



# ILMU FARMASI FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI

Penulis:

Like Efriani  
Hanik Mariana Dewi  
Imam Syafi'i  
Sri Oktavia  
Genialita Fadhillah



# **ILMU FARMASI FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI**

**Like Efriani  
Hanik Mariana Dewi  
Imam Syafi'i  
Sri Oktavia  
Genialita Fadhillah**



**GET PRESS INDONESIA**

# ILMU FARMASI FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI

**Penulis :**

Like Efriani  
Hanik Mariana Dewi  
Imam Syafi'i  
Sri Oktavia  
Genialita Fadhilla

**ISBN : 978-623-125-574-7**

**Editor :** Dr. Oktavianis, M.Biomed.

**Penyunting :** Mila Sari., S.ST, M.Si

**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](http://www.getpress.co.id)

Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Januari 2025

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 Ilmu Farmasi Farmakologi Dan Toksikologi ini.

Buku Ini Membahas Pengantar Ilmu Farmasi, Farmakologi Dasar, Toksikologi, Pengembangan Obat, Penggunaan Obat Yang Rasional.

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, Januari 2025

Penulis

## DAFTAR ISI

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| KATA PENGANTAR .....                                             | i         |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                                          | <b>ii</b> |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                                        | <b>v</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>                                        | <b>vi</b> |
| <b>BAB 1 PENGANTAR ILMU FARMASI .....</b>                        | <b>1</b>  |
| 1.1 Latar Belakang.....                                          | 1         |
| 1.2 Sejarah Farmasi.....                                         | 3         |
| 1.3 Sejarah Farmakope .....                                      | 4         |
| 1.3.1 Ketentuan Umum.....                                        | 5         |
| 1.4 Perkembangan Ilmu Farmasi.....                               | 10        |
| 1.5 Ruang Lingkup Pendidikan Farmasi .....                       | 11        |
| 1.6 Peran Farmasi Dan Apoteker .....                             | 13        |
| 1.7 Penemuan & Pengembangan Obat.....                            | 17        |
| 1.8 Izin Edar Obat Baru.....                                     | 21        |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                              | 22        |
| <b>BAB 2 FARMAKOLOGI DASAR .....</b>                             | <b>23</b> |
| 2.1 Farmakologi Obat dan Sistem Klasifikasi.....                 | 23        |
| 2.1.1 Sistem Penamaan Obat .....                                 | 23        |
| 2.1.2 Subdivisi Farmakologi .....                                | 24        |
| 2.1.3 Rute Administrasi Obat .....                               | 26        |
| 2.2 Prinsip Umum Aksi Obat.....                                  | 31        |
| 2.2.1 Reseptor Sebagai Target Untuk Aksi Obat .....              | 32        |
| 2.2.2 Afinitas, Okupansi Dan Selektivitas<br>Obat-Reseptor ..... | 33        |
| 2.2.3 Mekanisme Pensinyalan & Aksi Obat.....                     | 38        |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                              | 54        |
| <b>BAB 3 TOKSIKOLOGI .....</b>                                   | <b>55</b> |
| 3.1 Pendahuluan Toksikologi .....                                | 55        |
| 3.2 Prinsip Toksikologi .....                                    | 57        |
| 3.2.1 Terminologi dalam Bidang Toksikologi .....                 | 59        |
| 3.3 Ruang Lingkup Toksikologi .....                              | 60        |
| 3.3.1 Toksikologil Deskriptif .....                              | 60        |
| 3.3.2 Toksikologil Mekanis.....                                  | 60        |
| 3.3.3 Toksikologil Regulatori .....                              | 61        |
| 3.3.4 Toksikologil Informatika .....                             | 61        |
| 3.3.5 Penilaianl Risiko.....                                     | 61        |

|                                                        |            |
|--------------------------------------------------------|------------|
| 3.4 Jalur Paparan, dan Efek Toksik                     | 62         |
| 3.4.1 Jalur paparan toksikan                           | 63         |
| 3.4.2 Mekanisme Aksi Toksik                            | 64         |
| 3.4.3 Efek Toksik                                      | 66         |
| 3.5 Toksikokinetik                                     | 67         |
| 3.5.1 Absorpsi                                         | 68         |
| 3.5.2 Distribusi                                       | 76         |
| 3.5.3 Metabolisme                                      | 78         |
| 3.5.6 Ekskresi Xenobiotik atau Toksik                  | 81         |
| 3.6 Toksikodinamik                                     | 83         |
| 3.6.1 Macam-Macam Aksi Toksik                          | 83         |
| 3.7 Pengobatan Antidotum                               | 90         |
| 3.7.1 Terapi Tidak Spesifik                            | 91         |
| 3.7.2 Terapi Spesifik                                  | 92         |
| 3.8 Metode Uji Toksisitas                              | 93         |
| 3.8.1 Uji Toksisitas Akut Oral                         | 93         |
| 3.8.2 Uji Toksisitas Subkronis Oral                    | 95         |
| 3.8.3 Uji Toksisitas Kronis Oral                       | 96         |
| 3.8.4 Uji Iritasi Mata                                 | 96         |
| 3.8.5 Uji Sensitisasi Kulit                            | 96         |
| 3.8.6 Uji Teratogenisitas                              | 97         |
| 3.8.7 Uji Iritasi Akut Dermal                          | 97         |
| 3.8.8 Uji Iritasi Mukosa Vagina                        | 97         |
| 3.8.9 Uji Toksisitas Akut Dermal                       | 98         |
| 3.8.10 Uji Toksisitas Subkronis Dermal                 | 98         |
| DAFTAR PUSTAKA                                         | 100        |
| <b>BAB 4 PENGEMBANGAN OBAT</b>                         | <b>101</b> |
| 4.1 Pendahuluan                                        | 101        |
| 4.2 Tahap Pengembangan Obat                            | 102        |
| 4.3 Metode Identifikasi Target Biologi                 | 104        |
| 4.3.1 Metode biokimia langsung                         | 104        |
| 4.3.2 Metode interaksi genetik                         | 105        |
| 4.3.3 Metode inferensi komputasional                   | 105        |
| 4.4 Pengembangan Obat                                  | 106        |
| 4.4.1 Pemilihan Senyawa Utama ( <i>Lead Compound</i> ) | 106        |
| 4.4.2 Modifikasi Senyawa Utama                         | 106        |
| 4.5 Uji Praklinik                                      | 110        |
| 4.5.1 Studi In-Silico                                  | 111        |

|                                                                                                       |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.5.2 Studi In- Vitro.....                                                                            | 112        |
| 4.5.3 Studi In-vivo.....                                                                              | 112        |
| 4.6 Uji Klinik.....                                                                                   | 113        |
| 4.6.1 Uji Klinis Fase I .....                                                                         | 113        |
| 4.6.2 Uji Klinis Fase II.....                                                                         | 114        |
| 4.6.3 Uji Klinis Fase III .....                                                                       | 115        |
| 4.6.4 Uji Klinis Fase IV.....                                                                         | 115        |
| 4.7 Regulasi Persetujuan Obat Baru .....                                                              | 116        |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                                                                   | 118        |
| <b>BAB 5 PENGGUNAAN OBAT YANG RASIONAL.....</b>                                                       | <b>121</b> |
| 5.1 Pendahuluan.....                                                                                  | 121        |
| 5.2 Kriteria Penggunaan Obat Rasional.....                                                            | 122        |
| 5.2.1 Tepat Diagnosis .....                                                                           | 122        |
| 5.2.2 Tepat Indikasi Penyakit.....                                                                    | 122        |
| 5.2.3 Tepat Pemilihan Obat.....                                                                       | 122        |
| 5.2.4 Tepat Dosis.....                                                                                | 122        |
| 5.2.5 Tepat Cara Pemberian .....                                                                      | 123        |
| 5.2.6 Tepat Interval Waktu Pemberian .....                                                            | 123        |
| 5.2.7 Waspada Efek Samping .....                                                                      | 123        |
| 5.2.8 Tepat Penilaian Kondisi Pasien .....                                                            | 123        |
| 5.2.9 Obat yang diberikan Efektif, Aman dan<br>Berkualitas, Tersedia dengan Harga<br>Terjangkau ..... | 123        |
| 5.2.10 Tepat Informasi .....                                                                          | 124        |
| 5.2.11 Tepat Tindak Lanjut.....                                                                       | 124        |
| 5.2.12 Tepat Penyerahan Obat ( <i>Dispensing</i> ) .....                                              | 124        |
| 5.2.13 Pasien Patuh.....                                                                              | 124        |
| 5.3 Indikator Penggunaan Obat Rasional .....                                                          | 125        |
| 5.4 Penggunaan Obat Tidak Rasional.....                                                               | 126        |
| 5.4.1 Dampak Penggunaan Obat Tidak Rasional.....                                                      | 128        |
| 5.4.2 Tindakan untuk Mengatasi Penggunaan<br>Obat Tidak Rasional.....                                 | 129        |
| 5.5 Pedoman Pengobatan berbasis <i>Evidenced<br/>Based Medicine</i> (EBM) .....                       | 130        |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                                                                   | 132        |
| <b>BIODATA PENULIS</b>                                                                                |            |

## DAFTAR TABEL

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabel 1.1.</b> Kelarutan .....                                             | 9   |
| <b>Tabel 2.1.</b> Obat yang Bertindak Melalui Perubahan<br>Reaksi Enzim ..... | 52  |
| <b>Tabel 3.1.</b> Toksikan dan mekanisme aksi .....                           | 65  |
| <b>Tabel 3.2.</b> Klasifikasi Toksisitas Relatif .....                        | 95  |
| <b>Tabel 5.1.</b> Indikator Utama Penggunaan Obat Rasional .....              | 125 |



## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Gambar 1.1.</b> Proses penemuan obat baru di Amerika Serikat.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 18 |
| <b>Gambar 2.1.</b> Hubungan antara farmakokinetik dan farmakodinamik .....                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 25 |
| <b>Gambar 2.2.</b> Diagram skematik yang menggambarkan reseptor (R) ditempati oleh agonis A (misalnya histamin) pada permukaan otot polos.....                                                                                                                                                                                                                         | 34 |
| <b>Gambar 2.3.</b> Pandangan sederhana tentang aktivasi reseptor juga menjelaskan aksi antagonis. Dalam hal ini, antagonis (merah) berikatan dengan reseptor, tetapi pengikatan tidak menyebabkan aktivasi .....                                                                                                                                                       | 35 |
| <b>Gambar 2.4.</b> Reseptor memiliki beberapa konformasi, dan mereka beralih secara spontan. Dalam hal ini, reseptor hanya memiliki dua zona, yaitu menghabiskan 80% dari waktu dalam keadaan tidak aktif dan 20% dari waktu dalam keadaan aktif tanpa adanya ligan.....                                                                                               | 36 |
| <b>Gambar 2.5.</b> Dosis Respon pemberian obat dengan agonis penuh, agonis parsial, antagonis dan agonis terbalik.....                                                                                                                                                                                                                                                 | 36 |
| <b>Gambar 2.6.</b> Tindakan agonis (A), agonis parsial (B), antagonis (C), dan agonis terbalik (D) dapat diartikan sebagai mengubah keseimbangan antara bentuk reseptor aktif dan tidak aktif. Dalam hal ini, dengan tidak adanya agonis, reseptor dalam keadaan aktif 20% dari waktu. Persentase ini berubah berdasarkan sifat ligan yang terikat pada reseptor. .... | 37 |
| <b>Gambar 2.7.</b> Mekanisme pensinyalan transmembran ...                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 39 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Gambar 2.8.</b> Mekanisme pensinyalan transmembran. Polipeptida reseptor memiliki domain ekstraseluler dan sitoplasma, digambarkan di atas dan di bawah membran plasma.....                                                                                                                                                       | 42  |
| <b>Gambar 2.9.</b> Reseptor sitokin, seperti reseptor tirosin kinase, memiliki domain ekstraseluler dan intraseluler dan membentuk dimer..                                                                                                                                                                                           | 44  |
| <b>Gambar 2.10.</b> Siklus aktivasi- inaktivasi protein G.....                                                                                                                                                                                                                                                                       | 46  |
| <b>Gambar 2.11.</b> Topologi transmembran dari GPCR "serpentine" yang khas. Terminal amino (N) reseptor adalah ekstraseluler (di atas bidang membran), dan terminal karboksil (C) intracellular, dengan rantai polipeptida "meliuk-liuk" melintasi membran tujuh kali. Protein G berinteraksi dengan daerah sitoplasma reseptor..... | 48  |
| <b>Gambar 2.12.</b> Mekanisme pompa ion bertenaga ATP Pengangkut .....                                                                                                                                                                                                                                                               | 49  |
| <b>Gambar 2.13.</b> Contoh (S) symporter (misalnya di loop asenden tabung ginjal), dan (B) antiporter .....                                                                                                                                                                                                                          | 50  |
| <b>Gambar 2.14.</b> Saluran ion sebagai target aksi obat .....                                                                                                                                                                                                                                                                       | 51  |
| <b>Gambar 3.1.</b> Hubungan tiga bidang dasar toksikologi ...                                                                                                                                                                                                                                                                        | 61  |
| <b>Gambar 3.2.</b> Jalur pajanan .....                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 63  |
| <b>Gambar 4.1.</b> Langkah utama dalam penemuan dan pengembangan obat baru .....                                                                                                                                                                                                                                                     | 103 |



# **BAB 1**

## **PENGANTAR ILMU FARMASI**

*Oleh Like Efriani*

### **1.1 Latar Belakang**

Ilmu Farmasi mempelajari seluruh aspek obat, mulai dari sumber bahan baku obat, hingga produksi, penggunaan, analisis, distribusi, penyimpanan, dan pengelolaannya, dan khususnya untuk menentukan efektivitas obat dan meningkatkan kinerjanya selama penggunaannya yang tujuannya untuk menjamin keselamatan. Misi Ilmu Farmasi adalah untuk meningkatkan kesehatan global melalui penemuan, pengembangan, dan produksi obat-obatan berkualitas tinggi yang aman, tepat, efektif, terjangkau, dan tersedia secara luas di seluruh dunia untuk pencegahan dan pengobatan, diagnosis dan pemulihan, kesehatan manusia (Febriani, 2024).

Ilmu farmasi dirancang untuk membantu masyarakat tidak hanya menemukan senyawa obat yang efektif untuk mencegah dan mengendalikan penyakit, tetapi juga dikembangkan untuk perawatan tubuh seperti kosmetik dan kesehatan reproduksi, seperti alat atau bahan kontrasepsi. Pada tahun 2000an praktik pelayanan farmasi klinik baru berkembang di Indonesia, keterambat perkembangan ini disebabkan dirumah sakit para profesional medis belum sepenuhnya menerima konsep farmasi klinis. Pada era sebelumnya para farmasi tidak memiliki akses untuk memantau perkembangan terapi pasien, hanya memiliki tanggung jawab untuk menyiapkan obat di apotek rumah sakit. Pada dasarnya farmasis telah lama dianggap tidak memiliki kompetensi dalam pengobatan meskipun memiliki pengetahuan mengenai farmakokinetik dan farmakodinamik. Farmasis atau apoteker sebenarnya dapat berperan penting dalam pelayanan terapi obat. Oleh karena itu, tenaga kefarmasian harus diberikan ranah yang lebih luas untuk mengakses berbagai informasi layanan

terapi obat bagi pasien sehingga dapat memberikan layanan obat yang dipersonalisasi sebelum menulis resep (Febriani, 2024).

Pelayanan langsung yang diberikan kepada pasien atau yang disebut dengan pelayanan farmasi klinik bertujuan untuk meningkatkan outcome terapi dan meminimalkan risiko terjadinya efek samping obat untuk mencapai keselamatan pasien (*patient safety*) sehingga kualitas hidup pasien (*quality of life*) terjamin dan dapat meminimalisir angka kematian secara drastis.

Cabang ilmu yang luas yang mencakup berbagai cabang ilmu kesehatan yang berkaitan dengan obat-obatan, ilmu farmasi berkonsentrasi pada pengembangan, pembuatan, dan penggunaan obat secara aman dan efektif. Dalam bidang kemasan, cabang-cabang ilmu termasuk: (Amalia & putri, 2023).

1. Farmakologi merupakan ilmu yang mempelajari sejarah, khasiat obat dalam semua aspek termasuk sumber, sifat kimia dan fisiknya, kegiatan fisiologisnya terhadap fungsi biokimia, cara kerja, absorpsi, distribusi, biotransformasi, ekskresi dan efek toksiknya didalam tubuh; serta penggunaannya dalam pengobatan.
2. Farmakologi klinik merupakan salah satu cabang farmakologi yang mempelajari efek obat yang timbul pada manusia
3. Farmakokinetika merupakan aspek farmakologi yang meliputi nasib obat didalam tubuh yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.
4. Farmakodinamika merupakan cabang ilmu farmakologi yang mempelajari efek mekanisme obat terhadap fisiologi dan biokimia terhadap organ tubuh.
5. Farmakognosi merupakan cabang ilmu ruang lingkupnya meliputi sumber bahan obat yang dihasilkan alam yang berasal dari tanaman dan organisme lain yang dipakai dalam pengobatan.
6. Galenika merupakan cabang ilmu yang meliputi pembuatan sediaan obat dengan teknik sederhana berasal dari bahan alam (tumbuhan dan hewan).

7. Kimia farmasi merupakan cabang ilmu tentang kimia obat yang berkaitan dengan zat anorganik maupun organik yang digunakan untuk tujuan pembakuan, analisis, pemeriksaan dan pengobatan.

## 1.2 Sejarah Farmasi

Farmasi artinya obat atau medika yang berasal dari kata Yunani *Pharmakon*. Ilmu farmasi ini mempelajari bagaimana cara membuat, mencampur, dan menganalisis obat serta pengobatan dan juga mempelajari sifat obat dan distribusi obat serta bagaimana obat dapat digunakan secara aman oleh pasien. Sedangkan ilmu resep mempelajari cara meracik obat hingga siap digunakan. Ada pandangan bahwa ilmu ini memiliki unsur seni, sehingga ilmu farmasi dapat dianggap sebagai seni meracik obat, terutama untuk mengolah resep dokter. Profesi farmasi berkaitan dengan ilmu dan seni dalam penyediaan bahan alami dan sintetis yang tepat dan menyenangkan untuk didistribusikan dan digunakan dalam pengobatan serta pencegahan penyakit (Susanti, 2017).

Penyediaan obat di sini melibatkan pengumpulan, identifikasi, pengawetan, dan standarisasi bahan obat. Dalam bidang farmasi yang luas, ilmu resep harus bekerjasama dengan ilmu lainnya seperti fisika, kimia, biologi, dan farmakologi. Studi resep adalah tentang membuat obat untuk perawatan pasien sejak zaman penyakit pertama muncul (Susanti, 2017).

Beberapa ilmuwan yang terlibat dalam perkembangan ilmu farmasi dan kedokteran yaitu : (Syamsuni, 2020)

1. *Hippocrates* (460-370 SM) dikenal dengan bapak ilmu kedokteran beliau merupakan dokter yang berasal dari Yunani yang memperkenalkan farmasi dan kedokteran secara ilmiahnya.
2. *Dioscorides* (Abad 1 setelah Masehi) dikenal sebagai ahli botani Yunani dan merupakan orang pertama yang menggunakan tumbuh-tumbuhan sebagai ilmu farmasi terapan. Obat-obatan yang dibuatnya adalah aspidium,

opium, ergot, hyosyamus dan cinamon. Karya beliau diantaranya yaitu buku *De Materia Medik.*

3. *Galen* (130-200M) berasal dari Yunani dan merupakan seorang dokter dan ahli farmasi. "Farmasi Galenika" merupakan karya beliau yang membahas tentang obat-obatan dari bahan alam serta formula dan sediaan farmasi.
4. *Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus Von Hohenheim* (1492-1541M) berasal dari Swiss merupakan seorang dokter dan ahli kimia yang memiliki pengaruh sangat besar terhadap perubahan farmasi dan menyiapkan bahan obat secara spesifik dan memperkenalkan zat kimia sebagai obat internal.

Pada abad XVII di Prancis Ilmu farmasi baru menjadi ilmu pengetahuan yang sesungguhnya. Sekolah farmasi pertama di Prancis berdiri pada tahun 1797 dan setelah itu mulai banyak buku farmasi yang diterbitkan antara lain buku pelajaran, majalah, farmakope, dan komentar. Setelah ilmu farmasi berkembang di Prancis kemudian diikuti beberapa negara Eropa yang lain misalnya Italia, Inggris, Jerman dan lain-lain. Pada tahun 1821 sekolah farmasi pertama di Amerika didirikan di Philadelphia (Syamsuni, 2020).

### **1.3 Sejarah Farmakope**

Buku resmi yang ditetapkan berisi standarisasi obat-obat dan persyaratan identitas, kadar kemurnian, serta metode analisis dan resep sediaan farmasi yaitu farmakope. Pada tahun 1962 Farmakope Indonesia jilid I edisi I diterbitkan pertama kali. Pada tahun 1965 diterbitkan Farmakope Indonesia jilid II sebagai pelengkap untuk jilid I dan berisikan sediaan-sediaan galenika dan sediaan farmasi lainnya yang belum tertera dalam jilid sebelumnya. Tahun 1979 Farmakope Indonesia edisi III diterbitkan untuk mengantisipasi globalisasi yang akan terjadi dalam dunia farmasi dengan tujuan menghasilkan produk farmasi yang memiliki kualitas tinggi agar dapat bersaing dipasar dunia. Tahun 2009 Farmakope Indonesia Edisi IV ditetapkan dalam rangka memperbarui sesuai perkembangan

ilmu pengetahuan farmasi, edisi ini dilengkapi dengan sediaan baru yaitu Suplemen I, Suplemen II, dan Suplemen III. Farmakope Indonesia Edisi V 2014 ditetapkan sebagai standar mutu obat. Dan terbaru merupakan Farmakope Indonesia Edisi VI 2020 ditetapkan sebagai standar mutu obat di Indonesia oleh Menteri Kesehatan RI melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI 2020 disusun atas dorongan standar internasional terkait perkembangan jenis dan sediaan obat beredar di Indonesia serta perkembangan standar mutu.

### **1.3.1 Ketentuan Umum**

Ketentuan Umum dan Persyaratan Umum, untuk selanjutnya disebut “Ketentuan Umum” untuk menetapkan pedoman dasar, definisi dan kondisi umum untuk menafsirkan dan penerapan Farmakope Indonesia.

Ketentuan Umum dan Persyaratan Umum, untuk selanjutnya disebut “Ketentuan Umum” menetapkan pedoman dasar, definisi dan kondisi umum untuk penafsiran dan penerapan Farmakope Indonesia.

#### **A. JUDUL**

Farmakope Indonesia edisi VI termasuk suplemennya, juga disingkat sebagai FI VI, menggantikan edisi sebelumnya. Setiap kali disebut Farmakope, merujuk pada FI VI. Secara rutin, FI VI merilis suplemen tambahan.

#### **B. STATUS “RESMI” DAN PENGAKUAN HUKUM**

Kata “resmi” yang dipakai Farmakope Indonesia ini merupakan sinonim dengan “Farmakope Indonesia”, atau “FI”. Penggunaan FI pada akhir judul resmi dari satu artikel pada etiket merupakan tanda bahwa artikel tersebut memenuhi standar FI.

**Teks resmi** Farmakope terdiri dari monografi, lampiran dan ketentuan umum.

**Monografi resmi** adalah Monografi Farmakope harus memiliki judul resmi dalam bahasa Indonesia dan Inggris. Sinonim tidak bisa digunakan sebagai alternatif.

Monografi resmi meliputi bahan resmi dan sediaan resmi.



**Bahan resmi** diantaranya bahan obat, bahan tambahan farmasi, atau komponen lain yang judul monografinya tidak mencakup indikasi sifat-sifat bentuk produk jadi.

**Sediaan resmi** adalah produk jadi, produk setengah jadi (misal padatan steril harus di larutkan sebelum digunakan.) atau produk dari satu atau lebih bahan resmi atau produk yang diformulasikan untuk digunakan pasien

**Pengakuan hukum** *Farmakope Indonesia diakui undang-undang di Indonesia. Regulasi mendukung penggunaan Farmakope Indonesia sebagai standar kualitas obat sesuai Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009.*

### C. KESESUAIAN DENGAN STANDAR

**Penggunaan standar** Standar untuk monografi Farmakope Indonesia termasuk ketentuan umum, monografi, dan lampiran yang menetapkan identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurnian bahan.

Semua bahan obat harus mengikuti standar umum, monografi, dan lampiran dari produksi hingga kedaluwarsa. Spesifikasi produk dan GMP diterapkan untuk memastikan kesesuaian dengan Farmakope dan kondisi penyimpanan yang sesuai. Semua bahan resmi harus memenuhi standar Farmakope.

Beberapa pengujian, seperti Disolusi dan Keseragaman Sediaan, memerlukan banyak satuan uji. Pengujian ini adalah satu penetapan dan bukan rencana statistik pengambilan contoh. Proses statistik dimaksudkan untuk membuat kesimpulan terhadap jumlah kelompok satuan yang lebih besar, tetapi pernyataan kesesuaian dengan Farmakope hanya berlaku pada unit yang diuji. Frekuensi pengujian dan sampling sesuai pilihan atau tujuan pengguna Farmakope untuk pengujian kesesuaian dan kegunaan lain.. Proses pembuatan obat harus sesuai dengan prinsip dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik dengan menggunakan komponen yang sesuai dengan spesifikasi untuk memastikan obat itu memenuhi persyaratan monografi.

#### D. MONOGRAFI DAN LAMPIRAN

**Monografi** Menyertakan nama bahan, definisi, spesifikasi, dan persyaratan terkait kemasan, penyimpanan, dan penandaan. Monografi mencakup jenis tes, prosedur tes, dan kriteria penerimaan untuk memastikan identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurnian bahan. Periksa Komponen monografi untuk ketentuan umum terkait bagian monografi.

**Penggunaan prosedur uji** Setiap monografi dapat mencakup beberapa parameter pengujian, prosedur, dan kriteria penerimaan yang mencerminkan variasi bahan dari setiap industri. Misalnya, ada beberapa alternatif untuk bentuk polimorf yang berbeda, cemaran, bentuk hidrat, dan disolusi. Monografi menjelaskan pengujian, prosedur, dan kriteria penerimaan yang digunakan, serta penandaan yang diperlukan.

**Kriteria keberterimaan** Kesalahan analisis variasi tidak bisa dihindari dalam produksi dan formulasi. Kesalahan teknis masih dapat diterima. Standar Farmakope bukan patokan bahwa kemurnian melebihi 100% adalah lebih baik. Persyaratan yang lebih ketat dari spesifikasi monografi tidak selalu menunjukkan kualitas lebih tinggi.

**Lampiran** Masing-masing lampiran menetapkan penomoran yang dicantumkan dalam tanda kurung setelah judul lampiran (contoh Kromatografi <931>).

Lampiran terdiri dari :

1. Uraian tentang jenis pengujian dan prosedur penetapannya pada masing-masing monografi.
2. Informasi umum untuk interpretasi persyaratan Farmakope.
3. Uraian umum tentang jenis wadah dan penyimpanan.

Jika monografi merujuk pada lampiran, kriteria penerimaan dicantumkan setelah judul lampiran.

Beberapa lampiran menyajikan penjelasan suatu jenis uji atau teknik analisis. Lampiran ini dapat menjadi rujukan lampiran pengujian lain yang mencantumkan teknik terkait, prosedur rinci, urutan dan kriteria keberterimaan.

## E. KOMPONEN MONOGRAFI

**Rumus molekul** Rumus molekul ditambahkan pada monografi bahan aktif untuk menunjukkan kadar kimia yang mutlak.

**Bahan tambahan** Bahan tambahan yang dianggap tidak sesuai untuk sediaan resmi, tidak boleh digunakan jika: 1) melebihi jumlah minimum yang dibutuhkan untuk menyebabkan efek yang diharapkan; 2) keberadaannya mengganggu ketersediaan hayati, efek terapi atau keamanan dari yang disebutkan dalam sediaan resmi; 3) mengganggu penetapan kadar dan uji-uji lain yang dimaksudkan untuk penentuan kesesuaian dengan Farmakope.

Udara dalam wadah sediaan resmi harus dihilangkan dengan gas karbondioksida, helium, argon, atau nitrogen. Fungsi gas tidak perlu disertakan dalam etiket. Bahan tambahan dalam bahan resmi hanya boleh berisi bahan-bahan yang diizinkan dan harus tercantum di etiket.

**Bahan tambahan dan eksipien dalam sediaan resmi** Bahan tambahan dan eksipien dapat ditambahkan ke dalam sediaan resmi untuk meningkatkan stabilitas, manfaat, atau penampilan, atau untuk memudahkan pembuatan. Penambahan bahan harus sesuai dengan monografi yang berlaku.

Bahan pewarna dapat dimasukkan ke dalam sediaan resmi kecuali untuk sediaan parenteral dan sediaan mata. Bahan tambahan atau eksipien yang cocok untuk sediaan parenteral seperti yang tercantum dalam Bahan Tambahan dalam Injeksi.

Komposisi bahan dasar dan penyiapan sediaan salep dan supositoria dapat bervariasi untuk mempertahankan konsistensi dalam kondisi iklim yang berbeda, mempertahankan kadar bahan aktif, dan agar ketersediaan hayati, efek terapi dan keamanan sediaan terjamin.

Produk setengah jadi mencantumkan komposisi lengkap, hanya berisi bahan yang disebutkan dalam formula. Perubahan dalam proses pencampuran bisa dilakukan,

selama menghasilkan sediaan akhir sesuai standar yang sudah ditetapkan.

Jika monografi mengatakan bahwa produk setengah jadi menggunakan bahan kering, bahan itu tidak perlu dikeringkan jika air atau bahan mudah menguap digunakan dalam proses persiapan..

**Pemerian dan kelarutan** Monografi berisi informasi pemerian bahan yang dapat membantu evaluasi, bukan sebagai standar atau uji kemurnian. Kelarutan suatu zat dapat dinyatakan sebagai berikut:

**Tabel 1.1.** Kelarutan

| <b>Istilah kelarutan</b> | <b>Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat</b> |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Sangat mudah larut       | Kurang dari 1                                                              |
| Mudah larut              | 1 sampai 10                                                                |
| Larut                    | 10 sampai 30                                                               |
| Agak sukar larut         | 30 sampai 100                                                              |
| Sukar larut              | 100 sampai 1000                                                            |
| Sangat sukar larut       | 1000 sampai 10.000                                                         |
| Praktis tidak larut      | lebih dari 10.000                                                          |

(farmakope,2020)

**Identifikasi** Uji Identifikasi dalam monografi digunakan untuk membuktikan bahwa suatu zat sesuai dengan yang tertera pada etiket. Proses ini dapat melibatkan satu atau lebih prosedur, tetapi semua persyaratan dalam prosedur harus terpenuhi. Jika zat tidak memenuhi persyaratan, itu bisa dianggap tidak sesuai dengan yang tertera pada etiket atau palsu.

**Penetapan kadar** Penetapan kadar untuk produk setengah jadi dilakukan sebagai uji resmi jika ada pertanyaan atau perdebatan tentang pemenuhan standar resmi.

Penetapan kadar bahan dan sediaan resmi dicantumkan dalam masing-masing monografi.

*Unit potensi biologi* Bahan yang tidak dapat dikarakterisasi sepenuhnya dari segi kimia atau fisika harus menunjukkan aktivitas biologis dalam unit potensi, yang diukur dengan satuan yang ditetapkan oleh WHO sebagai Unit Internasional (UI). Monografi mencantumkan satuan yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia sebagai "Unit FI". Untuk produk biologi, unit potensi diukur dengan Unit Internasional.

***Senyawa asing dan cemaran*** Pengujian senyawa asing dan cemaran dilakukan untuk memastikan jumlahnya tidak berbahaya saat digunakan. Pengujian tambahan diperlukan untuk mendeteksi cemaran yang tidak tertera dalam monografi.

Cemaran organik harus disebutkan jika monografi tidak dapat mendeteksi identitas dan jumlah cemaran organik dalam bahan yang diketahui dengan metode kromatografi.

Cemaran organik yang tidak tercantum pada etiket bahan resmi adalah varian standar jika jumlahnya 0,1% atau lebih besar. Total cemaran organik ditambah cemaran yang dapat diidentifikasi dengan metode pada monografi tidak lebih dari 2,0% (seperti yang tertera pada Cemaran Umum <481>), kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

***Uji kinerja*** Jika uji keseragaman kandungan dilakukan dengan metode analisis yang sama seperti uji kadar, dan dengan mempertimbangkan perbedaan yang dapat diterima dalam prosedur penyiapan contoh, hasil uji keseragaman kandungan dapat dijadikan sebagai kadar sediaan.

***Baku Pembanding FI*** Baku Pembanding Farmakope Indonesia adalah senyawa yang boleh digunakan sebagai pembanding dalam pengujian dan penetapan kadar berdasarkan FI. Jika menggunakan baku pembanding lain, harus memenuhi persyaratan dalam monografi yang sama. Penggunaan baku pembanding mengacu pada petunjuk yang tertera pada sertifikat analisis.

## 1.4 Perkembangan Ilmu Farmasi

Ilmu farmasi berasal dari pengobatan tradisional yang digunakan secara turun temurun dari negara Yunani, Cina, Timur tengah dan wilayah Asia. Di Mesir pekerjaan farmasi dibagi

menjadi dua bagian yaitu yang pertama mendatangi orang sakit dan yang kedua menyiapkan racikan obat untuk orang yang sakit. Tahun 2735 SM pertama kali ditulis di Cina buku tentang bahan obat-obatan. Tahun 400 SM pertama kali berdiri sekolah kedokteran di Yunani (Sutiswa, 2023).

## **1.5 Ruang Lingkup Pendidikan Farmasi**

Pemerintah Indonesia merancang program Pendidikan Farmasi untuk melatih tenaga kefarmasian sesuai standar. Tenaga kefarmasian memberikan layanan resep obat untuk masyarakat secara langsung, terutama dalam pelayanan kefarmasian di masyarakat. Apoteker adalah profesional yang bertanggung jawab atas pelayanan kefarmasian, dibantu oleh Vokasi Farmasi seperti Ahli Madya Farmasi dan Analis Farmasi. Peraturan setelah UU Kesehatan Nomor 17 tahun 2023 menuntut mahasiswa S1 Farmasi untuk menjadi Apoteker. Mereka harus memahami pengetahuan obat yang baik dan efektif serta menjaga keamanan penggunaan obat dengan praktek di berbagai sarana pelayanan kefarmasian seperti apotek, klinik, puskesmas, rumah sakit, PBF, Instalasi Distribusi, dan industri farmasi (Mahbub dkk., 2024).

Mahasiswa Farmasi di Indonesia diharapkan melanjutkan ke program studi apoteker setelah menyelesaikan pendidikan S1. Tujuannya adalah meningkatkan profesionalitas dan pengetahuan agar dapat memberikan pelayanan optimal saat magang atau praktek sebagai apoteker. Apoteker juga dituntut untuk selalu belajar sepanjang hayat dan mengupdate ilmu karena akan terlibat dalam pengembangan kebijakan di Rumah Sakit atau Apotek. Tenaga Kefarmasian terdiri dari para lulusan pendidikan tinggi farmasi yang beragam. Pemerintah mengatur tingkatan pendidikan farmasi sesuai kurikulum dan kebutuhan dunia kerja. Jenjang pendidikan farmasi mulai dari menengah hingga profesi apoteker dan akademik lainnya (Mahbub dkk., 2024).

### **1. Sekolah Menengah (SMF) Kejuruan Farmasi**

Dalam sejarah farmasi di Indonesia, SMF penting dalam mencetak Asisten Apoteker karena langkanya tenaga

berpendidikan tinggi menjelang tahun 1990. Peraturan pada tahun 1980 memperbolehkan Apotik "Darurat" yang dikelola oleh Asisten Apoteker (AA) berpengalaman. Meski peran AA vital dalam Farmasi Komunitas, dengan bertambahnya Apoteker, pendidikan AA perlu ditingkatkan menjadi akademi. Pada tahun 2014, pendidikan menengah farmasi ini mulai dinaikkan menjadi Akademi Farmasi untuk menjadi tenaga kefarmasian. Sehingga pendidikan farmasi diploma/D3 farmasi yang diakui oleh pemerintah sebagai tenaga vokasi kefarmasian yang termasuk tenaga kesehatan sesuai dengan UU No,17 tahun 2023 atau UU OBL Kesehatan yang terbaru (Mahbub dkk., 2024).

