalui aktivasi adrenoreseptor alfa-1. Vasodilatasi rebound dapat terjadi karena afinitas yang lemah terhadap reseptor beta-adrenoreseptor. Imidazolin, di sisi lain, menghasilkan efeknya terutama melalui adrenoreseptor alfa-2. Perbedaan sensitivitas adrenoreseptor ini membuat agen imidazolin lebih efektif dalam mengurangi aliran darah mukosa karena efek vasokonstriksi pada pembuluh darah kapasitansi dan resistensi di mukosa hidung, sekaligus mengurangi peradangan lokal dan pembentukan lendir (Deckx *et al.*, 2016; Grimaldi-Bensouda *et al.*, 2021; Wahid and Shermetaro, 2024).

9.3 Mekanisme Kerja Dekongestan

Dekongestan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah di dalam rongga hidung dengan cara mempengaruhi tonus simpatis pada mukosa hidung sehingga mengurangi beban gejala secara keseluruhan; dan/atau mempercepat resolusi gejala dengan mendorong drainase sinus. (Shaikh and Wald, 2014). Pembuluh darah mukosa hidung mengekspresikan reseptor- α , dan vasokonstriksi lokal yang disebabkan oleh simpatomimetik menjelaskan aksi dekongestan mereka (Katzung, Masters and

Trevor, 2017). Fenilefrin menstimulasi reseptor alfa-1, sedangkan oksimetazolin, xylometazolin, dan naphazolin menstimulasi reseptor alfa-2 (Wicker and Labruzzo, 2009).



Gambar 9.2. Mekanisme kerja dekongestan (vasokonstriksi pembuluh darah, mengurangi inflamasi, dan mengurangi produksi mukus)

Dekongestan hidung tersedia dalam bentuk oral dan topikal (*nasal spray* atau *nasal drop*). Sebagian besar tersedia secara bebas dan dapat dibeli tanpa resep dokter. Dekongestan topikal (misalnya, oxymetazoline, fenilefrin) mengurangi hidung tersumbat pada rinitis alergi dan non alergi, tetapi disarankan agar tidak menggunakan dekongestan lebih dari lima hari untuk menghindari hidung tersumbat yang berulang (*rinitis medicamentosa*) (Ferguson,

Man and Sedgh, 2008). Disarankan agar tidak diberikan kepada anak di bawah usia enam tahun. Dekongestan topikal terutama bekerja secara lokal tetapi mungkin ada efek sistemik, seperti hipertensi. Efek samping lain yang umum terjadi adalah sakit kepala, mual, insomnia, dan pusing. (Deckx *et al.*, 2016).

1. Ephedrine and pseudoephedrine

Efedrin adalah salah satu dari 8000 senyawa alami dari keluarga alkaloid. Nama efedrin diambil dari nama semak-semak kecil dari genus *Ephedra*, yang ekstrak batang dan daunnya juga mengandung pseudoefedrin dan telah digunakan untuk tujuan medis sejak jaman dahulu. Efedrin pertama kali diisolasi pada akhir abad ke-19, dan pertama kali disintesis pada tahun 1920-an di Jepang sebagai klorhidrat, dan kemudian diproduksi dan dipasarkan oleh Merck. Pseudoephedrine disintesis segera setelahnya. Berdasarkan struktur molekulnya, kedua amina simpatomimetik ini merangsang sistem reseptor adrenergik di persimpangan antara saraf simpatis dan otot polos dinding pembuluh darah, sehingga mensimulasikan aksi vasokonstriksi norepinefrin, yang secara fisiologis diproduksi oleh serabut saraf simpatis (Deckx *et al.*, 2016).

Efedrin dan pseudoefedrin termasuk dalam keluarga amfetamin yang dikategorikan sebagai narkotika. Efek vasokonstriksi yang ditimbulkan ketika diberikan secara oral atau langsung pada mukosa hidung sangat meningkatkan tekanan darah dan vasospasme, rata-rata berlangsung 5 hingga 6 kali lebih lama daripada adrenalin, dapat menyebabkan episode hipertensi, infark miokard, stroke, dan berbagai gejala neurologis (Deckx *et al.*, 2016).

2. Phenylephrine

Phenylephrine adalah agonis reseptor alfa-1 adrenergik yang banyak digunakan untuk meredakan hidung tersumbat akibat common cold atau rhinitis alergi. Phenylephrine mengakibatkan vasokonstriksi yang membatasi jumlah cairan hidung, tenggorokan, dan sinus,

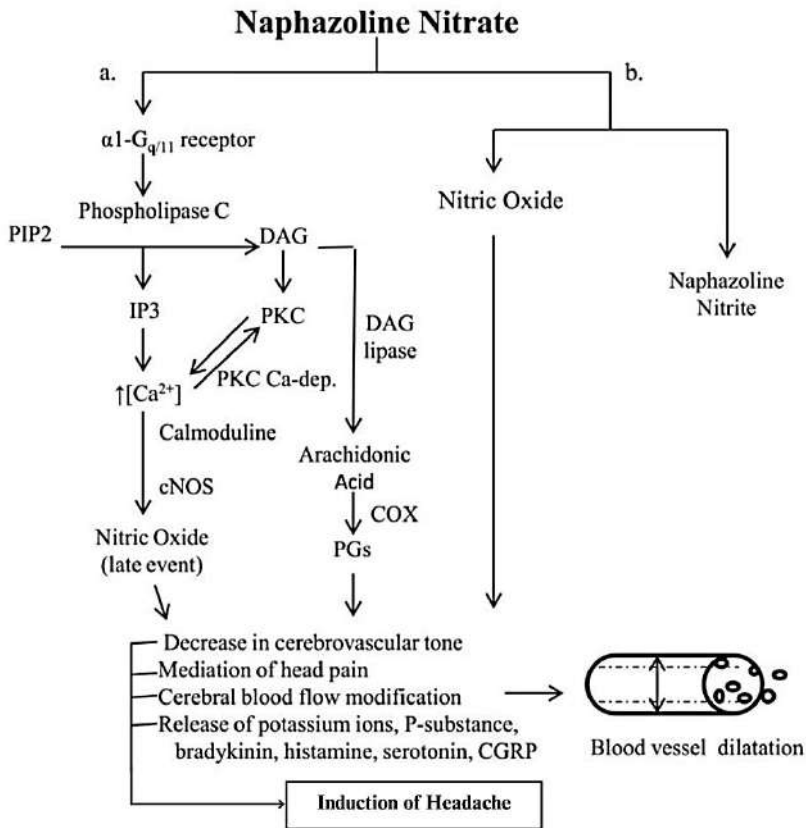
serta dapat mengurangi inflamasi mukosa hidung. Phenylephrine dapat digunakan untuk meredakan gejala hidung tersumbat, misalnya pada common cold dan rhinitis alergi. Penggunaan pada pasien usia di bawah 12 tahun tidak disarankan. Sebagai dekongestan, phenylephrine oral dapat digunakan dalam dosis 10 mg. Konsumsi dapat dilakukan setiap 4 jam, dengan dosis harian maksimal 60 mg. Meski demikian, perlu diketahui bahwa terdapat bukti ilmiah yang menunjukkan bahwa phenylephrine tidak lebih baik dibandingkan placebo dalam mengatasi hidung tersumbat. FDA baru-baru ini menyatakan bahwa penggunaan fenilefrin sebagai dekongestan oral tidak efektif. Keputusan ini hanya berlaku untuk formulasi oral dan tidak mencakup fenilefrin hidung atau sediaan fenilefrin topikal lainnya (Hatton and Hendeles, 2015; FDA (Food and Drug Administration), 2023; Hadini, 2023).

3. Naphazoline

Naphazoline adalah obat simpatomimetik, turunan imidazolin dengan aktivitas alfa-adrenergik. Obat ini meningkatkan pelepasan noradrenalin, segera meredakan hidung tersumbat berkat tindakan vasokonstriksi pada pembuluh mukosa hidung. Mekanisme kerja naphazoline pada gambar 3; Naphazoline mengaktifkan reseptor α_1 yang berhubungan dengan protein-G yang menyebabkan aktivasi fosfolipase C. Fosfolipase C memecah fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfat (PIP₂) menjadi dua pembawa pesan kedua, yaitu inositol 1,4,5-trisfosfat (IP₃) dan diasilgliserol (DAG) yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan kadar kalsium dan protein kinase C. Diasilgliserol, oleh DAG lipase, berperan dalam pembuatan asam arakidonat yang merupakan prekursor dalam produksi prostaglandin (PG), yang dimediasi oleh siklooksigenase (COX). Konsentrasi kalsium intraseluler yang lebih tinggi memungkinkan peningkatan kompleks kalsium-kalmodulin dan oleh karena itu aktivasi sintetase nitrat oksida konstitutif (cNOS) dengan pembentukan oksida nitrat. b. Naphazoline nitrat dapat

berkontribusi pada produksi dan pelepasan NO lebih lanjut melalui reduksi kimiawi garam naphazoline. Prostaglandin dan oksida nitrat berkontribusi pada aktivasi nosiseptor dan transmisi denyut nyeri dari pinggiran ke pusat. Akibatnya, terjadi pelepasan zat-zat seperti ion kalium, zat P, bradikinin, histamin, serotonin, dan CGRP yang membuat nosiseptor tetap aktif dan mengakibatkan vasodilatasi dan ekstrasvasasi protein plasma dari pembuluh darah (Di Lorenzo *et al.*, 2013).

Karena aktivitas adrenergiknya, obat ini juga dapat menimbulkan efek samping, seperti rinitis medikamentosa, hipertensi, sakit kepala, dan depresi akut pada sistem saraf pusat dengan sedasi. Selain itu, kasus stroke iskemik dan hemoragik sekunder akibat naphazoline juga telah dilaporkan, yang dimediasi oleh efek vasokonstriksi adrenergik alfa1 dan alfa2 yang juga diberikan pada pembuluh darah otak. Naphazoline dapat memicu sakit kepala karena aktivitas adrenergiknya (Gambar 9.3). Reseptor alfa1 dikaitkan dengan protein-G yang menghasilkan serangkaian peristiwa yang mengarah pada produksi asam arakidonat (AA) dan oksida nitrat (NO). Pelepasan AA dan NO menyebabkan vasodilatasi inflamasi yang terlambat yang dapat menyebabkan serangan migrain (Di Lorenzo *et al.*, 2013).



Gambar 9.3. Mekanisme kerja naphazoline
 Sumber : (Di Lorenzo *et al.*, 2013)

4. Oxymetazoline

Oksimetazolin adalah obat golongan simpatomimetik. yang dikenal juga sebagai obat adrenergik; merupakan golongan stimulan yang memiliki efek agonis pada sistem saraf simpatis. Mekanisme aksi oksimetazolin adalah vasokonstriksi karena reseptor adrenergik α_1 banyak terdapat pada pre-sinaptik pembuluh darah, sedangkan lokasi reseptor α_2 postsinaptik mengakibatkan vasokonstriksi melalui penghambatan pelepasan neurotransmitter. Vasokonstriksi pembuluh darah akan mengakibatkan hilangnya sumbatan hidung melalui 2

mekanisme: 1) melalui terjadinya peningkatan lumen saluran napas; 2) melalui penurunan eksudasi yang berasal dari venula pasca-kapiler. Secara keseluruhan terjadi penurunan resistensi aliran udara hidung sebesar 35,7% dan penurunan 50% produksi eksudat yang berasal dari aliran darah mukosa (Wardani *et al.*, 2016). Oxymetazoline juga digunakan di luar label di ruang operasi untuk mempersiapkan saluran hidung selama intubasi hidung dan selama operasi telinga, hidung, dan tenggorokan (THT) untuk meningkatkan visualisasi jalan napas dan untuk meminimalkan perdarahan intraoperatif atau pasca operasi. Efikasi dan profil keamanan oxymetazoline yang unggul telah dibuktikan bila dibandingkan dengan agen topikal lain dengan sifat vasokonstriksi, seperti fenilefrin, epinefrin, atau kokain. (Cartabuke, Tobias and Jatana, 2021)

Efek samping oxymetazoline dikaitkan dengan aritmia, hipotensi, sinkop, krisis hipertensi, dan henti jantung. Baik bradiaritmia maupun takiaritmia termasuk takikardia ventrikel telah dilaporkan. Namun, efek jantung dari oxymetazoline ini sangat jarang terjadi dan hanya dilaporkan oleh beberapa laporan kasus dalam literatur. Mekanisme yang tepat tidak jelas, tetapi patofisiologi yang diusulkan adalah efek agonis alfa-1 yang menyebabkan vasokonstriksi. Hal ini berpotensi mengakibatkan ketidaksesuaian dalam pasokan dan kebutuhan oksigen miokard, yang kemudian menyebabkan iskemia miokard, terutama pada mereka yang memiliki CAD aterosklerotik yang mendasarinya. Namun, sindrom koroner akut pada pasien tanpa faktor risiko CAD juga telah dilaporkan setelah penggunaan oxymetazoline. Difusi sistemik obat bahkan melalui melalui rute hidung tidak jarang terjadi dan dapat mengakibatkan efek samping sistemik (Shah, Patel and Gambhir, 2018).

5. Xylometazoline

Xylometazoline adalah simpatomimetik yang bekerja langsung dengan aktivitas alfa-adrenergik yang ditandai. Ini

adalah vasokonstriktor yang mengurangi pembengkakan dan kemacetan saat dioleskan pada selaput lendir. Efeknya dimulai dalam 5-10 menit setelah aplikasi dan berlangsung hingga 10 jam. Xylometazoline digunakan sebagai garam hidroklorida untuk meredakan gejala hidung tersumbat. Direkomendasikan sebagai dekonjestan dalam pengobatan otitis media akut, kronis, dan sekretori. Pemberian intranasal menghasilkan penyempitan pembuluh darah yang melebar di mukosa hidung, mengurangi aliran darah ke jaringan yang membengkak dan bengkak. Efek ini mendorong drainase sinus, meredakan hidung tersumbat dan meningkatkan ventilasi hidung. Secara efektif membuka saluran hidung untuk memfasilitasi hembusan hidung dan pernapasan. Efek dekonjestif hidung dari xylometazoline dan oxymetazoline serupa. (Bylund, 2016)

Xylometazoline adalah dekonjestan simpatomimetik, yang merupakan obat bebas yang banyak digunakan untuk kondisi seperti flu biasa, sinusitis alergi, dan rinitis. Karena sifatnya yang lipofilik, obat ini diserap ke dalam pembuluh darah dan dengan mudah melewati sawar darah-otak ke dalam sistem saraf pusat. Ini bekerja pada reseptor adrenergik (α -2) dan menyebabkan vasospasme, dan juga mengaktifkan jalur 12-lipoksigenase yang menginduksi proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah. Penggunaan xylometazoline secara kronis juga dapat menjadi faktor risiko independen untuk stroke iskemik dan hemoragik. (Bhardwaj, Mukherjee and Roy, 2022)

Xylometazoline menyebabkan pengurangan edema pada mukosa hidung dengan cara bekerja langsung pada reseptor α -1, α -2, dan β adrenergik yang terletak secara difus di dinding pembuluh darah otak. Xylometazoline juga melepaskan vasokonstriktor norepinefrin (NE) yang paling kuat, yang mempotensiasi tonus adrenergik dan menghasilkan vasospasme arteri serebral. Pasien bisa saja mengalami stroke iskemik karena sindrom vasokonstriksi serebral reversibel (RCVS) yang disebabkan oleh stimulasi reseptor adrenergik sentral oleh xylometazoline. Pada

RCVS, terjadi vasospasme arteri intraserebral yang dapat dibalik yang disebabkan oleh gangguan tonus pembuluh darah. Stroke hemoragik yang terkait dengan obat simpatomimetik biasanya terjadi setelah penggunaan jangka pendek karena hipertensi yang dipercepat atau krisis hipertensi, sehingga menyebabkan perdarahan intraserebral. Penggunaan kronis xylometazoline menyebabkan peningkatan pelepasan salah satu vasokonstriktor NE yang paling kuat di daerah presinaptik, atau bekerja secara langsung pada adrenoreseptor pusat yang menyebabkan disfungsi, sehingga mengakibatkan vaskulopati progresif kronis yang selanjutnya bermanifestasi sebagai stroke iskemik (Bhardwaj, Mukherjee and Roy, 2022).

9.4 Penutup

Obat simpatomimetik, banyak digunakan untuk mengatasi hidung tersumbat, tidak boleh digunakan pada pasien dengan risiko kardiovaskular faktor; dokter tidak boleh melupakan sifat farmakodinamik yang sebenarnya. (Montastruc *et al.*, 2014). Penggunaan simpatomimetik jangka panjang mengaktifkan jalur 12-lipoksigenase yang menginduksi peningkatan proliferasi dan migrasi otot polos pembuluh darah. 12-lipoksigenase juga memainkan peran penting dalam mengatur tingkat kestabilan dan aktivasi trombosit yang tidak terkendali, karena aktivasi 12-lipoksigenase secara signifikan memperkuat aktivasi trombosit yang dapat menyebabkan infark miokard (Bhardwaj, Mukherjee and Roy, 2022).

Simpatomimetik mudah didapatkan sebagai obat bebas. Akan tetapi, obat-obatan ini dapat menjadi faktor risiko independen untuk stroke hemoragik dan iskemik, dan dengan demikian, harus dipertimbangkan pada saat evaluasi stroke. Obat-obatan yang dijual bebas dapat bertindak sebagai pedang bermata dua dan memerlukan pertimbangan untuk keselamatan pasien. Langkah-langkah untuk mengedukasi pasien mengenai efek samping obat bebas sangat dianjurkan. (Bhardwaj, Mukherjee and Roy, 2022)

DAFTAR PUSTAKA

- Bhardwaj, A., Mukherjee, S. and Roy, V. (2022) 'Xylometazoline Induced Isolated Left Medial Cerebellar Peduncle Infarct: A Rare Case Report', *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 13(1), pp. 102–107. Available at: <https://doi.org/10.1177/0976500X221080224>.
- Bylund, D.B. (2016) 'Xylometazoline☆', in *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.98854-8>.
- Cartabuke, R., Tobias, J.D. and Jatana, K.R. (2021) 'Topical Nasal Decongestant Oxymetazoline: Safety Considerations for Perioperative Pediatric Use', *Pediatrics*, 148(5). Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-054271>.
- Deckx, L. *et al.* (2016) 'Nasal decongestants in monotherapy for the common cold', *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), p. CD009612. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009612.pub2>.
- FDA (Food and Drug Administration) (2023) *FDA clarifies results of recent advisory committee meeting on oral phenylephrine, US Food And Drug Administration*. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-clarifies-results-recent-advisory-committee-meeting-oral-phenylephrine> (Accessed: 28 February 2024).
- Ferguson, B.J., Man, L.-X. and Sedgh, J. (2008) 'Office-Based Diagnosis of Sinonasal Disorders', in *Operative Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. Elsevier, pp. 1–5. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2445-3.50005-4>.
- Grimaldi-Bensouda, L. *et al.* (2021) 'Decongestant use and the risk of myocardial infarction and stroke: a case-crossover study', *Scientific Reports*, 11(1), p. 4160. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83718-8>.
- Hadini, N.M. (2023) *Phenylephrine, Alomedika*.
- Hatton, R.C. and Hendeles, L. (2015) 'Over-the-Counter Oral Phenylephrine: A Placebo for Nasal Congestion', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 3(5), pp. 709–710. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015>.