## 2. Program Vokasi (D3 Farmasi)

Pada tahun 1991, program pendidikan kefarmasian ahli madya D-3 mulaidicanangkan oleh Departemen Kesehatan, termasuk Program Studi Analisis Farmasi. Ini didasari oleh kebutuhan akan tenaga kompeten dalam bidang kesehatan, terutama dalam menjaga kualitas obat. Lulusan program ini dapat melakukan analisis farmasi di laboratorium obat, kosmetika, obat herbal, makanan, dan minuman, serta mengelola alat kesehatan di rumah sakit. Mereka juga dapat melakukan pengawasan mutu obat dan makanan di industri farmasi, pemerintah, dan swasta, serta berperan dalam pengembangan metode analisis, pendidikan, dan penelitian di bidang farmasi. Hal ini menunjukkan pentingnya keberadaan ahli madya farmasi yang berkualitas dan kompeten (Mahbub dkk., 2024).

## 3. Pendidikan Tinggi Farmasi

Berdasarkan Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012, Pendidikan tinggi terdiri dari pendidikan vokasi, akademik dan profesi. Pendidikan vokasi melatih mahasiswa dalam keahlian terapan hingga program sarjana terapan. Pendidikan akademik fokus pada ilmu pengetahuan dan teknologi, sedangkan pendidikan profesi menyiapkan mahasiswa sebagai ahli atau profesional dalam keahlian tertentu setelah lulus dari program S1 (Mahbub dkk., 2024).

## 1.6 Peran Farmasi Dan Apoteker

Rekomendasi dari *World Health Organization* bidang pekerjaan untuk farmasis dikategorikan sebagai berikut : (Mahbub dkk., 2024)

1. *Community and hospital pharmacy* yaitu apotek dan rumah sakit
2. Manager sub system, pengelola teknologi, dan penelitian dikategorikan dalam aspek-aspek ilmiah kefarmasian industri farmasi.
3. Pendidikan, pengelolaan, dan administrator sistem-sistem dan pelayanan kefarmasian.

Terdapat empat peran utama dimana keterlibatan atau pengawasan apoteker diharapkan oleh masyarakat dan individu yang dilayaninya (WHO, 2011):

1. Menyiapkan, memperoleh, menyimpan, mengamankan, mendistribusikan, mengelola, mengeluarkan dan membuang produk kesehatan.
2. Memberikan manajemen terapi pengobatan yang efektif.
3. Mempertahankan dan meningkatkan kinerja profesional.
4. Berkontribusi untuk meningkatkan efektivitas sistem pelayanan kesehatan dan kesehatan masyarakat.

Pembuatan, pengendalian mutu sediaan farmasi, penanganan, pengadaan, penyimpanan, dan distribusi obat digolongkan kedalam praktek kefarmasian. Pelayanan obat yang diresep dokter, informasi obat, serta pengembangan obat harus dilakukan oleh tenaga kesehatan sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku (UU No. 36 Tentang Kesehatan, 2009, PP No. 51 Tahun 2009). Peran farmasis dalam mengedukasi pasien tentang obat sangat penting. Mereka juga bertanggung jawab untuk memastikan dosis yang tepat dan mencegah interaksi obat yang berbahaya. Apoteker bertanggung jawab untuk menyediakan, mengatur, dan memastikan penggunaan obat yang aman dan efektif untuk hasil terapeutik yang optimal serta meminimalkan masalah terkait obat (Mahbub dkk., 2024).



WHO memperkenalkan konsep “*Seven Star Pharmacist*” yang mencakup 7 peran utama: *Care giver*, *Decision maker*, *Communicator*, *manager*, *life long learner*, *teacher*, dan *leader*. Saat ini, konsep tersebut telah berkembang menjadi “*Nine Star Pharmacist*” dengan penambahan peran sebagai peneliti dan wirausaha. Terbaru, telah menjadi “*Ten Star Pharmacist*” dengan peran tambahan sebagai *Agent of Positive Change* (Kremin dkk., 2023).

## **A. Ten Star Pharmacist**

### **1. Care Giver**

Sebagai *care giver*, Farmasis harus memberikan layanan farmasi berkualitas terbaik kepada pasien, menjalankan praktik yang terintegrasi dan berkesinambungan dengan sistem kesehatan.

Contoh : Memberikan pelayanan informasi obat (PIO), konseling, *home care pharmacy* atau pelayanan kefarmasian di rumah, pelayanan resep, monitoring efek samping obat, dll.

### **2. Decision Maker**

Pekerjaan farmasis harus berfokus pada keputusan yang akurat tentang penggunaan sumber daya yang tepat, efektif, aman, dan hemat biaya seperti personel, obat-obatan, bahan kimia, peralatan, dan prosedur. Apoteker berperan penting dalam menetapkan kebijakan obat-obatan di tingkat lokal dan nasional. Mereka harus mampu mengevaluasi data, mensintesis informasi, dan membuat keputusan yang tepat, termasuk memantau kepatuhan, melakukan penyesuaian, serta menilai hasil keputusan yang diambil.

Contoh : farmasis dapat memberikan pilihan obat sebagai alternatif, mengambil keputusan sesuai dengan ketentuan yang berlaku dan dengan persetujuan pasien dapat mengganti obat generik bermerk ke generik berlogo. Serta pengambilan keputusan lain didasari ilmu pengetahuan dan peraturan yang berlaku agar pengobatan aman, dan efektif bagi pasien serta rasional.

### 3. *Communicator*

Farmasis harus menghubungkan pasien dengan dokter dan profesional kesehatan lainnya serta memberi informasi kesehatan dan obat-obatan kepada masyarakat. Mereka harus paham obat-obatan terkini dan percaya diri berkomunikasi dengan profesional kesehatan dan masyarakat. Pelayanan farmasi yang lebih baik dengan mengidentifikasi masalah pasien dan memastikan kualitas hidupnya bergantung pada keterampilan komunikasi yang efektif. Hubungan saling percaya, memastikan pertukaran informasi yang efektif, sehingga farmasis dapat memahami kebutuhan pasien dan pasien menerima rekomendasi dengan baik tercipta dari komunikasi yang kuat.

Contoh : Memberikan informasi obat kepada pasien, ketika konseling, ketika penyuluhan atau edukasi tentang obat farmasis harus dapat berkomunikasi dengan baik.

### 4. *Manager*

Manajer Farmasi harus memiliki kemampuan untuk mempengaruhi karyawan, mengatur pekerjaan, dan menghargai kepemimpinan dari profesional lain. Mereka juga harus dapat mengelola sumber daya alam dan komersial seperti sumber daya manusia, fisik, dan keuangan. Selain itu, mereka bertanggung jawab untuk mengelola informasi label obat, memastikan kualitas obat, dan menjaga fungsi klinis dalam perawatan pasien.

Contoh : sebagai apoteker penanggung jawab apotek, apoteker harus mampu menjalankan standar pelayanan kefarmasian dan kegiatan pengelolaan persediaan dengan baik. Dibidang Industri farmasi apoteker dan tenaga teknis kefarmasian mampu melakukan manajemen atau pengelolaan dengan baik sesuai dengan bidangnya seperti dibagian produksi, QC, QA, R&D, dll.

### 5. *Life Long Learner*

Farmasis adalah pembelajar seumur hidup yang harus memulai dari pelatihan spesialis dan terus mengembangkan keterampilan mereka sepanjang karir. Konsep pembelajaran seumur hidup dimulai di sekolah farmasi dan didukung sepanjang karir. Farmasis terus

memperbarui pengetahuan untuk mengikuti tren terkini dalam manajemen terapi obat dan mengembangkan kemampuan merawat pasien serta meningkatkan kualitas layanan. Contoh : farmasis dapat meningkatkan pengetahuan dengan membaca, mengikuti seminar, dll.

6. *Teacher*

Salah satu tanggung jawab farmasis adalah membantu dalam pendidikan dan pelatihan farmasis generasi masa depan serta memberikan informasi kepada masyarakat. Pengajaran farmasi yang dinamis tidak hanya mentransfer keterampilan dan pengetahuan kepada orang lain, namun juga memberi kesempatan bagi profesional untuk memperoleh pengetahuan baru dan meningkatkan keterampilan mereka. Sesi pengajaran terbaik dilakukan dalam praktik aktual, di mana apoteker baru dapat langsung terlibat dalam praktik farmasi dunia nyata untuk meningkatkan kompetensi profesional mereka.

7. *Leader*

Apoteker memiliki peran kepemimpinan penting dalam sistem perawatan kesehatan, membuat keputusan, berkomunikasi, dan mengelola secara efektif. Seorang pemimpin harus bisa menciptakan ide/visi, memotivasi tim, dan mendorong perbedaan konstruktif tanpa menjadi egosentris. Pemimpin apotek yang efektif adalah ahli dalam praktik farmasi dengan pelayanan pasien berkualitas, keamanan pengobatan, dan produktivitas maksimum.

8. *Researcher*

Penelitian bukan hanya untuk akademisi saja. Temuan dari penelitian bisa berdampak pada profesi farmasi secara keseluruhan. Perubahan budaya diperlukan agar farmasis memandang penelitian sebagai bagian penting dalam praktik sehari-hari mereka. Farmasis dapat fokus pada penelitian terkait pengembangan obat, terapi obat rasional, dan penemuan sediaan baru. Apoteker memiliki peran vital dalam semua tahapan penelitian biomedis, mulai dari studi praklinis hingga penelitian klinis. Fokus farmasis harus pada pencarian serta pengembangan obat

baru atau yang sudah ada dengan menggunakan basis bukti efektif untuk memberikan rekomendasi penggunaan obat yang rasional dalam tim medis agar dapat meningkatkan perawatan pasien.

Contoh : farmasis yang bekerja di industri farmasi dapat mengembangkan produk atau sediaan farmasi yang aman, dan berkualitas. Untuk farmasis yang bekerja di pelayanan farmasi dapat melakukan penelitian untuk menyelidiki dan menemukan adanya pengobatan yang tidak rasional, medication error, dll.

9. *Enterprenuer*

Wirausahawan adalah individu yang berani mengambil risiko dalam mendirikan bisnis pada peluang tertentu. Sementara farmasis bertujuan meningkatkan kesejahteraan masyarakat melalui produksi obat-obatan dan layanan farmasi yang inovatif dan proaktif.

Contoh : apoteker membuka bisnis apotek, membangun usaha di bidang kosmetik, membangun industri farmasi atau industri obat tradisional, dll.

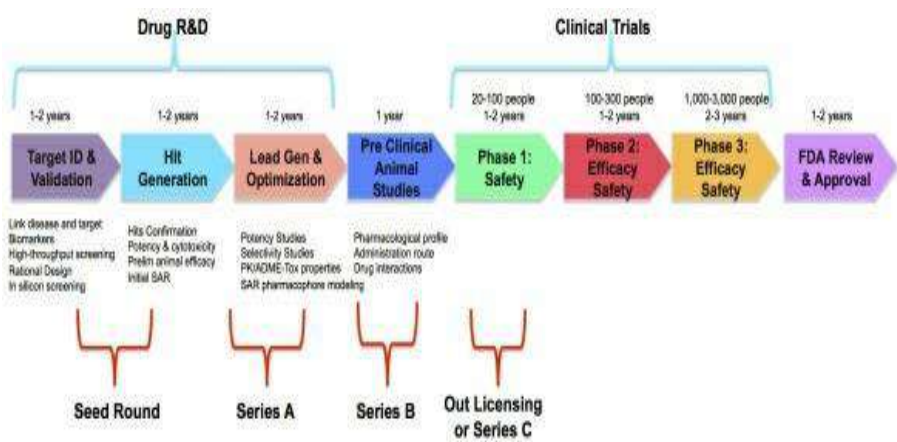
10. *Agent of Positive Change*

Sebagai agen perubahan positif, farmasis harus memfasilitasi proses perubahan praktik kefarmasian untuk meningkatkan pelayanan pasien, mutu layanan farmasi, dan kerja sama multidisiplin. Contoh: terlibat dalam proyek komunitas farmasi untuk meningkatkan pelayanan pasien dan kualitas layanan farmasi dengan metode online dan offline. Motivasi bekerja sukarela di organisasi farmasi publik dan profesional.

## **1.7 Penemuan & Pengembangan Obat**

Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 34 tahun 2016 menyebutkan bahwa obat merupakan bahan atau bahan baku, termasuk produk biologi yang dipakai untuk mempengaruhi atau mempelajari sistem fisiologi atau keadaan patologi untuk melakukan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia (Hairunnisa, 2019).

Secara terus menerus pengembangan obat terus dilakukan untuk menghasilkan produk bidang kesehatan yang bermanfaat. Berikut merupakan proses penemuan obat baru di Amerika Serikat (Hairunnisa, 2019).



**Gambar 1.1.** Proses penemuan obat baru di Amerika Serikat  
(Sumber : Hairunnisa, 2019)

Dalam penemuan dan pengembangan obat, hal pertama yang harus dilakukan yaitu menentukan target kerja obat. Target yang bisa menyeleksi kandidat molekul obat yang secara aktif dapat berinteraksi dengan target sehingga digunakan sebagai obat yang efektif merupakan target yang baik. Kemudian dilanjutkan dengan penentuan senyawa lalu diprediksi senyawanya secara *in silico*. Tahap selanjutnya yaitu pengujian praklinik yang dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo* serta uji klinis dengan tujuan untuk melihat respon obat terhadap tubuh manusia. Jika tahap pengujian telah selesai dilaksanakan, barulah mendaftarkan registrasi ke pihak berwenang untuk memperkuat pernyataan dan keamanan obat (Hairunnisa, 2019).

Skrining senyawa obat berdasarkan Hairunnisa (2019), dapat dilakukan melalui sintesis atau isolasi dari senyawa dari target yang diinginkan yang disebut dengan senyawa utama (kandidat utama untuk obat baru). Selanjutnya dilakukan optimasi senyawa secara *in silico*. Pendekatan secara kimiawi

komputasi dilakukan untuk memprediksi aktivitas struktur, interaksi yang terjadi antara struktur dengan molekul target atau antara sesama molekul obat. Tahap selanjutnya yaitu formulasi senyawa obat agar obat dapat dihantarkan dengan baik pada target obat. Sediaan yang paling populer karena mudah dalam penanganannya dan lebih ekonomis.

Tahapan penting dalam penemuan dan pengembangan obat yaitu uji pra klinis dan uji klinis. Uji praklinik yaitu syarat uji untuk kandidat obat untuk memperoleh informasi tentang efek farmakologi, profil farmakokinetik dan toksisitas dari kandidat obat. Pengujian praklinik dimulai dengan pengujian ikatan obat pada reseptor menggunakan kultur sel terisolasi atau organ terisolasi (*in vitro*), dan dilanjutkan dengan pengujian pada hewan utuh (*in vivo*).

Beberapa hewan seperti mencit, tikus, kelinci, marmot, hamster, dan anjing sangat penting dalam pengembangan obat karena dapat menentukan efek toksik dan keamanan suatu obat. Menggunakan hewan utuh diperlukan untuk memahami apakah obat tertentu menciptakan efek toksik pada dosis pengobatan atau jika obat tersebut aman digunakan. Pengujian *in vitro* digunakan untuk menentukan khasiat obat, memprediksi afinitas dan selektifitas zat terhadap reseptor target, serta melihat mekanisme aksi senyawa tersebut. Selanjutnya pengujian *in vivo* dilakukan dengan menggunakan hewan uji.

Eksperimen *in vivo* dilakukan untuk memahami sistem biologis melalui perilaku hewan uji. Uji toksisitas pada hewan uji memberikan informasi tentang reaksi biokimia, fisiologis, dan patologis pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Hasil uji toksisitas tidak bisa langsung menunjukkan keamanan pada manusia. Uji toksisitas dapat menunjukkan adanya toksisitas relatif pada manusia. Uji toksisitas dapat membantu dalam mengidentifikasi efek toksik pada manusia setelah pemaparan pada suatu bahan atau sediaan. Faktor-faktor yang dapat dipercaya dalam uji toksisitas *in vivo* termasuk pemilihan spesies hewan uji, galur, dan jumlah hewan. Salah satu faktor penting adalah cara pemberian sediaan uji kepada hewan yang diuji. Pemilihan dosis uji juga merupakan faktor penentu dalam hasil uji toksisitas. Efek samping dari sediaan uji harus

diperhatikan sebagai bagian dari evaluasi toksisitas. Teknik, prosedur pengujian, dan cara penanganan hewan selama eksperimen juga memiliki pengaruh signifikan terhadap hasil uji.

Uji klinik dilakukan setelah obat aman pada hewan percobaan. Uji klinik melibatkan pengujian pada manusia. Proses uji klinik harus mendapat persetujuan dari komite etik. Uji klinik terdiri dari 4 fase yaitu :

1. Fase I

Kandidat obat diuji pada sukarelawan sehat 25-50 orang untuk memeriksa apakah efek yang teramati pada hewan percobaan juga terlihat pada manusia. Pada tahap ini, dilakukan penentuan hubungan antara dosis obat dengan efek yang dihasilkannya. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk melihat profil farmakokinetik obat pada manusia, untuk memahami bagaimana obat tersebut berperilaku di dalam tubuh manusia.

2. Fase II

Kandidat obat diuji pada pasien sebanyak 100-200 orang untuk mengamati efikasi pada penyakit yang diobati. Efek potensial obat dipertimbangkan dengan memperhatikan efek samping yang rendah atau tidak toksik. Dalam fase ini, pengembangan dan uji stabilitas bentuk sediaan obat dimulai.

3. Fase III

Fase III melibatkan kelompok besar pasien ribuan orang untuk menguji efek dan keamanan obat yang dikembangkan dibandingkan dengan obat pembanding yang sudah diketahui. Keputusan hasil pengujian diberikan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan di Indonesia setelah memeriksa data dokumen uji praklinik dan klinik yang sesuai dengan indikasi yang diajukan. Efikasi dan keamanan obat harus sudah ditetapkan, termasuk bentuk produknya seperti tablet atau kapsul, yang telah memenuhi persyaratan produk melalui kontrol kualitas.

4. Fase IV

Studi pasca pemasaran dilakukan pada pasien dengan berbagai kondisi, usia, dan ras untuk melihat efek jangka

panjang obat secara terapeutik. Studi ini dilakukan dalam jangka waktu lama guna mengevaluasi nilai dan keamanan obat setelah dipasarkan. Fase IV merupakan fase studi pasca pemasaran yang bisa mengakibatkan penarikan obat dari perdagangan jika dianggap berbahaya setelah evaluasi. Tujuan utama studi fase IV adalah untuk memastikan efektivitas dan keamanan obat dalam penggunaan jangka panjang.

## **1.8 Izin Edar Obat Baru**

Izin Edar diperlukan untuk obat yang akan di edarkan di Indonesia. Sebelum registrasi izin edar harus dilakukan proses pengujian, penemuan, dan pengembangan obat. Registrasi obat diperlukan untuk memastikan keamanan obat yang akan dikonsumsi. Nomor registrasi membantu dalam menjaga keamanan konsumen. Sediaan farmasi dan alat kesehatan harus mendapat izin edar sebelum diedarkan menurut Pasal 106 Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan. Penandaan dan informasi yang terdapat pada sediaan farmasi dan alat kesehatan harus memenuhi persyaratan objektivitas, kelengkapan, dan tidak boleh menyesatkan menurut undang-undang tersebut. Sebagai pelaku usaha yang memproduksi obat, farmasis harus dapat memberikan informasi yang benar, tepat, jelas, dan jujur tentang kondisi obat serta penjelasan penggunaan.

Farmasi bertanggung jawab dalam penjaminan mutu obat yang diproduksi dan diedarkan sesuai dengan standar mutu yang berlaku. Semua proses dilakukan untuk menjamin keamanan produk yang akan digunakan oleh masyarakat. Menemukan obat baru dalam industri farmasi di Indonesia sangat mahal dan memerlukan investasi jangka panjang. Karena biayanya tinggi, industri farmasi di Indonesia jarang melakukan riset untuk menemukan obat baru hingga dipasarkan. Hal ini menyebabkan tingginya tingkat impor bahan baku farmasi yang mencapai lebih dari 90%. Proses panjang dan mahal tersebut membuat industri farmasi di Indonesia kesulitan bersaing secara mandiri dalam penemuan obat baru (Hairunnisa, 2019).



## DAFTAR PUSTAKA

- Amal, A.S., Hidayah, A.H., 2013. *Farmasi Dalam Perspektif Filsafat Ilmu Pengetahuan*. Kompasian Press.
- Amalia & Putri. 2021 Implementasi permenkes no.72 tahun 2016 terhadap pelayanan farmasi klinis di Rs.A. *Jurnal Inkofar* Vol.5 No.1
- Febriani, A. (2024). *BUKU AJAR PENGANTAR ILMU FARMASI*. PT Sonpedia Publishing Indonesia.  
<http://repository.istn.ac.id/10785/>
- Kremin, Y., Lesyk, L., Lesyk, R., Levytska, O., & Hromovyk, B. (2023). Detailing the Ten Main Professional Roles of a Pharmacist to Provide the Scope of Professional Functions. *Scientia Pharmaceutica*, 91(1), Article 1.  
<https://doi.org/10.3390/scipharm91010005>
- Mahbub, K., Walid, M., Kurniawan, K., Lestari, Y. E., Mahfur, M., Safitri, E. I., Ratnasari, P. M. D., & Febriani, A. (2024). *Buku Ajar Pengantar Ilmu Farmasi*. PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Mahfud, M., 2018. Mengenal ontologi, epistemologi, aksiologi dalam pendidikan islam. *Cendekia J. Studi Keislam*. 4, 82–96.
- Susanti, N. 2017. *Sumber Belajar Penunjang PLPG 2016*. Jakarta : Kementerian Pendidikan & Kebudayaan
- Syamsuni, 2020. *Ilmu Resep*. EGC. Jakarta, indonesia.
- Hairunnisa, H. (2019). Sulitnya Menemukan Obat Baru di Indonesia. *Majalah Farmasetika*, 4(1), 16–21.  
<https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i1.22517>

# **BAB 2**

## **FARMAKOLOGI DASAR**

### **2.1 Farmakologi Obat dan Sistem Klasifikasi**

Farmakologi, berasal dari kata Yunani kuno *pharmakon*, yang berarti pengobatan, adalah ilmu yang mempelajari bagaimana obat mempengaruhi fungsi tubuh dan bagaimana tubuh berinteraksi dengan fungsinya.

Interaksi ini biasanya terjadi melalui pengikatan zat pada molekul pengatur dan aktivasi atau penghambatan proses fungsional fisiologis tubuh. Penggunaan bahan-bahan kimia untuk menimbulkan reaksi dalam tubuh telah lama ada, melalui penggunaan pengobatan herbal pada pengobatan awal, atau mungkin melalui penciptaan racun untuk memusnahkan musuh.

Pembentukan farmakologi secara sadar sebagai suatu disiplin ilmu berevolusi dari kebutuhan umat manusia untuk menerapkan prinsip-prinsip ilmiah hingga penciptaan obat-obatan yang lebih baik guna meningkatkan praktik klinis. Hal ini dimulai dengan pemahaman fisiologi dan patologi, serta pemanfaatan apoteker awal yang mengarah pada penciptaan obat-obatan masa kini.

industri. Farmakologi memerlukan pemahaman bidang lain seperti patologi, fisiologi, biokimia, kimia sintetik, dan biologi molekuler, serta didukung oleh konsep fisika dasar aksi massa dan matematika.

#### **2.1.1 Sistem Penamaan Obat**

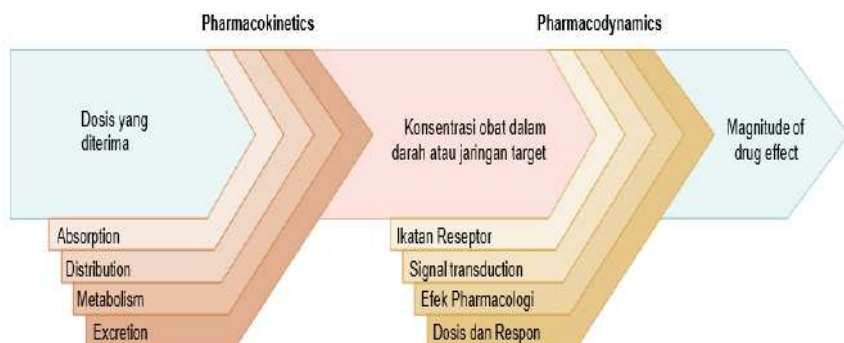
Dengan kemajuan bidang ilmiah, seperangkat aturan dan taksonomi terkodifikasi yang dapat diidentifikasi untuk mengelompokkan dan mengklasifikasikan obat-obatan dengan kegunaan atau efek klinis serupa pada kelas reseptor menggunakan sistem penamaan yang umum. Obat-obatan akan memiliki nama merek yang dapat diidentifikasi oleh konsumen dan tidak akan mengikuti pola penamaan yang konsisten.

Selain itu, nama merek untuk obat yang sama mungkin berbeda dari satu negara ke negara lain dan dari produsen ke produsen, sehingga umumnya obat tersebut tidak boleh digunakan. Di sisi lain, nama kimianya benar dan mengikuti standar ketat berdasarkan struktur molekul Persatuan Internasional Kimia Murni dan Terapan (IUPAC).

Nama kimia diperlukan agar para ilmuwan dapat menafsirkan struktur kimia yang tepat, yang dibutuhkan oleh ahli kimia dan otoritas pengatur selama sintesis, biasanya menggunakan salah satu kriteria yang tercantum di bawah untuk mengidentifikasi klasifikasi farmakologinya meliputi: (1). Tindakan terapi; (2) Mekanisme aksi farmakologis atau molekuler; (3) Sifat atau sumber kimia

### **2.1.2 Subdivisi Farmakologi**

Farmakologi adalah ilmu biomedis yang berkaitan dengan interaksi zat kimia dengan sel-sel hidup, kesal, dan organisme. Ini terutama berkaitan dengan mekanisme di mana obat menangkal manifestasi penyakit dan mempengaruhi kesuburan. Farmakologi tidak terutama difokuskan pada metode sintesis, isolasi obat, atau dengan persiapan produk farmasi. Farmakologi dibagi menjadi dua subdivisi utama, farmakokinetik dan farmakodinamik. Hubungan antara subdivisi ini ditunjukkan pada Gambar 2.1. Farmakokinetik berkaitan dengan proses yang menentukan konsentrasi obat dalam cairan tubuh dan jaringan dari waktu ke waktu, termasuk penyerapan obat, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Farmakodinamik adalah ilmu yang mempelajari aksi obat pada sel targetnya di reseptor dan jaringan.



**Gambar 2.1.** Hubungan antara farmakokinetik dan farmakodinamik

Toksikologi adalah studi tentang racun dan toksisitas organ. Ini berfokus pada efek berbahaya dari obat-obatan dan kimia lainnya dan pada mekanisme di mana agen-agen ini menghasilkan perubahan patologis, penyakit, dan kematian. Seperti halnya farmakologi, toksikologi berkaitan dengan hubungan antara dosis agen dan konsentrasi jaringan yang dihasilkan dan efek biologis yang dihasilkan oleh agen. Sebagian besar obat memiliki efek toksik pada dosis yang cukup tinggi dan mungkin memiliki efek samping yang terkait dengan toksisitas pada dosis terapeutik.

Farmakoterapi adalah ilmu kedokteran yang berhubungan dengan penggunaan obat-obatan dalam pengobatan penyakit. Farmakologi memberikan dasar rasional untuk farmakoterapi dengan menjelaskan mekanisme dan efek obat pada tubuh dan hubungan antara dosis dan respons obat. Kader farmakologi penelitian di seluruh dunia melakukan banyak penelitian praklinis sebelum kandidat obat muncul. Studi pada manusia yang dikenal sebagai uji klinis kemudian digunakan untuk menentukan kemanjuran dan keamanan terapi obat pada subjek manusia.

### 2.1.3 Rute Administrasi Obat

Penyerapan adalah pergerakan obat dari tempat pemberiannya ke kompartemen pusat. Untuk bentuk sediaan padat, penyerapan pertama membutuhkan disolusi tablet atau kapsul, sehingga membebaskan bahan aktif obat. Bioavailabilitas menggambarkan tingkat fraksional di mana dosis obat mencapai tempat kerjanya atau cairan biologis yang menjadi akses ke tempat kerjanya.

Sebagai contoh, obat yang diberikan secara oral harus diserap terlebih dahulu dari saluran cerna, tetapi penyerapan bersih dapat dibatasi oleh karakteristik bentuk sediaan, sifat fisikokimia obat, oleh metabolisme usus, dan dengan ekspor ke dalam lumen usus. Obat yang diserap kemudian melewati hati, di mana metabolisme dan ekskresi empedu dapat terjadi sebelum obat memasuki sirkulasi sistemik. Dengan demikian, sebagian kecil dari dosis obat yang diberikan dan diserap akan dinonaktifkan atau dialihkan di usus dan hati sebelum dapat mencapai sirkulasi umum dan didistribusikan ke tempat kerjanya. Jika kapasitas metabolisme atau ekskresi hati dan usus untuk obat ini besar, ketersediaan hayati akan berkurang secara substansial (efek *first-pass*). Penurunan ketersediaan ini merupakan fungsi anatomi dimana penyerapan terjadi; Faktor anatomi, fisiologis, dan patologis lainnya dapat mempengaruhi ketersediaan hayati dan pilihan rute pemberian obat harus didasarkan pada pemahaman tentang kondisi ini.

Oral (*Enteral*) Konsumsi oral adalah metode pemberian obat yang paling umum, paling aman, paling nyaman, dan paling ekonomis. Kerugiannya antara lain penyerapan terbatas beberapa obat karena karakteristik fisiknya (misalnya, kelarutan air yang rendah atau permeabilitas membran yang buruk), emesis sebagai akibat dari iritasi pada mukosa GI, penghancuran beberapa obat oleh enzim pencernaan atau pH lambung rendah, penyimpangan dalam penyerapan bila diberikan bersamaan makanan atau obat lain, dan kebutuhan untuk kerja sama di pihak pasien. Selain itu, obat-obatan dalam saluran cerna dapat dimetabolisme oleh enzim flora usus, mukosa, atau hati sebelum mereka mendapatkan akses ke sirkulasi umum.

Penyerapan dari saluran cerna diatur oleh faktor-faktor seperti luas permukaan untuk penyerapan, aliran darah ke tempat penyerapan, keadaan fisik obat (larutan, suspensi, atau bentuk sediaan padat), kelarutan airnya, dan konsentrasi obat di lokasi penyerapan. Untuk obat yang diberikan dalam bentuk padat, laju disolusi dapat membatasi penyerapannya. Karena sebagian besar penyerapan obat dari saluran cerna terjadi oleh difusi pasif, penyerapan lebih disukai ketika obat dalam bentuk nonionisasi, lebih lipofilik. Berdasarkan konsep partisi pH, orang akan memprediksi bahwa obat yang merupakan asam lemah akan lebih baik diserap dari lambung (pH 1-2) daripada dari usus bagian atas (pH 3-6), dan sebaliknya untuk obat yang bersifat basa lemah. Namun epitel lambung dilapisi dengan lapisan lendir yang tebal, dan luas permukaannya kecil; Sebaliknya, vili usus bagian atas memberikan luas permukaan yang sangat besar (~200 m<sup>2</sup>). Dengan demikian, tingkat penyerapan obat dari usus akan lebih besar daripada dari lambung bahkan jika obat tersebut sebagian besar terionisasi di usus dan sebagian besar tidak terionisasi di perut. Dengan demikian, setiap faktor yang mempercepat pengosongan lambung umumnya akan meningkatkan laju penyerapan obat, sedangkan setiap faktor yang menunda pengosongan lambung diharapkan memiliki efek sebaliknya. Tingkat pengosongan lambung dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk kandungan kalori makanan; volume, osmolalitas, suhu, dan pH cairan yang tertelan; variasi diurnal dan interindividual; keadaan metabolisme (istirahat atau olahraga); dan suhu sekitar. Pengosongan lambung dipengaruhi pada wanita oleh efek estrogen (yaitu, dibandingkan dengan pria, lebih lambat untuk wanita pramenopause dan mereka yang mengambil terapi penggantian estrogen).

Obat-obatan yang rusak oleh sekresi lambung dan pH rendah atau yang menyebabkan iritasi lambung biasanya diberikan dalam bentuk sediaan dengan lapisan enterik yang mencegah kontak langsung dengan isi lambung. Lapisan enterik berguna untuk obat-obatan seperti aspirin, yang dapat menyebabkan iritasi lambung, dan untuk menyajikan obat seperti mesalamine ke tempat kerja di ileum dan usus besar.

Persiapan pelepasan terkontrol. Tingkat penyerapan obat yang diberikan sebagai tablet atau bentuk sediaan oral padat lainnya sebagian tergantung pada tingkat disolusinya dalam cairan GI. Hal ini merupakan dasar untuk pelepasan terkontrol, pelepasan diperpanjang, pelepasan berkelanjutan, dan sediaan farmasi aksi berkepanjangan yang dirancang untuk menghasilkan penyerapan obat yang lambat dan seragam selama 8 jam atau lebih. Keuntungan potensial dari sediaan tersebut adalah pengurangan frekuensi pemberian dibandingkan dengan bentuk sediaan konvensional (dapat meningkatkan kepatuhan pasien), pemeliharaan efek terapeutik, penurunan insiden dan / atau intensitas efek yang tidak diinginkan (dengan meredam puncak konsentrasi obat. Bentuk sediaan pelepasan terkontrol paling tepat untuk obat dengan waktu paruh pendek ( $t_{1/2} < 4$  jam) atau pada kelompok pasien tertentu seperti yang menerima antiepilepsi.

**Administrasi Sublingual.** Drainase vena dari mulut adalah ke vena cava superior, melewati sirkulasi portal dan dengan demikian melindungi obat dari metabolisme first-pass usus dan hati yang cepat. Misalnya, nitrogliserin, efektif bila dipertahankan secara sublingual karena bersifat nonionik dan memiliki kelarutan lipid yang sangat tinggi.

**Penyerapan Transdermal.** Penyerapan obat yang mampu menembus kulit utuh tergantung pada luas permukaan di mana mereka diterapkan dan kelarutan lipidnya. Penyerapan obat secara sistemik terjadi jauh lebih mudah melalui kulit yang terkikis, terbakar, atau terkelupas. Efek toksik dihasilkan dari penyerapan melalui kulit zat yang sangat larut dalam lipid (misalnya, insektisida yang larut dalam lipid dalam pelarut organik). Penyerapan melalui kulit dapat ditingkatkan dengan menangguk obat dalam kendaraan berminyak dan menggosok persiapan yang dihasilkan ke kulit. Hidrasi kulit dengan pembalut oklusif dapat digunakan untuk memfasilitasi penyerapan. Patch topikal pelepasan terkontrol telah menjadi semakin tersedia, termasuk nikotin untuk penarikan merokok tembakau, skopolamin untuk mabuk perjalanan, nitrogliserin untuk angina pektoris, testosteron dan estrogen untuk terapi penggantian, berbagai estrogen dan progestin untuk

28

pengendalian kelahiran, dan fentanil untuk menghilangkan rasa sakit.

**Parenteral** Injeksi obat parenteral memiliki keunggulan berbeda dibandingkan pemberian oral. Dalam beberapa kasus, pemberian parenteral sangat penting agar obat dapat dikirim dalam bentuk aktifnya, seperti dalam kasus antibodi monoklonal. Ketersediaan biasanya lebih cepat, luas, dan dapat diprediksi ketika obat diberikan melalui suntikan; Dosis efektif dapat diberikan lebih akurat. Dalam terapi darurat dan ketika seorang pasien tidak sadarkan diri, tidak kooperatif, atau tidak dapat mempertahankan apa pun yang diberikan melalui mulut, terapi parenteral mungkin diperlukan. Pemberian parenteral juga memiliki kelemahan: asepsis harus dipertahankan, terutama ketika obat diberikan dari waktu ke waktu (misalnya, pemberian intravena atau intratekal); rasa sakit dapat menyertai injeksi; Dan kadang-kadang sulit bagi pasien untuk melakukan suntikan sendiri jika pengobatan sendiri diperlukan.