06.014.

- Katzung, B.G., Masters, S.B. and Trevor, A.J. (2017) *Farmakologi Dasar dan Klinik*. 12th edn. Jakarta: EGC.
- Di Lorenzo, C. *et al.* (2013) 'Nasal decongestant and chronic headache: a case of naphazoline overuse headache?', *F1000Research*, 2, p. 237. Available at: <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-237.v1>.
- Montastruc, F. *et al.* (2014) 'Acute Coronary Syndrome After Nasal Spray of Oxymetazoline', *Chest*, 146(6), pp. e214–e215. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.14-1873>.
- Pharmacy, S. (2020) *Nasal Decongestant Mechanism of Action*. Youtube. Available at: <https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=h6YcsBIfml0>.
- Shah, S., Patel, K. and Gambhir, H.S. (2018) 'Oxymetazoline-Induced Asthma', *American Journal of Therapeutics*, 25(6), pp. e681–e682. Available at: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000628>.
- Shaikh, N. and Wald, E.R. (2014) 'Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children.', *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(10), p. CD007909. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007909.pub4>.
- Wahid, N.W.B. and Shermetaro, C. (2024) *Rhinitis Medicamentosa*, *StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662584>.
- Wardani, R.S. *et al.* (2016) 'Penggunaan terkini oksimetazolin pada praktik klinik sehari-hari dan rekomendasi Kelompok Studi Rinologi Indonesia', *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*, 46(2), pp. 171–183. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.32637/orli.v46i2>.
- Wicker, A.M. and Labruzzo, B.A. (2009) 'Recommendations for the Use of OTC Cough and Cold Medications in Children', *US Pharmacist*. Available at: <https://www.uspharmacist.com/article/recommendations-for-the-use-of-otc-cough-and-cold-medications-in-children>.

BAB 10

ANTI ASMA DAN BRONKODILATOR

Oleh Maryam Jamila Arief

10.1 Pendahuluan

Asma termasuk penyakit tidak menular yang terjadi pada dewasa dan anak-anak. Asma seringkali menjadi penyakit kronis yang umum pada masa kanak-kanak. Seiring dengan bertambahnya usia, tingkat keparahan dan episode serangan asma akan menurun (Hashmi, Tariq and Cataletto, 2023). Menurut WHO, pada tahun 2019 prevalensi asma sekitar 262 juta jiwa dan menyebabkan kematian 455.000 jiwa. Sebagian besar kematian yang disebabkan oleh asma terjadi pada negara berpenghasilan rendah dan menengah akibat masih kurangnya alat diagnosis dan pengobatan (WHO, 2023).

Asma merupakan salah satu penyakit sistem respirasi yang ditandai dengan gejala napas pendek, nyeri dada, batuk, adanya mengi (bunyi mendesis saat bernapas) dan kesulitan bernapas. Secara etimologis, *asthma* berasal dari bahasa Yunani yang artinya *panting* atau terengah-engah. Umumnya Asma terjadi akibat adanya inflamasi dan penyempitan saluran pernapasan dalam hal ini bronkus sehingga aliran udara pada proses inhalasi (menghirup napas untuk memasukkan oksigen) dan ekshalasi (menghembuskan napas untuk mengeluarkan karbon dioksida) menjadi terhambat. Salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis asma ialah nilai FEV1. FEV1 (*Forced Expiratory Volume in one second*) merupakan angka yang menunjukkan volume ekspirasi paksa dalam satu detik sehingga nilai ini dapat menggambarkan kinerja paru-paru saat proses bernapas. FEV1 dinyatakan normal jika nilainya diatas 85%.

Secara umum asma dibagi menjadi beberapa jenis yaitu (Clark *et al.*, 2012; Dipiro *et al.*, 2020):

1. Asma Intermiten

Gejala asma yang muncul tidak teratur biasanya timbul kurang dari dua kali perminggu dengan nilai FEV1 >80%. Asma jenis ini tidak memerlukan terapi pemeliharaan dan pengobatan jangka panjang, tetapi ketika terjadi serangan asma maka dapat diberikan SABA (*Short Acting β -2 Agonist*).

2. Asma Ringan

Gejala asma biasanya muncul lebih dari dua kali dalam satu minggu, tetapi gejalanya tidak muncul setiap hari. Nilai FEV1 yaitu $\geq 80\%$. Asma ringan ini dapat diberikan terapi pemeliharaan berupa obat golongan kortikosteroid inhalasi dosis rendah.

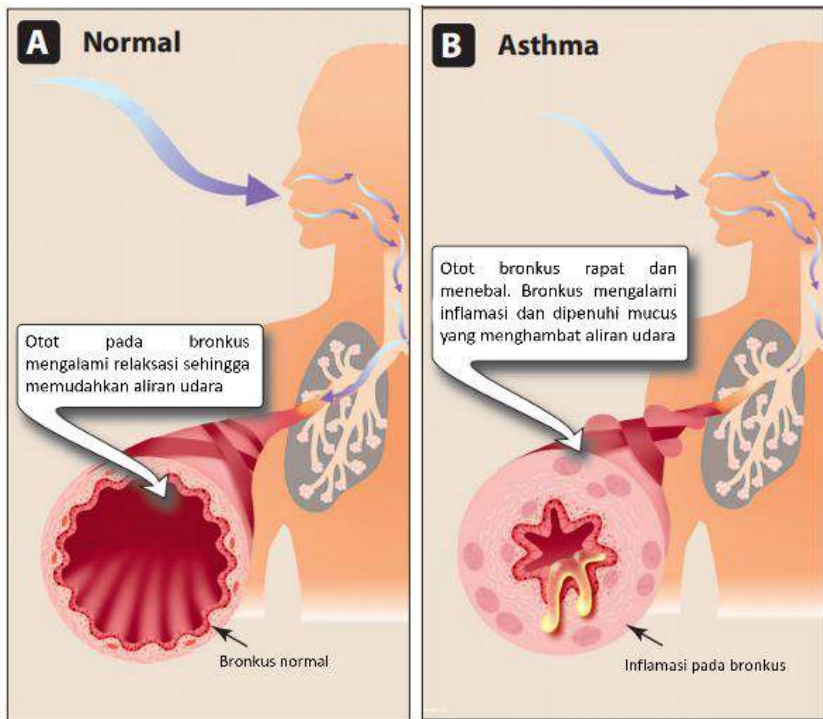
3. Asma Sedang

Asma jenis ini ditandai dengan episode bronkokonstriksi yang muncul setiap hari dengan nilai FEV1 berkisar antara 60-80%. Asma jenis ini memerlukan terapi pemeliharaan berupa kombinasi obat golongan kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan LABA (*Long Acting β -2 Agonist*).

4. Asma Berat

Episode bronkokonstriksi pada asma jenis ini dapat muncul setiap hari dan berkepanjangan misalnya selama siang hari atau selama malam hari. Nilai FEV1 yaitu <60%. Terapi pemeliharaan pada kondisi ini ialah kombinasi golongan kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan LABA (*Long Acting β -2 Agonist*).

10.2 Patofisiologi

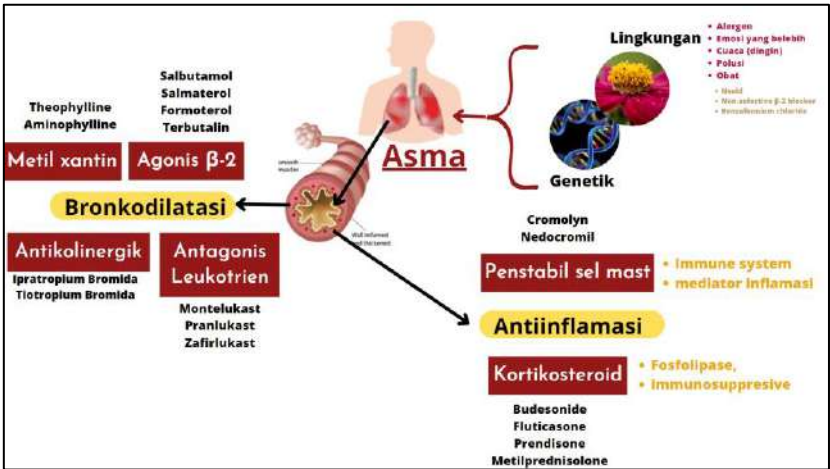


Gambar 10.1. Perbedaan kondisi bronkus normal (A) dan kondisi bronkus pada asma (B)
(Sumber: Clark *et al.*, 2012a diterjemahkan)

Pada gambar 10.1 ditunjukkan kondisi bronkus keadaan normal pada gambar A dan kondisi asma pada gambar B. Pada gambar A, terlihat bronkus mengalami relaksasi sehingga aliran udara lancar dan tidak ada hambatan, sedangkan pada gambar B terlihat otot bronkus rapat dan menebal serta adanya cairan mukus yang menyebabkan semakin menyempitnya bronkus sehingga aliran udara terhambat untuk keluar dan masuk ke dalam paru-paru.

Pada umumnya asma bersifat akut dan *reversible* (kondisi yang masih bisa kembali ke keadaan normal), namun pada kondisi asma kronis dapat terjadi *remodelling* saluran pernapasan dengan hipertrofi dan hiperplasia otot polos yang dapat bersifat *irreversible*

(tidak bisa kembali). Asma akut yang tidak diobati dapat berkembang menjadi eksaserbasi asma. Eksaserbasi asma merupakan penyebab utama morbiditas akibat hilangnya fungsi paru-paru secara progresif (Castillo, Peters and Busse, 2017).



Gambar 10.2. Patogenesis dan Penggolongan obat antiasma
(Sumber: Dibuat oleh penulis dari berbagai literatur di daftar pustaka)

Gambar 9.2 menunjukkan penyebab terjadinya asma beserta golongan obat-obatan anti-asma. Asma dapat terjadi karena faktor genetik ataupun faktor lingkungan seperti alergen (senyawa yang dapat memicu alergi), cuaca yang dingin, merokok, emosi berlebih, polutan (zat yang menghasilkan polusi), atapun penggunaan obat-obatan tertentu. Obat-obatan yang dapat memicu terjadinya asma antara lain NSAIDs (*Nonsteroidal antiinflammatory drugs*) seperti aspirin. Diduga mekanisme aspirin dan NSAIDs lainnya dapat memicu asma diduga akibat penghambatan pada jalur COX (*cyclooxygenase*) yang menyebabkan produksi PGE2 menurun sehingga memicu peningkatan produksi leukotrien. Leukotrien inilah yang berperan atas munculnya manifestasi asma akut (Ahmetaj and Lokaj-berisha, 2009). Selain itu, golongan obat *non-selective β-blocker* seperti propranolol, pindolol, timolol yang digunakan pada gangguan kardiovaskular juga menjadi pemicu asma akibat penghambatan pada reseptor beta yang tidak selektif

(penghambatan pada reseptor β_1, β_2 , ataupun β_3). Penghambat pada reseptor β_2 yang banyak terakumulasi pada sistem respirasi inilah yang dapat menyebabkan terjadinya bronkokonstriksi (penyempitan bronkus) yang menghambat aliran udara sehingga memicu terjadinya asma. Oleh karena itu, dikembangkan golongan obat *selective β_1 blocker* yang bersifat kardioselektif untuk mengurangi efek bronkokonstriksi. Sedangkan untuk terapi asma, dikembangkan bronkodilator dengan mekanisme agonis β_2 untuk memberikan efek bronkolidilatasi (pelebaran bronkus) sehingga aliran udara meningkat (Cui *et al.*, 2020).

Proses patologi asma dimulai dengan paparan senyawa pencetus asma yang mengaktifkan komponen sistem imun seperti eosinofil (terutama asma yang disebabkan allergen), neutrofil, makrofag alveolar, basofil, IgE (imunoglobulin E), sel mast, limfosit, serta mediator proinflamasi lainnya yang akhirnya menyebabkan hipersensitivitas bronkus yang sehingga terjadi inflamasi atau peradangan pada saluran napas serta meningkatnya produksi mukus. Akibatnya terjadi peningkatan resistensi saluran napas (Dipiro *et al.*, 2020).

10.3 Penggolongan Obat

Berdasarkan uraian patofisiologi asma, maka prinsip pengobatan asma secara umum dapat dibagi menjadi dua yaitu obat yang berperan sebagai bronkodilator dan antiinflamasi seperti yang dirangkum pada gambar 9.2. Golongan obat yang berperan sebagai bronkodilator ialah agonis β_2 , metil xantin, antikolinergik, dan inhibitor leukotrien. Sedangkan golongan obat antiinflamasi ialah kortikosteroid dan penstabil sel mast. Seiring dengan berkembangnya bidang farmasi. Saat ini, mulai dikembangkan obat-obat asma berbasis imunoterapi dengan memanfaatkan komponen sistem imun sebagai target kerja obat.

10.3.1 Agonis β_2

Obat-obat golongan agonis β_2 merupakan obat pilihan pertama pada kondisi asma karena efek bronkodilatornya yang lebih efektif dibandingkan agen bronkodilator lainnya (Dipiro *et al.*, 2020). Berdasarkan onset dan durasinya, obat-obat agonis β_2

dibagi menjadi (Tashkin and Fabbri, 2010; Burkes and Panos, 2020; Dipiro *et al.*, 2020; Eric and Tushar, 2023):

1. SABA (*Short Acting β -2 Agonists*)

Lini pertama bronkodilator pada serangan asma akut karena onsetnya yang cepat (5-30 menit) dengan durasi kerja obat 4-6 jam. **Contoh obatnya** antara lain: Salbutamol /Albuterol (dosis 200 μ g dapat diberikan sampai 4 kali sehari), Terbutalin (dosis 500 μ g dapat diberikan sampai 4 kali sehari), Levalbuterol, Pirbuterol, Metaproterenol, Procaterol, Fenoterol.

2. LABA (*Long Acting β -2 Agonists*)

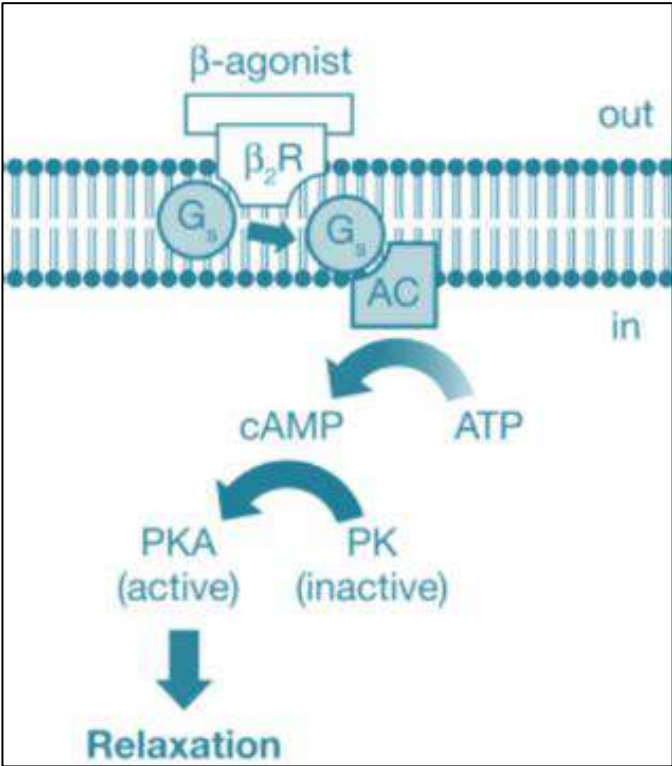
Dapat digunakan pada pasien asma dan PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronis). Golongan ini umumnya diberikan sebagai terapi pemeliharaan dan harus dikombinasi dengan ICS (*Inhaled Corticosteroids*). Onset obatnya berkisar 5 menit sampai 2 jam, sedangkan durasinya sekitar 12 jam. **Contoh obatnya** antara lain: Formoterol (dosis 12 μ g dua kali sehari dengan aerolizer, 9 μ g dua kali sehari dengan turbuhaler, 20 μ g dua kali sehari dengan nebulizer), Salmeterol (50 μ g dua kali sehari), Arformoterol (15 μ g dua kali sehari), Bambuterol, Clenbuterol, Protokylol.

3. ULABA (*Ultra Long Acting β -2 Agonists*)

Pada umumnya ULABA ini diberikan untuk pasien PPOK secara kombinasi dengan ICS atau antikolinergik. ULABA menunjukkan peningkatan nilai FEV1 yang signifikan dengan durasi kerja ULABA dapat mencapai 24 jam. **Contoh obatnya** antara lain: Indacaterol, Olodaterol, Vilanterol

Mekanisme kerja agonis β -2 ditunjukkan pada gambar 13.3.1. Ligan (obat) agonis akan berikatan dengan reseptor β -2 yang terdapat pada membran otot polos bronkus. Ikatan ligan dengan reseptornya menyebabkan aktivasi Gs (*protein G stimulatory*) dengan AC (*adenylcyclase*) yang mengakibatkan meningkatnya produksi cAMP (*Cyclic Adenosine Monophosphate*) dengan bantuan ATP (*Adenosine Triphosphate*). Peningkatan cAMP kemudian mengaktifasi PKA (*Protein Kinase A*) yang bergantung cAMP. Aktivasi dari PKA memberikan efek relaksasi pada otot

polos bronkus sehingga terjadi bronkodilatasi (Tashkin and Fabbri, 2010).



Gambar 10.3. Mekanisme kerja agonis β -2
(Sumber: Tashkin and Fabbri, 2010)

Rute pemberian agonis β -2 meliputi inhaler, nebulizer, inhaler bubuk kering, oral, subkutan dan intravena. Namun, inhalasi merupakan rute yang paling direkomendasikan untuk asma karena dengan rute ini obat akan langsung masuk ke jaringan paru-paru dan memusatkan efek terapeutik pada otot polos saluran napas sehingga meminimalisir distribusi dan efek samping obat pada sirkulasi sistemik. Terbutalin dapat digunakan sebagai tokolitik untuk menghentikan kontraksi pada persalinan (Eric and Tushar, 2023).