Rute utama pemberian parenteral adalah intravena, subkutan, dan intramuskuler. Penyerapan dari situs subkutan dan intramuskuler terjadi dengan difusi sederhana di sepanjang gradien dari depot obat ke plasma. Tingkat ini dibatasi oleh luas membran kapiler penyerap dan oleh kelarutan zat dalam cairan interstitial. Saluran berair yang relatif besar di membran endotel menyumbang difusi molekul tanpa pandang bulu terlepas dari kelarutan lipidnya. Molekul yang lebih besar, seperti protein, perlahan-lahan mendapatkan akses ke sirkulasi melalui saluran limfatik. Obat-obatan yang diberikan ke dalam sirkulasi sistemik dengan rute apa pun, tidak termasuk rute intraarterial, tunduk pada kemungkinan eliminasi first-pass di paru-paru sebelum didistribusikan ke seluruh tubuh. Paru-paru juga berfungsi sebagai filter untuk materi partikulat yang dapat diberikan secara intravena dan memberikan rute eliminasi untuk zat yang mudah menguap.

**Intravena.** Faktor-faktor yang membatasi penyerapan dielakkan oleh injeksi obat intravena dalam larutan air karena ketersediaannya lengkap dan cepat. Juga, pengiriman obat dikontrol dan dicapai dengan akurasi dan kedekatan yang tidak mungkin dilakukan oleh prosedur lain. Solusi iritasi tertentu



hanya dapat diberikan dengan cara ini karena obat, ketika disuntikkan perlahan, sangat diencerkan oleh darah.

Ada kelebihan dan kekurangan pemberian intravena. Reaksi yang tidak menguntungkan dapat terjadi karena konsentrasi obat yang tinggi dapat dicapai dengan cepat dalam plasma dan jaringan. Ada keadaan terapeutik di mana disarankan untuk memberikan obat dengan injeksi bolus (misalnya, aktivator plasminogen jaringan) dan keadaan lain di mana pemberian obat yang lebih lambat disarankan (misalnya, antibiotik). Pemberian obat intravena memerlukan pemantauan ketat terhadap respons pasien. Obat-obatan dalam fase berminyak, yang mengendapkan konstituen darah atau hemolisis eritrosit, dan kombinasi obat yang menyebabkan endapan terbentuk tidak boleh diberikan melalui rute ini.

**Subkutan.** Injeksi subkutan hanya dapat dilakukan dengan obat-obatan yang tidak mengiritasi jaringan; jika TIDAK, rasa sakit yang parah, nekrosis, dan pengelupasan jaringan dapat terjadi. Tingkat penyerapan setelah injeksi subkutan obat cukup konstan dan lambat untuk memberikan efek yang berkelanjutan. Selain itu, mengubah periode di mana obat diserap dapat bervariasi dengan sengaja, seperti yang dicapai dengan insulin untuk injeksi menggunakan ukuran partikel, kompleksitas protein, dan pH. Penggabungan agen vasokonstriktor dalam larutan obat yang akan disuntikkan secara subkutan juga menghambat penyerapan. Penyerapan obat yang ditanamkan di bawah kulit dalam bentuk pelet padat terjadi secara perlahan selama beberapa minggu atau bulan; Beberapa hormon (misalnya, kontrasepsi) diberikan secara efektif dengan cara ini.

**Intramuskular.** Obat-obatan dalam larutan berair diserap dengan cepat setelah injeksi intramuskuler tergantung pada laju aliran darah ke tempat suntikan. Hal ini dapat dimodulasi sampai batas tertentu dengan pemanasan lokal, pijat, atau olahraga. Umumnya, tingkat penyerapan setelah injeksi sediaan berair ke dalam deltoid atau vastus lateralis lebih cepat daripada ketika injeksi dibuat menjadi gluteus maximus. Tingkat ini sangat lambat untuk wanita setelah injeksi ke gluteus maximus. Hal ini telah dikaitkan dengan distribusi

lemak subkutan yang berbeda pada pria dan wanita dan karena lemak relatif kurang diresapi. Penyerapan yang lambat dan konstan dari situs intramuskular menjadi dasar rute obat disuntikkan dalam larutan dalam minyak atau ditangguhkan di berbagai repositori (depot) lainnya.

**Intraarterial.** Kadang-kadang, obat disuntikkan langsung ke arteri untuk melokalisasi efeknya di jaringan atau organ tertentu, seperti dalam pengobatan tumor hati dan kanker kepala dan leher. Agen diagnostik kadang-kadang diberikan dengan rute ini (misalnya, albumin serum manusia berlabel technetium).

**Intratekal.** Penghalang darah-otak dan penghalang cairan darah-serebrospinal (CSF) sering menghalangi atau memperlambat masuknya obat ke dalam SSP. Oleh karena itu, ketika efek obat lokal dan cepat pada meninges atau sumbu serebrospinal diinginkan, obat disuntikkan langsung ke ruang subarachnoid tulang belakang. Tumor otak juga dapat diobati dengan pemberian obat intraventrikular langsung.

**Penyerapan Paru.** Obat gas dan volatil dapat dihirup dan diserap melalui epitel paru dan selaput lendir saluran pernapasan. Akses ke sirkulasi cepat melalui rute ini karena luas permukaan paru-paru besar. Selain itu, solusi obat dapat diatomisasi dan tetesan halus di udara (aerosol) dihirup. Keuntungannya adalah penyerapan obat yang hampir seketika ke dalam darah, menghindari kehilangan operan pertama hati, dan dalam kasus penyakit paru-paru, aplikasi lokal obat di tempat tindakan yang diinginkan

**Aplikasi Topikal** Obat-obatan diterapkan pada selaput lendir konjungtiva, nasofaring, orofaring, vagina, usus besar, uretra, dan kandung kemih terutama untuk efek lokalnya. Mata. Obat mata yang diterapkan secara topikal digunakan terutama untuk efek lokalnya.

## 2.2 Prinsip Umum Aksi Obat

Target farmakologis dibagi menjadi beberapa bagian berdasarkan struktur. Aspek molekuler dari aksi obat dan kelas reseptor, pembawa, saluran ion dan enzim. Pengelompokan

struktur atau fungsi serupa disepakati oleh International Union of Basic and Clinical Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification (<http://www.guidetopharmacology.org/n-ciuphar>

[Publications.jsp](http://www.guidetopharmacology.org/n-ciuphar)) untuk memasukkan tujuh bagian berikut:

1. 7-transmembran mencakup reseptor (atau GPCR)
2. Saluran ion, termasuk tegangan dioperasikan dan ion gated channel, mewakili target terbesar kedua
3. Reseptor katalitik, termasuk integrin.
4. Reseptor nuklir: sekitar 50 diidentifikasi dalam genom manusia.
5. Kinase: sekitar 500 diidentifikasi dalam genom manusia.
6. Transporter: keluarga protein membran terbesar kedua setelah GPCR.
7. Enzim: lebih banyak daripada reseptor, tetapi relatif sedikit target obat.
8. Target protein lainnya.

Sub tipe target farmakologis biasanya dilambangkan dengan simbol alfanumerik. Sebagai contoh reseptor purenergik (P2Y) di subkategorikan menjadi P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13 dan P2Y14. Nama itu sendiri tidak menginformasikan mekanisme transduksi sinyal utama atau urutan peringkat potensi agonis reseptor. Beberapa target farmakologis mungkin hanya memiliki satu anggota keluarga yang teridentifikasi, misalnya reseptor faktor pengaktif trombosit (PAF-R), tetapi memiliki beberapa jalur pensinyalan intraseluler.

### **2.2.1 Reseptor Sebagai Target Untuk Aksi Obat**

Reseptor adalah makromolekul protein yang terdapat di permukaan membrane sel atau di dalam sel yang bertindak sebagai situs pengenalan ligan endogen seperti neurotransmitter, hormon, mediator inflamasi / imunologi, dll. Banyak obat yang digunakan dalam pengobatan memanfaatkan reseptor ini. Efek obat mungkin untuk menghasilkan respon yang sama seperti ligan endogen atau untuk mencegah aksi ligan endogen (atau eksogen).

Obat yang berikatan dengan reseptor dan mengaktifkan respons sel disebut agonis. Obat yang mengurangi atau menghambat aksi agonis disebut antagonis. Reseptor mungkin adalah 'target' yang paling umum untuk suatu obat, dan memahami interaksi antara obat dan reseptor adalah prinsip dasar farmakologi. Protein (reseptor) bukanlah struktur yang kaku, tetapi karena energi kinetik yang melekat, akan bereaksi untuk menginduksi sedikit variasi bentuk, sehingga reseptor akan bergantian antara periode konformasi 'tidak aktif' dan 'aktif'. Tindakan mediator inflamasi, histamin, pada otot polos bronkial dapat diambil sebagai contoh. Ada dua aspek untuk tindakan ini:

1. Interaksi agonis-reseptor (obat-reseptor)
2. Respon yang diinduksi agonis (diinduksi obat)

Dengan interaksi obat-reseptor, kita akan berhadapan dengan konsep afinitas, okupansi dan selektivitas.

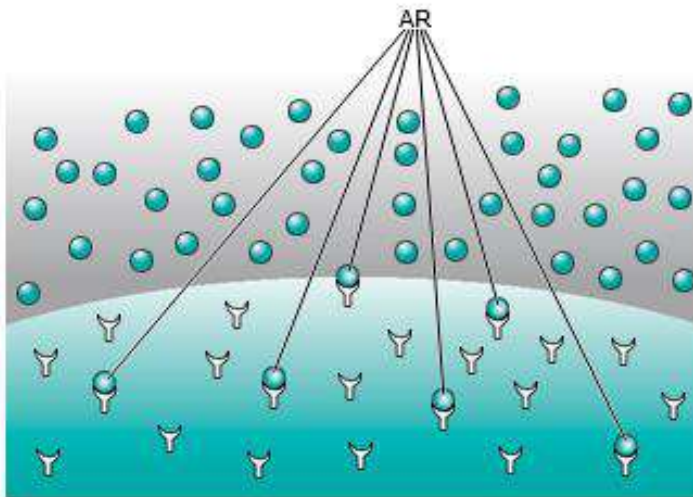
1. Afinitas: Kemampuan obat untuk mengikat reseptor.
2. Okupansi: Proporsi reseptor yang terikat obat.
3. Selektivitas: Afinitas relatif atau aktivitas obat antara jenis reseptor yang berbeda. Sebagian besar menggantikan konsep spesifisitas, karena tidak mungkin obat apa pun spesifik untuk reseptor tertentu.
4. Khasiat: Kemampuan agonis untuk memperoleh respons setelah mengikat.
5. Potensi : Ukuran konsentrasi obat (agonis atau antagonis)

### **2.2.2 Afinitas, Okupansi Dan Selektivitas Obat-Reseptor**

Obat yang mengikat dan mengaktifkan reseptor disebut agonis. Kebanyakan agonis berikatan melalui kombinasi interaksi ionik, hidrogen, dan van der Waals (jumlah gaya tarik menarik atau tolak menolak antar molekul), sehingga pengikatan sering kali bersifat reversibel.

Dalam kasus yang jarang terjadi, agonis dapat berikatan secara kovalen dengan reseptor, sehingga interaksinya tidak dapat diubah. Reseptor sering dianggap sebagai protein yang tidak terikat atau terikat pada ligan agonis. Ketika reseptor berikatan dengan ligan agonis, efek obat terjadi. Jika reseptor

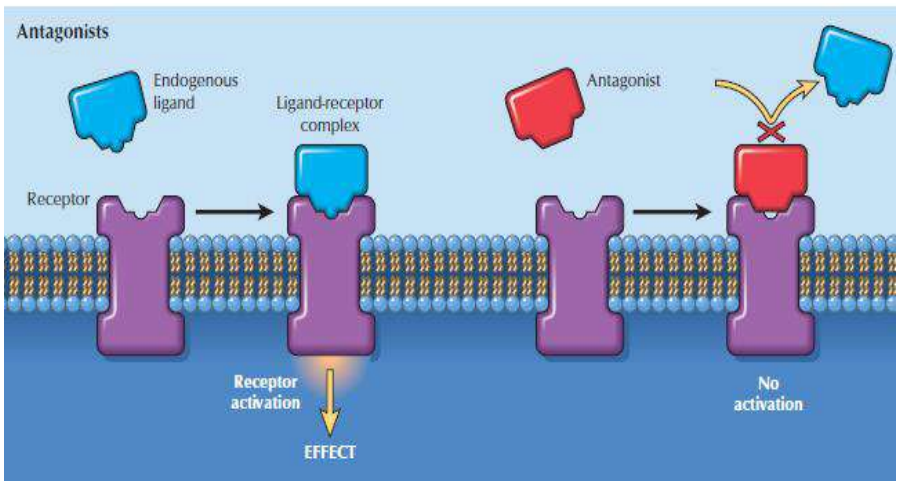
tidak terikat, tidak ada efek. Pada Gambar 2.2, sebagai contoh, jaringan otot polos superfisial (yang dapat distimulasi oleh histamin) diwakili oleh segmen kurva biru. Reseptor (ditunjukkan sebagai cangkir) mewakili jumlah total reseptor (R-tot) di otot. Molekul histamin diwakili oleh lingkaran kehijauan. Ketika otot terpapar histamin [A] dengan konsentrasi konstan, keseimbangan dinamis tercapai di mana okupansi obat pada set reseptor (AR) stabil pada titik waktu mana pun.



**Gambar 2.2.** Diagram skematik yang menggambarkan reseptor (R) ditempati oleh agonis A (misalnya histamin) pada permukaan otot polos.

Antagonis adalah obat yang berikatan dengan reseptor tanpa mengaktifkannya. Antagonis biasanya berikatan melalui interaksi ionik, hidrogen, dan van der Waals dan bersifat reversibel. Antagonis memblokir efek agonis hanya dengan memblokir agonis dan mencegah agonis berikatan dengan reseptor dan menghasilkan efek obat. Antagonisme kompetitif terjadi ketika respons terhadap agonis semakin terhambat seiring dengan meningkatnya konsentrasi antagonis. Hal ini menggeser hubungan dosis-respons agonis (atau konsentrasi-respons) ke kanan. Antagonisme nonkompetitif terjadi ketika, setelah pemberian antagonis, bahkan agonis konsentrasi tinggi

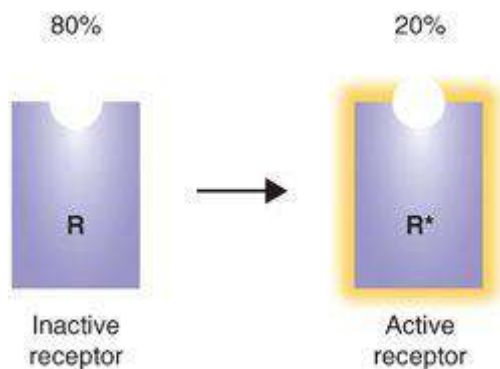
tidak dapat sepenuhnya mengatasi antagonisme tersebut. Dalam hal ini, agonis berikatan secara ireversibel (mungkin secara kovalen) ke tempat reseptor atau berikatan dengan tempat lain pada molekul sehingga menghasilkan interaksi alosterik (terjadi di tempat dan aktivitas lain). Antagonisme nonkompetitif mengakibatkan pergeseran ke kanan dalam hubungan dosis-respons dan penurunan hubungan antara konsentrasi potensi maksimum dan efeknya.



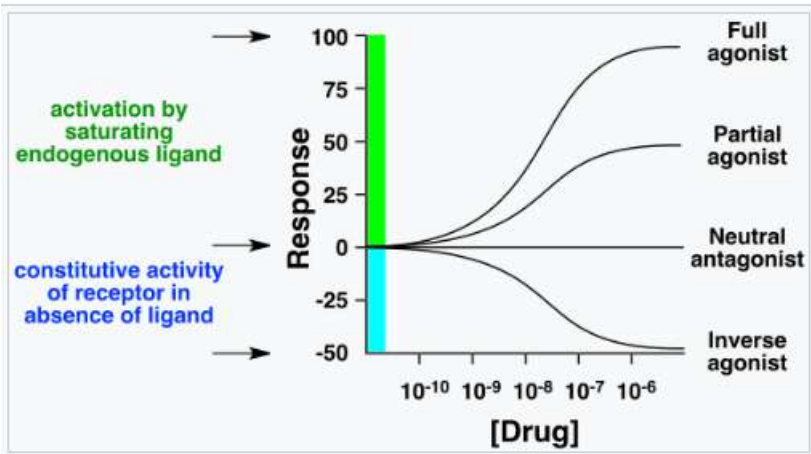
**Gambar 2.3.** Pandangan sederhana tentang aktivasi reseptor juga menjelaskan aksi antagonis. Dalam hal ini, antagonis (merah) berikatan dengan reseptor, tetapi pengikatan tidak menyebabkan aktivasi. Namun, pengikatan antagonis menghalangi agonis dari pengikatan, dan dengan demikian memblokir efek obat agonis. Jika pengikatan dapat dibalik, ini adalah antagonisme kompetitif. Jika tidak reversibel, maka itu adalah antagonisme nonkompetitif.

Ternyata reseptor memiliki banyak konformasi alami, dan mereka secara alami berfluktuasi antara konformasi yang berbeda (Gambar 2.4) Beberapa konformasi dikaitkan dengan efek farmakologis, dan beberapa tidak. Dalam contoh yang ditunjukkan, reseptor hanya memiliki dua keadaan: keadaan tidak aktif dan keadaan aktif yang menghasilkan efek yang sama

seolah-olah agonis terikat pada reseptor, meskipun pada tingkat yang berkurang karena reseptor hanya menghabiskan 20% dari waktunya dalam keadaan aktif.



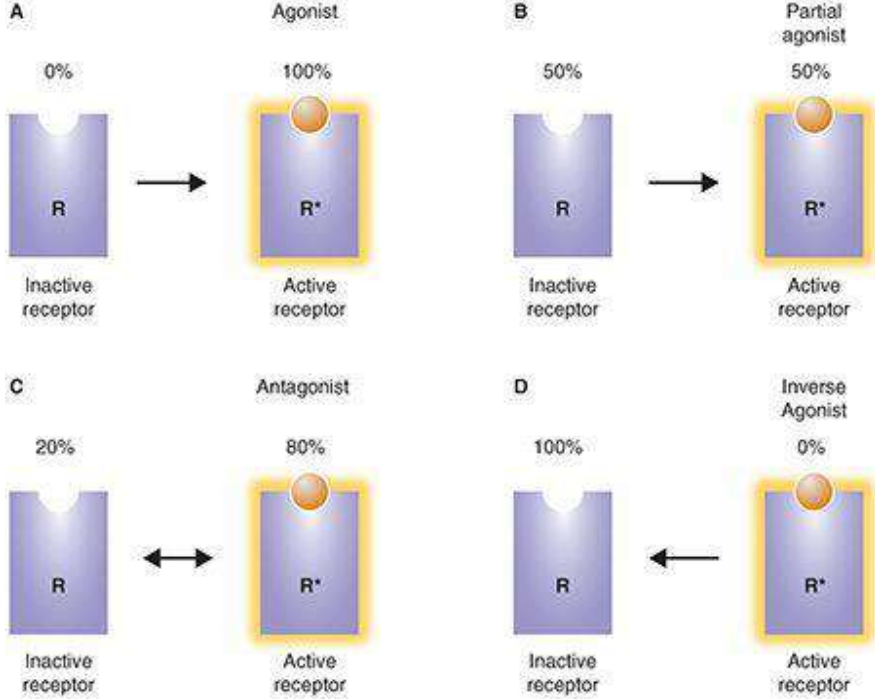
**Gambar 2.4.** Reseptor memiliki beberapa konformasi, dan mereka beralih secara spontan. Dalam hal ini, reseptor hanya memiliki dua zona, yaitu menghabiskan 80% dari waktu dalam keadaan tidak aktif dan 20% dari waktu dalam keadaan aktif tanpa adanya ligan.



**Gambar 2.5.** Dosis Respon pemberian obat dengan agonis penuh, agonis parsial, antagonis dan agonis terbalik

Dalam pandangan ini, ligan tidak menyebabkan bentuk reseptor berubah. Namun, ligan mengubah rasio keadaan aktif dan tidak aktif dengan (secara termodinamika) mendukung

salah satu zona. Gambar 2.5 menunjukkan reseptor di hadapan agonis, agonis parsial, antagonis, dan agonis terbalik. Kehadiran agonis penuh menyebabkan konformasi keadaan aktif sangat disukai, menyebabkan reseptor berada dalam keadaan ini hampir 100% dari waktu. Agonis parsial tidak seefektif dalam menstabilkan reseptor dalam keadaan aktif, sehingga reseptor terikat hanya menghabiskan 50% waktunya dalam keadaan ini. Antagonis tidak mendukung salah satu zona; itu hanya menghalangi pengikatan. Agonis terbalik mendukung keadaan tidak aktif, membalikkan aktivitas reseptor dasar.



**Gambar 2.6.** Tindakan agonis (A), agonis parsial (B), antagonis (C), dan agonis terbalik (D) dapat diartikan sebagai mengubah keseimbangan antara bentuk reseptor aktif dan tidak aktif. Dalam hal ini, dengan tidak adanya agonis, reseptor dalam keadaan aktif 20% dari waktu. Persentase ini berubah berdasarkan sifat ligan yang terikat pada reseptor.



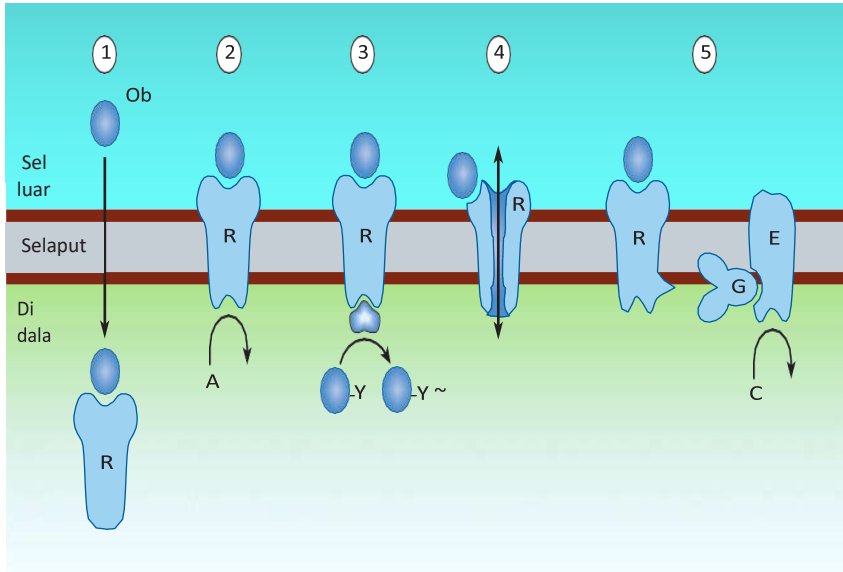
### 2.2.3 Mekanisme Pensinyalan & Aksi Obat

Sebagian besar pensinyalan transmembran dilakukan oleh sejumlah kecil mekanisme molekuler yang berbeda. Setiap jenis mekanisme telah diadaptasi, melalui evolusi keluarga protein yang khas, untuk mentransduksi banyak sinyal yang berbeda. Keluarga protein ini termasuk reseptor pada permukaan sel dan di dalam sel, serta enzim dan komponen lain yang menghasilkan, memperkuat, mengoordinasikan, dan mengakhiri pensinyalan postreseptor oleh *second messengers* (utusan kedua) di sitoplasma. Pada bagian ini membahas mekanisme untuk membawa informasi kimia di seluruh membran plasma dan kemudian menguraikan fitur-fitur utama dari utusan kedua sitoplasma.

Lima mekanisme dasar pensinyalan transmembran dipahami dengan baik (Gambar 2-7). Masing-masing mewakili keluarga protein reseptor yang berbeda dan menggunakan strategi yang berbeda untuk menghindari penghalang yang ditimbulkan oleh penghalang lipid bilayer penyusun membran plasma.

Strategi tersebut menggunakan :

1. Ligan yang larut dalam lipid yang melintasi membran dan bekerja pada reseptor intraseluler; (2) Protein reseptor transmembran yang aktivitas enzimatis intraselulernya diatur secara alosteris oleh ligan yang berikatan dengan situs pada domain ekstra-seluler protein;
2. Reseptor transmembran yang mengikat dan merangsang protein intraseluler tirosin kinase; (4) Saluran ion transmembran berpagar ligan yang dapat diinduksi untuk membuka atau menutup dengan pengikatan ligan; atau
3. Protein reseptor transmembran yang merangsang protein transduser sinyal pengikat GTP (protein G), yang pada gilirannya memodulasi produksi pembawa pesan kedua intraseluler.



**Gambar 2.7.** Mekanisme pensinyalan transmembran yang diketahui : 1. Sinyal kimia yang larut dalam lipid melintasi membran plasma dan bekerja pada reseptor intraseluler (yang mungkin merupakan enzim atau regulator transkripsi gen); 2. sinyal berikatan dengan domain ekstraseluler protein transmembran, sehingga mengaktifkan aktivitas enzimatik dari domain sitoplasmanya; 3. sinyal berikatan dengan domain ekstraseluler reseptor transmembran yang terikat pada protein tirosin kinase yang terpisah, yang diaktifkannya; 4. sinyal mengikat dan secara langsung mengatur pembukaan saluran ion; 5: sinyal berikatan dengan reseptor permukaan sel yang terkait dengan enzim efektor oleh protein G. (A, C, substrat; B, D, produk; R, reseptor; G, protein G; E, efektor [saluran enzim atau ion]; Y, tirosin; P, fosfat.)

### Reseptor intraseluler untuk agen lipofilik

Beberapa ligan biologis cukup larut dalam lipid untuk melintasi membran plasma dan bekerja pada reseptor intraseluler. Salah satu kelas ligan tersebut termasuk steroid (kortikosteroid, mineralokortikoid, steroid seks, vitamin D) dan hormon tiroid, yang reseptornya merangsang transkripsi gen

dengan mengikat urutan DNA tertentu (sering disebut elemen respons) di dekat gen yang ekspresinya dapat diatur.

Mekanisme yang digunakan oleh hormon yang bertindak dengan mengatur ekspresi gen memiliki dua konsekuensi penting secara terapeutik:

1. Semua hormon ini menghasilkan efeknya setelah periode jeda karakteristik 30 menit hingga beberapa jam—waktu yang diperlukan untuk sintesis protein baru. Ini berarti bahwa hormon gen-aktif tidak dapat diharapkan untuk mengubah keadaan patologis dalam beberapa menit (misalnya, glukokortikoid tidak akan segera meringankan gejala asma bronkial).
2. Efek dari agen-agen ini dapat bertahan selama berjam-jam atau berhari-hari setelah konsentrasi agonis dikurangi menjadi nol. Efeknya terutama disebabkan oleh pergantian yang relatif lambat dari sebagian besar enzim dan protein, yang dapat tetap aktif dalam sel selama berjam-jam atau berhari-hari setelah disintesis.

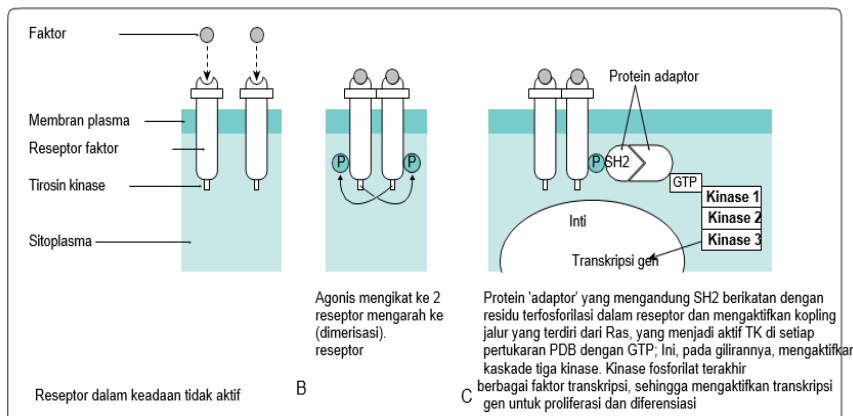
### **Ligan-diatur Transmembran enzim termasuk reseptor tirosin Kinases**

Kelas molekul reseptor ini memediasi langkah-langkah pertama dalam pensinyalan oleh insulin, faktor pertumbuhan epidermis (EGF), faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGF), peptida natriuretik atrium (ANP), dan banyak hormon trofik lainnya. Reseptor ini adalah polipeptida yang terdiri dari ekstraseluler domain pengikat hormon dan domain enzim sitoplasma, yang mungkin merupakan protein tirosin kinase, serin kinase, atau guanylyl cyclase (Gambar 2.9). Dalam semua reseptor ini, kedua domain dihubungkan oleh segmen hidrofobik polipeptida yang berada di bilayer lipid membran plasma.

Fungsi pensinyalan reseptor tirosin kinase dimulai dengan pengikatan ligan, biasanya hormon polipeptida atau *Growth Factor*, ke domain ekstraseluler reseptor. Perubahan konformasi reseptor yang dihasilkan menyebabkan dua molekul reseptor mengikat satu sama lain (dimerize). Ini mengaktifkan aktivitas enzim tirosin kinase yang ada dalam domain

sitoplasma dimer, yang mengarah ke fosforilasi reseptor serta protein pensinyalan hilir tambahan. Reseptor yang diaktifkan mengkatalisasi fosforilasi residu tirosin pada protein pensinyalan target yang berbeda, sehingga memungkinkan satu jenis reseptor aktif untuk memodulasi sejumlah proses biokimia. (Beberapa reseptor tirosin kinase terbentuk kompleks oligomerik lebih besar dari dimer setelah aktivasi oleh ligan, tetapi signifikansi farmakologis dari kompleks tingkat tinggi tersebut saat ini tidak jelas.)

Insulin, misalnya, menggunakan satu kelas reseptor tirosin kinase untuk memicu peningkatan penyerapan glukosa dan asam amino dan untuk mengatur metabolisme glikogen dan trigliserida dalam sel. Aktivasi reseptor dalam sel target tertentu mendorong program kompleks peristiwa seluler mulai dari transportasi membran ion dan metabolit yang diubah hingga perubahan ekspresi banyak gen. Inhibitor reseptor tertentu tirosin kinases menemukan peningkatan penggunaan dalam gangguan neoplastik di mana pensinyalan faktor pertumbuhan yang berlebihan sering terlibat. Beberapa inhibitor ini adalah antibodi monoklonal (misalnya, trastuzumab, cetuximab), yang berikatan dengan domain ekstraseluler reseptor tertentu dan mengganggu pengikatan reseptor tertentu dan mengganggu pengikatan faktor pertumbuhan. Inhibitor lainnya adalah bahan kimia molekul kecil permeant membran (misalnya, gefitinib, erlotinib), yang menghambat aktivitas kinase reseptor dalam sitoplasma.



**Gambar 2.8.** Mekanisme pensinyalan transmembran. Polipeptida reseptor memiliki domain ekstraseluler dan sitoplasma, digambarkan di atas dan di bawah membran plasma. Setelah mengikat ligan/faktor (lingkaran), reseptor mengkonversi dari keadaan monomer tidak aktif (kiri) ke keadaan dimerik aktif (kanan), di mana dua reseptor polipeptida mengikat secara non kovalen. Domain sitoplasma menjadi terfosforilasi (P) pada residu tirosin spesifik, dan aktivitas enzimatisnya diaktifkan, mengkatalisasi fosforilasi protein substrat.

Intensitas dan durasi aksi EGF, PDGF, dan agen lain yang bertindak melalui reseptor tirosin kinase sering dibatasi oleh proses yang disebut reseptor down-regulasi. Pengikatan ligan sering menginduksi endositosis reseptor yang dipercepat dari permukaan sel, diikuti oleh degradasi reseptor tersebut (dan ligan terikat mereka). Ketika proses ini terjadi pada tingkat yang lebih cepat daripada sintesis de novo reseptor, jumlah total reseptor permukaan sel berkurang (diatur ke bawah), dan respons sel terhadap ligan juga berkurang. Contoh yang dipahami dengan baik adalah reseptor EGF tirosin kinase, yang menginternalisasi dari membran plasma pada tingkat yang sangat dipercepat setelah aktivasi oleh EGF dan kemudian dikirim ke lisosom dan proteolisis. Proses down-regulasi ini sangat penting secara fisiologis untuk membatasi kekuatan dan

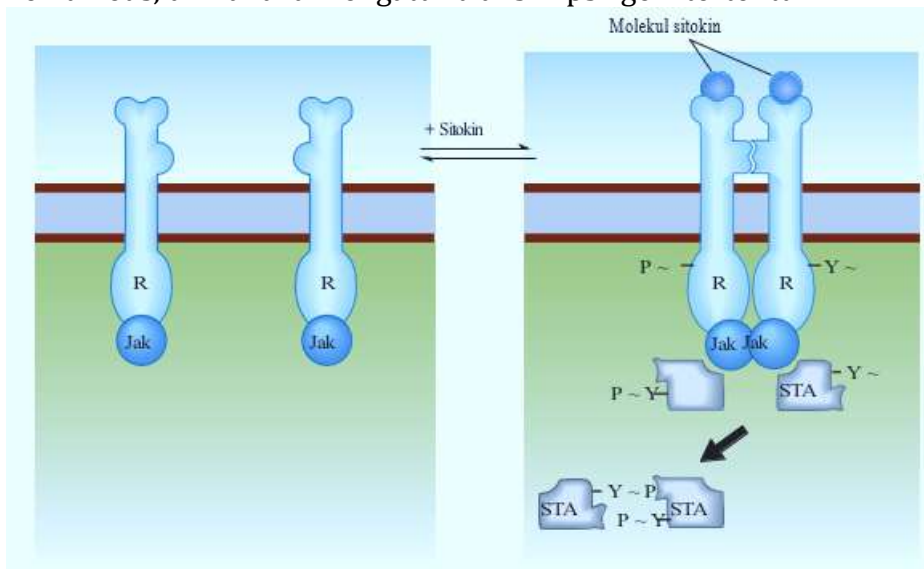
durasi sinyal faktor pertumbuhan; mutasi genetik yang mengganggu proses down-regulation menyebabkan respons yang berlebihan dan berkepanjangan yang mendasari atau berkontribusi pada berbagai bentuk kanker. Endositosis reseptor kinase tirosin reseptor lainnya, sebagian besar terutama reseptor untuk faktor pertumbuhan saraf, melayani fungsi yang sangat berbeda. Reseptor faktor pertumbuhan saraf yang terinternalisasi tidak terdegradasi secara cepat, tetapi ditranslokasikan dalam vesikel endosit dari akson distal, di mana reseptor diaktifkan oleh faktor pertumbuhan saraf yang dilepaskan dari jaringan persarafan, ke tubuh sel. Dalam tubuh sel, sinyal faktor pertumbuhan ditransduksi ke transkripsi faktor-faktor yang mengatur ekspresi gen yang mengendalikan kelangsungan hidup sel. Proses ini, yang secara efektif berlawanan dengan down-regulation, mengangkut sinyal kelangsungan hidup yang kritis dari lokasi pelepasan agonisnya ke lokasi efek pensinyalan hilir yang kritis dan dapat melakukannya dalam jarak yang sangat jauh—hingga satu meter dalam beberapa neuron.

Sejumlah regulator pertumbuhan dan diferensiasi, termasuk TGF- $\beta$ , bertindak pada kelas lain dari enzim reseptor transmembran yang fosforilasi serin dan residu treonin. *Atrial natriuretic peptide* (ANP), pengatur penting volume darah dan tonus pembuluh darah, bekerja pada reseptor transmembran yang domain intraselulernya, guanylyl cyclase, menghasilkan cGMP (lihat di bawah). Reseptor di kedua kelompok, seperti reseptor tirosin kinase, aktif dalam bentuk dimerik mereka.

## **Reseptor Sitokin**

Reseptor sitokin merespons kelompok heterogen ligan peptida, yang meliputi hormon pertumbuhan, eritropoietin, beberapa jenis interferon, dan regulator pertumbuhan lainnya dan berbeda-entiation. Reseptor-reseptor ini menggunakan mekanisme (Gambar 2-9) sangat mirip dengan reseptor tirosin kinase, kecuali bahwa dalam hal ini, aktivitas protein tirosin kinase tidak intrinsik untuk molekul reseptor. Sebaliknya, protein tirosin kinase yang terpisah, dari keluarga Janus-kinase (JAK), mengikat secara nonkovalen ke reseptor. Seperti dalam

kasus reseptor EGF, reseptor sitokin dimerize setelah mereka mengikat ligan pengaktif, memungkinkan JAKs terikat untuk menjadi diaktifkan dan untuk fosforilasi residu tirosin pada reseptor. Residu tirosin terfosforilasi pada permukaan sitoplasma reseptor kemudian menggerakkan tarian pensinyalan yang kompleks dengan mengikat satu set protein lain, yang disebut STAT (transdus- ers sinyal dan aktivator transkripsi). STAT yang terikat adalah mereka sendiri yang difosforilasi oleh JAKs, dua molekul STAT dimerisasi (melekat pada tirosin fosfat satu sama lain), dan akhirnya dimer STAT / STAT memisahkan diri dari reseptor dan melakukan perjalanan ke nukleus, di mana ia mengatur transkripsi gen tertentu.