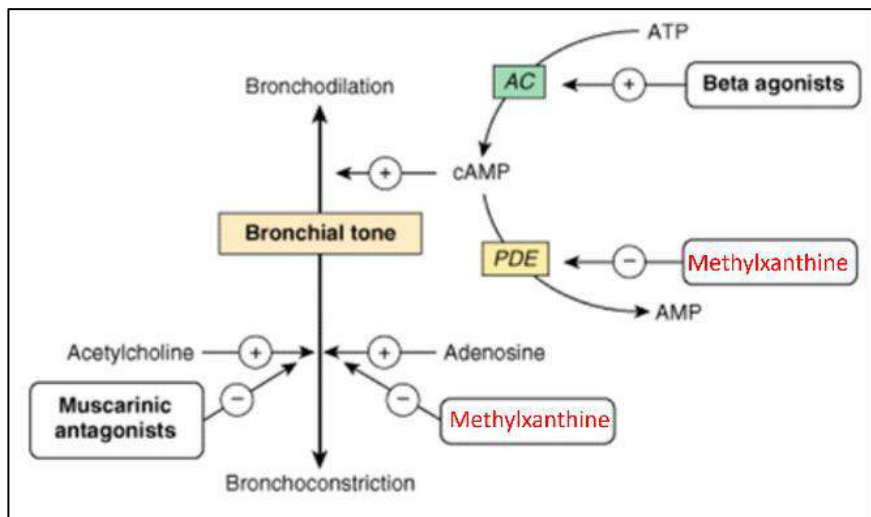
Efek samping yang umum terjadi pada penggunaan agonis β -2 ialah efeknya pada sistem kardiovaskular seperti aritmia, kardiomiopati dan iskemia terutama pada minggu pertama

penggunaannya. Aritmia lebih sering terjadi pada penggunaan fenoterol dibandingkan salbutamol. Hipokalemia juga terlihat akibat efeknya dalam perpindahan kalium ke dalam sel pada transporter Na/K-ATPase. Tremor muskuloskeletal juga dilaporkan sebagai efek samping potensial pada penggunaan rute oral. Hiperglikemik, hipomagnesemia, serta hiperlaktemia juga telah dilaporkan (Clark *et al.*, 2012; Dipiro *et al.*, 2020; Eric and Tushar, 2023).

10.3.2 Metil Xantin

Metil xantin merupakan obat turunan purin yang memberikan efek bronkodilatasi untuk pengobatan asma, bronkhitis kronis, dan emfisema. **Contoh obatnya** ialah teofilin dan aminofilin. Metil xantin telah digunakan sebagai obat terapi asma selama lebih dari 50 tahun, namun saat ini sudah jarang digunakan karena indeks terapi yang sempit sehingga toksisitasnya cukup tinggi. Teofilin juga merupakan substrat CYP P450 (terutama CYP1A2 dan CYP3A4) yang merupakan enzim yang berperan terhadap metabolisme di hati sehingga sering terjadi interaksi obat yang dapat mempengaruhi konsentrasi teofilin di dalam tubuh. Selain itu, efikasinya lebih rendah jika dibandingkan dengan LABA dan ICS (Dipiro *et al.*, 2020; Gottwalt and Tadi, 2023).

Mekanisme kerja Metil xantin sebagai bronkodilator diduga dengan beberapa mekanisme yang ditunjukkan pada gambar 13.3.2. Mekanisme pertama metil xantin menghambat enzim *fosfodiesterase* (PDE) sehingga mencegah perubahan cAMP menjadi AMP, kadar cAMP yang tinggi akan menginduksi terjadinya bronkodilatasi. Kedua, berperan sebagai antagonis nonselektif reseptor adenosin untuk mencegah terjadinya bronkokonstriksi. Ketiga serta aktivator histone deasetilase yang dapat menurunkan transkripsi gen inflamasi sehingga memberikan efek antiinflamasi (Hira, Yogesh and Deepak, 2008; Barnes, 2013; Gottwalt and Tadi, 2023)



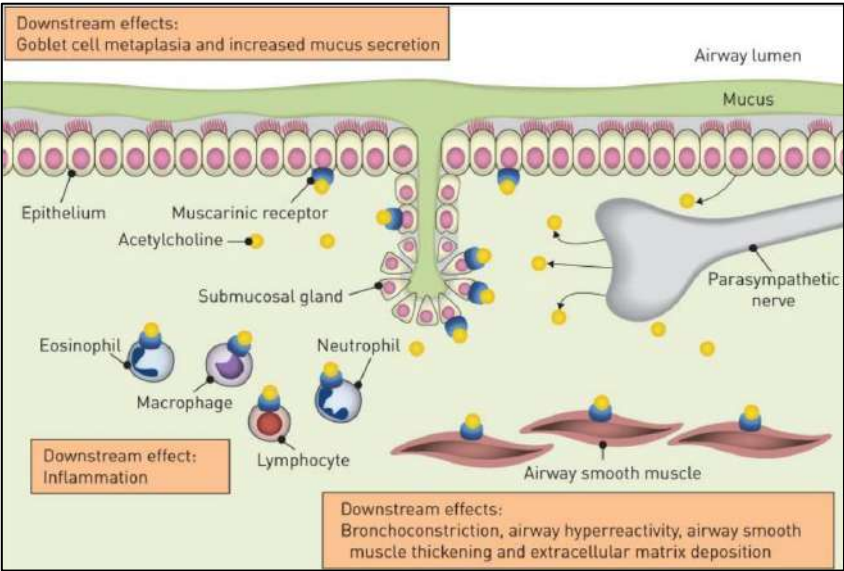
Gambar 10.4. Mekanisme Kerja Metil Xantin
(Sumber: Hira, Yogesh and Deepak, 2008)

10.3.3 Antikolinergik

Antikolinergik merupakan pilihan obat yang dapat digunakan secara tunggal ataupun kombinasi untuk pasien asma. **Contoh obat antikolinergik** yang dapat digunakan pada kondisi asma antara lain: ipratropium bromida durasi kerja berkisar 4-8 jam, sedangkan tiotropium bromida durasi kerja 24 jam.

Mekanisme kerja antikolinergik terhadap asma berfokus pada penghambat kompetitif reseptor muskarinik karena jika asetilkolin berikatan dengan reseptor muskarinik maka dapat menyebabkan efek seperti yang ditunjukkan pada gambar 10.5. Pada jaringan epitel saluran pernapasan dapat terjadi peningkatan sekresi mukus. Pada komponen sistem imun seperti makrofag, eosinofil, limfosit dan neutrofil aktivasinya memicu inflamasi. Sedangkan pada otot polos saluran pernapasan aktivasinya akan menyebabkan bronkokonstriksi, penebalan otot polos serta deposisi matriks ekstraseluler yang akan memicu dan memperparah kondisi asma sehingga penghambatan pada reseptor ini dapat berperan sebagai terapi asma. Selain itu, karena bersifat inhibitor nonselektif maka **efek samping** yang timbul akibat penggunaan obat ini juga beragam seperti midriasis, konstipasi, penglihatan buram serta

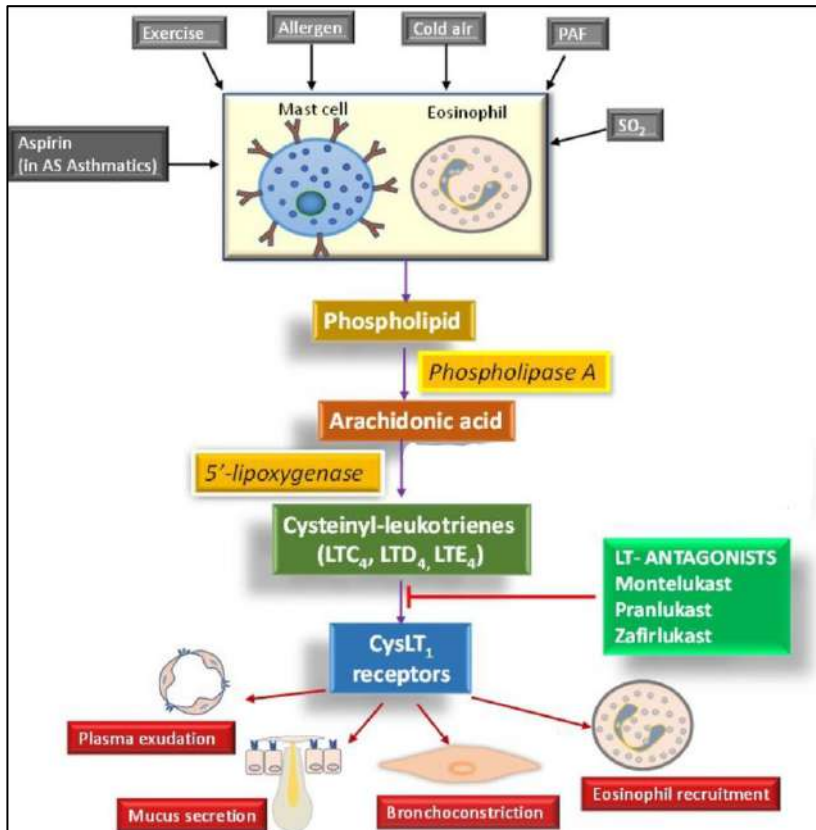
pusing (Hira, Yogesh and Deepak, 2008; Clark *et al.*, 2012; Gosens and Gross, 2018; Dipiro *et al.*, 2020).



Gambar 10.5. Mekanisme Kerja Antikolinergik
(Sumber: Gosens and Gross, 2018)

10.3.4 Antagonis Leukotrien

Obat golongan ini umumnya digunakan pada asma yang disebabkan oleh alergen, aspirin, iritasi ataupun cuaca dingin seperti yang ditunjukkan pada gambar 10.6 faktor pemicu tersebut kemudian mengaktifasi sel mast dan eusinofil. Dengan serangkaian proses hingga terbentuklah LT (*Leukotriens*), LT yang berikatan dengan reseptor *cysLT* akan menyebabkan terjadinya bronkokonstriksi, memicu inflamasi (akibat *plasma exudation* dan *eosinophil recruitment*) dan memperparah penyempitan saluran napas dengan meningkatnya produksi mukus. Oleh karena itu, zafirlukast, montelukast dan pranlukast **bekerja** sebagai antagonis leukotrien yang memberikan efek berkebalikan dengan efek yang terjadi ketika leukotrien berikatan dengan reseptornya (Clark *et al.*, 2012; Anant *et al.*, 2022).



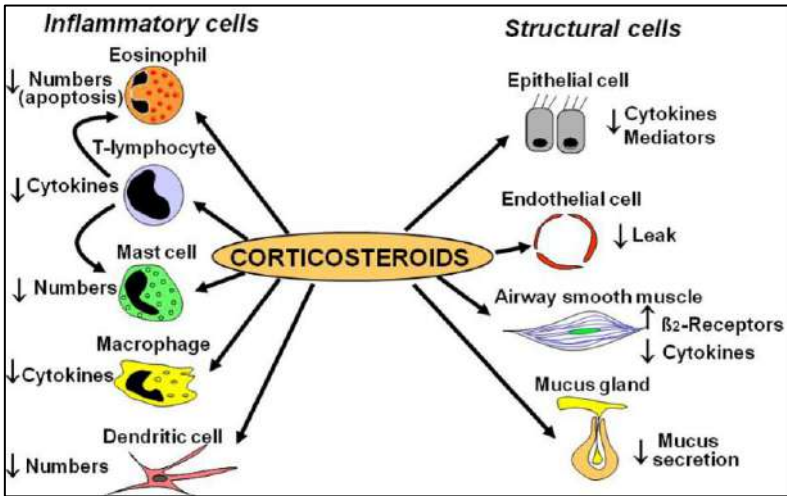
Gambar 10.6. Mekanisme Kerja Antagonis Leukotrien
(Sumber: Anant *et al.*, 2022)

Efek samping yang sering ditemukan akibat penggunaan obat ini ialah gangguan tidur dan memicu sikap agresif. Montelukast dilaporkan dapat meningkatkan risiko neuropsikiatrik pada anak-anak 12 kali lebih tinggi dibandingkan penggunaan ICS.. Sedangkan penggunaan Zafirlukast dikaitkan dengan gagal hati sehingga pasien yang menggunakannya harus memperhatikan tanda-tanda disfungsi hati (Dipiro *et al.*, 2020).

10.3.5 Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan antiinflamasi yang sangat efektif untuk asma. **Mekanisme kerja** antiinflamasi kortikosteroid diduga dengan menghambat enzim fosfolipase sehingga dapat

menghambat pembentukan prostaglandin dan menghambat kemotaksis serta menekan respon imun dan jumlah sel imun seperti eosinofil, limfosit T, sel mast, makrofag, dan sel dendritik. Selain antiinflamasi, pada asma kortikosteroid juga berfungsi untuk meningkatkan jumlah dan responsibilitas reseptor β -2, mengurangi produksi dan hipersekresi mukus, mengurangi *Bronchial hyper-responsiveness* (BHR), menghambat pembentukan leukotrien, mengurangi udem pada saluran napas serta mengurangi eksudasi seperti yang ditunjukkan pada gambar 13.3.5. Peningkatan jumlah reseptor β -2 dapat terjadi dalam 4 jam setelah pemberian kortikosteroid dan peningkatan responsibilitas reseptor akan meningkat dalam 2 jam setelah pemberian kortikosteroid. Kortikosteroid yang direkomendasikan untuk asma ialah ICS (*Inhaled Corticosteroids*) dibandingkan kortikosteroid sistemik karena potensinya sebagai antiinflamasi secara topikal pada saluran pernapasan lebih tinggi dan efek samping sistemiknya lebih rendah. **Contoh obat** ICS ialah budesonide, fluticasone propionate, mometasone furoate, beclomethasone dipropionate, dan ciclesonide dengan perbandingan dosis, jenis produk serta %penghantaran ke paru-paru ditunjukkan pada tabel 1 (Clark *et al.*, 2012; Dipiro *et al.*, 2020).



Gambar 10.7. Efek Anti Asma ICS
(Sumber: Barnes, 2010)

Kortikosteroid digunakan secara luas dengan berbagai indikasi karena sifatnya yang cenderung lipofilik. Sehingga memudahkannya untuk menembus membran sel, agar dapat berikatan dengan reseptor glukokortikoid yang berada di nukleus. Ditambah lagi, reseptor glukokortikoid terdistribusi luas didalam tubuh sehingga dapat memberikan berbagai efek. Selain efek terapeutik, **efek samping** yang dapat terjadi juga beragam. Efek samping lokal yang dilaporkan pada penggunaan ICS yaitu disfonia, kandidiasis orofaringeal, batuk. Sedangkan efek samping sistemik osteoporosis, katarak, glaukoma, gangguan metabolisme (glukosa, insulin, trigliserida), penekanan pertumbuhan bahkan gangguan psikis (Barnes, 2010; Dipiro *et al.*, 2020).

Tabel 10.1. Obat ICS, jenis produk dan %pengantaran ke paru-paru

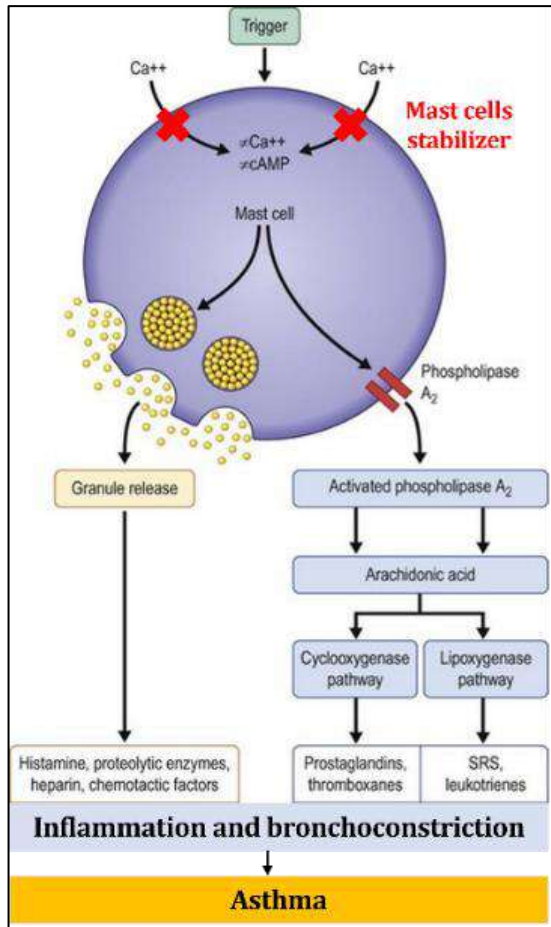
ICS	Jenis produk	Pengantaran obat ke paru-paru (%)
Beclomethasone dipropionate	40 dan 80 mcg/ semprotan HFA MDI	50-60
Budesonide	90 atau 180 mcg/dosis DPI, flexhaler	15-30
	200 dan 500 mcg	5-8
Ciclesonide	80 atau 160 mcg / semprotan HFA MDI	50
Flunisolide	80 mcg / semprotan HFA MDI	68
Fluticasone furoate	100, 200/ semprotan DPI	80-85
Fluticasone propionate	44,110 dan 220 mcg/ semprotan HFA MDI	20
	50, 100 dan 250 mcg/ dosis DPI, diskus	15
Mometasone furoate	110 dan 220 mcg/ dosis DPI, twisthaler; 100mcg dan 200 mcg/ semprotan HFA MDI	11

Sumber: (Dipiro *et al.*, 2020)

10.3.6 Penstabil Sel Mast

Sel mast merupakan komponen sistem imun yang berperan penting dalam pertahanan tubuh terutama pada kondisi alergi. Sel mast termasuk sel granulosit yang granulnya mengandung mediator alergi seperti histamin, leukotrien, prostaglandin, heparin, serta sitokin dan kemokin proinflamasi. Golongan obat penstabil sel mast merupakan profilaksis antiinflamasi yang efektif pada asma. **Mekanisme kerjanya** seperti yang ditunjukkan pada gambar 10.8 yaitu dengan menghambat ion kalsium untuk mencegah degranulasi sel mast dan menghambat aktivasi fosfolifase A₂ yang memberikan efek antiinflamasi serta diduga dapat menghasilkan efek bronkodilator tidak langsung. Obat golongan ini berkerja lebih optimal ketika diberikan sebelum paparan alergen dan kurang efektif untuk serangan asma akut karena efek bronkodilatornya tidak langsung dan kurang efektif dibandingkan agonis. **Contoh obat** golongan penstabil sel mast antara lain kromolin, nedokromil (Raizman, 1994; Clark *et al.*, 2012)

Sediaan kromolin yang tersedia untuk asma dalam bentuk larutan nebu dan MDI (*Metered-dose inhaler* / inhaler dosis terukur) karena secara farmakokinetik absorpsi obat ini rendah dengan rute peroral. Selain itu, rute inhalasi ini direkomendasikan untuk meminimalisir efek samping sistemik yang dihasilkan. Durasi kerjanya sekitar 6 jam setelah pemberian dengan bioavailabilitas berkisar 0,5%-2% dan waktu paruh selama 80-90 menit (Katrina and Vikas, 2023).