**Gambar 2.9.** Reseptor sitokin, seperti reseptor tirosin kinase, memiliki domain ekstraseluler dan intraseluler dan membentuk dimer. Namun, setelah aktivasi oleh ligan yang sesuai, molekul tirosin kinase protein bergerak yang terpisah (JAK) diaktifkan, menghasilkan fosforilasi transduser sinyal dan aktivasi transkripsi (STAT) molekul. Dimer STAT kemudian melakukan perjalanan ke nukleus, di mana mereka mengatur transkripsi.

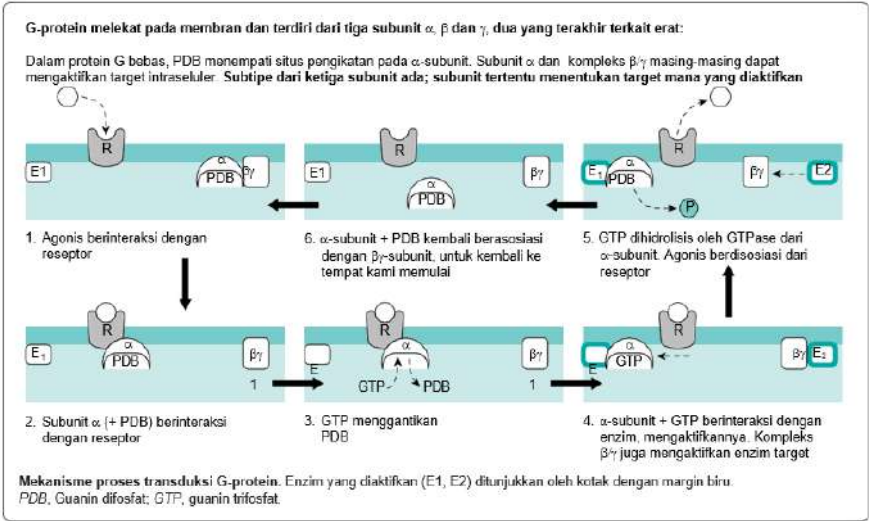
## G Protein & Utusan Kedua

Banyak ligan ekstraseluler bertindak dengan meningkatkan konsentrasi utusan kedua seperti cAMP, ion kalsium, atau fosfoinositida. Dalam kebanyakan kasus, menggunakan sistem pensinyalan transmembran dengan tiga komponen terpisah. Pertama, ligan ekstraseluler terdeteksi secara selektif oleh reseptor permukaan sel. Reseptor pada gilirannya memicu aktivasi protein pengikat GTP (protein G) yang terletak di konsentrasi utusan kedua intraseluler. Untuk cAMP, enzim efektor adalah *adenylyl cyclase*, protein membran yang mengubah intraseluler adenosin trifosfat (ATP) menjadi cAMP. Protein G yang sesuai, Gs, merangsang *adenylyl cyclase* setelah diaktifkan oleh hormon dan neurotransmitter yang bertindak melalui reseptor G-coupled tertentu. Ada banyak contoh reseptor tersebut, termasuk  $\alpha$  dan  $\beta$  adrenoseptor, reseptor glukagon, reseptor tiotropin, dan sub tipe tertentu dari reseptor dopamin dan serotonin.

Gs dan protein G lainnya mengaktifkan efektor hilirnya ketika diikat oleh GTP dan juga memiliki kemampuan untuk menghidrolisis GTP (Gambar 2-10); reaksi hidrolisis ini menonaktifkan protein G tetapi dapat terjadi pada tingkat yang relatif lambat, secara efektif memperkuat sinyal yang ditransduksi dengan memungkinkan protein G yang diaktifkan (terikat GTP) memiliki masa pakai yang lebih lama di dalam sel daripada reseptor yang diaktifkan sendiri. Misalnya, neurotransmitter seperti norepinefrin mungkin menemukan reseptor membrannya hanya beberapa milidetik. Ketika pertemuan menghasilkan molekul Gs terikat GTP, bagaimanapun, durasi aktivasi *adenylyl cyclase* tergantung pada umur panjang GTP yang mengikat Gs daripada durasi pengikatan norepinefrin ke reseptor. Memang, seperti protein G lainnya, Gs yang terikat GTP dapat tetap aktif selama puluhan detik, sangat memperkuat sinyal aslinya. Mekanisme ini juga membantu menjelaskan bagaimana pensinyalan oleh protein G menghasilkan fenomena reseptor cadangan. Keluarga protein G mengandung beberapa subfamili yang beragam secara fungsional yang masing-masing memediasi efek dari satu set reseptor tertentu ke kelompok efektor yang berbeda.

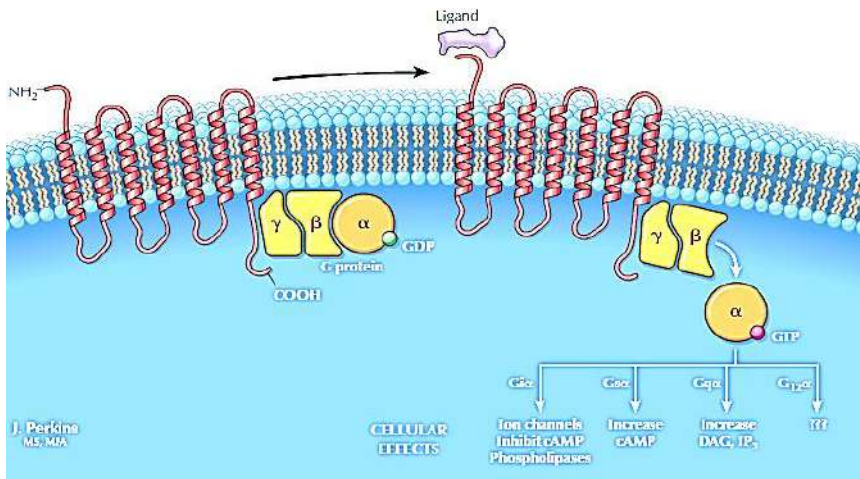


Perhatikan bahwa ligan endogen (misalnya, norepinefrin, asetilkolin, serotonin, banyak lainnya yang tidak tercantum dalam Tabel 2-1) dapat mengikat dan merangsang reseptor yang pasangan ke subset yang berbeda dari protein G. Pasangan bebas yang jelas dari ligan semacam itu memungkinkannya untuk mendapatkan respons yang bergantung pada protein G yang berbeda dalam sel yang berbeda. Misalnya, tubuh merespons bahaya dengan menggunakan katekolamina (norepinefrin dan epinefrin) baik untuk meningkatkan denyut jantung dan untuk menginduksi penyempitan pembuluh darah di kulit, dengan bekerja pada G s-coupled  $\alpha$  adrenoceptor dan G q-coupled  $\beta_1$  adrenoceptors.



**Gambar 2.10.** Siklus aktivasi- inaktivasi protein G. (1.) Agonis mengaktifkan reseptor (RR\*), (2.) yang mempromosikan pelepasan PDB dari protein G (G), (3.) memungkinkan masuknya GTP ke dalam situs pengikatan nukleotida. (4.) Dalam keadaan terikat GTP (G-GTP), protein G mengatur aktivitas enzim efektor atau saluran ion. (5.) Sinyal diakhiri oleh hidrolisis GTP, (6.) diikuti dengan kembalinya sistem ke posisi unstimulasi. Panah terbuka menunjukkan efek pengaturan.

Reseptor yang memberi sinyal melalui protein G sering disebut "reseptor yang digabungkan dengan protein G" (GPCR). GPCR membentuk keluarga reseptor terbesar dan juga disebut reseptor "tujuh transmembran" (7TM) atau "serpentine" karena rantai polipeptida reseptor "ular" melintasi membran plasma tujuh kali (Gambar 2-11). Reseptor untuk amina adrenergik, serotonin, asetilkolin (muscarinic tetapi tidak nikotinik), banyak hormon peptida, odorants, dan bahkan reseptor visual (dalam batang retina dan sel kerucut) semua milik keluarga GPCR. Semua berasal dari prekursor evolusioner yang sama. Beberapa GPCR (misalnya, GABA-B dan reseptor glutamat metabotropik) memerlukan perakitan yang stabil menjadi homodimer (kompleks dua polipeptida reseptor identik) atau heterodimer (kompleks isoform yang berbeda) untuk aktivitas fungsional. Namun, berbeda dengan reseptor tirosin kinase dan sitokin, dimerisasi tidak diperlukan untuk aktivasi GPCR, dan banyak GPCR dianggap berfungsi sebagai monomer. GPCR dapat mengikat agonis dalam berbagai cara, tetapi semuanya tampaknya mentransduksi sinyal melintasi membran plasma dengan cara yang mirip. Pengikatan agonis (misalnya, katekolamin atau asetilkolin) menstabilkan keadaan konformasi reseptor di mana ujung sitoplasmik dari heliks transmembran menyebar terpisah sekitar 1 nm, membuka rongga di sitoplasma-reseptor permukaan yang mengikat permukaan pengatur kritis protein G. Hal ini mengurangi afinitas nukleotida untuk protein G, memungkinkan PDB untuk memisahkan diri dan GTP untuk menggantikannya (ini terjadi karena GTP biasanya berada dalam sitoplasma pada konsentrasi yang jauh lebih tinggi daripada PDB). Bentuk protein G yang terikat GTP kemudian terdisosiasi dari reseptor dan dapat melibatkan mediator hilir. Dengan demikian kopling protein GPCR-G melibatkan perubahan konfirmasi terkoordinasi dalam kedua protein, memungkinkan agonis yang mengikat reseptor untuk secara efektif "mendorong" reaksi pertukaran nukleotida yang "mengalihkan" protein G dari bentuknya yang tidak aktif (terikat PDB) ke bentuk aktif (terikat GTP). Gambar 2-11 menunjukkan komponen utama secara skematis.



**Gambar 2.11.** Topologi transmembran dari GPCR "serpentine" yang khas. Terminal amino (N) reseptor adalah ekstraseluler (di atas bidang membran), dan terminal karboksil (C) intracellular, dengan rantai polipeptida "meliuk-liuk" melintasi membran tujuh kali. Protein G berinteraksi dengan daerah sitoplasma reseptor. Gerakan lateral dari heliks ini selama aktivasi mengekspos permukaan sitoplasma reseptor yang terkubur yang mempromosikan pertukaran guanin nukleotida pada protein G dan dengan demikian mengaktifkan protein G, seperti yang dibahas dalam teks. Ekor terminal sitoplasma reseptor mengandung banyak residu serin dan treonin yang gugus hidroksil (-OH) dapat difosforilasi. Fosforilasi ini dikaitkan dengan kopling protein reseptor-G yang berkurang dan dapat mempromosikan endositosis reseptor.

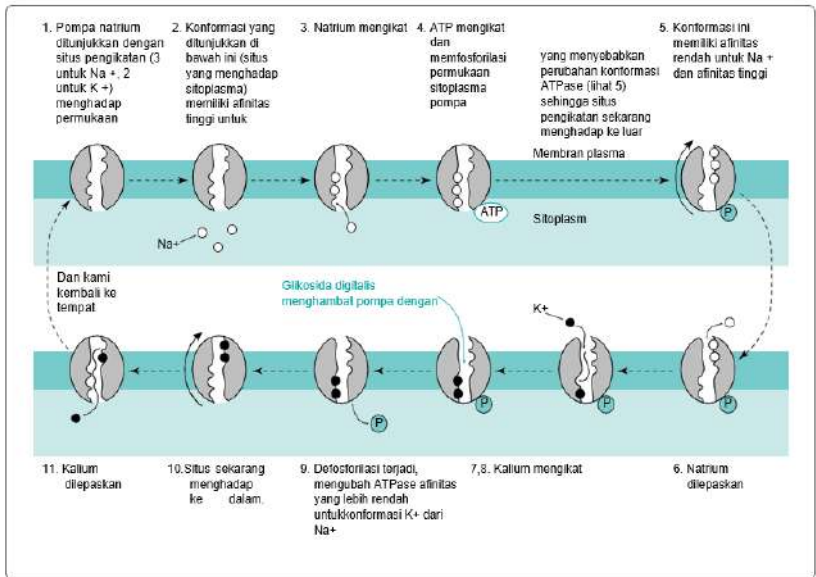
## Molekul Pembawa Sebagai Target Untuk Aksi Obat

Pada dasarnya ada dua jenis utama protein transpor membran:

### A. Pompa ion bertenaga ATP

Tiga pompa ion utama adalah pompa natrium (Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase), pompa kalsium dan pompa Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup> dalam sel parietal lambung, yang merupakan target untuk inhibitor pompa proton (PPI) seperti Omeprazole. Di sini kita akan berkonsentrasi pada pompa natrium. Karena pompa Natrium penting dalam menjaga keseimbangan osmotik seluler dan volume sel dan dalam mempertahankan potensi

membran. Dalam banyak sel (misalnya dalam miokardium, nefron) terdapat mekanisme utama untuk mengangkut  $\text{Na}^+$  keluar dari sel. Konsentrasi  $\text{K}^+$  sekitar 140 mmol / L di dalam sel dan 5 mmol / l di luar. Untuk setiap molekul ATP yang dihidrolisis, pompa natrium memompa 3  $\text{Na}^+$  keluar dari sel dan 2  $\text{K}^+$  melawan gradien kimianya.



**Gambar 2.12.** Mekanisme pompa ion bertenaga ATP Pengangkut

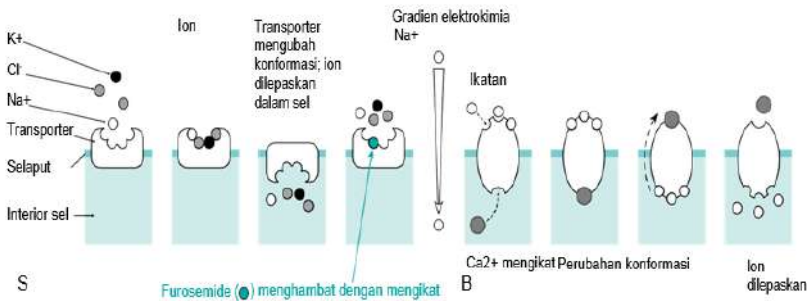
Transporter utama yang terlibat dalam aksi obat adalah symporter dan antiporter (*exchanger*):

### **Simpporter**

Dengan menggunakan gradien elektrokimia dari satu ion (biasanya  $\text{Na}^+$ ) untuk membawa ion lain (atau molekul atau beberapa ion) melintasi membran sel. Obat-obatan dapat memodifikasi tindakan ini dengan menempati situs pengikatan (misalnya aksi furosemid (frusemide) pada symport  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$  di nefron. Demikian pula diuretik thiazide mengikat dan menghambat  $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$  symporter di tubulus distal.

## Antiporter

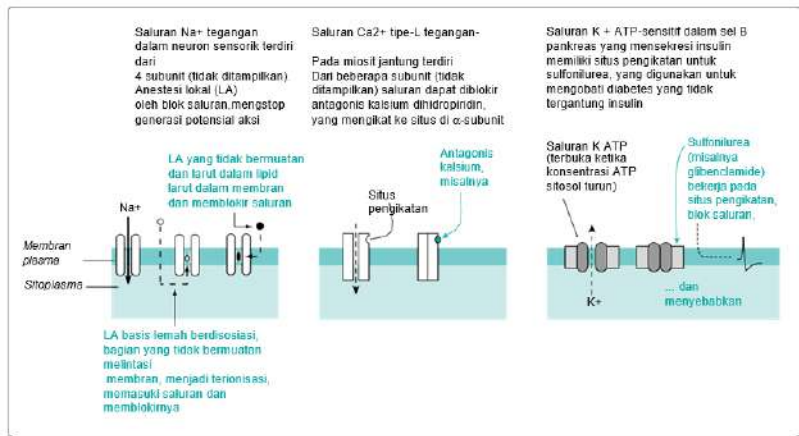
Ini menggunakan gradien elektrokimia dari satu ion (biasanya  $\text{Na}^+$ ) untuk mendorong ion lain (atau molekul) melintasi membran dalam arah berlawanan. Contoh penting adalah  $\text{Ca}^{2+}$  exchanger, yang menukar 3  $\text{Na}^+$  dengan 1  $\text{Ca}^{2+}$ . Perhatikan bahwa penukar kalsium ini harus dibedakan dari pompa kalsium ATP-driven dan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  ligan-gated dan voltage-gated. Penukar kalsium sangat penting dalam pemeliharaan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  dalam otot polos pembuluh darah dan otot jantung. Contoh lain adalah pembawa serapan dalam varikosit noradrenergik, yang mengangkut noradrenalin ke dalam sel.



**Gambar 2.13.** Contoh (S) symporter (misalnya di loop asenden tabung ginjal), dan (B) antiporter

## B. Saluran Ion Sebagai Target Untuk Aksi Obat

Beberapa obat menghasilkan tindakan mereka dengan berinteraksi langsung dengan saluran ion. Perhatikan bahwa saluran ion ini mengangkut ion melintasi membran plasma. Mereka bukan reseptor dan harus dibedakan dari saluran ion yang berfungsi sebagai reseptor ionotropik.



**Gambar 2.14.** Saluran ion sebagai target aksi obat

### C. Enzim Sebagai Target Untuk Aksi Obat

Obat-obatan dapat menghasilkan efek pada reaksi enzim dengan petisi substrat atau dengan memodifikasi enzim secara reversibel atau ireversibel. Beberapa contoh diberikan pada Tabel 2.1. Obat-obatan sebagian besar bertindak sebagai inhibitor enzim (misalnya aspirin), tetapi beberapa bertindak untuk merangsang fungsi enzim, misalnya metformin, yang dapat merangsang adenosin monofosfat (AMP) *activated protein kinase*. Enzim inhibitor juga penting untuk menargetkan enzim dalam sel prokariotik sebagai dasar aktivitas antimikroba terhadap patogen

**Tabel 2.1.** Obat yang Bertindak Melalui Perubahan Reaksi Enzim

| Substrat                                                | Enzim                     | Produk          | Inhibitor   | Target Terapi                                              |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------|------------------------------------------------------------|
| Asetilkolin                                             | Esterase asetilkolin      | Kolin; asetat   | Neostigmine | Myasthenia gravis dan untuk membalikkan blok neuromuskuler |
| Arachidonate                                            | Siklooksigenase           | Prostanoid      | Aspirin     | Penyakit jantung dan peradangan                            |
| Angiotensin (AT)I                                       | Masuk mengubah enzim      | PADA II         | Katopril    | Hipertensi, gagal jantung, pasca-infark                    |
| Hipoksantin                                             | Xantin oksidase           | Asam urat       | Allopurinol | Gout                                                       |
| $\beta$ -Hidroksi $\beta$ -metil glutaryl-CoA (HMG CoA) | HMG CoA reduktase         | Asam mevalonat  | Simvastatin | Untuk menurunkan kolesterol darah                          |
| Folat                                                   | Dihidrofolat reduktase    | Tetrahidrofolat | Trimetoprim | Dengan kotrimoksazol sebagai antibakteri                   |
| Timidin                                                 | Transkriptase balik virus |                 | Zidovudine  | Infeksi human immunodeficiency virus (HIV)                 |
| Deoksiribonukleotida                                    | DNA polimerase            | DNA             | Sitarabin   | Obat antikanker                                            |

Sementara praktik farmakologi adalah untuk akhirnya mencapai tujuan akhir memahami farmakodinamik (apa yang dilakukan obat terhadap tubuh), para ilmuwan dan dokter juga perlu memahami apa yang dilakukan tubuh terhadap obat (farmakokinetik). Ini adalah aspek yang sangat penting dari farmakologi baik dalam pengembangan obat dan juga dalam praktik kedokteran, di mana individu, populasi dan kelompok etnis akan sangat bervariasi dalam respons mereka terhadap obat-obatan, dan dosis dan frekuensi akan perlu disesuaikan

sesuai untuk mengontrol jumlah obat dalam 'jendela terapeutik'. Oleh karena itu, farmakokinetik memberikan pemahaman tentang nasib dosis obat yang diberikan, dan waktu perjalanan dan tingkat obat yang tidak terikat dalam tubuh. Hal ini dipengaruhi oleh faktor-faktor penentu disposisi obat yang terbagi dalam empat tahap dan dikenali dengan akronim 'ADME':

1. Absorpsi Obat dari tempat administrasi
2. Distribusi Obat di dalam tubuh
3. Metabolisme Obat
4. Ekskresi Obat



## DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L. L., Knollmann, B. C., & Hilal-Dandan, R. (Eds.). (2018). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (p. 1808). New York: McGraw Hill Medical.
- Flood, P., Rathmell, J. P., & Urman, R. D. (2021). *Stoelting's pharmacology & physiology in anesthetic practice*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., Wirth, J., & Bieger, D. (2018). *Color atlas of pharmacology*.
- Mukherjee, B. (2022). *Pharmacokinetics: basics to applications*. Springer Singapore.
- Page, C. P., & Pitchford, S. (2019). *Dale's Pharmacology Condensed E-Book: Dale's Pharmacology Condensed E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Raffa, R. B., Rawls, S. M., & Beyzarov, E. P. (2013). *Netter's Illustrated Pharmacology Updated Edition E-Book: Netter's Illustrated Pharmacology Updated Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Russell TL, Berardi RR, Barnett JL et al (1993) Upper gastrointestinal pH in seventy-nine healthy, elderly, north American men and women. *Pharm Res* 10:187–196
- Shafer SL, Flood P, Schwinn DA. *Basic Principles of Pharmacology*. Dalam: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, eds. *Anestesi Miller*. Jilid 1. Edisi ke-7. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010:479-514.
- Shargel, L., & Wu-Pong, S. (2015). *Andrew Yu Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*.
- Southwood, R., Fleming, V., & Huckaby, G. (2018). *Concepts in clinical pharmacokinetics*. ASHP.
- Vanderah, T. W. (Ed.). (2024). *Katzung's Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw Hill.
- Wecker, L. (2018). *Brody's human pharmacology: mechanism-based therapeutics*. Elsevier Health Sciences.
- Whalen, K. (2018). *Lippincott® illustrated reviews: pharmacology*. Wolters kluwer india Pvt Ltd.

# BAB 3

## TOKSIKOLOGI

### 3.1 Pendahuluan Toksikologi

Sejak zaman dahulu toksikologi sudah dikenal oleh manusia. Berberapa racun yang dihasilkan oleh tanaman, racun dari bisa ular dan zat-zat mineral seperti merkuri, kromium dan lain-lain sudah diketahui manusia. Awal perkembangan ilmu toksikologi sampai saat ini adalah ungkapan Paracelsus bahwa “ dosis menjadi penyebab zat menjadi beracun atau tidak beracunnya suatu senyawa. Pernyataan tersebut menjelaskan tentang hubungan dosis respon. Lahirnya teori mengenai interaksi antara informasi tentang zat kimia dan sistem biologis dari racun, serta metode deteksi racun yang dikembangkan oleh Orfilah, telah berkembang hingga kini menjadi bidang toksikologi forensik dan toksikologi moderen. Hal lain yang berperan dalam perkembangan toksikologi adalah adanya zat beracun yang digunakan untuk bunuh diri (Elisa Nurma Riana, Netty Ino Ischak et al. 2023).

Istilah "racun" berasal dari kata dalam bahasa Yunani, yaitu "tox", yang merupakan bahasa Yunani memiliki arti "panah". Saat itu, anak panah dimanfaatkan sebagai senjata dalam perang, dan setiap anak panah tersebut senantiasa dilapisi racun. Bangsa Mesir kuno mencatat data lengkap mengenai pengobatan dan pengobatan dalam Papyrus Ebers (1552- SM). Dalam Papyrus ini juga mengandung bahan beracun seperti hyosium, tembaga, antimon (Sb), verdigris (Lapisan hijau pada permukaan tembaga), timbal, opium, dan terpineol. Di sisi lain, di India (500 SM -600), Charaka Samhita menjelaskan seng, emas, tembaga, besi, timah, dan perak bertindak sebagai jenis racun, dan Susrata Samhita telah ditulis oleh banyak orang jenis racun dari makanan dan tumbuhan. Penangkal racun hewan dan gigitan ular (Hatta et al. 2023)

Hippocrates, yang hidup pada tahun 460-370 SM, dikenal sebagai pelopor dalam bidang kedokteran dan ahli toksikologi

terkemuka. Dia telah banyak menulis tentang racun yang terkandung dalam bisa ular dan juga menulis tentang orang Mesir ymengetahui penawar racun , yang menghambat laju penyerapan bisa dari saluran pencernaan. Diantara sekian banyak nama ahli toksikologi besar di era ini, ada satu yang patut disebut, yaitu Dioscorides (50 M) pada masa Mesir dan Romawi kuno dikenal sebagai bapak Materia Medica dan berprofesi sebagai dokter militer. Dalam bukunya Dioscorides mengelompokkan sumber racun menjdai racun yang bersumber dari tumbuhan, hewan dan mineral (Herman Hatta, 2023).

Toksikologi merupakan cabang ilmu yang mempelajari tentang racun, dimana toksin atau racun merupakan zat apa pun yang menimbulkan efek berbahaya ketika masuk ke dalam tubuh organisme hidup, baik secara sengaja maupun tidak. Selain itu, toksikologi juga meliputi studi tentang efek berbahaya dari fenomena fisik, seperti radiasi dan kebisingan. Namun, dalam praktiknya, terdapat berbagai penafsiran di luar definisi sederhana ini, baik dalam menentukan apa yang dimaksud dengan racun maupun dalam mengukur efek toksiknya. Definisi toksikolofi yang lebih luas, yaitu studi tentang deteksi, kejadian, sifat, efek, dan regulasi zat beracun. Toksisitas jarang sekali didefinisikan sebagai peristiwa molekuler tunggal, melainkan sebagai rangkaian kejadian yang dimulai dari paparan, diikuti oleh distribusi dan metabolisme, dan diakhiri dengan interaksi terhadap makromolekul seluler (seperti DNA atau protein) yang memicu efek toksik. Proses ini bisa dipersingkat melalui ekskresi dan perbaikan (Hodgson 2005).

Ilmu pengetahuan di bidang biokimia, toksikokinetik, genetika dan imunotoksikologi, biologi sel, dan biologi molekuler semuanya telah berkontribusi pada perkembangan pesat ilmu toksikologi. Seperti bagaimana penelitian in vitro dapat mengungkap toksisitas senyawa karsinogenik dan mengamati perbaikan sel di dalam tubuh. Disamping itu, uji toksisitas dalam bidang farmasi juga digunakan untuk menentukan dosis aman suatu obat untuk mencegah efek samping dan bahaya dari obat tersebut. Dari hasil pengujian ini diperoleh ambang batas aman untuk dikonsumsi manusia.

Untuk memperoleh pengetahuan ini, pengujian dan penelitian yang ekstensif diperlukan untuk meningkatkan pemahaman dan kemajuan dalam bidang toksikologi (Herman Hatta, 2023). Studi toksikologi memberikan manfaat bagi masyarakat seperti hasil uji toksisitas dari suatu zat menjadi sumber informasi terkait keamanan bahan kimia sehingga dapat terhindar dari dampak negative zat beracun, selain itu juga membantu dalam pengembangan racun yang lebih spesifik, seperti obat antikanker, obat klinis lainnya, serta pestisida.

### **3.2 Prinsip Toksikologi**

Toksikologi adalah studi tentang efek berbahaya dari agen/zat kimia atau fisik pada sistem biologis atau organisme dan lingkungan. Bahan aktif ini mungkin merupakan zat beracun alami atau zat asing (xenobiotik). Xenobiotik adalah zat kimia yang disintesis untuk berbagai tujuan. Penggunaan xenobiotik tergantung pada tujuannya. Salah satu pengembangan xenobiotik dalam bidang farmasi adalah zat aktif obat. Tetapi xenobiotik berbahaya juga dapat dikembangkan di sektor industri, seperti pestisida yang bersifat toksik dan berbahaya jika masuk ke dalam tubuh manusia (Klaassen 2019).

Suatu bahan kimia digambarkan sebagai racun, biasanya bahan tersebut didefinisikan sebagai zat yang dapat berdampak buruk pada mekanisme biologis tertentu pada organisme hidup. Dosis, konsentrasi racun pada “tempat kerja” reseptor, jenis zat, kondisi organisme atau sistem biologis, paparan terhadap organisme, dan bentuk efek yang dihasilkan menentukan sifat toksik suatu senyawa. Oleh karena itu, ketika menggunakan istilah “toksisitas”, maka mekanisme biologis terjadinya efek berbahaya harus diidentifikasi. Selain itu, toksisitas adalah sifat relatif bahan kimia dalam hal kemampuannya menyebabkan efek berbahaya atau merugikan pada organisme hidup melalui mekanisme biologis. Toksisitas adalah istilah umum yang biasanya digunakan untuk membandingkan satu bahan kimia dengan bahan kimia lainnya. Secara umum, beberapa bahan kimia dikatakan lebih beracun dibandingkan bahan kimia

lainnya. Perbandingan toksisitas antara satu bahan kimia dengan bahan kimia lainnya akan lebih informatif jika mencakup informasi tentang kondisi bahan yang dapat menyebabkan keracunan dan mekanisme kerja secara biologis bahan kimia menyebabkan efek toksik. Oleh karena itu, pendekatan toksikologi harus diambil dari perspektif perbedaan efek bahan kimia pada sistem biologis yang berbeda, dengan penekanan pada mekanisme efek berbahaya bahan kimia dan kondisi tertentu di mana efek toksik tersebut terjadi (Herman Hatta, 2023).

Spektrum dampak yang disebabkan oleh paparan bahan kimia beragam dan luas jangkauannya. Meskipun zat tersebut mungkin mempunyai efek berbahaya, namun bisa saja tidak berbahaya bagi sebagian orang tertentu. Sebagai contoh obat yang menimbulkan efek samping pada seseorang, namun tidak dapat menimbulkan efek samping pada orang lain. Oleh karena itu, tidak semua obat yang memiliki efek samping menimbulkan efek samping pada setiap orang. Salah satu dampak yang ditimbulkan akibat paparan bahan kimia dan obat-obatan adalah alergi atau hipersensitivitas/ sensitisasi. Reaksi ini dapat menyebabkan tingkat keparahan yang berbeda-beda, tergantung pada dosis atau jumlah bahan kimia yang terpapar pada tubuh (Elisa Nurma Riana, Netty Ino Ischak et al. 2023).

Secara umum, efek toksik terjadi ketika ada interaksi antara reseptor dengan bahan kimia (toksin atau zat aktif biologis). Dalam mempelajari interaksi bahan kimia dengan makhluk hidup, terdapat dua aspek yang perlu diperhatikan, antara lain toksikokinetik, yaitu bagaimana reaksi racun terhadap tubuh dan toksikodinamik, yakni bagaimana reaksi tubuh terhadap zat toksin (Herman Hatta, 2023).

Zat kimia beracun dikelompokkan berdasarkan bentuknya, yaitu cairan, debu, gas, ukuran (seperti nanopartikel), stabilitas/reaktivitas (mudah terbakar, mudah meledak, , korosif), dan struktur kimia umum (aromatik, amina, hidrokarbon) sifat fisik lainnya, dan kemampuan toksiknya (toksik ringan, toksik sedang, sangat toksik,). Secara umum, pengelompokan bahan toksik dilakukan secara umum tidak ada pengelompokan bahan kimia secara tunggal Biasanya,

kombinasi pengelompokan ini digunakan untuk mengkarakterisasi bahan beracun. Pengelompokan yang lebih kompleks biasanya tergantung pada kemampuannya untuk merusak organ target seperti ginjal, hati, dll, penggunaannya seperti, pestisida, pelarut, bahan tambahan makanan, dll, dan sumbernya, yaitu racun hewan atau tumbuhan serta efek pada sistem biologis ( mutasi, kanker, dll.). Pada dasarnya semua bahan kimia adalah racun, dan yang membedakan racun dengan non racun hanyalah dosisnya (Elisa Nurma Riana, Netty Ino Ischak et al. 2023).

### 3.2.1 Terminologi dalam Bidang Toksikologi

Beberapa istilah-istilah terminologi yang digunakan dalam dunia toksikologi antara lain sebagai berikut :

1. **Xenobiotik**, merupakan istilah umum yang mengacu pada zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Xenobiotik dapat merugikan karena beracun, seperti merkuri, timah dll, tetapi juga dapat memberikan berbagai manfaat, seperti obat-obatan.
2. **Toksikan** adalah segala bentuk zat/senyawa yang dapat menimbulkan efek merugikan (berbahaya). Zat beracun dapat bersifat biologis (racun ular), fisik (misalnya radiasi), kimia (misalnya sianida).
3. **Toksin** merupakan toksikan berupa protein tertentu yang diproduksi secara alami oleh organisme atau mikroorganisme, misalnya demam tifoid yang disebabkan oleh toksin tifoid yang dihasilkan oleh *Salmonella typhi*.
4. **Toksisitas**, yaitu kemampuan bawaan suatu zat beracun untuk memunculkan efek pada organisme hidup.
5. **Hazards/Bahaya**, merupakan kemungkinan terjadinya toksisitas suatu zat pada situasi tertentu.
6. **Risiko (risk)**, merupakan potensi terealisasinya suatu bahaya (*hazard*).
7. **Safety**, merupakan potensi tidak terjadinya suatu bahaya yang merupakan kebalikan dari risiko.
8. **Dosis**, merupakan paparan agen kimia, fisik, atau biologis yang mencapai organ target. Dosis dinyatakan dalam satuan berat atau volume per satuan luas permukaan tubuh.

Misalnya mg /kgBB, ml /kgBB, mg /m<sup>2</sup>, ppm, ppb (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **3.3 Ruang Lingkup Toksikologi**

Toksikologi deskriptif, toksikologi mekanik, dan toksikologi regulasi merupakan tiga bidang yang menjadi dasar awal ruang lingkup toksikologi. Pengembangannya didasarkan pada tiga bidang mendasar dalam penggunaan data toksisitas untuk penilaian risiko dan didukung oleh informatika toksikologi. Dua bidang studi pertama memberikan informasi tentang mekanisme toksisitas dan dampak yang disebabkan oleh toksikan, sedangkan tiga bidang berikutnya menggunakan dan mengevaluasi informasi yang diberikan untuk tujuan penggunaan dan pengendalian zat beracun (Kurniawidjaja et al. 2021).

#### **3.3.1 Toksikologi Deskriptif**

Toksikologi deskriptif mempelajari efek toksik bahan kimia pada tingkat dosis atau paparan. Hal ini biasanya dilakukan dengan menggunakan pengujian toksisitas, termasuk protokol pengujian toksisitas akut, subakut, atau kronis. Hasil penelitian berupa data toksisitas. Data toksisitas yang dihasilkan dapat digunakan oleh toksikologi regulatori untuk menilai keamanan zat beracun sebagai komponen kunci penilaian risiko yang digunakan dalam menetapkan peraturan, dan berperan dalam meningkatkan toksikologi mekanistik melalui pengembangan hipotesis.

#### **3.3.2 Toksikologi Mekanis**

Toksikologi mekanis juga dikenal sebagai toksikologi biokimia, adalah studi tentang mekanisme tindakan racun dalam suatu organisme, yaitu mekanisme reaksi perubahan seluler, biokimia dan /atau molekuler dalam sistem biologis yang disebabkan oleh senyawa toksik. Toksikologi mekanistik sangat berguna dalam menilai risiko Kesehatan.

### 3.3.3 Toksikologi Regulatori

Toksikologi regulatori memeriksa data dari toksikologi deskriptif, toksikologi mekanistik, dan hasil studi lain untuk membuat keputusan tentang penggunaannya serta menetapkan batas aman penggunaannya, meskipun dalam penentuannya mempertimbangkan faktor sosial, ekonomi, dan faktor lainnya. Misalnya penentuan nilai batas keamanan bahan kimia.