Gambar 10.8. Mekanisme golongan penstabil sel mast sebagai anti asma
(Sumber: Raizman, 1994 dengan modifikasi)

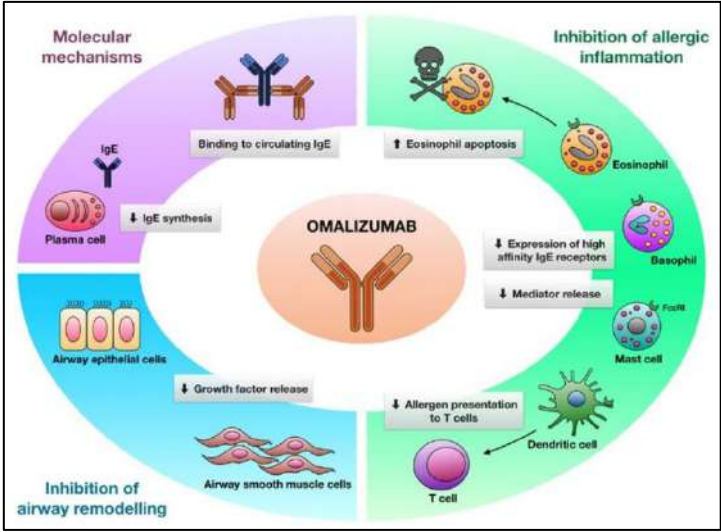
Efek samping yang terjadi akibat penggunaan obat ini belum dipahami dengan jelas, namun diduga efek sampingnya berkaitan dengan rute pemberian obat yang bervariasi. Efek samping yang dilaporkan dengan rute larutan inhalasi ialah iritasi tenggorokan, suara serak, esofagitis, pembengkakan laring dan faring, iritasi bronkus, infiltrasi paru dan batu. Adapun reaksi merugikan yang dilaporkan selama uji klinis dan laporan pascapemasaran obat

antara lain dispepsia, konstipasi, glositis, perut kembung, stomatitis, muntah, disfagia, serta esofagospasme (Katrina and Vikas, 2023).

10.3.7 Imunoterapi

Imunoterapi merupakan senyawa yang mengandung komponen sistem imun yang dibuat secara alami maupun sintesis yang berfungsi untuk memodulasi respon imun. Asma melibatkan interaksi kompleks antara komponen sistem imun, mediator inflamasi serta jaringan saluran napas. Antibodi monoklonal merupakan salah satu jenis imunoterapi yang dapat diberikan pada asma. Contoh antibodi monoklonal yang telah disetujui FDA untuk terapi asma antara lain:

1. Anti Ig-E



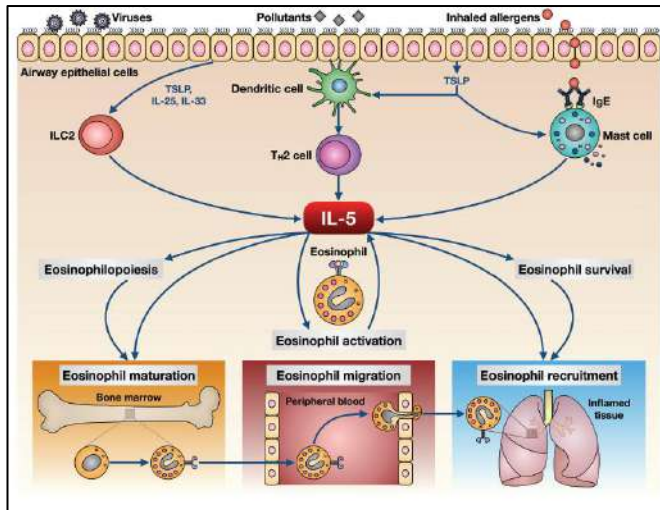
Gambar 10.9. Mekanisme kerja dan efek terapi omalizumab (Sumber: Pelaia et al., 2018)

Omalizumab disetujui FDA untuk terapi asma pada tahun 2003. Omalizumab merupakan antibodi rekombinan anti-IgE yang pada indikasi asma alergi jika tidak dapat dikontrol dengan pemberian ICS (Dipiro et al., 2020). Mekanisme kerjanya ditunjukkan pada gambar 10.9, sebagai anti-asma omalizumab memberikan tiga efek terapeutik yaitu (Pelaia et al., 2018):

- a. Menghambat inflamasi akibat alergi dengan mengurangi jumlah alergen yang presentasikan untuk aktivasi sel T, menurunkan mediator inflamasi yang dilepaskan sel mast, menurunkan ekspresi afinitas tinggi dari reseptor IgE serta menginduksi apoptosis neutrofil
- b. Mekanisme molekuler dengan menghambat sintesis IgE dan mengikat IgE yang bersirkulasi
- c. Menghambat remodelling saluran napas dengan mengurangi pelepasan faktor pertumbuhan

Efek samping yang sering terjadi ($<1/10$ pasien) akibat penggunaan omalizumab antara lain pireksia, nyeri perut atas, sakit kepala dan reaksi pada tempat injeksi seperti bengkak, eritema, nyeri dan pruritus. Efek samping dengan tingkat kejadian ($>1/1000$ sampai $<1/100$) seperti faringitis, pusing, bronkospasme alergi, batuk, tanda dan gejala dispesia, diare, mual, fotosensitif, urtikaria, kemerahan. Efek samping yang jarang ($\geq 1/10.000$ sampai $<1/1.000$) seperti infeksi parasit, reaksi anafilaksis, laringoedema, dan angioedema (Thomson and Chaudhuri, 2011).

2. Anti IL-5



Gambar 10.10. Efek Biologis IL-5 terhadap Eosinofil
(Sumber: Pelaia et al., 2019)

Mepolizumab, reslizumab dan Benralizumab merupakan antibodi monoklonal yang bekerja dengan menghambat aktivasi dari IL-5. IL-5 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting terhadap eosinofil. Seperti yang ditunjukkan pada gambar 10.10, aktivasi IL-5 diperantarai dari berbagai faktor seperti virus, polutan, dan alergen inhalasi yang dikenali sebagai antigen sehingga mengaktivasi komponen sistem imun. IL-5 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan terhadap proses maturasi, proliferasi, aktivasi dan migrasi eosinofil seperti yang ditunjukkan pada gambar 10.10. Pada saluran pernapasan eosinofil berperan untuk mengerahkan komponen sistem imun agar berkumpul dan menyebabkan inflamasi jaringan (Pelaia et al., 2019).

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmetaj, L. N. and Lokaj-berisha, V. (2009) 'Prevalence of Aspirin-Induced Asthma in Certain Group of', *Macedonian Journal of Medical Sciences.*, 2(1), pp. 42–48. doi: 10.3889/MJMS.1857-5773.2009.0028.
- Anant, A. *et al.* (2022) 'An analytical review for the estimation of montelukast sodium', *Separation Science Plus*, 5(5), pp. 120–137. doi: <https://doi.org/10.1002/sscp.202100069>.
- Barnes, P. J. (2010) 'Inhaled Corticosteroids', *Pharmaceuticals*, 3(3), pp. 514–540. doi: <https://doi.org/10.3390/ph3030514>.
- Barnes, P. J. (2013) 'Theophylline', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(8). doi: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201302-0388PP>.
- Burkes, R. and Panos, R. (2020) 'Ultra Long-Acting β -Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease', *Journal of Experimental Pharmacology*, 12, pp. 589–602. Available at: <https://doi.org/10.2147/JEP.S259328>.
- Castillo, J. R., Peters, S. P. and Busse, W. W. (2017) 'Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. in Practice*, 5(4), pp. 918–927. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.001>.
- Clark, M. A. *et al.* (2012) *Lippincott's illustrated Reviews: Pharmacology*. Fifth. Edited by R. A. Harvey. Philadelphia: Lippincott William & Willkins.
- Cui, T. *et al.* (2020) 'Biomedicine & Pharmacotherapy Antihypertensive effects of allicin on spontaneously hypertensive rats via vasorelaxation and hydrogen sulfide mechanisms', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110240.
- Dipiro, J. T. *et al.* (2020) *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 11th edn. New York: Mc Graw Hill Medical.
- Eric, H. and Tushar, B. (2023) 'Beta2-Agonists', in *StatPearls [Internet]*.
- Gosens, R. and Gross, N. (2018) 'The mode of action of

- anticholinergics in asthma', *European Respiratory Journal*, 52(4). doi: 10.1183/13993003.01247-2017.
- Gottwalt, B. and Tadi, P. (2023) 'Methylxanthines', in *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559165/>.
- Hashmi, M. F., Tariq, M. and Cataletto, M. E. (2023) 'Asthma', in *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430901/>.
- Hira, B., Yogesh, G. and Deepak, M. (2008) 'Pharmacology of Respiratory, Endocrinal & Gastrointestinal System', in *Self Assessment and Review Pharmacology*. 4th edn. Jaypee Digital, p. 76. doi: 10.5005/jp/books/10753_5.
- Katrina, M. and Vikas, G. (2023) 'Cromolyn Sodium', in *StatPearls [Internet]*.
- Pelaia, C. *et al.* (2018) 'Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness', *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 12(November). doi: 10.1177/1753466618810192.
- Pelaia, C. *et al.* (2019) 'Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma', *Frontiers in Physiology*, 10(December). doi: 10.3389/fphys.2019.01514.
- Raizman, M. (1994) 'Update on Ocular Allergy', *Focal Points Clinical Modules for Ophthalmologists*, 12(1).
- Tashkin, D. P. and Fabbri, L. M. (2010) 'Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease : current and future agents', *Respiratory Research*, 11(149), pp. 1–14. doi: 10.1186/1465-9921-11-149.
- Thomson, N. C. and Chaudhuri, R. (2011) 'Omalizumab: Clinical use for the management of asthma', *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 6(1), pp. 27–40. doi: 10.4137/CCRP.MS7793.
- WHO (2023) *Asthma*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (Accessed: 18 December 2023).
- Ahmetaj, L. N. and Lokaj-berisha, V. (2009) 'Prevalence of Aspirin-Induced Asthma in Certain Group of', *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2(1), pp. 42–48. doi: 10.3889/MJMS.1857-

5773.2009.0028.