### 3.3.4 Toksikologi Informatika

Toksikologi informatika mengkaji tentang pengumpulan, mengkompilasi dan penyebaran informasi toksikologi, termasuk analisis, interpretasi dan penarikan kesimpulan dari data yang diperoleh, yang disajikan dalam lembar keamanan material atau biasa disebut *material safety data sheet* (MSDS).

### 3.3.5 Penilaianl Risiko

Penilaian resiko mengevaluasi dampak risiko pada populasi yang terpapar suatu zat beracun (toksikan) berdasarkan hasil studi deskriptif dan mekanistik terhadap zat beracun (toksikan) tersebut terkait dengan tingkat paparan zat beracun (Kurniawidjaja et al. 2021).



**Gambar 3.1.** Hubungan tiga bidang dasar toksikologi  
(Sumber: Kurniawidjaja et al. 2021)



Ilmu toksikologi pada masa kini juga sudah mengalami perkembangan dan terintegrasi dengan berbagai bidang keilmuan antara lain farmasi, biologi, kimia, ilmu kedokteran, fisika, matematik, statistik, komputer (modelling), biologi molekuler, kesehatan masyarakat, keselamatan dan kesehatan kerja, ilmu lingkungan, makanan, dan kosmetik. Perkembangan ilmu toksikologi menghasilkan bidang yang spesifik dalam toksikologi (Kurniawidjaja et al. 2021).

Pembagian toksikologi berdasarkan penerapannya di berbagai bidang kerja dan bidang usaha antara lain adalah seperti berikut :

1. Toksikologi Klinik merupakan ilmu toksikologi yang membahas tentang dampak zat toksik (toksikan) pada organ spesifik dan kesehatan secara umum serta penanganannya.
2. Toksikologi Forensik adalah ilmu toksikologi yang mengkaji semua teknik analitis dan keterampilan untuk keperluan medikolegal.
3. Toksikologi Okupasi atau Toksikologi Industri merupakan jenis ilmu toksikologi yang mengkaji tentang hal -hal yang berhubungan dengan toksikologi pada pekerja yang terpapar senyawa atau bahan toksik
4. Toksikologi Pertanian merupakan bidang toksikologi yang mengkaji tentang toksikan yang terdapat pada sektor pertanian, seperti pestisida.
5. Toksikologi Lingkungan, yang mempelajari “nasib ” toksikan di lingkungan serta dampaknya pada ekosistem dan manusia (Kurniawidjaja et al. 2021).

Toksikan dan

### **3.4 Jalur Paparan, dan Efek Toksikan**

Toksikan dapat masuk ke tubuh manusia melalui berbagai sumber, seperti udara, tanah, air permukaan, dan air tanah. Paparan terhadap toksikan ini terbagi menjadi dua jenis: langsung dan tidak langsung. Pada paparan langsung, manusia berinteraksi langsung dengan sumber toksikan. Sedangkan pada paparan tidak langsung, toksikan melewati satu atau lebih

media perantara sebelum mencapai manusia. Media perantara ini bisa berupa hewan (seperti ternak), tanaman, makanan (seperti beras, susu, atau ikan), serta air minum (Kurniawidjaja et al. 2021).



**Gambar 3.2.** Jalur pajanan  
(Sumber: Kurniawidjaja et al. 2021)

### 3.4.1 Jalur pajanan toksikan

Toksikan dapat masuk ke tubuh melalui berbagai jalur, seperti inhalasi, kontak dengan kulit dan mata, ingesti, serta injeksi. Tetapi, di lingkungan kerja, jalur pajanan yang paling umum adalah melalui inhalasi dan kontak dengan kulit (Kurniawidjaja et al. 2021).

#### 1. Inhalasi

Inhalasi umumnya menjadi jalur pajanan bagi toksikan berbentuk debu, partikel, gas, asap, atau uap. Saat toksikan masuk melalui inhalasi, zat tersebut bisa dikeluarkan kembali melalui ekshalasi atau menetap dalam saluran pernapasan, yang dapat menyebabkan gangguan. Tingkat penyerapan toksikan melalui jalur ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti konsentrasi toksikan di udara dan kemampuannya untuk melewati membran sel (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **2. Kontak Kulit**

Kontak kulit merupakan jalur pajanan bagi toksikan berbentuk cair dengan volatilitas rendah dan juga zat padat. Banyak bahan toksik dapat melewati penghalang kulit, kemudian diserap ke dalam sistem sirkulasi dan menyebar ke organ-organ internal, sehingga berpotensi menimbulkan gangguan kesehatan (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **3. Mata**

Mata sangat rentan terhadap paparan toksikan, dan bahkan kontak singkat dapat menyebabkan efek lokal yang serius. Selain itu, toksikan yang masuk melalui mata dapat diserap ke dalam aliran darah mata dan kemudian menyebar ke seluruh tubuh (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **4. Injeksi**

Paparan toksikan juga bisa masuk ke tubuh melalui luka atau penetrasi pada kulit. Dari sana, toksikan dapat menyebar melalui aliran darah ke seluruh tubuh, menjangkau berbagai organ dan jaringan (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **3.4.2 Mekanisme Aksi Toksikan**

Interaksi bahan kimia dalam tubuh manusia melibatkan berbagai tingkat molekuler dan seluler, yang secara langsung mempengaruhi efek toksikologis. Pada tingkat kimiawi, bahan kimia dapat bereaksi satu sama lain, membentuk senyawa baru yang mungkin memiliki sifat toksisitas berbeda. Misalnya, logam berat dapat mengikat molekul organik dalam tubuh, memengaruhi bioavailabilitas dan toksisitasnya (Kurniawidjaja et al. 2021).

Pada tingkat enzimatik, bahan kimia bisa menghambat atau mengaktifkan enzim yang penting bagi proses metabolisme. Misalnya, obat tertentu menghambat enzim yang memetabolisme toksin, sehingga meningkatkan konsentrasi toksin dalam tubuh. Di tingkat makromolekul, bahan kimia dapat berikatan dengan protein, DNA, atau lipid, mengakibatkan perubahan struktural yang dapat mengganggu fungsi normal molekul tersebut

Di tingkat sub-seluler, bahan kimia dapat merusak komponen seperti mitokondria atau lisosom, mengganggu fungsi seluler. Pada tingkat seluler dan jaringan, interaksi bahan kimia dapat menginduksi kematian sel atau menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan yang mengarah ke efek toksik sistemik. Interaksi pada setiap tingkat ini dapat saling memengaruhi, menghasilkan respons toksik yang kompleks dalam tubuh (Kurniawidjaja et al. 2021).

**Tabel 3.1.** Toksikan dan mekanisme aksi

| No | Toksikan                                                                                                                       | Lokasi Aksi                                     | Mekanisme Aksi                           |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1. | Stronsium, torium, timbal, Debu silika, debu batu bara, asbes, DDT, PCBs                                                       | Sel alveolar, Sel tulang, Sel alveolar          | Pengumpulan/<br>Sekuestrasi              |
| 2. | Karbon tetraklorida, senyawa aromatik terhalogenasi (bromobenzene), alkalin terklorinasi, kloroform                            | Sel ginjal dan hati                             | Kerusakan langsung pada struktur seluler |
| 3. | Akrolein, cloracetophenone, chlorpocrine, larutan basa kuat, asam kuat klorin, Phosgene, sulfur dioksida, nitrous oksida, ozon | Sel kulit, Membran mukus pada sistem pernapasan | Iritasi langsung oleh zat kimia          |
| 4. | p-phenylene diamines dan garam kromiumm III, aldehid dengan berat molekul yang kecil                                           | Sel yang ada di sistem imun                     | Hipersensitisasi                         |

| No  | Toksikan                                                                                                                           | Lokasi Aksi                                                               | Mekanisme Aksi                     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 5.  | Agen kemoterapi, glucocorticoids                                                                                                   | Sel yang ada di sistem imun                                               | Imunosupresi/Penekanan sistem imun |
| 6.  | Senyawa halogen organik, Hidrokarbon terhalogenasi, agen anestesi, seperti ether dan siklopropana; pelarut organik, seperti bensin | Sel pada sistem saraf Pusat, Peroksidasi lemak                            | Disfungsi lipid                    |
| 7.  | Streptomycin                                                                                                                       | Translasi dari RNA ke ribosom                                             | Gangguan sintesis protein          |
| 8.  | Rifampicin, Agen alkilasi, seperti gas mustard                                                                                     | Transkripsi RNA dari DNA, Duplikasi DNA                                   | Gangguan asam neukleat             |
| 9   | Antabuse, Mescaline, LSD, Agen chelating, dithiocarbamates.                                                                        | Neurotransmisi pada sistem saraf pusat<br>Reseptor untuk asetilkolin      | Disfungsi neurotransmisi           |
| 10. | Antabuse, agen chelating, dithiocarbamates                                                                                         | Enzim yang memerlukan ko-faktor logam, seperti asetaldehyde dehidrogenase | Menghilangkan ko-faktor logam      |

(Sumber: Kurniawidjaja et al. 2021)

### 3.4.3 Efek Toksikan

Efek toksik dalam sistem biologis akibat paparan toksikan akan timbul jika bahan kimia atau metabolitnya mencapai organ target dengan konsentrasi dan durasi yang cukup untuk memicu efek tersebut. Organ target bukan selalu tempat toksikan atau metabolitnya paling banyak disimpan, melainkan tempat di mana respons toksik terjadi. Sebagai contoh, timbal tersimpan di tulang, tetapi efek kesehatannya

terlihat di otak karena organ target timbal adalah otak, bukan tulang.

Berbagai respons toksik dapat dikelompokkan ke dalam beberapa kategori, yaitu efek lokal atau sistemik, efek yang bisa kembali pulih (*reversibel*) atau yang permanen (*ireversibel*), efek yang muncul secara cepat (akut) atau berlangsung lama (kronik), atau berdasarkan organ target yang terpengaruh. Penjelasan lebih rinci tentang berbagai efek ini akan disampaikan di bagian berikutnya.

Efek lokal terjadi ketika toksikan mempengaruhi area di mana ia pertama kali berkontak dengan tubuh, misalnya, asam klorida yang bersentuhan dengan kulit akan menyebabkan iritasi di area kontak tersebut. Sebaliknya, efek sistemik terjadi pada organ target yang berada jauh dari titik awal kontak setelah toksikan menjalani proses absorpsi, distribusi, dan metabolisme. Beberapa toksikan dapat menimbulkan efek lokal dan sistemik secara bersamaan, seperti timbal tetraetil (TEL), yang menyebabkan iritasi pada kulit (efek lokal) dan juga mempengaruhi sistem saraf pusat (efek sistemik).

Efek toksik juga dapat dibedakan menjadi efek reversibel (dapat kembali pulih) dan ireversibel (tidak dapat kembali pulih). Kemampuan organ tubuh untuk regenerasi menentukan sifat efek tersebut. Misalnya, hati biasanya mengalami efek yang bersifat reversibel karena kemampuannya dalam regenerasi. Sebaliknya, sistem saraf pusat tidak memiliki kemampuan regenerasi yang baik, sehingga paparan toksikan pada sistem saraf pusat dapat menyebabkan cedera yang bersifat ireversibel.

### **3.5 Toksikokinetik**

Toksikokinetik adalah kajian tentang pergerakan (kinetika) zat kimia di dalam tubuh. Sebelumnya studi toksikologi juga digunakan untuk obat-obatan, namun studi tentang pergerakan obat dalam tubuh dikenal dengan istilah toksikokinetik. Ilmu toksikologi telah berkembang menjadi beberapa kelompok yang terdiri dari bahan kimia, obat-obatan,

pekerja, dan lingkungan. Sehingga, toksikokinetik berkembang menjadi ilmu pengetahuan yang membahas tentang pergerakan zat-zat pada tingkat dosis atau pajanan tertentu di dalam tubuh yang meliputi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME).

Sumber dan Jalur Pajanan Toksik Toksikokinetika merupakan ilmu toksikologi yang membahas tentang proses pergerakan atau kinetika toksikan di dalam tubuh, terdiri dari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Istilah "kinetika" dipakai karena menggunakan penjelasan matematis untuk mendeskripsikan kinetika toksikan di dalam tubuh selama waktu tertentu. Hal ini berhubungan dengan bagaimana reaksi tubuh terhadap toksikan (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **3.5.1 Absorpsi**

Absorpsi merupakan suatu proses perpindahan xenobiotika (toksikan) melewati/melalui membran sel organ tubuh hingga ke dalam sirkulasi darah atau sistem sirkulasi limfatik. Organ atau tempat utama terjadinya absorpsi, yaitu saluran pencernaan, paru-paru, dan kulit. Tetapi, absorpsi juga bisa terjadi melewati tempat lain seperti, peritoneum, subkutis atau otot. Profesional eksperimentalis dan medis membedakan antara pemberian obat atau xenobiotik melalui administrasi parenteral dan enteral. Administrasi enteral meliputi semua jalur yang berhubungan dengan saluran pencernaan (oral, sublingual, dan rektal), disamping itu administrasi parental meliputi semua jalur lain seperti, subcutaneous, intraperitoneal, intravenous, intramuscular, dan lain-lain) (Kurniawidjaja et al. 2021).

Kecepatan suatu senyawa atau zat diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain seperti, mekanisme paparan ke organ target, konsentrasi zat, sifat kimia dan sifat zat tersebut. Misalnya, serbuk DDT tidak mudah diabsorpsi melalui kulit, tapi jika masuk ke dalam saluran cerna, persentase absorpsinya menjadi tinggi (Kurniawidjaja et al. 2021).

Proses absorpsi atau penyerapan sangat erat kaitannya dengan sistem organ manusia. Tubuh manusia tersusun atas substansi kimia yang merupakan unit penyusun semua zat /bahan dalam organ ( oksigen, protein, dan sebagainya). Satuan terkecil dalam tubuh manusia adalah sel yang tersusun atas substansi -substansi kimia (hepatosit, neuron, dan sebagainya). Kumpulan sel yang sama bentuk dan fungsinya kemudian membentuk jaringan (jaringan epitel, jaringan konektif, jaringan otot, dan jaringan syaraf). Sekelompok jaringan yang tersusun secara tepat sehingga dapat bekerja sama melakukan fungsi yang spesifik dinamakan organ ( hati, otak, dan lain-lain ). Sekumpulan organ yang memiliki kontribusi terhadap fungsi tubuh yang spesifik disebut sebagai sistem organ (misalnya sistem pencernaan, sistem syaraf, dan sebagainya) hingga akhirnya terbentuk organisme (manusia ) yang tersusun dari kumpulan sistem organ (Kurniawidjaja et al. 2021).

Struktur sel yang terdiri dari membran sel, nukleus (inti sel), mitokondria, lisosom, ribosom, dan peroksisom, merupakan penyusun dasar sel dalam jaringan tubuh. Masing-masing organel sel tersebut memiliki fungsi yang berbeda-beda.

Lapisan terluar dari sel yang berfungsi untuk memisahkan sel dengan materi -materi di luar sel disebut membran sel. Membran sel akan membantu sel agar bisa mempertahankan bagian dalam sel serta mengontrol senyawa yang keluar dan masuk ke dalam sel.

Membran sel merupakan bagian yang sangat berperan penting dalam proses absorpsi, karena membran sel menjadi bagian pertama yang akan dilewati oleh bahan toksikan saat proses absorpsi. Molekul fosfolipid yang diselingi berbagai macam molekul protein dan kolesterol (fosfolipid bilayer) merupakan penyusun utama membrane sel. Sejumlah protein membentang melewati membran membentuk suatu saluran air atau pori-pori (Kurniawidjaja et al. 2021 ).

### **1. Permeabilitas Sel**

Cepat atau lambatnya suatu zat toksik atau toksikan diabsorpsi ke dalam tubuh bergantung pada sifat permeabilitas membran. Kemampuan suatu membran



untuk mengatur lalu lintas zat kimia melalui membrane disebut permeabilitas membran. Permeabilitas membran ada tiga jenis antara lain sebagai berikut :

**a. Nonpermeabel**

Suatu membran yang tidak memiliki pori-pori sehingga tidak ada membran yang dapat melewatinya disebut nonpermeable.

**b. Semipermeabel**

Suatu membran yang memiliki pori-pori yang kecil sehingga hanya molekul yang berukuran kecil yang mampu melewatinya disebut Semipermeabel.

**c. Permeabel**

Suatu membran disebut permeabel jika pori-porinya besar, sehingga molekul berukuran kecil maupun besar dapat melewatinya.

## **2. Transpor Sel**

Transpor zat toksik atau toksikan yang melalui membran bisa terjadi dengan berbagai cara antara lain sebagai berikut :

- a. Transpor pasif adalah perpindahan zat terlarut disebabkan adanya gradien konsentrasi dari konsentrasi tinggi menuju konsentrasi yang lebih rendah, sehingga transportasi ini tidak membutuhkan energi (Kulbacka and Satkauskas, 2017). Transpor pasif terdiri dari difusi, osmosis, dan difusi terfasilitasi.

1) Difusi merupakan perpindahan molekul dan ion dari daerah berkonsentrasi tinggi menuju daerah yang berkonsentrasi lebih rendah. Zat atau senyawa yang terlarut dalam lemak akan langsung berdifusi melalui lapisan ganda fosfolipid (phospholipid bilayer). Perbedaan konsentrasi menjadi kunci dalam proses difusi, contoh oksigen dari udara yang kita hirup masuk ke dalam alveolus (kantong udara) di paru-paru. Konsentrasi oksigen dalam alveolus lebih tinggi dibandingkan dalam darah kapiler yang mengelilinginya, sehingga oksigen yang berkonsentrasi lebih tinggi di alveolus akan

berdifusi ke darah yang konsentrasi oksigennya lebih rendah diarah untuk didistribusikan ke seluruh tubuh (Hall, J. and Guyton, A. 2020; Kurniawidjaja et al. 2021).

Contoh lain dari difusi zat kimia melintasi membran biologis adalah obat diberikan melalui patch (tempelan) yang ditempelkan di kulit. Obat yang ada dalam patch ini berdifusi melewati lapisan kulit dan masuk ke dalam aliran darah, karena konsentrasi obat di dalam patch lebih tinggi dibandingkan di dalam tubuh (Sinko 2010).

Ukuran molekul menjadi salah satu yang mempengaruhi proses difusi, partikel dengan ukuran lebih kecil cenderung akan bergerak lebih cepat dibandingkan dengan partikel yang memiliki ukuran lebih besar. Faktor lain yang dapat mempengaruhi kecepatan proses difusi adalah suhu, laju difusi akan meningkat dengan suhu yang lebih tinggi. Zat-zat seperti asam lemak, alkohol, dan steroid sangat mudah larut dalam lemak sehingga akan mudah menembus melalui membran sel lipid apabila terdapat gradien konsentrasi. Namun zat yang mudah larut dalam air, harus melalui saluran tertentu (Kurniawidjaja et al. 2021).

- 2) Osmosis merupakan perpindahan molekul air (atau pelarut) melalui membran semipermeabel dari larutan dengan konsentrasi zat terlarut rendah (hipotonik) ke larutan dengan konsentrasi zat terlarut tinggi (hipertonik). Proses ini berlangsung hingga tercapainya keseimbangan konsentrasi di kedua sisi membran. Osmosis terjadi secara pasif, tanpa memerlukan energi, karena air bergerak mengikuti gradien potensial air (Hall, J.E. and Hall, M.E. 2021 ).
- 3) Difusi terfasilitasi merupakan proses transpor pasif ketika molekul bergerak melintasi membran sel dengan bantuan protein transpor tanpa memerlukan energi (ATP). Difusi ini terjadi mengikuti gradien

konsentrasi, yaitu dari area dengan konsentrasi tinggi ke area dengan konsentrasi rendah.

Difusi terfasilitasi penting untuk memindahkan molekul polar atau bermuatan, seperti gula, asam amino, dan ion, yang sulit menembus lapisan lipid hidrofobik dari membran sel. Tanpa protein transpor, molekul-molekul ini tidak akan dapat bergerak melalui membran dengan efektif (Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., & Krieger 2016)

- b. Transpor aktif adalah proses perpindahan molekul atau ion melintasi membran sel dari daerah dengan konsentrasi rendah ke daerah dengan konsentrasi tinggi, melawan gradien konsentrasi. Karena proses ini bekerja melawan gradien, transpor aktif memerlukan energi yang biasanya diperoleh dari ATP (Adenosin trifosfat) (Nelson, D.L. and Cox, M.M. 2021 ).

Mekanisme transpor aktif memiliki peran penting dalam menjaga kesetimbangan elektrolit dan nutrient serta proses pengangkutan xenobiotik menuju hati, ginjal, dan sistem syaraf pusat. Pompa ion berperan sebagai pembawa dalam proses transpor ini. Pompa ion spesifik yang mengangkut natrium, kalium, kalsium dan magnesium terdapat di semua sel. Terdapat pompa lain juga berupa pompa protein khusus yang dapat membawa masuk serta mengeluarkan ion dari sel yang disebut exchange pumps contohnya adalah sodium -potassium ATPase atau sodium-potassium exchange pump. Pompa ini menggunakan sekitar 40% ATP yang dihasilkan oleh sel. Disamping itu, suatu zat juga bisa diangkut masuk ke dalam sel dengan membentuk kantung berlapis membran kecil atau vesikula untuk membawa zat tersebut, proses ini disebut dengan endositosis, Sedangkan proses membawa zat dari dalam keluar sel disebut eksositosis (Kurniawidjaja et al. 2021).

Partikel yang terlalu besar melewati membran masuk ke dalam sel melalui mekanisme fagositosis (cell

eating) atau pinositosis (cell drinking). Ekstensi sitoplasma akan menelan dan membungkus partikel tersebut. Fagositosis memungkinkan untuk membawa partikel yang lebih besar (seperti fragmen sel, bahan asing, mikroba) masuk ke dalam sel sedangkan Pinositosis memungkinkan untuk membawa cairan sedangkan (Waugh, A. and Grant 2014).

Saluran pencernaan, paru-paru, dan kulit merupakan tempat utama terjadinya proses absorpsi. Selaion itu absorpsi juga dapat terjadi melalui organ lain seperti subkutis, peritoneum, atau otot. Tenaga medis dan profesional eksperimentalis juga membedakan antara pemberian obat atau xenobiotik melalui enteral dan admistrasi parenteral. Administrasi enteral mencakup semua rute yang berhubungan dengan saluran pencernaan seperti, oral, sublingual, dan rektal, sedangkan administrasi parental meliputi semua rute lain seperti, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous, intrakutan dan lain -lain (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **3. Absorbsi Saluran Pencernaan**

Berbagai jenis bahan kimia dapat masuk ke saluran pencernaan melalui minuman dan makanan atau sebagai obat dan jenis bahan kimia lainnya. Zat toksik atau toksikan yang masuk kedalam tubuh dapat diserap disepanjang saluran pencernaan. Penyerapan yang paling signifikan terjadi dilambung, terutama asam lemah yang bersifat diffusible, nonionized, dan lipid -soluble. Tetapi obat atau xenobiotic yang basa lemah akan terionisasi dalam asam lambung sehingga basa lemah sukar diserap di lambung. Obat atau xenobiotik yang bersifat basa lemah akan mudah diserap didalam usus yang memiliki pH basa, sebaliknya zat yang bersifat asam lemah akan terionisasi dan sukar untuk diserap diusus. Peningkatan penyerapan pada usus berbanding lurus dengan lamanya waktu kontak dan luas permukaan area karena adanya vili dan

mikrovili pada usus. Sejumlah toksikan seperti timbal, 5-fluorouracil, dan thallium diketahui dapat diabsorpsi melalui usus dengan sistem transport aktif. Kemudian, partikulat seperti azo dyes dan polystyrene latex dapat masuk ke sel usus melalui pinositosis (Kurniawidjaja et al. 2021).

#### **4. Absorpsi Sistem Pernapasan**

Struktur sistem pernapasan terdiri dari hidung, faring, bronkus, bronkiolus hingga alveolus. Pertukaran oksigen dengan karbondioksida melalui difusi membran pada pulmo dan jaringan tubuh terjadi di paru-paru. Proses absorpsi di paru-paru terjadi di alveolus. Perbedaan tekanan antara gas oksigen dan karbondioksida dalam tubuh menyebabkan terjadinya difusi, dimana gas berdifusi dari yang bertekanan tinggi ke rendah yang bisa bersifat eksternal atau internal. Respirasi merupakan mekanisme penyerapan melalui membran kapiler pulmonal, yang melibatkan pertukaran gas antara udara dalam alveoli dan darah. Proses difusi pada respirasi eksternal terjadi melalui difusi oksigen dari udara ke dalam darah terjadi karena tekanan oksigen di alveoli lebih tinggi dibandingkan dengan tekanan oksigen di kapiler pulmonalis yang lebih rendah. Difusi karbondioksida dari darah ke udara terjadi karena tekanan karbondioksida di alveoli lebih rendah, sedangkan tekanan karbondioksida di kapiler pulmonalis lebih tinggi. Disamping itu respirasi internal terjadi melalui pertukaran gas yang berada di dalam pembuluh kapiler darah dan gas dalam cairan jaringan (sel). Difusi oksigen dari darah ke cairan jaringan (sel) terjadi ketika tekanan oksigen di kapiler sistemik lebih tinggi, sedangkan tekanan oksigen di cairan jaringan (sel) lebih rendah. Difusi karbondioksida dari cairan jaringan (sel) ke dalam darah terjadi ketika tekanan karbondioksida di cairan jaringan (sel) lebih tinggi, sedangkan tekanan karbondioksida di kapiler sistemik lebih rendah (Kurniawidjaja et al. 2021).

Respon toksik terhadap bahan kimia dapat terjadi akibat pajanan melalui inhalasi. Contoh dari hal ini adalah keracunan karbon monoksida dan silikosis. Toksisitas ini disebabkan oleh penyerapan atau pengendapan zat beracun dari udara di paru-paru. Kelompok utama toksikan yang diserap melalui paru-paru mencakup gas (seperti karbon monoksida, nitrogen dioksida, dan sulfur dioksida), uap dari cairan yang mudah menguap (seperti benzena dan karbon tetraklorida), serta aerosol (Kurniawidjaja et al. 2021).

Saat gas dihirup dan masuk ke paru-paru, molekul gas akan berdifusi dari alveoli ke darah hingga mencapai kesetimbangan. Tingkat penyerapan gas di paru-paru bergantung pada rasio kelarutan toksikan (konsentrasi dalam darah dibandingkan dengan konsentrasi dalam fase gas) pada kesetimbangan. Gas dengan rasio kelarutan tinggi ( $>1$ ) mudah berpindah ke darah pada setiap siklus pernapasan, sehingga hanya sedikit gas yang tersisa di alveoli sebelum siklus inhalasi berikutnya. Darah kemudian akan membawa molekul gas terlarut ini ke seluruh tubuh. Di setiap jaringan, molekul gas akan ditransfer dari darah ke jaringan hingga kesetimbangan tercapai. Setelah melepaskan gas ke jaringan, darah akan kembali ke paru-paru untuk mengambil lebih banyak gas (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **5. Absorpsi Kulit**

Kulit manusia sering bersentuhan dengan berbagai bahan kimia beracun, namun sifat kulit yang impermeabel biasanya membatasi paparan. Meski demikian, beberapa bahan kimia dapat diserap melalui kulit dalam jumlah yang cukup besar sehingga menghasilkan efek sistemik. Contohnya adalah paparan insektisida yang fatal pada pekerja pertanian, yang terjadi akibat penyerapan insektisida melalui kulit.

Kulit terdiri dari dua lapisan utama, yaitu epidermis dan dermis. Epidermis terdiri dari empat hingga lima lapisan, tergantung pada lokasi. Stratum

korneum adalah lapisan terluar yang berfungsi sebagai penghalang terpenting untuk mencegah kehilangan cairan dari tubuh, serta berperan sebagai penghalang utama untuk mencegah penyerapan xenobiotik ke dalam tubuh.

Untuk diserap oleh kulit, bahan kimia harus terlebih dahulu melewati stratum korneum dan kemudian enam lapisan kulit lainnya. Senyawa lipofilik biasanya diserap lebih cepat, sebanding dengan kelarutannya dalam lemak, tetapi berbanding terbalik dengan berat molekulnya. Di sisi lain, senyawa hidrofilik akan diserap lebih lambat oleh stratum korneum, sehingga senyawa ini lebih cenderung menembus kulit melalui struktur pelengkap seperti folikel rambut. Permeabilitas kulit dipengaruhi oleh koefisien difusi dan ketebalan stratum korneum. Fase kedua melibatkan difusi melalui lapisan bawah epidermis dan dermis, di mana bahan kimia kemudian masuk ke sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah dermis.

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi penyerapan toksikan melalui kulit, termasuk integritas stratum korneum, kondisi hidrasi stratum korneum, suhu lingkungan, pelarut yang berfungsi sebagai pembawa, dan ukuran molekul. Beberapa toksikan cenderung lebih mudah diserap oleh kulit, contohnya adalah SARIN, CCl<sub>4</sub>, insektisida, dan benzene (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **3.5.2 Distribusi**

Distribusi merupakan proses perpindahan toksikan yang tersirkulasi dari lokasi pajanan awal ke berbagai bagian tubuh melalui sistem peredaran darah atau limfatik. Setelah melalui proses absorpsi, toksikan akan didistribusikan melalui sistem peredaran darah atau limfatik menuju jaringan tubuh. Proses perpindahan ini mengikuti mekanisme transportasi toksikan melalui membran sel. Toksikan yang larut dalam lemak cenderung terakumulasi di jaringan lemak tubuh, sementara toksikan yang larut dalam air lebih banyak terdapat di darah. Beberapa faktor yang memengaruhi distribusi toksikan antara lain : kelarutan toksikan dalam lemak, transpor aktif pada jaringan, kemampuan jaringan untuk

mengikat toksikan, kemampuan toksikan untuk melewati membran sel, kemampuan toksikan untuk melewati saluran kapiler, laju aliran darah menuju jaringan (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **1. Lokasi Penyimpanan Toksikan**

Beberapa Lokasi tempat penyimpanan toksikan, antara lain : lemak, hati dan ginjal, protein plasma, blood-brain barrier, tulang.

#### **a. Lemak**

Senyawa yang bersifat lipofilik cenderung mengalami penetrasi melalui membran sel dan diserap oleh jaringan dengan cepat. Toksikan yang sangat lipofilik akan terdistribusi dan terakumulasi di jaringan lemak tubuh, di mana mereka dapat disimpan dalam waktu lama. Contoh senyawa yang biasanya tersimpan di jaringan lemak adalah DDT, dieldrin, dan *polychlorinated biphenyls* (PCB) (Kurniawidjaja et al. 2021).

#### **b. Ginjal dan Hati**

Hati dan ginjal memiliki kapasitas tinggi untuk mengikat berbagai bahan kimia, suatu karakteristik yang mungkin berkaitan dengan peran keduanya dalam metabolisme dan ekskresi. Di kedua organ ini terdapat protein tertentu dengan sifat pengikatan spesifik, yaitu metallothionein. Metallothionein berperan dalam mengikat kadmium di hati dan ginjal serta dalam proses transfer logam dari hati ke ginjal (Kurniawidjaja et al. 2021 ).

#### **c. Protein Plasma**

Beberapa protein plasma mengikat xenobiotik serta berbagai konstituen endogen dalam tubuh. Albumin adalah protein utama dalam plasma dan memiliki kemampuan untuk berikatan dengan beragam jenis senyawa dibandingkan protein plasma lainnya, seperti globulin, lipoprotein, dan glikoprotein (Kurniawidjaja et al. 2021 ).



#### **d. Blood-brain Barrier**

Akses masuk ke otak dibatasi oleh dua penghalang, yaitu *Blood-Brain Barrier* (BBB) dan *Blood -Cerebrospinal Fluid Barrier* (BCSFB). Penghalang ini mencegah banyak toksikan memasuki otak dalam jumlah besar. BBB terutama terdiri dari sel-sel endotelial pada kapiler darah di otak. Setiap sel endotelial membentuk sambungan erat dengan sel tetangganya, sehingga mencegah difusi senyawa polar melalui celah antar sel (paraseluler). Tetapi, substansi yang sangat larut dalam lemak serta fraksi tak terionisasi dari bahan kimia dapat melintasi BBB. Salah satu contohnya adalah metil merkuri, yang dapat menyebabkan toksisitas pada sistem saraf pusat. Sementara itu, *Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier* (BCSFB) berada di antara sirkulasi darah dan cairan serebrospinal. Pada sisi sirkulasi darah, BCSFB bersifat lebih permeabel, sedangkan pada sisi sirkulasi cairan serebrospinal, penghalang ini berfungsi sebagai pelindung. Blood -brain barrier pada bayi baru lahir belum berkembang sempurna, sehingga beberapa bahan kimia menjadi lebih toksik bagi bayi dibandingkan orang dewasa (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **3.5.3 Metabolisme**

Metabolisme merupakan proses perubahan zat asing (xenobiotik) menjadi metabolit aktif (bioaktivasi ) atau tidak aktif (detoksifikasi ) yang dikatalisis oleh enzim. Metabolisme ini berkaitan erat dengan konsep persistensi dan biokonsentrasi. Persistensi adalah kemampuan xenobiotik atau metabolitnya untuk bertahan terhadap perubahan. Sementara biokonsentrasi adalah proses pengambilan dan retensi xenobiotik langsung dari air oleh makhluk hidup melalui jalur pajanan seperti ingesti, insang, atau epitel pada organisme perairan. Tujuan dari biotransformasi atau metabolisme antara lain : mempermudah proses ekskresi toksikan, membentuk senyawa yang lebih hidrofilik (meningkatkan polaritas),

mengubah sifat fisikokimia toksikan, terutama mengurangi sifat lipofiliknya (Kurniawidjaja et al. 2021).

Proses metabolisme, atau biotransformasi, merupakan mekanisme dasar pertahanan tubuh terhadap toksikan (xenobiotika). Terdapat beberapa proses dalam metabolisme antara lain : modifikasi struktur untuk meningkatkan sifat hidrofilitas, modifikasi struktur untuk detoksifikasi zat. eliminasi zat dalam bentuk asal melalui proses ekskresi, mekanisme pertahanan lainnya, seperti kekebalan tubuh dan daya toleransi (Kurniawidjaja et al. 2021).

Semua jaringan memiliki enzim yang mampu memetabolisme zat kimia, akan tetapi hati adalah organ dengan konsentrasi enzim tertinggi dibandingkan dengan organ lainnya dan biasanya menjadi lokasi utama untuk proses metabolisme. Bagian sel hati yang berfungsi sebagai tempat utama proses metabolisme adalah retikulum endoplasma dan mitokondria (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **1. Jenis-Jenis Metabolisme atau Biotransformasi**

Terdapat dua tipe biotransformasi atau metabolisme, yaitu bioaktivasi dan detoksifikasi.

#### **a. Bioaktivasi**

Bioaktivasi adalah proses ketika xenobiotika diubah menjadi bentuk yang lebih toksik atau lebih reaktif. Proses ini mengubah senyawa yang secara kimia stabil menjadi metabolit yang reaktif. Seperti karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) cepat diproses dalam tubuh menjadi senyawa kimia toksik Triklorometil. Bioaktivasi terutama dikatalisis oleh enzim Sitokrom P-450 Monooksigenase, meskipun dalam beberapa kasus, enzim lain juga berperan. Selama bioaktivasi, terbentuklah Epoksida, N-Hidroksilasi, Radikal Bebas, dan Superoksida (Kurniawidjaja et al. 2021).

#### **b. Detoksifikasi**

Detoksifikasi merupakan proses ketika xenobiotika diubah menjadi bentuk yang kurang toksik. Proses ini merupakan salah satu mekanisme pertahanan alami yang dimiliki oleh organisme. Secara umum, detoksifikasi mengubah senyawa toksik

yang lipofilik menjadi senyawa yang lebih polar (hidrofil) agar dapat lebih mudah diekskresikan (Kurniawidjaja et al. 2021).

Terdapat empat kategori enzim berdasarkan reaksi katalisasinya yang berperan dalam mengkatalisasi biotransformasi xenobiotic anatara lain: konjugasi (enzim yang berperan contohnya *UDP-glucuronosyltransferase* [UGT]), oksidasi (enzim yang berperan misalnya cytochrome P450 [CYP]), reduksi (enzim yang berperan misalnya carbonyl reductase), hidrolisis (enzim yang berperan misalnya *carboxylesterase*) (Kurniawidjaja et al. 2021).

Biotransformasi biasanya terbagi menjadi dua tahap, yaitu fase I dan fase II. Kedua fase ini umumnya saling berkaitan, karena produk yang dihasilkan pada fase I sering kali menjadi substrat bagi reaksi pada fase II (Kurniawidjaja et al. 2021).

Fase I biotransformasi meliputi reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis pada senyawa awal. Pada fase ini, biasanya terjadi penambahan gugus fungsi seperti -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, atau -COOH, yang umumnya hanya sedikit meningkatkan sifat hidrofilik suatu senyawa. Enzim sitokrom P450 adalah kelompok enzim penting dalam fase I, yang dapat ditemukan di retikulum endoplasma sel. Enzim ini mengkatalisis berbagai reaksi biotransformasi fase I dan berperan dalam metabolisme banyak senyawa eksogen (Kurniawidjaja et al. 2021)..

Fase II biotransformasi melibatkan reaksi konjugasi. Reaksi dalam fase ini meliputi enzim seperti Glucuronyl transferase, Glutathione S- transferase, Sulfotransferase, Amino acid conjugase, Methyl transferase, dan N -Acetyl transferase. Pada fase II, terbentuk ikatan kovalen antara gugus fungsi (baik pada senyawa induk atau metabolit fase I) dengan molekul seperti asam glukuronat, sulfat, glutathione, asam amino, atau asetat. Konjugat yang terbentuk bersifat sangat polar sehingga mudah diekskresikan melalui ginjal atau empedu, yang kemudian dikeluarkan bersama tinja (Kurniawidjaja et al. 2021).

Produk yang diperoleh dari proses metabolisme atau biotransformasi disebut metabolit. Metabolit terbagi menjadi dua jenis, yaitu metabolit aktif (hasil bioaktivasi) dan metabolit pasif (hasil detoksifikasi). Metabolit dapat berfungsi sebagai penanda biologis (biomarker) untuk mengidentifikasi paparan toksikan di lingkungan kerja. Hasil metabolisme ini kemudian didistribusikan oleh darah untuk diekskresikan melalui urine atau feses, dan dapat pula dibawa ke organ target atau ke tempat di mana metabolit tersebut terakumulasi (Kurniawidjaja et al. 2021).

Dalam beberapa kasus, metabolisme xenobiotik dapat menghasilkan metabolit yang lebih reaktif dan lebih toksik dibandingkan molekul asalnya, proses ini disebut bioaktivasi. Contoh yang umum adalah CCl<sub>4</sub>, yang setelah dimetabolisme akan menghasilkan metabolit berupa radikal bebas yang sangat reaktif melalui enzim fase I. Enzim utama yang memetabolisme CCl<sub>4</sub> adalah CYP2E1. Pada individu yang mengonsumsi alkohol, terjadi peningkatan kadar CYP2E1 dalam hepatosit, sehingga paparan CCl<sub>4</sub> berisiko lebih besar menyebabkan toksisitas hati pada peminum alkohol dibandingkan dengan orang yang tidak mengonsumsinya (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **3.5.6 Ekskresi Xenobiotik atau Toksikan**

Toksikan yang telah mengalami proses absorpsi, distribusi biasanya mengalami proses metabolisme di hati melalui reaksi fase I (oksidasi, reduksi, hidrolisis) dan fase II (konjugasi dengan molekul endogen seperti asam glukuronat atau glutathione) untuk menghasilkan metabolit yang lebih polar, sehingga dapat larut dalam air dan mudah diekskresikan. Ekskresi xenobiotik atau toksikan dari dalam tubuh adalah proses pengeluaran metabolit sisa melalui berbagai jalur ekskresi, seperti urin, empedu, ekspirasi, feses, cairan serebrospinal, air susu ibu, keringat, serta saliva. Proses ini terutama terjadi melalui sistem ekskresi tubuh seperti ginjal, hati, paru-paru, dan kulit, yang bekerja untuk mengubah toksikan menjadi bentuk yang lebih mudah dikeluarkan (Klaassen 2019; Kurniawidjaja et al. 2021).

## **1. Jalur-Jalur Ekskresi**

### **a. Ekskresi Melalui Urin**

Ginjal merupakan organ utama yang berperan penting dalam ekskresi toksikan melalui urin. Banyak toksikan yang dimetabolisme di ginjal untuk menjadi lebih larut dalam air, sehingga lebih mudah dikeluarkan melalui urin. Proses ekskresi ini melibatkan filtrasi glomerulus secara pasif, difusi tubuler secara pasif, dan sekresi tubuler secara aktif (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **b. Ekskresi Melalui Mpedu**

Ekskresi melalui empedu merupakan hasil dari proses metabolisme toksikan yang terjadi di hati. Sebagai organ utama dalam metabolisme toksikan, hati mengolah berbagai zat, termasuk toksikan yang telah diabsorpsi melalui saluran pencernaan (gastrointestinal tract /GIT). Darah dari GIT akan mengalir ke hati terlebih dahulu sebelum bergabung dengan sirkulasi darah sistemik. Metabolit yang dihasilkan di hati kemudian diekskresikan langsung ke dalam empedu (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **c. Ekskresi Melalui Feses**

Feses merupakan salah satu jalur ekskresi untuk toksikan yang telah melalui proses metabolisme di saluran gastrointestinal. Toksikan yang diekskresikan melalui feses biasanya adalah senyawa yang sulit diserap kembali oleh tubuh, termasuk zat-zat yang memiliki polaritas tinggi atau telah mengalami konjugasi yang membuatnya lebih mudah dieliminasi melalui sistem pencernaan (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **d. Ekskresi Melalui Paru -Paru**

Zat yang berbentuk gas pada suhu tubuh terutama diekskresikan melalui paru-paru. Cairan yang mudah menguap juga dapat dikeluarkan melalui udara ekspirasi. Senyawa yang sangat larut dalam lemak, seperti kloroform dan halotan, mungkin diekskresikan dengan lambat karena mereka cenderung tertimbun dalam jaringan lemak dan

dipengaruhi oleh terbatasnya volume ventilasi. Ekskresi xenobiotik melalui paru-paru terjadi melalui proses difusi sederhana melewati membran sel (Kurniawidjaja et al. 2021; Elisa Nurma Riana, Netty Ino Ischak et al. 2023).

**e. Ekskresi Melalui Air Susu**

Ekskresi toksikan melalui air susu dapat berbahaya karena memungkinkan perpindahan toksikan dari ibu ke bayi atau dari hewan, seperti sapi, ke manusia. Proses ini terjadi melalui difusi, di mana toksikan yang telah tersirkulasi dalam tubuh ibu atau hewan masuk ke dalam air susu, sehingga berpotensi membahayakan penerima air susu tersebut (Kurniawidjaja et al. 2021).

**f. Ekskresi Melalui Keringat dan Saliva**

Keringat dan saliva berfungsi sebagai jalur ekskresi minor untuk toksikan. Meskipun tidak signifikan dibandingkan jalur utama, seperti urin atau empedu, beberapa toksikan dapat dieliminasi dari tubuh melalui keringat dan air liur (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **3.6 Toksikodinamik**

Toksikodinamika merupakan cabang ilmu yang mempelajari mekanisme terjadinya efek atau perubahan yang ditimbulkan oleh toksikan di dalam tubuh. Ini meliputi pemahaman mengenai proses biokimia dan fisiologi pada tingkat molekul dan jaringan di organ target, termasuk cara toksikan mengikat, mengaktifkan, atau menghambat reseptor yang ada dalam tubuh. Efek toksik, di sisi lain, adalah perubahan atau respons merugikan yang dihasilkan dari interaksi toksikan dengan sistem biologi, yang dapat menyebabkan kerusakan pada fungsi atau struktur tubuh (Kurniawidjaja et al. 2021).

#### **3.6.1 Macam-Macam Aksi Toksik**

Aksi toksik adalah respons tubuh terhadap paparan zat beracun, yang dapat melibatkan berbagai efek fisiologis dan

biokimia tergantung pada jenis zat, dosis, dan jalur paparan. Berikut ini adalah beberapa jenis aksi toksik utama yang diidentifikasi dalam toksikologi:

### **1. Interaksi dengan Sistem Enzim**

Zat toksik bisa mengganggu fungsi enzim dengan cara menghambat aktivitasnya. Enzim berperan penting dalam memfasilitasi proses biokimia di dalam sel. Ketika sistem enzim terhambat, proses biologis sel menjadi terganggu, yang dapat menimbulkan efek toksik. Sebagai contoh, beberapa jenis organofosfat dapat secara spesifik mengikat enzim asetilkolinesterase (AChE). Beberapa organofosfat terikat pada AChE secara reversibel, sehingga hambatan yang dihasilkan bersifat sementara. Namun, jenis organofosfat lain, seperti beberapa agen saraf, terikat pada AChE secara irreversibel, menyebabkan hambatan yang bersifat permanen sampai tubuh menghasilkan enzim baru untuk menggantinya (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **2. Penghambatan Pemindahan Oksigen**

Beberapa bahan kimia dapat menyebabkan keracunan dengan cara menghambat penggunaan atau transportasi oksigen dalam sel, sehingga menyebabkan asfiksia kimiawi—kondisi di mana sel tidak dapat memanfaatkan oksigen meskipun tersedia di jaringan. Contohnya:

- a. Asam Hidrosianat dan Hidrogen Sulfida: Kedua zat ini dapat mengganggu fungsi sitokrom oksidase, enzim penting dalam rantai transpor elektron di mitokondria. Zat-zat ini berikatan dengan besi dalam sitokrom oksidase, sehingga menghambat transfer elektron ke oksigen. Akibatnya, oksigen tidak dapat digunakan secara efektif dalam proses pembentukan energi.
- b. Efek pada Proses Glikolisis dan Pembentukan ATP: Ketika sistem sitokrom oksidase terhambat, sel tidak bisa melakukan langkah akhir dalam proses glikolisis. Ini berarti pemecahan glukosa terhenti, dan produksi ATP—sumber energi utama sel—tidak dapat berlangsung.

Gangguan ini menyebabkan tubuh tidak dapat memanfaatkan oksigen yang ada, meskipun kadar oksigen di dalam jaringan mencukupi (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **3. Memutuskan Keterkaitan Reaksi Biokimia**

Beberapa bahan kimia dapat menyebabkan gangguan pada fungsi seluler atau memicu reaksi biokimia yang berbahaya melalui beberapa mekanisme, antara lain:

- a. Penghambatan Fosforilasi Oksidatif: Agen uncoupler seperti dinitroorthocresol (herbisida) dapat menghambat enzim yang terlibat dalam proses fosforilasi oksidatif. Ini mengganggu pembentukan ATP dari ADP, sehingga energi yang biasanya disimpan dalam bentuk ATP hilang sebagai panas dan tidak tersedia untuk proses biokimia lainnya. Akibatnya, sel kehilangan sumber energinya yang vital.
- b. Gangguan Sintesis ATP: Bahan kimia tertentu menghambat transportasi hidrogen ke rantai transpor elektron atau menghambat transfer elektron ke oksigen dalam rantai transpor elektron. Tanpa transportasi hidrogen atau elektron ini, pembentukan ATP terganggu, menyebabkan sel kekurangan energi yang diperlukan untuk berfungsi secara normal.
- c. Interferensi pada Rantai Transpor Elektron: Beberapa herbisida seperti paraquat dan diquat mengganggu transfer hidrogen pada NADP untuk membentuk NADPH. Jika transfer hidrogen terganggu, proses glikolisis dan siklus Krebs (dua jalur utama dalam oksidasi sel) tidak dapat berjalan dengan efektif, menyebabkan penurunan energi seluler.
- d. Gangguan Homeostasis Kalsium: Xenobiotik tertentu dapat meningkatkan kadar  $\text{Ca}^{2+}$  dalam sitosol sel. Tubuh biasanya mempertahankan kadar  $\text{Ca}^{2+}$  yang sangat rendah di dalam sel, namun beberapa toksikan menyebabkan peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  sitosol yang dapat mengubah struktur dan fungsi seluler. Misalnya:
  - 1) Karbon tetraklorida dan bromobenzene menghambat ATPase yang mengangkut  $\text{Ca}^{2+}$ , mempengaruhi aliran kalsium dalam sel.



- 2) Asetaminofen dan karbon tetraklorida dapat merusak membran plasma, yang dapat memengaruhi regulasi kalsium.
- 3) Kadmium dapat menyebabkan pelepasan  $\text{Ca}^{2+}$  dari mitokondria, mengganggu fungsi energi dan homeostasis sel.

Gangguan-gangguan ini pada fungsi dan energi seluler dapat menyebabkan stres oksidatif, kerusakan sel, dan berbagai efek toksik lainnya, yang memperburuk efek keseluruhan dari bahan kimia beracun dalam tubuh (Kurniawidjaja et al. 2021).

#### **4. Memblokir Pemindahan Oksigen pada Hemoglobin**

Beberapa zat kimia dapat mengganggu transportasi oksigen dalam darah dengan cara yang berbeda, yang dapat menyebabkan keracunan atau hipoksia. Berikut adalah beberapa mekanisme yang terlibat:

- a. Pengikatan Karbon Monoksida (CO): Karbon monoksida berikatan dengan hemoglobin di situs yang sama dengan oksigen, membentuk karboksihemoglobin. Ini menghalangi pengikatan oksigen dan mengurangi kemampuan darah untuk mengangkut oksigen. Pada konsentrasi 50 ppm, CO dapat mengikat sekitar 8% dari hemoglobin yang tersedia, yang sudah cukup untuk menyebabkan gejala keracunan.
- b. Pembentukan Methemoglobin: Beberapa zat, seperti amina aromatik, anilin, senyawa azo, senyawa nitro, dan nitrit, dapat mengoksidasi zat besi dalam hemoglobin, membentuk methemoglobin. Methemoglobin tidak mampu mengikat oksigen, sehingga mengurangi kapasitas transportasi oksigen darah secara signifikan. Penurunan kemampuan hemoglobin untuk mengikat oksigen ini dapat menyebabkan gejala hipoksia meskipun kadar oksigen dalam darah mungkin normal.
- c. Pembentukan Sulfhemoglobin: Sulfhemoglobin terbentuk ketika sulfur berikatan dengan heme dalam hemoglobin. Meskipun lebih jarang dibandingkan

methemoglobin, sulfhemoglobin stabil dan dapat bertahan selama masa hidup sel darah merah. Proses pembentukan sulfhemoglobin tidak hanya terjadi dengan senyawa yang mengandung sulfur; beberapa bahan kimia non-sulfur juga dapat berkontribusi pada pembentukannya. Diperkirakan bahwa gugus sulfhidril endogen dapat bertindak sebagai donor belerang selama stres oksidatif yang diinduksi oleh bahan kimia.

- d. Hemolisis Sel Darah Merah: Zat kimia tertentu, seperti surfaktan dan turunan hidrazin, dapat menyebabkan hemolisis, yaitu pecahnya sel darah merah. Ini mengakibatkan pelepasan hemoglobin ke dalam plasma, di mana hemoglobin bebas tidak dapat mengangkut oksigen secara efektif. Kerusakan membran sel darah merah akibat hemolisis dapat menyebabkan penurunan transportasi oksigen dalam tubuh (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **5. Pembentukan Metabolit Beracun**

Biotransformasi, atau yang sering disebut metabolisme, merupakan proses di mana suatu substansi diubah dari satu bentuk kimia menjadi bentuk kimia lainnya melalui reaksi kimia dalam tubuh. Proses ini berfungsi sebagai mekanisme pertahanan utama, yang berupaya mengubah zat-zat beracun menjadi senyawa yang kurang berbahaya sehingga dapat dikeluarkan dari tubuh. Namun, kadang-kadang, biotransformasi dapat menghasilkan metabolit yang lebih beracun dibandingkan dengan senyawa aslinya. Dalam kasus seperti ini, metabolit beracun akan terbentuk, dan proses ini dikenal sebagai bioaktivasi. Banyak zat memiliki tingkat toksisitas yang berbeda secara signifikan sebelum dimetabolisme. Contohnya, baik etanol maupun metanol dapat menyebabkan depresi pada sistem saraf pusat. Enzim yang terlibat dalam metabolisme metanol adalah sama dengan enzim yang digunakan untuk metabolisme etanol. Namun, ketika metanol dimetabolisme, ia akan menghasilkan formaldehida, yang cepat berubah menjadi asam format, senyawa beracun bagi saraf optik

yang dapat menyebabkan kebutaan. Ketika kedua jenis alkohol ini ada dalam tubuh, etanol memiliki kecenderungan lebih besar untuk berikatan dengan enzim yang berfungsi dalam metabolisme tersebut. Oleh karena itu, dengan menerapkan prinsip penghambatan kompetitif enzim, etanol bisa digunakan sebagai antidot bagi individu yang telah mengonsumsi metanol (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **6. Penggangguan Fungsi Sel**

Gangguan fungsi sel dapat terjadi ketika zat-zat kimia mengganggu neurotransmisi, memengaruhi replikasi asam nukleat, atau sintesis protein, serta merusak lipid. Di dalam sistem saraf, neurotransmitter seperti asetilkolin dan epinefrin berfungsi sebagai pengirim informasi antar saraf, ke otot, dan ke sel efektor di seluruh tubuh. Beberapa zat beracun dapat meniru fungsi neurotransmitter, sementara yang lain dapat menghambat aktivitas neurotransmisi. Sebagai contoh, racun botulinum dapat menyebabkan kelumpuhan otot dengan menghalangi pelepasan asetilkolin dari saraf motorik (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **7. Penghapusan Ko-faktor Logam**

Sejumlah enzim memerlukan ion logam sebagai ko-faktor, sehingga enzim-enzim ini bergantung pada keberadaan ion logam tertentu untuk menjalankan fungsinya dengan baik. Chelators adalah senyawa kimia yang dapat mengikat ion logam, mencegah ion-ion tersebut berinteraksi dengan proses biologi. Agen pengikat logam ini bisa bersifat toksik karena mengikat ion logam, sehingga menjadikannya tidak tersedia untuk aktivitas enzim. Sebagai contoh, dithiocarbamates, yang berfungsi sebagai antioksidan dalam industri karet, dapat berikatan dengan ion tembaga dan mengakibatkan inaktivasi enzim asetaldehid dehidrogenase, yang memiliki peran penting dalam metabolisme etanol (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **8. Toksisitas Langsung Terhadap Sel**

Zat beracun dapat mengakibatkan kerusakan langsung pada struktur sel. Contohnya, alkana terklorinasi, kloroform, karbon tetraklorida, dan senyawa aromatik terhalogenasi

seperti bromobenzena dapat dengan mudah memasuki hati dan ginjal, mengakibatkan kerusakan pada struktur sel. Pada konsentrasi tertentu, proses ini dapat mengakibatkan degenerasi sel, yang dimulai dengan pembentukan vakuola, diikuti oleh akumulasi lemak, dan akhirnya berujung pada nekrosis sel (kematian sel) (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **9. Deposisi Zat Beracun**

Beberapa zat beracun dapat terakumulasi dalam jaringan tertentu selama jangka waktu yang lama tanpa menyebabkan efek merugikan. Namun, zat-zat ini dapat dilepaskan ke dalam aliran darah dalam kondisi tertentu, seperti saat kelaparan atau puasa, yang dapat mengakibatkan dampak negatif pada jaringan yang jauh dari lokasi penyimpanan awal. Zat beracun yang larut dalam lemak, seperti DDT, dapat tersimpan di jaringan lemak tanpa menimbulkan bahaya signifikan. Selain itu, bahan kimia inert dapat menjadi toksik ketika jumlah partikel atau serat yang terakumulasi melebihi kemampuan jaringan atau organ untuk mengeluarkannya, yang sering terlihat di paru-paru. Partikel debu yang terperangkap di paru-paru dapat memicu respons inflamasi yang dikenal sebagai pneumokoniosis (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **10. Penekanan Sistem Imun dan Sensitisasi Berlebihan**

Beberapa zat kimia dapat menyebabkan immunosupresi atau hipersensitisasi melalui interaksi dengan sel-sel dalam sistem imun. Zat yang dapat memberikan tekanan pada mekanisme pertahanan imun dikenal sebagai immunosupresan. Contohnya adalah antimetabolit yang digunakan pada pasien transplantasi dan beberapa agen kemoterapi yang diberikan untuk mengobati kanker, yang dapat menekan produksi sel darah putih, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi bakteri. Ketika sistem imun berfungsi secara normal, ia dapat menjadi sensitif terhadap serangan dari zat asing, termasuk bahan kimia dan mikroorganisme. Hal ini memungkinkan respons yang cepat terhadap paparan berikutnya dari agen yang sama, bahkan pada tingkat yang lebih rendah dibandingkan dengan kontak pertama. Selain itu, beberapa zat kimia dapat

menyebabkan reaksi alergi pada individu yang sensitif (Kurniawidjaja et al. 2021).

### **11. Iritasi Langsung Jaringan oleh Zat Kimia**

Iritasi yang disebabkan oleh bahan kimia terjadi melalui reaksi langsung dengan berbagai komponen jaringan, yang seringkali menghasilkan efek lokal yang langsung. Iritasi biasanya terkait dengan kontak pada kulit, mata, membran mukosa dalam sistem pernapasan, atau lapisan tenggorokan dan sistem pencernaan. Respon ini bersifat non-imun dan dapat menyebabkan berbagai gejala, mulai dari eritema (kemerahan), edema (bengkak), dan vesikulasi (ruam), hingga korosi (perubahan permanen di area kontak yang menghasilkan bekas luka). Contohnya, kontak singkat dengan larutan basa kuat (seperti sodium atau kalium hidroksida) atau asam kuat (seperti asam hidroklorik, sulfat, nitrat, atau hidrofluorik) dapat menyebabkan luka bakar yang parah jika tidak segera diatasi. Efek permanen yang diakibatkan oleh iritasi ini umumnya dikenal sebagai dermatitis (Kurniawidjaja et al. 2021).

## **3.7 Pengobatan Antidotum**

Banyak zat kimia yang dapat menyebabkan efek toksik, namun sebagian besar tidak memiliki antidotumnya. Oleh karena itu, jika terjadi keracunan, penanganan yang dilakukan biasanya bersifat simptomatik untuk meminimalkan risiko. Secara umum, terapi antidotum didefinisikan sebagai langkah-langkah yang diambil untuk membatasi intensitas efek toksik dari zat kimia atau untuk menyembuhkannya, sehingga dapat membantu mencegah terjadinya bahaya lebih lanjut. Efek toksik dari suatu zat kimia dapat terjadi apabila konsentrasi zat tersebut melebihi kadar toksik minimum (KTM) dalam sel sasaran. Terdapat dua jenis terapi toksikan, yaitu terapi non spesifik dan terapi spesifik (Hatta et al. 2023).

### **3.7.1 Terapi Tidak Spesifik**

Terapi non-spesifik dalam kasus keracunan merupakan metode yang dapat digunakan hampir dalam setiap kasus. Pendekatan ini mencakup tindakan-tindakan seperti merangsang muntah, melakukan bilas lambung, dan pemberian zat penyerap (absorben). Cara lain untuk mempercepat proses eliminasi zat beracun adalah melalui pengaturan keasaman atau kebiasaan tubuh, serta dengan bilas lambung tambahan (Hatta et al. 2023).

#### **1. Membersihkan Racun dari Lambung**

Prosedur pengeluaran racun dari lambung perlu mempertimbangkan jenis zat yang tertelan, tingkat keracunan, dan waktu sejak zat masuk ke tubuh. Jika risiko keracunan rendah atau pasien sudah terlambat datang, pengosongan lambung mungkin tidak efektif. Penggunaan bilas lambung juga kurang efektif bila dilakukan lebih dari 1-2 jam setelah racun tertelan. Induksi muntah menggunakan ipecacuanha pernah digunakan pada dewasa dan anak-anak, tetapi memiliki keterbatasan. Penggunaan ipecacuanha hanya boleh dipertimbangkan jika pasien sadar sepenuhnya dan racun yang tertelan bukanlah zat korosif, produk petroleum, atau zat yang dapat diserap oleh arang aktif (Hatta et al. 2023).

#### **2. Administrasi Arang Aktif (Norit)**

Arang aktif digunakan dalam kasus keracunan karena kemampuannya menyerap racun atau toksin di saluran pencernaan. Semakin cepat norit diberikan, semakin efektif hasilnya. Norit masih bisa bekerja efektif hingga dua jam setelah racun tertelan, dan bahkan lebih lama dalam kasus keracunan obat-obatan kolinergik. Karbon aktif relatif aman, dengan dosis yang disesuaikan berdasarkan jumlah zat toksik yang tertelan. Dosis minimum yang dianjurkan adalah 30 gram, sedangkan untuk orang dewasa biasanya diberikan dosis 50 gram yang dapat diulang setiap 4-6 jam (Hatta et al. 2023).

#### **3. Administrasi Katartik atau Laksatif**

Pencahar berfungsi mempercepat pengeluaran zat beracun dari saluran gastrointestinal (GI), terutama untuk

racun yang sudah mencapai usus halus. Sorbitol direkomendasikan pada pasien tanpa gangguan jantung, sementara magnesium sulfat dapat digunakan pada pasien yang tidak memiliki masalah ginjal. Magnesium sulfat sering diberikan setelah penggunaan arang aktif, seperti yang sudah dijelaskan. Dosis oral yang umum digunakan adalah 5-15 gram, dicampur dengan segelas air, dengan efek katarsis yang mulai muncul dalam 0,5-2 jam setelah pemberian. Magnesium sulfat tidak boleh diberikan pada pasien dengan obstruksi usus, mual, muntah, atau gangguan ginjal. Jika penggunaan obat ini berlangsung lama, kondisi pasien harus dipantau untuk mencegah dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit (Hatta et al. 2023).

### **3.7.2 Terapi Spesifik**

Terapi antidotum spesifik adalah terapi yang dirancang untuk mengatasi keracunan yang disebabkan oleh zat tertentu. Antidotum spesifik hanya efektif untuk jenis zat toksik tertentu dan bekerja dengan mekanisme yang berbeda. Untuk memudahkan pemahaman dan penggunaannya, antidotum spesifik dikelompokkan ke dalam tiga kategori berdasarkan cara kerjanya, yaitu:

1. Antidotum yang bekerja secara kimiawi: Antidotum ini berinteraksi langsung dengan zat toksik, mengubahnya menjadi bentuk yang tidak berbahaya atau tidak aktif. Contohnya adalah desferoksamina yang digunakan untuk mengikat zat besi dalam kasus keracunan besi, atau sodium thiosulfate yang digunakan untuk mengobati keracunan sianida dengan mengubahnya menjadi senyawa yang lebih aman.
2. Antidotum yang bekerja secara farmakologi: Antidotum ini bekerja dengan cara mempengaruhi sistem tubuh untuk menyeimbangkan atau mengubah efek toksik yang ditimbulkan oleh zat beracun. Misalnya, nalokson yang digunakan untuk mengatasi keracunan opioid, bekerja dengan cara mengikat reseptor opioid dan membalikkan efek depresinya.

3. Antidotum yang bekerja secara fungsional: Antidotum dalam kategori ini bekerja dengan memperbaiki atau mengembalikan fungsi tubuh yang terganggu akibat keracunan. Sebagai contoh, vitamin K digunakan untuk mengobati keracunan dengan warfarin (antikoagulan) dengan cara mengembalikan sintesis faktor pembekuan darah (Hatta et al. 2023).

### **3.8 Metode Uji Toksisitas**

Uji toksisitas merupakan metode untuk mendeteksi efek toksik suatu zat terhadap sistem biologi serta memperoleh data dosis-respons spesifik dari bahan yang diuji. Informasi yang diperoleh membantu dalam menilai tingkat bahaya jika terjadi paparan terhadap manusia, sehingga memungkinkan penentuan dosis aman yang dapat digunakan untuk melindungi kesehatan manusia (BPOM 2014).

Uji toksisitas yang menggunakan hewan sebagai model bermanfaat untuk mengamati reaksi biokimia, fisiologis, dan patologis yang mungkin terjadi pada manusia terhadap suatu zat. Meskipun hasil uji ini tidak dapat dijadikan bukti mutlak akan keamanan bahan tersebut bagi manusia, uji toksisitas dapat memberikan gambaran tentang tingkat toksisitas relatif serta membantu mengidentifikasi efek toksik yang mungkin muncul jika manusia terpapar zat tersebut (BPOM 2014).

#### **3.8.1 Uji Toksisitas Akut Oral**

Uji toksisitas akut oral adalah pengujian yang bertujuan mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian satu kali dosis atau beberapa dosis sediaan uji secara oral dalam jangka waktu 24 jam.

Prinsip uji toksisitas akut oral adalah pemberian sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis pada beberapa kelompok hewan uji, dengan satu dosis per kelompok. Selanjutnya, dilakukan pengamatan untuk mendeteksi efek toksik dan kematian. Hewan yang mati selama percobaan serta yang bertahan hidup sampai akhir uji kemudian diotopsi untuk mengevaluasi adanya gejala toksisitas.



Tujuan uji toksisitas akut oral adalah untuk mendeteksi toksisitas intrinsik suatu zat, menentukan organ sasaran dan kepekaan spesies, serta memperoleh informasi bahaya akibat paparan akut. Uji ini juga memberikan informasi awal untuk menetapkan tingkat dosis, merancang uji toksisitas lanjutan, menentukan nilai LD50 (dosis yang mematikan 50% dari populasi hewan uji), serta membantu dalam penggolongan dan pelabelan bahan atau sediaan tersebut (BPOM 2014).

Penentuan tingkat atau klasifikasi bahaya suatu toksikan biasanya dikelompokkan berdasarkan beberapa parameter penting, yaitu LD50 (50% lethal dose), LC50 (50% lethal concentration), IC50 (50% inhibition concentration), serta NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). LD50 adalah dosis toksikan yang menyebabkan kematian pada 50% populasi uji, sering digunakan dalam studi toksisitas oral atau dermal. LC50 merujuk pada konsentrasi toksikan di udara atau air yang menyebabkan kematian pada 50% populasi uji dalam paparan tertentu, biasanya digunakan dalam studi inhalasi. IC50 adalah konsentrasi toksikan yang dapat menghambat respons biologis atau aktivitas tertentu sebanyak 50%, banyak digunakan dalam pengujian seluler dan enzimatis. NOAEL adalah tingkat paparan tertinggi di mana tidak ada efek merugikan yang diamati, digunakan sebagai acuan dalam penetapan batas keamanan eksposur (Kurniawidjaja et al. 2021).

**Tabel 3.2.** Klasifikasi Toksisitas Relatif  
(Sumber: Kurniawidjaja et al. 2021)

| Kategori             | Dosis                   |                           |                       |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
|                      | Oral (LD50 mg/kg badan) | Dermal (LD50 mg/kg badan) | Inhalasi (LC50 mg/m3) |
| Supertoksik          | < 5                     | < 250                     | < 250                 |
| Amat sangat toksik   | 5-50                    | 250-1.000                 | 250-1.000             |
| Sangat toksik        | 50-500                  | 1.000-3.000               | 1.000-10.000          |
| Toksik sedang        | 500-5.000               | 3.000-10.000              | 10.000-30.000         |
| Toksik ringan        | 5.000-15.000            | 10.000-100.000            | > 30.000              |
| Praktis tidak toksik | > 15.000                | > 100.000                 |                       |

### 3.8.2 Uji Toksisitas Subkronis Oral

Uji toksisitas subkronis oral merupakan pengujian yang bertujuan mendeteksi efek toksik akibat pemberian zat uji dengan dosis berulang secara oral pada hewan uji selama sebagian masa hidupnya, tetapi tidak lebih dari 10% dari total usia hewan tersebut.

Prinsip uji toksisitas subkronis oral melibatkan pemberian sediaan uji pada beberapa tingkat dosis kepada kelompok hewan uji setiap hari selama 28 atau 90 hari, tergantung pada durasi uji. Setiap kelompok menerima satu dosis tertentu, dan jika diperlukan, kelompok tambahan (kelompok satelit) dapat ditambahkan untuk mendeteksi efek tertunda atau yang bersifat reversibel. Selama periode uji, hewan dipantau setiap hari untuk mengetahui tanda-tanda toksisitas. Jika ada hewan yang mati sebelum periode rigor mortis, dilakukan otopsi segera untuk pemeriksaan makroskopik dan histopatologis pada organ dan jaringan. Pada akhir periode uji, semua hewan yang masih hidup diotopsi, diikuti pemeriksaan makropatologis, hematologi, biokimia klinis, dan histopatologis pada berbagai organ dan jaringan.

Tujuan dari uji toksisitas subkronis oral adalah untuk mendapatkan informasi mengenai efek toksik yang mungkin tidak terdeteksi dalam uji toksisitas akut. Uji ini memberikan data tentang kemungkinan munculnya efek toksik setelah

pemaparan berulang terhadap suatu zat dalam jangka waktu tertentu, serta menetapkan dosis yang tidak menyebabkan efek toksik, yang dikenal sebagai *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL). Selain itu, uji ini membantu dalam mempelajari potensi efek kumulatif serta kemungkinan efek yang bersifat reversibel pada zat tersebut (BPOM 2014).

### **3.8.3 Uji Toksisitas Kronis Oral**

Uji toksisitas kronis oral merupakan pengujian yang dilakukan untuk mendeteksi efek toksik dari paparan berulang suatu sediaan uji yang diberikan pada hewan uji selama seluruh hidupnya, atau setidaknya selama 12 bulan. Uji ini pada dasarnya mirip dengan uji toksisitas subkronis, namun dilakukan dalam jangka waktu yang lebih panjang. Tujuan dari uji toksisitas kronis oral adalah untuk mendapatkan profil efek toksik akibat paparan berkepanjangan dan menetapkan dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (NOAEL). Uji ini dirancang untuk memberikan informasi toksisitas secara keseluruhan, mencakup efek pada sistem neurologi, fisiologi, hematologi, biokimia klinis, dan histopatologi (BPOM 2014).

### **3.8.4 Uji Iritasi Mata**

Uji iritasi mata dilakukan untuk mendeteksi potensi efek toksik yang muncul setelah paparan suatu zat pada mata, biasanya menggunakan kelinci albino sebagai hewan uji. Prinsip uji ini melibatkan pemberian dosis tunggal zat uji pada salah satu mata, sementara mata yang lain digunakan sebagai kontrol. Derajat iritasi atau kerusakan kemudian dievaluasi dengan memberikan skor terhadap cedera pada konjungtiva, kornea, dan iris pada interval waktu tertentu. Tujuan dari uji ini adalah untuk memperoleh informasi mengenai potensi bahaya suatu zat jika terpapar pada mata atau jaringan mukosa di sekitarnya (BPOM 2014).

### **3.8.5 Uji Sensitisasi Kulit**

Uji sensitisasi kulit bertujuan untuk mengidentifikasi potensi suatu zat dalam menyebabkan reaksi alergi atau sensitisasi pada kulit. Prinsipnya, hewan uji diberikan induksi

zat uji dengan atau tanpa tambahan Freund's Complete Adjuvant (FCA) melalui injeksi intradermal dan aplikasi topikal untuk merangsang respons imun. Setelahnya, dilakukan ujiantang (challenge test) untuk menilai sensitivitas yang terbentuk. Reaksi dan tingkat sensitisasi kulit kemudian dinilai menggunakan skala Magnusson dan Kligman (BPOM 2014).

### **3.8.6 Uji Teratogenisitas**

Uji teratogenisitas merupakan pengujian yang dilakukan untuk memperoleh informasi mengenai kemungkinan adanya abnormalitas pada fetus akibat pemberian sediaan uji selama masa perkembangan organ (organogenesis). Informasi yang diperoleh mencakup kelainan pada bagian luar (morfologi), jaringan lunak, dan kerangka fetus. Prinsip uji teratogenisitas melibatkan pemberian sediaan uji dalam beberapa dosis kepada beberapa kelompok hewan bunting, masing-masing kelompok menerima satu dosis, setidaknya selama masa organogenesis. Satu hari sebelum waktu melahirkan, induk dibedah untuk mengambil uterus dan mengevaluasi kondisi fetus (BPOM 2014).

### **3.8.7 Uji Iritasi Akut Dermal**

Uji iritasi akut dermal bertujuan mendeteksi potensi efek toksik pada kulit setelah paparan zat uji pada hewan (umumnya kelinci albino) selama 3 menit hingga 4 jam. Prinsipnya adalah memberikan dosis tunggal zat uji pada kulit hewan, sementara area kulit yang tidak terkena zat berfungsi sebagai kontrol. Tingkat iritasi dievaluasi pada interval tertentu—yaitu pada jam ke-1, 24, 48, dan 72 setelah paparan, dan dilanjutkan hingga 14 hari untuk menilai apakah iritasi bersifat reversibel. Tujuan utama uji ini adalah untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi potensi iritasi serta karakteristik zat ketika terpapar pada kulit (BPOM 2014).