- Anant, A. *et al.* (2022) 'An analytical review for the estimation of montelukast sodium', *Separation Science Plus*, 5(5), pp. 120–137. doi: <https://doi.org/10.1002/sscp.202100069>.
- Barnes, P. J. (2010) 'Inhaled Corticosteroids', *Pharmaceuticals*, 3(3), pp. 514–540. doi: <https://doi.org/10.3390/ph3030514>.
- Barnes, P. J. (2013) 'Theophylline', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(8). doi: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201302-0388PP>.
- Burkes, R. and Panos, R. (2020) 'Ultra Long-Acting β -Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease', *Journal of Experimental Pharmacology*, 12, pp. 589–602. Available at: <https://doi.org/10.2147/JEP.S259328>.
- Castillo, J. R., Peters, S. P. and Busse, W. W. (2017) 'Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. in Practice*, 5(4), pp. 918–927. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.001>.
- Clark, M. A. *et al.* (2012) *Lippincott's illustrated Reviews: Pharmacology*. Fifth. Edited by R. A. Harvey. Philadelphia: Lippincott William & Willkins.
- Cui, T. *et al.* (2020) 'Biomedicine & Pharmacotherapy Antihypertensive effects of allicin on spontaneously hypertensive rats via vasorelaxation and hydrogen sulfide mechanisms', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110240.
- Dipiro, J. T. *et al.* (2020) *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 11th edn. New York: Mc Graw Hill Medical.
- Eric, H. and Tushar, B. (2023) 'Beta2-Agonists', in *StatPearls [Internet]*.
- Gosens, R. and Gross, N. (2018) 'The mode of action of anticholinergics in asthma', *European Respiratory Journal*, 52(4). doi: 10.1183/13993003.01247-2017.
- Gottwalt, B. and Tadi, P. (2023) 'Methylxanthines', in *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559165/>.

- Hashmi, M. F., Tariq, M. and Cataletto, M. E. (2023) 'Asthma', in *StatPearls* [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430901/>.
- Hira, B., Yogesh, G. and Deepak, M. (2008) 'Pharmacology of Respiratory, Endocrinal & Gastrointestinal System', in *Self Assessment and Review Pharmacology*. 4th edn. Jaypee Digital, p. 76. doi: 10.5005/jp/books/10753_5.
- Katrina, M. and Vikas, G. (2023) 'Cromolyn Sodium', in *StatPearls* [Internet].
- Pelaia, C. *et al.* (2018) 'Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness', *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 12(November). doi: 10.1177/1753466618810192.
- Pelaia, C. *et al.* (2019) 'Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma', *Frontiers in Physiology*, 10(December). doi: 10.3389/fphys.2019.01514.
- Raizman, M. (1994) 'Update on Ocular Allergy', *Focal Points Clinical Modules for Ophthalmologists*, 12(1).
- Tashkin, D. P. and Fabbri, L. M. (2010) 'Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease : current and future agents', *Respiratory Research*, 11(149), pp. 1–14. doi: 10.1186/1465-9921-11-149.
- Thomson, N. C. and Chaudhuri, R. (2011) 'Omalizumab: Clinical use for the management of asthma', *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 6(1), pp. 27–40. doi: 10.4137/CCRPM.S7793.
- WHO (2023) *Asthma*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (Accessed: 18 December 2023).

BIODATA PENULIS



apt. Lia Warti,S.Farm., M.Farm

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Medistra Indonesia

Penulis lahir di Jakarta tanggal 15 September 1981. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi Klinis Rumah Sakit, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Medistra Indonesia. Gelar kesarjanaannya diraih di Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 pada tahun 2005, kemudian gelar Apoteker diperoleh di institusi yang sama pada tahun 2006. Penulis melanjutkan Pendidikan S2 di bidang Farmasi Klinis Rumah Sakit di Fakultas Farmasi Universitas Pancasila dan lulus pada tahun 2021. Sejak tahun 2021, penulis mengajar di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Medistra Indonesia sampai sekarang. Saat ini penulis menekuni bidang menulis dan penelitian.

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. Sitti Fatimah Putri Hasyul, M.Si.

Dosen Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker
Fakultas MIPA, Universitas Garut

Penulis lahir di Ujung Pandang pada tahun 1993. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker Universitas Garut. Penulis menyelesaikan keseluruhan pendidikan di Institut Teknologi Bandung, yaitu pendidikan S1 pada 2012-2016, lalu pendidikan S2 2016-2017, dan profesi apoteker 2017-2018. Penulis saat ini aktif membagikan ilmu melalui tulisan dan video yang diunggah melalui akun *youtube PharmaLearn*. Pada akun tersebut penulis berkolaborasi dengan dosen lain membahas bidang *Clinical Science* dan *Pharmaceutical Science* yang memiliki porsi besar pada *blueprint* ujian profesi apoteker.

BIODATA PENULIS



apt. Vina Neldi S.Farm.,M.Farm.klin
Dosen Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

Penulis lahir di Kota Jambi Pada tanggal 09 November 1993. Penulis adalah dosen tetap di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang. Penulis menyelesaikan Pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Andalas Padang kemudian melanjutkan Pendidikan Magister Farmasi Klinik di Universitas Airlangga, Surabaya. Buku ini merupakan buku kedua penulis, semoga karya ini dapat memberikan ilmu yang bermanfaat bagi teman-teman yang membacanya

BIODATA PENULIS

Siti Wakhidatun Suciwati
Dosen KK Farmakologi
Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia

Penulis adalah dosen KK Farmakologi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Klinik dan Komunitas serta melanjutkan S2 pada Jurusan Farmakologi. Penulis menekuni bidang riset sistem kardiovaskular.

BIODATA PENULIS



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

Dosen Farmakologi di Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman

Nurul Muhlisa 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



apt. Rezlie Bellatasie, S. Farm., M. Farm. Klin

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir dan dibesarkan di Padang, Sumatera Barat. Penulis menyelesaikan Pendidikan S1 pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang dan melanjutkan Program Pendidikan Profesi Apoteker di kampus yang sama. Seterusnya, penulis melanjutkan studi s2 pada Program Studi Magister Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya. Saat ini, penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang (STIFARM PADANG), Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis.

BIODATA PENULIS



Apt. Muhammad Subhan A. Sibadu, S.Farm., M.Si

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Khairun Ternate

Penulis di lahirkan di Pinrang pada tanggal 15 November 1990. Setelah lulus dari SMA Negeri 6 Banjarmasin pada tahun 2009, Penulis memulai pendidikan jenjang Sarjana di UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN) ALAUDDIN MAKASSAR sejak tahun 2009 hingga selesai di tahun 2013 pada prodi Farmasi. Setelah menempuh jenjang Sarjana, penulis melanjutkan pendidikan PROGRAM PROFESI APOTEKER pada tahun 2014 di UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR, kemudian melanjutkan pendidikan Magister pada tahun 2015 dengan konsentrasi FARMASI KLINIK di kampus yang sama yaitu di UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR dan selesai pada tahun 2017. Riwayat pekerjaan yang dimiliki oleh penulis yaitu pernah bekerja di salah satu Apotek Swasta yang sekaligus merupakan klinik praktik dokter spesialis anak di Kota Makassar selama 4 tahun sebagai APJ (Apoteker Penanggung Jawab). Saat ini penulis bekerja sebagai dosen di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Khairun Ternate. Selain itu saat ini penulis juga aktif menjadi pengurus Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Cabang Kota Ternate. Sehari-harinya penulis bekerja sebagai dosen pengampu mata kuliah Farmasi klinik, Farmakologi klinik, Manajemen Farmasi, Farmasi Industri dan Analisis Mikrobiologi, Selain itu penulis juga aktif dalam menulis jurnal serta aktif menulis *book chapter*

BIODATA PENULIS



Nur Syamsi

Dosen Program Studi S1-Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako

Penulis lahir di Ujung Pandang pada tanggal 19 Agustus 1984. Penulis merupakan dosen tetap di Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako. Penulis menyelesaikan pendidikan Profesi Dokter di Universitas Sam Ratulangi dan pendidikan S2 di Magister Ilmu Kedokteran dan Biomedis Universitas Gadjah Mada.

BIODATA PENULIS



Maryam Jamila Arief, S.Farm., M.Farm.

Dosen Program Studi D3 Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman

Penulis lahir di Kabupaten Gowa, Provinsi Sulawesi Selatan pada 02 Maret 1997. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana (2019) di Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia dan melanjutkan pendidikan magister pada Program Studi Magister Farmasi Sains bidang keilmuan Farmakologi di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung (2021). Penulis bekerja sebagai dosen tetap Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman dengan kelompok bidang ilmu farmakologi dan toksikologi.