### **3.8.8 Uji Iritasi Mukosa Vagina**

Uji iritasi mukosa vagina bertujuan untuk menguji keamanan sediaan yang kontak langsung dengan jaringan vagina, terutama untuk alat-alat kesehatan yang tidak bisa diuji

melalui metode lain. Prinsip uji ini melibatkan pembuatan ekstrak sediaan uji dalam larutan NaCl 0,9% atau minyak zaitun. Ekstrak kemudian diaplikasikan pada mukosa vagina hewan uji setidaknya 5 kali dengan jeda 24 jam antar aplikasi. Selama proses ini, jaringan mukosa diamati dan diberi skor berdasarkan adanya eritema, eksudat, dan edema. Setelah pemaparan selesai, hewan uji dikorbankan, dan jaringan mukosa vagina dievaluasi secara histopatologi (BPOM 2014).

### **3.8.9 Uji Toksisitas Akut Dermal**

Uji toksisitas akut dermal merupakan pengujian yang dilakukan untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian satu kali dosis sediaan uji melalui rute dermal. Prinsip dari uji ini melibatkan beberapa kelompok hewan uji yang terdiri dari satu jenis kelamin, yang dipaparkan dengan dosis tertentu dari sediaan uji. Dosis awal dipilih berdasarkan hasil uji pendahuluan, kemudian dipilih dosis yang dapat menimbulkan gejala toksisitas tanpa menyebabkan gejala toksik berat atau kematian. Tujuan dari uji toksisitas akut dermal adalah untuk mengidentifikasi toksisitas intrinsik suatu zat, memperoleh informasi mengenai potensi bahaya akibat pemaparan akut zat tersebut melalui kulit, serta mendapatkan data awal yang berguna untuk menetapkan tingkat dosis, merancang uji toksisitas lanjutan, menentukan nilai LD50 suatu zat, mengklasifikasikan zat, serta menetapkan informasi yang akan dicantumkan pada label dan informasi mengenai penyerapan zat melalui kulit (BPOM 2014).

### **3.8.10 Uji Toksisitas Subkronis Dermal**

Uji toksisitas subkronis dermal merupakan pengujian yang bertujuan untuk mendeteksi efek toksik yang muncul akibat pemberian berulang suatu sediaan uji melalui rute dermal (melalui kulit) pada hewan uji. Pengujian ini dilakukan selama sebagian umur hewan, namun tidak lebih dari 10% dari total umur hewan tersebut. Uji ini memberikan informasi tentang toksisitas jangka menengah yang mungkin tidak terdeteksi dalam uji toksisitas akut dermal dan membantu

menentukan apakah paparan berulang terhadap suatu zat dapat menyebabkan akumulasi efek toksik.

Prinsip uji toksisitas subkronis dermal mencakup pemberian sediaan uji dalam berbagai tingkat dosis secara harian melalui paparan kulit pada beberapa kelompok hewan uji. Selama periode pemberian sediaan, pengamatan harian dilakukan untuk mendeteksi adanya tanda-tanda toksisitas. Jika ada hewan yang mati selama uji dan belum melewati periode rigor mortis, mereka harus diotopsi segera, dan organ serta jaringan akan dievaluasi secara makropatologi dan histopatologi untuk mengidentifikasi efek toksik. Setelah periode pemberian sediaan selesai, semua hewan yang masih hidup juga akan diotopsi, diikuti dengan pengamatan makropatologi pada setiap organ dan jaringan yang diperoleh. Selain itu, dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis, dan histopatologi untuk mendapatkan informasi menyeluruh tentang efek toksik yang mungkin terjadi. Uji ini bertujuan untuk mengevaluasi dampak jangka menengah dari paparan zat tertentu melalui kulit (BPOM 2014).

Tujuan uji toksisitas subkronis dermal adalah sebagai berikut:

1. Mendeteksi Efek Toksik yang Belum Teridentifikasi: Mengidentifikasi efek toksik yang mungkin tidak terdeteksi dalam uji toksisitas akut dermal sebelumnya.
2. Evaluasi Efek Toksik dari Paparan Berulang: Mengamati efek toksik yang muncul akibat pemaparan sediaan uji melalui kulit secara berulang dalam jangka waktu tertentu.
3. Mempelajari Efek Kumulatif: Menilai apakah ada efek kumulatif dari paparan zat tersebut setelah waktu tertentu.
4. Menentukan Efek Reversibilitas: Mengidentifikasi apakah efek yang terjadi bersifat reversibel setelah penghentian pemaparan, untuk menilai potensi pemulihan dari efek toksik yang dihasilkan (BPOM 2014).

## DAFTAR PUSTAKA

- BPOM. 2014. Pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo. BPOM RI. (875), pp. 1–203.
- Elisa Nurma Riana, Netty Ino Ischak, C.L.F.H., Esa Indah Ayudia, Iffa Afiqa Khairani, N.A.L., Anggraeni Sih Prabandari, Miftahurrahmah, M.S.S. and Jeane Siswitasari Mulyana, I. 2023. *Toksikologi Dasar*.
- Hall, J. and Guyton, A. 2020. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Hall, J.E. and Hall, M.E. 2021. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Hatta, H. et al. 2023. *TOKSIKOLOGI*. Bandung - Jawa Barat: MEDIA SAINS INDONESIA.
- Hodgson, E. 2005. *A Textbook of Modern Toxicology, 3rd Edition*. doi: 10.1016/j.chs.2005.01.009.
- Klaassen, C.D. 2019. Toxicology: The Basic Science of Poisons. In: *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 9th edition*. New York, NY: McGraw-Hill Education. Available at: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?ai d=1158494547>.
- Kurniawidjaja, L.M., Lestari, F., Tejamaya, M. and Ramdhan, D.H. 2021. *Konsep Dasar Toksikologi Industri*.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., & Krieger, M. 2016. *Molecular Cell Biology*. (8th ed.). New York.: W.H. Freeman.
- Nelson, D.L. and Cox, M.M. 2021. *ehninger Principles of Biochemistry*. 8th ed. New York: W.H. Freeman and Company.
- Sinko, P.J. 2010. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Waugh, A. and Grant, A. 2014. *Ross & Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness*. 12th edn ed. Elsevier Ltd.

# **BAB 4**

## **PENGEMBANGAN OBAT**

### **4.1 Pendahuluan**

Penemuan obat memiliki sejarah panjang dan berawal dari masa awal peradaban manusia. Pada zaman kuno tersebut, pengobatan sering kali ditemukan secara kebetulan atau merupakan hasil pengamatan alam, biasanya tetapi tidak secara eksklusif, menggunakan bahan-bahan yang diekstrak dari tumbuhan/hewan, dan tidak hanya digunakan untuk pengobatan fisik tetapi juga untuk penyembuhan spiritual. Penelitian penemuan obat modern mulai dilakukan sekitar awal tahun 1900-an (Singh *et al.*, 2023).

Penemuan obat adalah proses yang bertujuan mengidentifikasi senyawa yang bermanfaat secara terapeutik dalam penyembuhan dan pengobatan penyakit. Proses ini melibatkan identifikasi kandidat, sintesis, karakterisasi, validasi, pengoptimalan, penyaringan, dan pengujian untuk khasiat terapeutik. Setelah senyawa menunjukkan signifikansinya dalam penyelidikan ini, senyawa tersebut akan memulai proses pengembangan obat lebih awal hingga uji klinis. Proses pengembangan obat baru harus berlanjut melalui beberapa tahap untuk menghasilkan obat yang aman, efektif, dan telah menyetujui semua persyaratan peraturan (Verma and Pathak, 2021).

Pengembangan obat tidak hanya terbatas pada uji klinik fase III yang dilakukan oleh perusahaan farmasi multinasional besar yang melibatkan beberapa ribu pasien. Meskipun perusahaan farmasi merupakan kekuatan di balik obat baru, ada beberapa pemangku kepentingan utama lainnya dalam proses tersebut. Universitas dan lembaga penelitian lainnya memainkan peran penting sebagai sumber penelitian asli yang memunculkan ide-ide untuk terapi baru. Saat ini, proses pengembangan obat semakin dikelola oleh kemitraan antara

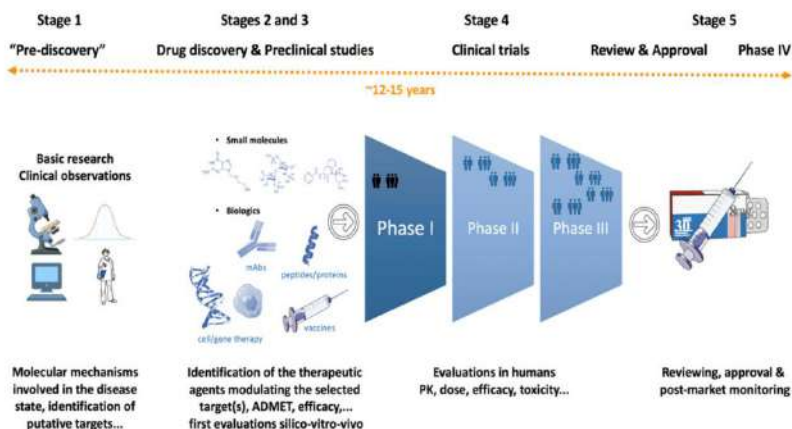


peneliti profesional dan pengembang obat profesional seperti industri farmasi (Richards, 2003).

## 4.2 Tahap Pengembangan Obat

Pengembangan obat baru biasanya dimulai dari penelitian dasar yang biasanya dilakukan oleh peneliti dari dunia akademis. Diawali dengan mengidentifikasi makromolekul, jalur pensinyalan atau mekanisme molekuler yang tampaknya terkait dengan kondisi penyakit. Tahap ini dinamakan tahap pra-penemuan (Mohs and Greig, 2017; Villoutreix, 2021). Pada tahap ini, penelitian fokus mengidentifikasi apa yang disebut dengan target terapeutik yang terkait dengan kondisi penyakit (Gashaw *et al.*, 2012). Proses berlanjut dengan pencarian agen terapeutik yang diikuti oleh fase praklinis, di mana obat potensial diuji dalam serangkaian model hewan, untuk menunjukkan keamanan dan memilih kandidat obat. Studi klinis pada manusia kemudian dapat dimulai untuk menetapkan keamanan dan kemanjuran obat pada pasien dengan rasio manfaat-risiko tertinggi (Kandi and Vadakedath, 2023).

Studi tersebut kemudian diserahkan ke badan pengawasan obat dan makanan, yang meninjau dokumen dan memutuskan persetujuan pasar. Jika tinjauan positif, obat tersebut dapat dirilis ke pasar dan diberikan kepada pasien. Setelah obat disetujui, penyelidikan terus memantau efek samping yang mungkin terjadi yang dapat disebabkan oleh pengobatan baru dari waktu ke waktu. Langkah terakhir ini sering disebut sebagai studi farmakovigilans (atau bukti dunia nyata), yang umumnya disebut uji klinis "fase 4". Seluruh proses penemuan dan pengembangan obat melibatkan banyak disiplin ilmu, upaya bertahun-tahun, dan sangat mahal. Proses ini juga menyiratkan pembuatan dan penggunaan sejumlah besar data yang biasanya diperoleh melalui berbagai jenis teknologi. Banyak dari eksperimen ini dan analisis hasilnya dapat diotomatisasi melalui metode berbantuan komputer untuk mempercepat beberapa langkah proses, memperoleh pengetahuan, dan mengurangi kesalahan (Singh *et al.*, 2023).



**Gambar 4.1.** Langkah utama dalam penemuan dan pengembangan obat baru (Singh *et al.*, 2023)

Langkah pertama dalam penemuan obat adalah melakukan identifikasi asal biologis suatu penyakit, dan target potensial yang mungkin dapat diintervensi. Identifikasi target dimulai dengan mengisolasi fungsi target terapeutik yang mungkin (gen/asam nukleat/protein) dan perannya dalam penyakit. Identifikasi target diikuti oleh karakterisasi mekanisme molekuler yang ditangani oleh target tersebut (Deore *et al.*, 2019).

Target obat yang ideal memiliki sifat sebagai berikut (Gashaw *et al.*, 2012):

1. Target bersifat mengubah penyakit dan/atau memiliki fungsi yang terbukti dalam patofisiologi suatu penyakit.
2. Modulasi target kurang penting dalam kondisi fisiologis atau pada penyakit lain.
3. Jika kemampuan obat tidak jelas (misalnya untuk kinase), struktur 3D untuk protein target atau homolognya harus tersedia untuk penilaian kemampuan obat.
4. Target memiliki 'kemampuan uji' yang baik yang memungkinkan penyaringan dengan hasil tinggi.
5. Ekspresi target tidak terdistribusi secara merata di seluruh tubuh.

6. Terdapat biomarker khusus target/penyakit yang dapat digunakan untuk memantau kemanjuran terapeutik.
7. Prediksi efek samping potensial yang baik.
8. Target memiliki kondisi kekayaan intelektual yang menguntungkan, tanpa persaingan pada target dan dengan kebebasan untuk melakukan pengembangan.

### 4.3 Metode Identifikasi Target Biologi

Studi identifikasi target dan mekanisme aksi memainkan peran penting dalam penyelidikan molekul kecil dan penemuan obat baru. Kemajuan biologis dan teknologi mengakibatkan meningkatnya penggunaan uji berbasis sel untuk menemukan molekul kecil baru yang aktif secara biologis. Terdapat tiga pendekatan yang berbeda dan saling melengkapi untuk menemukan target protein dari molekul kecil sebagai berikut (Schenone *et al.*, 2013):

#### 4.3.1 Metode biokimia langsung

Pemurnian afinitas biokimia menyediakan pendekatan paling langsung untuk menemukan protein target yang mengikat molekul kecil yang diinginkan. Karena didasarkan pada interaksi fisik yang melibatkan protein mamalia atau manusia, metode biokimia dapat menghasilkan informasi tentang mekanisme molekuler tentang kemanjuran atau toksisitas yang sangat relevan dengan penyakit manusia. Demikian pula, upaya pengoptimalan molekul kecil dapat dilengkapi dengan metode biokimia ketika informasi struktur tiga dimensi tentang target diketahui.

**Affinity purification** adalah metode biokimia yang menawarkan pendekatan langsung untuk mengidentifikasi protein target yang berinteraksi dengan molekul kecil. Metode ini relevan dalam memahami mekanisme molekuler yang mendasari efikasi atau toksisitas obat, khususnya terkait penyakit manusia. Proses ini sering melibatkan penggunaan molekul kecil yang terikat pada matriks padat untuk menangkap protein target dari lisat sel, meskipun metode ini menghadapi tantangan seperti kebutuhan akan ligan dengan afinitas tinggi,

protein target yang melimpah, dan persiapan reagen afinitas yang tetap aktif. Namun, kekakuan metode ini dapat membatasi identifikasi target tambahan atau protein kompleks yang relevan secara biologis.

#### 4.3.2 Metode interaksi genetik

**Metode berbasis genetik untuk identifikasi target protein** menawarkan pendekatan yang luas melalui modifikasi skala besar dan pengukuran aktivitas genetik, termasuk penggunaan interaksi genetik sebagai dasar hipotesis target. Teknik seperti knockout gen, *RNA interference* (RNAi), dan molekul kecil dengan mekanisme aksi yang jelas digunakan untuk mengganggu fungsi target potensial. Jika penurunan ekspresi gen tertentu meniru efek molekul kecil, hal ini memperkuat kemungkinan bahwa protein tersebut adalah target relevan.

#### 4.3.3 Metode inferensi komputasional

**Pendekatan komputasional untuk identifikasi target protein** memperluas kapasitas analisis melalui inferensi target protein dari molekul kecil, mendukung reposisi obat, dan menjelaskan efek samping. Metode ***ligand-based predictive modeling*** telah digunakan untuk mengklasifikasikan senyawa dan mengeksplorasi hubungan di antara target biologis. Misalnya, modeling Bayesian yang dimodifikasi mampu memprediksi target protein untuk senyawa baru. Metode ini juga menciptakan **jaringan interaksi polifarmakologi** yang memberikan wawasan tentang potensi *cross-reactivity* senyawa dan memungkinkan strategi desain yang lebih rasional.

Pendekatan berbasis **kesamaan kimia**, seperti ***Similarity Ensemble Approach* (SEA)**, telah terbukti efektif dalam mengelompokkan protein berdasarkan kesamaan ligan mereka. SEA telah digunakan untuk memprediksi dan mengkonfirmasi aktivitas off-target senyawa seperti metadon dan loperamid, menunjukkan bahwa informasi kimia saja dapat cukup untuk memprediksi interaksi target-ligan.

## 4.4 Pengembangan Obat

### 4.4.1 Pemilihan Senyawa Utama (*Lead Compound*)

Molekul utama adalah senyawa kimia apa pun yang memiliki sifat biologis atau farmakologis serta sifat pengobatan. Tantangan dalam penemuan obat adalah menemukan molekul utama yang memiliki selektivitas, efisiensi, efikasi, dan parameter farmakokinetik yang baik. Terkadang molekul utama yang telah diidentifikasi membutuhkan beberapa modifikasi struktural untuk meningkatkan sifat biologisnya. Ini adalah proses yang disebut sebagai optimasi utama (*Lead optimization*). Molekul utama yang diselidiki harus memenuhi lima kriteria agar dapat digunakan sebagai molekul obat bioaktif yaitu potensi, bioavailabilitas, durasi, keamanan, dan penerimaan farmasi (Verma and Pathak, 2021).

Penyaringan virtual, penyaringan berbasis fragmen, dan penyaringan pustaka tradisional adalah dasar dari penemuan molekul utama. Tujuan penemuan obat yang cepat adalah untuk mengidentifikasi dan validasi target. Setelah validasi target selesai, fase identifikasi hit dan penemuan utama dikembangkan untuk menghasilkan obat baru. Untuk mensintesis molekul utama yang efektif untuk pengembangan obat, parameter fisik dan biokimia digunakan untuk menentukan perubahan dalam sifat struktural senyawa (Lavecchia and Di Giovanni, 2013).

### 4.4.2 Modifikasi Senyawa Utama

Optimasi senyawa utama melibatkan modifikasi struktural senyawa utama yang aktif secara biologis dan mempertahankan sifat fisikokimia, parameter termodinamik, farmakokinetik, dan toksisitasnya (Jorgensen, 2009). Ketika senyawa kimia apa pun menjadi aktif secara biologis atau farmakologis dengan beberapa sifat kimia dan fisik menghasilkan obat oral aktif sesuai aturan Lipinski. Lima aturan Lipinski digunakan untuk mengevaluasi kemiripan obat dari molekul yang baru ditemukan atau dirancang. Menurut aturan ini, untuk obat aktif oral, senyawa utama harus mengandung 5 atau kurang dari 5 ikatan hidrogen donor dan 10 ikatan hidrogen akseptor. Massa molekul harus kurang dari 500 Da dan

koefisien partisinya (nilai log P) tidak lebih tinggi dari 5 (Lipinski, 2004).

Optimasi senyawa utama tidak hanya bergantung pada parameter pengikatan yang menunjukkan informasi tentang efisiensi obat, tetapi juga bergantung pada proses metabolisme yang terjadi pada organisme hidup setelah mengonsumsi obat. Berikut pendekatan utama yang digunakan dalam optimasi senyawa utama (Verma and Pathak, 2021).

1. Menggunakan senyawa kimia sintetik

Struktur target dan kelompok fungsional molekul obat menentukan respons farmakologisnya. Dalam proses pembuatan obat, salah satu kriteria penting adalah hubungan antara situs pengikatan dan respons biologis yang efektif. Sifat farmakologis molekul dapat berubah dengan sedikit perubahan pada strukturnya. Dalam hal ini, kimia organik sintesis adalah bagian penting dari teknologi *Computer Aided- Drug Design* (CADD). CADD juga memainkan peran penting dalam merancang molekul utama, yaitu molekul lead, dengan menggunakan pendekatan berbasis kimia struktural. *Synthesis-oriented diversity* (DOS), *target-oriented synthesis* (TOS), *biological-oriented synthesis* (BOS), dan *functionally oriented synthesis* (FOS) adalah beberapa metode yang digunakan dalam pengembangan obat baru untuk menemukan molekul yang lebih aktif dan spesifik terhadap struktur target.

2. Penyederhanaan struktur

Di industri farmasi, penyederhanaan struktur molekul obat sangat penting untuk mengatasi obesitas molekuler. Penyederhanaan ini dibutuhkan terutama dalam kasus di mana molekul menghadapi masalah seperti kesulitan sintesis, profil fisikokimia yang buruk, atau toksisitas tinggi. Pendekatan seperti hubungan struktur-aktivitas (SAR), desain berbasis struktur, dan desain berbasis farmakofor digunakan untuk melakukan proses ini. Tujuan dari pendekatan ini adalah untuk menghasilkan molekul yang lebih sederhana sambil mempertahankan atau

meningkatkan potensinya serta meningkatkan faktor farmakokinetiknya.

Dengan mempertimbangkan efektivitas dan kestabilan farmakologisnya, teknik ini terbukti sangat efektif dalam mengoptimalkan molekul-molekul dari sumber alami. Ini karena molekul aktif biologis dari produk alami seringkali memiliki struktur yang kompleks, sehingga penyederhanaan dengan mempertahankan gugus fungsional yang tepat tidak hanya meningkatkan aksesibilitas sintetis tetapi juga meningkatkan efisiensi dalam pengembangan obat (Wang, Dong and Sheng, 2019).

### 3. Modifikasi struktur

Tujuan modifikasi struktur molekul lead adalah untuk meningkatkan afinitas pengikatan dengan asam amino di situs pengikatan reseptor. Ini dapat dicapai dengan menggunakan kimia sintetis untuk mengubah gugus fungsional molekul untuk menjadi lebih efisien daripada struktur aslinya. Rigidifikasi, yang membuat molekul stabil dalam satu konformasi untuk lebih cocok dengan kantong pengikatan, adalah metode yang sangat penting (Waring, 2010).

RAF kinase biasanya digunakan sebagai target protein dalam desain obat. Studi menunjukkan bahwa rigidifikasi struktur seperti pyrazolopyrimidine melalui penutupan cincin dapat meningkatkan selektivitas terhadap RAF kinase. Metode ini sangat membantu dalam pengembangan obat antikanker yang lebih efektif (Assadieskandar *et al.*, 2019).

### 4. Interkonversi gugus fungsi

Untuk membuat obat lebih efektif, kurang toksik, dan lebih efisien, interkonversi gugus fungsional melibatkan fungsionalisasi yang sesuai untuk mengubah sifat struktural. Reaksi seperti reaksi elektrofilik, deprotonasi, substitusi nukleofilik aromatik, pembentukan amida, dan reaksi Suzuki-Miyaura sering digunakan untuk optimalisasi lead. Interkonversi gugus fungsional memainkan peran

sekitar 8% dari proses optimalisasi lead obat. Chemistry klik, reaksi multikomponen, sintesis makromolekul berbasis nanopartikel, dan sintesis berbasis aktivitas adalah beberapa pendekatan yang digunakan (Boström *et al.*, 2018).

Interkonversi gugus fungsional juga terkait dengan Struktur-Aktivitas-Relasi (SAR) karena SAR dapat meningkatkan afinitas dengan situs target, meningkatkan fleksibilitas, mengurangi lipofilisitas, dan meningkatkan fungsi molekul lead. Molekul lead baru, yang termasuk struktur seperti morfan, benzamida, indol, dan N-sikloheksilpiperazina, telah dirancang berdasarkan SAR untuk meningkatkan aktivitas antiproliferasi pada reseptor  $\sigma_2$  (Abate, Perrone and Berardi, 2012).

#### 5. Kekuatan Ikatan dan Selektivitas elektrostatik

Jenis interaksi antar molekul lemah seperti interaksi elektrostatik, ikatan hidrogen, gaya van der Waals, dan hidrofobik meningkatkan efisiensi dan efektivitas pengikatan obat antara obat dan reseptor. Jenis interaksi ini bergantung pada orientasi dan panjang ikatan hidrogen, serta sifat kimiawi molekul lead dan target, termasuk aksesibilitas donor dan akseptor. Kemampuan molekul untuk berikatan dengan situs target ditentukan oleh potensi elektrostatik, yang menunjukkan energi terkait muatan di sekitar molekul dan target. Sebagai interaksi nonpolar, interaksi hidrofobik meningkatkan afinitas obat terhadap target. Oleh karena itu, parameter hidrofobisitas sangat penting dalam desain struktur molekul lead (Varma *et al.*, 2010).

#### 6. Menggunakan parameter termodinamik, farmakodinamik dan farmakokinetik

Parameter termodinamika seperti energi bebas Gibbs, energi bebas pengikatan, entropi, dan entalpi sangat penting untuk memahami bagaimana molekul obat berinteraksi dengan targetnya. Parameter ini, yang merupakan bagian dari desain obat rasional, menentukan efisiensi pengikatan



melalui fungsi kelompok fungsional pada ligan. Sesuai dengan hukum kedua termodinamika, faktor entropi membantu menjaga sifat struktural molekul ligan dan koneksinya dengan target, menciptakan kondisi yang menguntungkan untuk pengikatan. Selain itu, parameter ini membantu dalam menilai kekuatan, fleksibilitas, dan kesesuaian interaksi protein-ligan dalam penemuan obat. Farmakodinamika juga menunjukkan toksisitas obat, sedangkan farmakokinetika mencakup penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), yang berkontribusi pada efektivitas dan keamanan obat (Judy, Choudhary and Kishore, 2016).

Farmakokinetika mencakup penyerapan obat ke dalam sirkulasi darah melalui paru-paru, kulit, atau saluran pencernaan; distribusi ke seluruh tubuh, yang bergantung pada kelarutan dan afinitas pengikatan; metabolisme, yang terutama terjadi di hati melalui proses seperti oksidasi dan reduksi; dan ekskresi, yang mengeluarkan obat dari tubuh melalui urin. Farmakokinetika yang tidak baik bertanggung jawab atas 39% kegagalan pengembangan obat baru, sehingga sangat sulit untuk optimalisasi parameter ADMET. Ini dapat dicapai melalui studi eksperimental, praklinis, atau klinis dengan menambahkan bahan kimia atau pengawet serta menggunakan konsentrasi bervariasi untuk mengevaluasi sifat ADMET. Pemahaman menyeluruh tentang parameter ini sangat penting untuk meningkatkan efisiensi obat, mengurangi toksisitasnya, dan memastikan keberhahannya (Bereda, 2023).

## **4.5 Uji Praklinik**

Studi praklinis bertujuan untuk memberikan informasi tentang keamanan dan kemanjuran kandidat obat sebelum mengujinya pada manusia. Studi ini dapat memberikan bukti efek biologis senyawa dan biasanya mencakup studi *in vitro* dan *in vivo*. Studi praklinis harus mematuhi pedoman yang ditentukan oleh Praktik Laboratorium yang Baik untuk memastikan hasil yang dapat diandalkan. Wawasan tentang

dosis dan tingkat toksisitas senyawa sangat penting untuk menentukan apakah studi klinis dapat dibenarkan dan cukup aman untuk dilanjutkan dan disediakan oleh studi tentang farmakokinetik, farmakodinamik, dan toksikologi.

Untuk menentukan apakah suatu obat aman untuk diuji pada subjek manusia, studi toksikologi dilakukan untuk mengidentifikasi regimen pengobatan terkait dengan tingkat toksisitas paling rendah dan dengan demikian menentukan dosis awal yang sesuai dan aman untuk uji klinis. Selain itu, studi ini dapat digunakan untuk menetapkan biomarker guna memantau potensi efek samping di kemudian hari. Dimulai dengan studi dosis tunggal untuk mengidentifikasi organ yang mungkin mengalami toksisitas obat, studi *in vivo* praklinis dilanjutkan dengan pendekatan dosis berulang. Regimen pengobatan idealnya meniru desain klinis yang dimaksudkan sehubungan dengan durasi pengobatan, jadwal, dan rute pemberian. Studi lain mengevaluasi karsinogenesis, genotoksitas, dan toksisitas reproduksi. Sementara efek genotoksik obat biasanya dipelajari berdasarkan potensinya untuk menginduksi mutasi pada sistem *in vitro* berbasis ragi, studi karsinogenesis dan toksisitas reproduksi biasanya melibatkan tikus. Karena efek tumorigenik suatu obat mungkin hanya menjadi jelas setelah paparan yang lama, studi karsinogenesis meliputi pemberian obat terus-menerus selama minimal enam bulan (Honek, 2017).

#### **4.5.1 Studi In-Silico**

Kemajuan dalam bioinformatika selama beberapa dekade terakhir telah membuat penelitian *in silico* menjadi menarik sehingga sering kali mendahului atau melengkapi penelitian *in vitro* dan *in vivo*. Model *in silico* didasarkan pada simulasi komputer dan memberikan informasi tentang bagaimana senyawa yang diteliti dapat berperilaku dalam percobaan *in vitro* dan *in vivo* berikutnya.<sup>14</sup> Selain persyaratan teknologi, simulasi komputer ini menuntut pengetahuan ahli dalam biokimia dan biologi molekuler.

#### **4.5.2 Studi In- Vitro**

Studi in vitro merupakan cara pengujian praklinis yang relatif cepat, sederhana, dan hemat biaya. Studi tersebut menggunakan kultur sel, jaringan, dan organ, atau berfokus pada komponen sel tertentu seperti protein atau makromolekul biologis lainnya. Studi in vitro memungkinkan kontrol dan pemantauan ketat terhadap pengaturan eksperimen dan sering kali memberikan bukti mekanistik untuk cara kerja senyawa yang diteliti. Meskipun berpotensi memberikan wawasan mekanistik, model in vitro dibatasi oleh fakta bahwa sel yang terisolasi mungkin tidak berperilaku dalam cawan petri seperti di dalam tubuh tempat mereka terlibat dalam interaksi dan interaksi dengan jutaan sel lainnya. Akibatnya, model praklinis yang lebih canggih diperlukan untuk menetapkan profil keamanan senyawa yang diteliti sebelum beralih ke pengaturan klinis.

#### **4.5.3 Studi In-vivo**

Studi in-vivo mempertimbangkan organisme lengkap berdasarkan berbagai model hewan. Mirip dengan studi pada manusia, pengujian hewan diatur ketat di sebagian besar negara dan izin dari dewan peninjau etika lokal diperlukan untuk memastikan tidak ada bahaya yang tidak perlu terjadi pada subjek eksperimen. Kemajuan terkini telah menyempurnakan penggunaan model hewan dalam pengembangan obat melalui teknologi pencitraan non-invasif, pengambilan sampel mikro, dan pemantauan telemetri (Everitt, 2015). Mengendalikan pengaturan eksperimen jauh lebih rumit untuk studi in vivo dan karena kompleksitas organisme hidup, senyawa mungkin berperilaku berbeda dari apa yang diharapkan berdasarkan hasil yang diperoleh dalam tabung reaksi. Pemilihan model hewan yang tepat bergantung pada berbagai kriteria dan memerlukan pemahaman tentang fisiologi khusus spesies dan kesamaan sehubungan dengan organ target, jalur metabolisme, serta pertimbangan finansial, regulasi, dan etika. Biasanya, studi in vivo dilakukan pada model hewan pengerat (misalnya, tikus, marmut, hamst untuk mematuhi persyaratan. Tikus, tikus besar, dan anjing termasuk model hewan yang paling sering digunakan

sementara pengujian pada primata (misalnya, monyet, kera, dll.) dilakukan sesekali dan biasanya untuk molekul yang lebih besar.<sup>9</sup> Salah satu model hewan yang paling populer dalam pengujian farmasi adalah tikus (Vandamme, 2014).

## **4.6 Uji Klinik**

Uji klinik merupakan serangkaian proses sistematis yang dilakukan untuk mengevaluasi keamanan, efektivitas, dan kualitas obat atau intervensi medis sebelum digunakan secara luas dalam praktik klinis. Proses ini terdiri dari empat fase utama yang dirancang untuk menguji obat secara bertahap pada manusia, dimulai dari skala kecil hingga skala besar. Berikut merupakan tahap-tahap dalam uji klinis (Kamble *et al.*, 2023).

### **4.6.1 Uji Klinis Fase I**

Uji klinis fase I mengevaluasi rute pemberian, frekuensi dan dosis, dosis maksimum yang dapat ditoleransi, dan efek samping obat yang optimal. Tolerabilitas, farmakokinetik, dan farmakodinamik akan dinilai. Studi-studi ini terutama menentukan apakah pengobatan tersebut aman. Studi-studi ini biasanya melibatkan 20 hingga 100 pasien dan diawasi oleh peneliti klinis. Jika tidak ada efek samping yang serius, dosis ditingkatkan dan pasien merespons pengobatan. Studi peningkatan dosis ini digunakan untuk menentukan dosis teraman dan terbaik yang dapat diberikan dan merupakan salah satu dosis yang paling merusak dalam studi hewan. Paparan yang tidak perlu pada dosis rendah merupakan target utama untuk uji klinis fase I. Subjek utamanya adalah relawan yang sehat, tetapi pasien dengan kondisi medis tertentu terkadang diperlukan. Studi-studi ini biasanya dilakukan oleh organisasi penelitian kontrak dan dapat didanai.

Pengujian biasanya dilakukan secara serial dan data dianalisis untuk setiap pasien atau sekelompok kecil pasien. Pada tahap ini, kurva dosis-toksitas dan dosis-respons ditetapkan, yang meliputi studi eskalasi dosis tunggal (Fase IA), studi eskalasi dosis ganda (Fase IB) dan studi efek makanan. Prosedur eskalasi kapasitas dapat berbasis aturan atau berbasis

model. Desain berbasis aturan tidak membuat asumsi sebelumnya tentang kurva dosis-toksisitas dan memungkinkan peningkatan dan penurunan dosis dengan mengurangi proporsi dosis sebelumnya yang beracun atau tidak beracun. Mudah diterapkan dan tidak memerlukan perangkat lunak khusus. Metode tradisional desain 3+3 mengasumsikan kelompok yang terdiri dari 3 pasien. Dosis awal didasarkan pada ekstrapolasi data toksisitas hewan. Selain itu, jika tidak ada toksisitas pembatas dosis yang terjadi pada pasien mana pun, pasien tersebut akan menerima dosis tertinggi berikutnya pada 3 pasien. Jika toksisitas yang bergantung pada dosis terjadi pada salah satu pasiennya, dosis yang sama diulang pada tiga pasien. Peningkatan dosis dilanjutkan hingga setidaknya 2 pasien dalam kelompok yang terdiri dari 3-6 pasien mengalami toksisitas yang bergantung dosis. Dosis yang direkomendasikan untuk uji coba fase 2 didefinisikan sebagai tingkat dosis tepat di bawah tingkat dosis toksik. Jika 2 dari 6 pasien dalam 2 kelompok pertama mengalami toksisitas yang membatasi dosis, kelompok ketiga yang terdiri dari 3 pasien akan ditambahkan ke dalam penelitian. Penelitian akan dihentikan ketika setidaknya 3 dari 9 pasien mengalami toksisitas yang membatasi dosis (Kamble *et al.*, 2023).

#### **4.6.2 Uji Klinis Fase II**

Studi tahap II menentukan efektivitas obat eksperimental pada penyakit atau kondisi tertentu pada sekitar 100 hingga 300 relawan. Fase ini dapat berlangsung dari beberapa bulan hingga dua tahun. Tujuan sekunder dari uji coba tahap II adalah untuk memastikan tingkat dosis terapeutik dan frekuensi pemberian dosis. Ini menjawab pertanyaan, "Berapa jumlah Obat X yang bekerja lebih baik pada Penyakit Y, (1 mg, 2 mg atau 3 mg)?" dan "Apakah Obat X bekerja lebih baik pada Penyakit Y yang diminum sekali atau dua kali sehari?"

Sebagian besar studi tahap II bersifat acak, yang berarti bahwa subjek ditugaskan secara acak (secara kebetulan bukan karena pilihan) untuk menerima obat eksperimental, pengobatan standar atau plasebo (zat tidak berbahaya dan tidak aktif). Mereka yang menerima pengobatan standar atau plasebo

disebut kelompok kontrol. Studi Tahap II acak sering kali bersifat double-blind, yang berarti bahwa subjek dan dokter tidak mengetahui pengobatan mana yang sedang digunakan. Penyamaran mencegah pengaruh tidak ilmiah apa pun pada hasil studi yang dapat disebabkan oleh pengetahuan tentang pengobatan. Dalam studi penyamaran tunggal, hanya subjek yang tidak mengetahui pengobatan yang digunakan. Karena lebih banyak pasien yang menerima pengobatan dalam studi Fase II daripada studi fase I, ada peluang lebih besar untuk mengamati dan menyusun informasi efek samping. Subjek dalam uji coba Fase II dapat memperoleh manfaat dari partisipasi mereka jika mereka menerima pengobatan aktif. Sekitar 33 persen obat eksperimental yang lolos Fase I dan II akan masuk ke Fase III (Kandi and Vadakedath, 2021).

#### **4.6.3 Uji Klinis Fase III**

Studi Fase III merupakan evaluasi pengobatan yang lengkap dan dirancang untuk membandingkan efektivitas pengobatan baru dengan pengobatan standar. Ini merupakan penelitian klinis ilmiah yang paling ketat dan komprehensif dari semua pengobatan baru. Ini merupakan fase "pra-pemasaran" dari uji klinis. Ini biasanya merupakan studi yang paling mahal dan memakan waktu. Merancang dan melakukan penelitian bisa jadi sulit. Kelompok besar (100 hingga 3000 subjek) diterima dan desain studi mencakup uji coba terkontrol acak (desain paralel), uji coba tidak terkontrol (pengobatan tunggal), kontrol historis, studi serentak nonacak, desain faktorial, dan desain sekuensial kelompok. Pasien dipantau oleh peneliti klinis dan dokter pribadi. Uji klinis Fase III dapat dibagi menjadi Fase IIIA, yaitu studi yang dilakukan setelah terapi terbukti efektif tetapi sebelum pengajuan lainnya diajukan ke otoritas regulasi, dan Fase IIIB, yang dilakukan setelah NDA diajukan atau dokumentasi lainnya, tetapi sebelum persetujuan dan pemasaran (Kamble *et al.*, 2023).

#### **4.6.4 Uji Klinis Fase IV**

Obat yang telah dilakukan serangkaian pengujian dan dinyatakan diterima untuk digunakan dalam pengobatan untuk

masyarakat umum harus dilakukan uji klinis fase IV melakukan penilaian pascapemasaran yang berkelanjutan untuk mengevaluasi sinyal keamanan yang dapat memengaruhi keseimbangan risiko dan manfaat. Studi fase IV ini mencakup semua studi yang dilakukan setelah persetujuan obat dan terkait dengan indikasi yang disetujui. Fokus penelitian adalah pada cara kerja obat di dunia nyata. Perawatan ini dapat diberikan oleh siapa saja di bawah pengawasan dokter. Mengevaluasi kemanjuran dan bukti efek samping jangka panjang yang jarang terjadi atau jangka panjang, menentukan biaya dan hasil perawatan kesehatan, dan mempelajari farmakogenomik pada populasi pasien yang jauh lebih besar. Indikasi klinis baru dapat ditetapkan untuk obat-obatan yang mencakup sejumlah besar pasien(Zhang *et al.*, 2016).

#### **4.7 Regulasi Persetujuan Obat Baru**

Penerbitan izin edar obat baru oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) di Indonesia merupakan langkah penting untuk memastikan keamanan, mutu, dan efektivitas obat sebelum dapat diedarkan secara luas. Proses ini diawali dengan pengajuan permohonan oleh perusahaan farmasi yang telah memenuhi syarat, yang meliputi dokumen administratif, data pre-klinik, uji klinik, dan data kualitas produk.

Dokumen pre-klinik mencakup hasil uji laboratorium dan studi hewan yang mendukung keamanan dan potensi khasiat obat. Data uji klinik fase 1 hingga fase 3 yang telah dilakukan sesuai pedoman internasional seperti ICH-GCP (International Council for Harmonisation - Good Clinical Practice) menjadi bahan utama untuk membuktikan efektivitas dan keamanan obat pada manusia. Selain itu, data kualitas produk meliputi informasi tentang bahan baku, proses pembuatan, dan stabilitas produk untuk memastikan mutu obat yang konsisten. Setelah seluruh dokumen diserahkan, BPOM melakukan penilaian menyeluruh dengan melibatkan tim ahli yang terdiri dari para ilmuwan, dokter dan pakar farmasi. Proses evaluasi ini melibatkan analisis risiko dan manfaat obat berdasarkan data yang ada. Jika diperlukan, BPOM juga dapat meminta klarifikasi

tambahan atau melakukan inspeksi langsung ke fasilitas produksi untuk memastikan kepatuhan terhadap standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) (Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2023).

Jika semua persyaratan terpenuhi dan obat dinyatakan aman, bermutu, dan efektif, maka BPOM akan menerbitkan izin edar berupa nomor registrasi. Nomor ini menjadi tanda bahwa obat telah mendapat persetujuan untuk digunakan oleh masyarakat di Indonesia. Namun, proses pengawasan terus dilakukan. BPOM terus memantau obat melalui sistem farmakovigilans untuk mendeteksi efek samping yang mungkin muncul selama penggunaan di masyarakat. Proses ini bertujuan melindungi kesehatan masyarakat sekaligus mendukung inovasi di bidang farmasi untuk menyediakan obat-obatan yang berkualitas



## DAFTAR PUSTAKA

- Abate, C., Perrone, R. and Berardi, F. 2012. Classes of Sigma2 Receptor Ligands: Structure Affinity Relationship (SAfIR) Studies and Antiproliferative Activity. *Current Pharmaceutical Design*, 18(7),938–949. <https://doi.org/10.2174/138161212799436485>.
- Assadieskandar, A. *et al.* 2019. Rigidification Dramatically Improves Inhibitor Selectivity for RAF Kinases. *ACS Medicinal Chemistry Letters*,10(7),1074–1080. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00194>.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2023. Peraturan BPOM Nomor 25 Tahun 2023 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat Bahan Alam. *Hukum dan HAM RI*. 1–105.
- Bereda, G. 2023. What the Body Does to A Drug: Pharmacokinetics ClinicSearch Clinical Endocrinology and Metabolism What The Body Does to A Drug: Pharmacokinetics. <https://doi.org/10.31579/cem.2022/006>.
- Boström, J. *et al.* 2018. Expanding the medicinal chemistry synthetic toolbox. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(10), 709–727. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.116>.
- Deore, A.B. *et al.* 2019. The Stages of Drug Discovery and Development Process', *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 7(6), 62–67. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v7i6.616>.
- Everitt, J.I. 2015. The Future of Preclinical Animal Models in Pharmaceutical Discovery and Development: A Need to Bring In Cerebro to the In Vivo Discussions. *Toxicologic Pathology*, 43(1),70–77.<https://doi.org/10.1177/0192623314555162>.
- Gashaw, I. *et al.* 201. What makes a good drug target?. *Drug Discovery Today*,17,S24–S30. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.12.008>.
- Honek, J. (2017) 'Preclinical research in drug development', *Medical Writing*, 26(4),5–8.

- Jorgensen, W.L. 2009. Design, synthesis and experimental validation of novel potential chemopreventive agents using random forest and support vector machine binary classifiers. *Acc Chem Res*, 42(6), 631–646. <https://doi.org/10.1007/s10822-014-9748-9>.
- Judy, E., Choudhary, S. and Kishore, N. 2016. Rational Drug Design and Future Directions: Thermodynamic Perspective. *Austin Biomolecules*, 1(1), 1003.
- Kamble, T.D. *et al.* 2023. Review on preclinical and clinical studies', *International journal of creative research thoughts (ICJRT)*, 11(3), 31–39.
- Kandi, V. and Vadakedath, S. 2021. Clinical Research: An Overview of Study Types, Designs, and Their Implications in the Public Health Perspective. *American Journal of Clinical Medicine Research*, 9(2), 36–42. <https://doi.org/10.12691/ajcmr-9-2-1>.
- Kandi, V. and Vadakedath, S. 2023. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review', *Cureus*, 15(2), 1–15. <https://doi.org/10.7759/cureus.35077>.
- Lavecchia, A. and Di Giovanni, C. 2013. Virtual Screening Strategies in Drug Discovery: A Critical Review. *Current Medicinal Chemistry*, 20(23), 2839–2860. <http://www.enamine.net/>.
- Lipinski, C.A. 2004. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution', *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>.
- Mohs, R.C. and Greig, N.H. 2017. Drug discovery and development: Role of basic biological research', *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 3(4), 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>.
- Richards, D. 2003. Drug Development and Regulation. *Medicine*, 31(8), 25–31. <https://doi.org/10.1383/medc.31.8.25.27679>.
- Schenone, M. *et al.* 2013. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nature Chemical Biology*, 9(4), 232–240. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1199>.

- Singh, N. *et al.* 2023. Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups', *Frontiers in Drug Discovery*, 3.1–11. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1201419>.
- Vandamme, T. 2014. Use of rodents as models of human diseases. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 6(1), 2–9. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.124301>.
- Varma, A.K. *et al.* 2010. Optimized hydrophobic interactions and hydrogen bonding at the target-ligand interface leads the pathways of Drug-Designing. *PLoS ONE*, 5(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012029>.
- Verma, S. and Pathak, R.K. 2021. Discovery and optimization of lead molecules in drug designing. *Bioinformatics: Methods and Applications*, 253–267. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89775-4.00004-3>.
- Villoutreix, B.O. 2021. Post-Pandemic Drug Discovery and Development: Facing Present and Future Challenges. *Frontiers in Drug Discovery*, 1, 1–5. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2021.728469>.
- Wang, S., Dong, G. and Sheng, C. 2019. Structural simplification: an efficient strategy in lead optimization. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(5), 880–901. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.05.004>.
- Waring, M.J. 2010. Lipophilicity in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 5(3), 235–248. <https://doi.org/10.1517/17460441003605098>.
- Zhang, X. *et al.* 2016. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: A status report from the ClinicalTrials.gov registry. *BMJ Open*, 6(11), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010643>.

# BAB 5

## PENGGUNAAN OBAT YANG RASIONAL

*Oleh Genialita Fadhilla*

### 5.1 Pendahuluan

Penggunaan obat dan obat bahan alam harus dilakukan secara rasional (UU No.17 Tahun 2023). Penggunaan obat yang rasional yaitu ketika pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhan klinis pasien, dalam dosis yang tepat sesuai jangka waktu yang cukup, dan dengan biaya yang terjangkau bagi pasien itu sendiri maupun masyarakat (WHO, 2024) berlaku sejak pasien pertama datang ke tenaga kesehatan hingga pasien kembali.

Penggunaan obat mempunyai peran penting dalam pelayanan kesehatan, jika digunakan dengan benar dapat membantu menyembuhkan, meringankan gejala dan mengurangi komplikasi. Namun, penggunaan obat yang tidak rasional masih menjadi masalah utama yang dihadapi sebagian besar sistem kesehatan di seluruh dunia (WHO, 2011). WHO memperkirakan lebih dari 50% obat di dunia diresepkan, diberikan atau dijual secara tidak tepat, tidak efektif dan tidak efisien. Hal ini mengakibatkan pemborosan sumber daya yang langka dan bahaya kesehatan yang meningkat. Oleh karena itu, diperlukan penerapan penggunaan obat yang rasional untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi belanja obat sebagai salah satu upaya *cost effective medical interventions*, mempermudah akses masyarakat mendapatkan obat dengan harga terjangkau, mencegah dampak penggunaan obat yang tidak tepat yang dapat membahayakan pasien, dan meningkatkan kepercayaan pasien terhadap mutu pelayanan kesehatan (Nasirah, 2010)

## **5.2 Kriteria Penggunaan Obat Rasional**

Kriteria penggunaan obat yang rasional yaitu memenuhi poin-poin berikut (Kemenkes, 2011):

### **5.2.1 Tepat Diagnosis**

Diagnosis yang tepat akan berdampak pada pemilihan obat yang sesuai dan rasional. Sebaliknya, Diagnosis yang salah maka pemilihan obatpun akan menjadi salah. Contoh pasien dengan diare berdarah dan berlendir didiagnosis amoebiasis maka diberikan terapi metronidazol yang sesuai. Namun, apabila pemeriksaan tidak detail menanyakan diare disertai feses berdarah dan berlendir atau tidak maka bisa saja didiagnosis kolera dan diberikan terapi tetrasiklin sehingga pasien akan salah menerima terapi salah.

### **5.2.2 Tepat Indikasi Penyakit**

Setiap obat mempunyai indikasi masing-masing dan setiap pasien harus mendapatkan obat sesuai indikasinya. Maka, pemilihan obat harus hati-hati dan selalu didasarkan pada indikasi penyakit yang dialami pasien. Misal, antibiotik diindikasikan untuk infeksi bakteri sehingga diberikan pada pasien yang memang terinfeksi bakteri saja.

### **5.2.3 Tepat Pemilihan Obat**

Pemilihan obat akan sangat bergantung sesuai dengan diagnosis yang ditegakkan. Obat dipilih yang memiliki efek terapi sesuai dengan penyakit dan diagnosisnya. Contoh, pasien dengan gejala demam maka lebih dipilih parasetamol karena obat ini memiliki efek antipiretik yang baik dan relatif aman.

### **5.2.4 Tepat Dosis**

Regimen dosis akan berpengaruh untuk menghasilkan efek terapi. Dosis kurang dari dosis lazim tidak akan mencapai kadar terapi sehingga efek terapi tidak tercapai. Sedangkan, dosis berlebih berisiko menimbulkan efek toksik terutama obat dengan indeks terapi sempit lebih berisiko. Sehingga, penentuan dosis harus tepat sesuai dosis lazimnya.

### **5.2.5 Tepat Cara Pemberian**

Jika cara pemberian tepat, obat akan mencapai efek terapinya. Namun, jika cara pemberian salah memungkinkan obat menjadi kurang efektif. Contoh, obat antasida harus dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan untuk memaksimalkan kerja obat.

### **5.2.6 Tepat Interval Waktu Pemberian**

Interval waktu pemberian obat yang sederhana dan praktis akan lebih mudah dipahami dan dipatuhi oleh pasien. Frekuensi pemberian obat per hari yang semakin sering (misal 4 kali sehari), membuat kepatuhan pasien minum obat semakin rendah. Khusus antibiotik jika obat sehari 3 kali maka obat di minum tiap 8 jam dan baiknya di jam yang sama setiap harinya.

### **5.2.7 Waspada Efek Samping**

Selain menimbulkan efek terapi, penggunaan obat berpotensi menimbulkan efek samping. Meskipun efek samping belum tentu terjadi pada semua pasien setiap mengonsumsi obat tetapi adanya efek samping ini perlu diwaspadai dan jika pasien mengalaminya perlu ditangani secara tepat.

### **5.2.8 Tepat Penilaian Kondisi Pasien**

Efek obat terhadap respon individu dapat beragam. Misal, aminoglikosida sebaiknya dihindari pada pasien gangguan ginjal karena bersifat nefrotoksik; beta bloker tidak boleh untuk pasien hipertensi dengan riwayat asma karena memiliki efek bronkospasmus; allopurinol pada lansia harus hati-hati dapat menyebabkan efek toksik pada penggunaan berulang karena waktu paruh obat memanjang.

### **5.2.9 Obat yang diberikan Efektif, Aman dan Berkualitas, Tersedia dengan Harga Terjangkau**

Daftar obat esensial digunakan untuk memilih obat yang terjamin efektifitas dan keamanannya dengan harga terjangkau. Sedangkan, untuk menjamin kualitas obat yang baik, produsen farmasi harus menerapkan prinsip CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) dalam produksinya.

### **5.2.10 Tepat Informasi**

Pemberian informasi yang tepat kepada pasien sangat penting untuk menunjang keberhasilan terapi pasien. Misal, jika pasien diberikan rifampisin perlu diinformasikan bahwa urin pasien berwarna merah akibat efek samping obat tersebut. Jika hal tersebut tidak diinformasikan, pasien akan kaget dan dapat menghentikan konsumsi obat karena mengira hal tersebut tidak wajar. Padahal rifampisin untuk pasien tuberkulosis harus digunakan jangka panjang sesuai fase pengobatan yang sudah ditentukan. Contoh lain yaitu pasien yang diberikan antibiotik harus diinformasikan obat harus dihabiskan selama waktu tertentu meskipun gejala sudah berkurang atau hilang. Penggunaan harus tepat jika 3 kali sehari berarti makan tiap 8 jam untuk menjaga kadar obat yang dapat menghambat atau membunuh bakteri.

### **5.2.11 Tepat Tindak Lanjut**

Upaya tindak lanjut sudah harus dipertimbangkan saat pemberian terapi untuk menilai keberhasilan terapi, apabila tidak terjadi perbaikan gejala atau timbul efek samping. Contoh, insulin dapat menyebabkan hipoglikemia. Jika pasien mengalami efek samping tersebut maka segera konsul ke dokter untuk perubahan dosis atau jenis terapi.

### **5.2.12 Tepat Penyerahan Obat (*Dispensing*)**

Apoteker/asisten apoteker bertugas untuk menyiapkan dan menyerahkan obat dengan tepat supaya pasien mendapatkan obat yang tepat yang harus disertai dengan pemberian informasi obat yang tepat kepada pasien.

### **5.2.13 Pasien Patuh**

Pasien seharusnya patuh dalam menjalani terapinya. Ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi obat dapat disebabkan oleh:

1. Banyaknya jenis dan/atau jumlah obat yang diberikan
2. Frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering
3. Jenis sediaan obat terlalu beragam
4. Pemberian obat dalam jangka panjang tanpa informasi

5. Pasien tidak mendapatkan informasi/penjelasan yang cukup mengenai cara minum/menggunakan obat
6. Timbul efek samping tanpa ada informasi terlebih dahulu

Menurut WHO, syarat utama agar resep dikatakan baik atau rasional sehingga tercapai penggunaan obat yang rasional yaitu ketepatan indikasi, obat, pasien, informasi, dan monitoring (WHO, 1985).

### 5.3 Indikator Penggunaan Obat Rasional

Penilaian penggunaan obat rasional berdasarkan indikator utama dan tambahan. Indikator utama yaitu peresepan, pelayanan pasien, dan fasilitas kesehatan (WHO, 2016) yang berguna untuk alat ukur terhadap keberhasilan upaya dan intervensi peningkatan penggunaan obat yang rasional (Kemenkes, 2011).

**Tabel 5.1.** Indikator Utama Penggunaan Obat Rasional

| <b>Indikator</b>           | <b>Parameter</b>                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Peresepan</b>           | Rerata jumlah item dalam tiap resep<br>Persentase peresepan obat generik<br>Persentase peresepan obat antibiotik<br>Persentase peresepan obat DOEN                                   |
| <b>Pelayanan Pasien</b>    | Rerata waktu konsultasi<br>Rerata waktu penyerahan obat<br>Persentase obat yang diserahkan<br>Persentase obat dengan pelabelan cukup<br>Persentase pasien yang memahami regimen obat |
| <b>Fasilitas Kesehatan</b> | Ketersediaan obat DOEN<br>Ketersediaan obat penting                                                                                                                                  |

Sumber : Kemenkes, Modul Penggunaan Obat Rasional, 2011

Indikator tambahan sama pentingnya dengan indikator utama, namun data yang digunakan sering sulit didapatkan atau interpretasi data yang mungkin sarat muatan lokal. Berikut indikator tambahan yaitu (Kemenkes, 2011):



1. Persentase pasien yang diterapi tanpa obat.
2. Rerata biaya obat tiap peresepan.
3. Persentase biaya untuk antibiotik.
4. Persentase biaya untuk suntikan.
5. Peresepan yang sesuai dengan pedoman pengobatan.
6. Persentase pasien yang puas dengan pelayanan yang diberikan.
7. Persentase fasilitas kesehatan yang mempunyai akses kepada informasi yang obyektif.

## 5.4 Penggunaan Obat Tidak Rasional

Dari sudut pandang medis, penggunaan obat tidak rasional dapat dimulai pada salah satu dari empat tahap utama siklus pengobatan yaitu diagnosa, peresepan, dispensing, dan kepatuhan pasien yang masih sering terjadi dalam praktek sehari-hari. Penggunaan obat tidak rasional dapat memberikan dampak negatif berupa dampak klinik dan dampak ekonomi. Kategori penggunaan obat tidak rasional yaitu (Kemenkes, 2011):

1. Peresepan berlebih (*overprescribing*)  
Pasien diberikan obat yang tidak perlu atau jumlah obat berlebih dari yang diperlukan. Hal ini dapat berisiko menimbulkan interaksi obat, efek samping dan toksitas. Contoh, pemberian antibiotik pada flu karena rhinitis alergi.
2. Peresepan kurang (*underprescribing*)  
Pasien diberikan dosis, jumlah atau lama pemberian obat kurang dari yang diperlukan; pasien tidak diberikan obat yang ia perlukan. Contoh, diare tidak diberikan oralit, diare anak tidak diberikan zink selama 10 hari.
3. Peresepan majemuk (*multiple prescribing*)  
Pasien diberikan beberapa obat untuk indikasi yang sama atau untuk penyakit dengan satu obat saja sudah bisa sembuh. Contoh yaitu puyer anak yang berisi parasetamol, ibuprofen, padahal cukup salah satu saja.
4. Peresepan salah (*incorrect prescribing*)  
Pasien diberikan obat tidak sesuai indikasi, kontraindikasi, menimbulkan risiko efek samping, atau pemberian

informasi obat salah. Contoh, pemberian asam mefenamat untuk demam, hal ini kurang tepat seharusnya lebih dipilih parasetamol untuk demam.

Penggunaan obat tidak rasional ini termasuk dalam masalah terkait pengobatan. Masalah terkait pengobatan adalah kejadian atau keadaan yang menyebabkan terapi pengobatan berpotensi mengganggu hasil pengobatan pasien menjadi tidak optimal (ASHP, 1998). Berikut merupakan masalah terkait pengobatan (*Drug Related Problem*) berdasarkan ASHP:

1. Indikasi tidak terobati  
Pasien memiliki indikasi yang seharusnya diobati tapi tidak mendapatkan obatnya.
2. Obat tanpa indikasi  
Pasien diberikan obat yang tidak diperlukan untuk kondisi pasien.
3. Ketidaksesuaian obat  
Pasien menerima obat yang salah atau tidak sesuai indikasi seharusnya.
4. Kegagalan menerima obat  
Pasien tidak menerima obat dikarenakan faktor farmaseutikal, psikologikal, sosiologikal, atau alasan ekonomi).
5. Dosis berlebih  
Pasien menerima obat dengan dosis berlebih dari dosis seharusnya.
6. Dosis kurang  
Pasien menerima obat dengan dosis kurang dari dosis seharusnya.
7. Reaksi obat yang merugikan  
Pasien mengalami reaksi obat yang merugikan.
8. Interaksi obat  
Obat yang diterima pasien dapat berpotensi atau terjadi interaksi obat-obat, obat-makanan, atau obat-hasil laboratorium.

Masalah terkait pengobatan ini dapat diminimalisir dan dicegah dengan melakukan identifikasi DRP (potensi atau

aktual), menyelesaikan DRP yang terjadi, dan mencegah potensi DRP yang belum terjadi agar pengobatan menjadi rasional.

#### **5.4.1 Dampak Penggunaan Obat Tidak Rasional**

Dampak yang terjadi dapat beragam tergantung jenis ketidakrasionalan yang terjadi. Penggunaan obat yang tidak rasional dapat menimbulkan dampak yang cukup besar dalam penurunan mutu pengobatan dan pelayanan kesehatan serta peningkatan anggaran pemerintah (Kemenkes, 2018). Selain itu, berdampak juga pada peningkatan biaya pengobatan pasien, peningkatan risiko reaksi obat yang tidak diinginkan, mutu ketersediaan obat, dan psikososial (Kemenkes, 2011). Berikut beberapa contoh dari dampak tersebut:

1. Pasien diare akut non spesifik tidak diberikan oralit sebagai terapi utama pencegahan dehidrasi yang dapat membahayakan pasien, namun justru diberikan antibiotik yang tidak diperlukan berakibat pada jumlah kematian bayi dan balita yang masih tinggi di Indonesia.
2. Obat diberikan tanpa indikasi, tidak diperlukan (misal kasus antibiotik pada diare akut non spesifik), persepsian obat mahal padahal tersedia obat lain yang efektivitasnya serupa dengan harga lebih murah, hal ini merupakan pemborosan dan meningkatkan biaya pengobatan pasien.
3. Peningkatan risiko efek yang tidak diinginkan misal peningkatan risiko penularan penyakit seperti HIV pada penggunaan jarum suntik bersama, peningkatan risiko efek samping pada kasus polifarmasi terutama pada pasien lanjut usia, terjadi resistensi akibat ketidaktepatan penggunaan antibiotik.
4. Ketergantungan pasien terhadap intervensi obat atau persepsi pengobatan yang keliru akibat ketidakrasionalan pemberian obat oleh dokter, misal pasien dengan keluhan batuk pilek akibat virus masih cenderung diberikan antibiotik, padahal hal tersebut merupakan persepsi yang salah. Kejadian tersebut berakibat juga pada peningkatan kebutuhan antibiotik di pelayanan.

### **5.4.2 Tindakan untuk Mengatasi Penggunaan Obat Tidak Rasional**

Upaya perbaikan terus diperlukan untuk mengatasi penggunaan obat tidak rasional. WHO merekomendasikan untuk melakukan intervensi utama berikut (WHO, 2024):

1. Pembentukan badan nasional multidisiplin untuk mengkoordinasikan kebijakan penggunaan obat-obatan
2. Penggunaan pedoman klinis
3. Pengembangan dan penggunaan daftar obat esensial nasional
4. Pembentukan komite obat dan terapi di distrik dan rumah sakit
5. Pencantuman pelatihan farmakoterapi berbasis masalah dalam kurikulum sarjana
6. Melanjutkan pendidikan kedokteran dalam jabatan sebagai persyaratan perizinan
7. Pengawasan, audit dan umpan balik
8. Penggunaan informasi independen tentang obat-obatan
9. Pendidikan publik tentang obat-obatan
10. Penghindaran insentif keuangan yang menyimpang
11. Penggunaan regulasi yang tepat dan ditegakkan
12. Pengeluaran pemerintah yang cukup untuk memastikan ketersediaan obat-obatan dan staf

Sedangkan, pemerintah Indonesia sendiri melalui Kementerian Kesehatan merumuskan berbagai upaya perbaikan dan intervensi melalui upaya pendidikan (*educational strategies*), upaya manajerial (*managerial strategies*), intervensi regulasi (*regulatory strategies*), dan upaya informasi (Kemenkes, 2011).

Upaya pendidikan dilakukan selama masa kuliah dengan banyak diberikan kasus mengenai masalah klinik dan saat sudah melakukan praktek keprofesian seperti pendidikan berkelanjutan, pembaharuan informasi terkait obat, dan adanya seminar untuk pembaharuan ilmu. Upaya manajerial dilakukan dengan sistem informasi manajemen untuk pengendalian kecukupan obat seperti LPLPO yang sudah diterapkan di Puskesmas, perbaikan sistem suplai yang diterapkan dalam

bentuk Formularium sebagai bentuk konsep obat esensial nasional, perbaikan sistem peresepan dan dispensing obat, pembentukan dan pemaksimalan kerja Komite Farmasi dan

Terapi (KFT) di Rumah Sakit, pengaturan pembiayaan, dan informasi harga. Upaya regulasi berupa aturan yang harus dipatuhi seperti wajib melakukan registrasi obat untuk obat yang akan beredar, peresepan obat generik, pelabelan obat generik, dan lainnya. Regulasi diaplikasikan dalam bentuk Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) yang berisi daftar obat terpilih yang paling dibutuhkan untuk pelayanan kesehatan, mencakup upaya diagnosis, profilaksis, terapi dan rehabilitasi yang diupayakan tersedia di fasilitas kesehatan sesuai dengan fungsi dan tingkatannya (Kemenkes, 2011). Terdapat juga Formularium yaitu buku berisi daftar obat terpilih yang paling dibutuhkan dan harus tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan baik puskesmas, klinik maupun rumah sakit. Intervensi informasi dilakukan sebagai salah satu upaya kepada tenaga kesehatan penulis resep yaitu dokter dan pelayanan obat yaitu apoteker atau asisten apoteker, juga kepada pasien atau masyarakat.

## **5.5 Pedoman Pengobatan berbasis *Evidenced Based Medicine* (EBM)**

Untuk memunjang upaya penggunaan obat rasional maka dibuat pedoman pengobatan sebagai pedoman berbasis ilmiah untuk pengobata berisi pilihan terapi utama dan alternatif yang sudah terbukti secara ilmiah memberikan manfaat dengan risiko efek lain tidak diinginkan minimal dan biaya terjangkau untuk masing-masing penyakit. Pengambilan keputusan terapi dapat mengacu pada pedoman pengobatan. Pedoman pengobatan dibuat berdasarkan *evidenced based medicine* (EBM) yaitu proses sistematis untuk menemukan, menelaah dan memanfaatkan hasil-hasil studi hingga melakukan evaluasi sebagai dasar pengambilan keputusan (Kemenkes, 2011). EBM ini menggunakan metode ilmiah untuk mengatur dan menerapkan data terkini guna meningkatkan keputusan perawatan kesehatan.

Dalam melakukan praktek klinis harus berdasarkan pada bukti ilmiah terbaru, terpercaya dan dapat dipertanggungjawabkan yang bermakna secara statistik. Langkah-langkah utama untuk menerapkan EBM dalam praktek klinis yaitu mendefinisikan pertanyaan yang relevan secara klinis, mencari bukti terbaik, menilai bukti secara kritis, menerapkan bukti, dan mengevaluasi kinerja EBM (Steven dkk, 2024).

## DAFTAR PUSTAKA

- American Society of Hospital Pharmacists (ASHP). (1993). ASHP Statement On Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm*, 50:1720-3.
- Kementerian Kesehatan RI. (2011). *Modul Penggunaan Obat Rasional*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. (2011). *Daftar Obat Esensial Nasional 2011*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018, 04 23). *Sehat Negeriku*. Retrieved from Inilah Penggunaan Obat Rasional yang Harus Dipahami Masyarakat: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20180329/3525429/inilah-penggunaan-obat-rasional-yang-harus-dipahami-masyarakat/#:~:text=Penggunaan%20obat%20yang%20tidak%20rasional,tidak%20dapat%20dipertanggungja wabkan%20secara%20medik>.
- Kementerian Kesehatan RI. (2023). *Undang-undang RI No.17 Tahun 2023 tentang Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Nasirah Bahaudin. (2010). *Implementasi Kebijakan Penggunaan Obat Rasional (POR) Di Indonesia. Presentasi Direktur Bina Penggunaan Obat Rasional*. Jakarta: Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI, Kementerian Kesehatan RI.
- Steven Tenny, & Matthew Varacallo. (2024). Evidence-Based Medicine. 2024. *Evidence-Based Medicine*. 2024. USA: StatPearls Publishing LLC.
- World Health Organization. (22–29 November 1985). *World Health Organization. Rational use of drugs: A review of major issues. In Proceedings of the Conference of Experts*. Nairobi, Kenya: World Health Organization.
- World Health Organization. (2004). *The World Medicines Situation*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

- World Health Organization. (2011). *World Medicines Situation Report 2011*. Geneva,Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization. (2016). *How to Investigate Drug Use in Health Facilities: Selected Drug Use Indicators. EDM Research Series No. 007*. Geneva,Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization. (2024). Retrieved from World Health Organization:  
<https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines>





## BIODATA PENULIS



**apt. Like Efriani, M.Farm**

Dosen Fakultas Farmasi

Universitas Muhammadiyah Ahmad Dahlan Cirebon (UMMADA)

Penulis lahir di Bengkulu Selatan tanggal 08 februari 1991. Penulis adalah dosen pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Ahmad Dahlan Cirebon. Menyelesaikan pendidikan S1 Jurusan Farmasi di Sekolah Tinggi Teknologi dan Industri Farmasi Bogor (STTIF), menyelesaikan pendidikan profesi apoteker di Universitas Setia Budi Surakarta dan melanjutkan S2 pada Farmasi di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

## **BIODATA PENULIS**



### **Hanik Mariana Dewi**

Penulis lahir di Yogyakarta, 07 November 1981. Menyelesaikan pendidikan di Sekolah Dasar Islam Al Huda pada tahun 1993 di Kota Kediri. Kemudian melanjutkan ke Sekolah Menengah Pertama Negeri 1 Kota Kediri dan lulus pada tahun 1997. Pendidikan menengah atas ditempuh di Sekolah Menengah Atas Nasional Negeri 2 Kota Kediri dan tamat pada tahun 2000.

Setelah itu, penulis melanjutkan pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya pada tahun 2000 dan lulus sebagai Apoteker pada tahun 2005. Penulis kemudian melanjutkan studi pascasarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga pada tahun 2014 dengan beasiswa tugas belajar dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, dan menyelesaikan studi tersebut pada tahun 2017.

Setelah lulus dari Fakultas Farmasi Universitas Airlangga pada tahun 2005, penulis langsung bekerja sebagai penanggung jawab di Apotek Bangun Sehat di Kediri. Pada tahun 2008, penulis mendirikan apotek sendiri bernama Bening Farma, yang dikelola hingga saat ini. Pada tahun 2009, penulis diterima menjadi Pegawai Negeri Sipil di lingkungan Dinas Kesehatan Kota Kediri. Penulis ditugaskan di Puskesmas Pesantren 1 pada

tahun 2010, kemudian di Puskesmas Perawatan Ngletih pada tahun 2013, dan di RSUD Kilisuci Kota Kediri pada tahun 2024. Pada tahun 2019, penulis mendapatkan penghargaan sebagai Master Agent of Change (AoC) Gema Cermat dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dan menjadi finalis Tenaga Kesehatan Teladan 2019 tingkat Provinsi Jawa Timur. Berbagai sertifikasi pelatihan telah diperoleh oleh penulis hingga saat ini.

Penulis menjadi dosen tetap di Fakultas Farmasi Universitas Strada Indonesia sejak tahun 2019. Penulis pernah menjabat sebagai Kepala Departemen Farmasi Klinis Prodi S1 Farmasi Universitas Strada Indonesia hingga sekarang. Sebagai dosen, penulis juga aktif di Himpunan Seminari Farmasi Klinik dan Komunitas (Hisfarkesmas) Pengurus Daerah Jawa Timur dengan jabatan Ketua Bidang Farmasi Klinis periode 2019-2024. Penulis juga menjabat sebagai pengurus Ikatan Apoteker Indonesia Cabang Kota Kediri untuk periode 2023-2027.

## **BIODATA PENULIS**



**apt. Imam Syafi'i, S.Farm., M.Farm**

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Indonesia Maju

Penulis lahir di Mataram tanggal 28 Mei 1993. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Indonesia Maju. Menyelesaikan pendidikan Diploma Farmasi di Universitas Muhammadiyah Mataram (2011-2014), kemudian melanjutkan pendidikan Sarjana Farmasi di Institut Sains & Teknologi Nasional (2015-2017), lalu penulis melanjutkan pendidikan Profesi Apoteker di Institut Sains & Teknologi Nasional (2017-2018), dan setelah menyelesaikan pendidikan profesi penulis melanjutkan pendidikan Magister Farmasi di Universitas Indonesia dengan peminatan farmakologi (2020-2023).

## **BIODATA PENULIS**



### **Dr. Apt. Sri Oktavia, M.Farm**

Dosen Farmakologi dan Farmasi Klinis  
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir di Padang tanggal 15 Oktober 1989. Penulis adalah dosen tetap bidang Farmakologi dan Farmasi Klinis pada Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang. Penulis telah menyelesaikan pendidikan S1, profesi apoteker dan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Penulis juga telah menyelesaikan pendidikan doktoral pada program studi Ilmu Biomedis fakultas kedokteran Universitas Andalas.

## BIODATA PENULIS



### **Apt. Genialita Fadhilla, M.Si**

Dosen Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Garut

Penulis lahir di Bandung tanggal 27 September 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Klinik dan Komunitas tahun 2012-2016, melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Klinik tahun 2016-2017, dan melanjutkan profesi apoteker tahun 2017-2018. Penulis menekuni bidang farmakologi dan farmasi klinik terutama membuat bahan ajar di bidang tersebut serta mater-materi edukasi pada program pengabdian masyarakat yang terkait dengan bidang kefarmasian dan kesehatan.