

# FARMAKOLOGI



» Sujati Woro Indijah  
Purnama Fajri



FARMAKOLOGI

Pusdik SDM Kesehatan  
Badan Pengembangan dan Pemberdayaan  
Sumber Daya Manusia Kesehatan  
  
Jl. Hang Jebat III Blok F3, Kebayoran Baru Jakarta Selatan - 12120  
Telp. 021 726 0401, Fax. 021 726 0485, Email. [pusdiknakes@yahoo.com](mailto:pusdiknakes@yahoo.com)



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA  
PUSAT PENDIDIKAN SUMBER DAYA MANUSIA KESЕHATAN  
BАDAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN SUMBER DAYA MANUSIA KESЕHATAN

MODUL  
BAHAN AJAR CETAK  
FARMASI

# FARMAKOLOGI

» Sujati Woro Indijah  
Purnama Fajri



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

PUSAT PENDIDIKAN SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN

BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN

Hak Cipta © dan Hak Penerbitan dilindungi Undang-undang

Cetakan pertama, Desember 2016

*Penulis : Dra. Sujati Woro I., M.Si., Apt*

*Pengembang Desain Intruksional: Drs. Warsito, M.Pd.*

*Desain oleh Tim P2M2 :*

*Kover & Ilustrasi : Nursuci Leo Saputri*

*Tata Letak : Sapriyadi*



## DAFTAR ISI

<b>PENGANTAR MATA KULIAH</b>	<b>vii</b>
<b>BAB I: PENGANTAR FARMAKOLOGI</b>	<b>1</b>
<b>Topik 1.</b>	
Aspek Biofarmasi .....	2
Latihan .....	12
Ringkasan .....	13
Tes 1 .....	13
<b>Topik 2.</b>	
Prinsip Farmakokinetik dan Farmakodinamik .....	16
Latihan .....	29
Ringkasan .....	30
Tes 2 .....	30
<b>KUNCI JAWABAN TES FORMATIF .....</b>	<b>33</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>34</b>
<b>BAB II: KEMOTERAPETIKA</b>	<b>35</b>
<b>Topik 1.</b>	
Antibiotika .....	36
Latihan .....	54
Ringkasan .....	55
Tes 1 .....	55
<b>Topik 2.</b>	
Virustatika .....	58
Latihan .....	63
Ringkasan .....	64
Tes 2 .....	65
<b>KUNCI JAWABAN TES FORMATIF .....</b>	<b>67</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>68</b>

<b>BAB III: OBAT GANGGUAN SALURAN CERNA</b>	<b>69</b>
<b>Topik 1.</b>	
<b>Obat-obat Tukak Lambung .....</b>	<b>70</b>
Latihan .....	80
Ringkasan .....	81
Tes 1 .....	82
<b>Topik 2.</b>	
<b>Anti-Diare dan Laksativa <i>come</i> .....</b>	<b>84</b>
Latihan .....	94
Ringkasan .....	95
Tes 2 .....	96
<b>KUNCI JAWABAN TES FORMATIF .....</b>	<b>98</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>99</b>
<b>BAB IV: OBAT SSP</b>	<b>100</b>
<b>Topik 1.</b>	
<b>Obat Analgetik Nonnarkotik dan Narkotik .....</b>	<b>102</b>
Latihan .....	119
Ringkasan .....	120
Tes 1 .....	120
<b>Topik 2.</b>	
<b>Obat Hipnotik-Sedativ dan Anti Konvulsi .....</b>	<b>123</b>
Latihan .....	136
Ringkasan .....	137
Tes 2 .....	138
<b>KUNCI JAWABAN TES FORMATIF .....</b>	<b>140</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>141</b>
<b>BAB V: OBAT SSO</b>	<b>142</b>
<b>Topik 1.</b>	
<b>Susunan Saraf Otonom dan Obat Adrenergik .....</b>	<b>143</b>
Latihan .....	152

Ringkasan .....	154
Tes 1 .....	155
<b>Topik 2.</b>	
<b>Obat Kolinergik .....</b>	<b>157</b>
Latihan .....	174
Ringkasan .....	175
Tes 2 .....	176
<b>KUNCI JAWABAN TES FORMATIF .....</b>	<b>178</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>179</b>
<b>BAB VI: OBAT PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH</b>	<b>180</b>
<b>Topik 1.</b>	
<b>Obat AntiHipertensi .....</b>	<b>181</b>
Latihan .....	187
Ringkasan .....	188
Tes 1 .....	189
<b>Topik 2.</b>	
<b>Obat-obat Jantung .....</b>	<b>191</b>
Latihan .....	202
Ringkasan .....	204
Tes 2 .....	204
<b>Topik 3.</b>	
<b>Sumber Daya Manusia Kesehatan .....</b>	<b>213</b>
Latihan .....	217
Ringkasan .....	218
Tes 3 .....	218
<b>KUNCI JAWABAN TES FORMATIF .....</b>	<b>206</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>207</b>
<b>BAB VII: OBAT SALURAN PERNAPASAN</b>	<b>208</b>
<b>Topik 1.</b>	
<b>Obat Antihistamin .....</b>	<b>209</b>

Latihan .....	218
Ringkasan .....	220
Tes 1 .....	221
<b>Topik 2.</b>	
<b>Obat Asma .....</b>	<b>223</b>
Latihan .....	232
Ringkasan .....	234
Tes 2 .....	235
<b>KUNCI JAWABAN TES FORMATIF .....</b>	<b>237</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>238</b>
 <b>BAB VIII: OBAT HORMON</b>	
<b>239</b>	
<b>Topik 1.</b>	
<b>Hormon Adenohipofisis .....</b>	<b>240</b>
Latihan .....	253
Ringkasan .....	254
Tes 1 .....	255
<b>Topik 2.</b>	
<b>Acth dan Kortikosteroida .....</b>	<b>257</b>
Latihan .....	269
Ringkasan .....	270
Tes 2 .....	271
<b>KUNCI JAWABAN TES FORMATIF .....</b>	<b>273</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>274</b>
 <b>BAB IX: VITAMIN, MINERAL, DAN TOKSIKOLOGI</b>	
<b>275</b>	
<b>Topik 1.</b>	
<b>Vitamin dan Mineral .....</b>	<b>279</b>
Latihan .....	301
Ringkasan .....	302
Tes 1 .....	303

**Topik 2.**

<b>Toksikologi .....</b>	<b>305</b>
Latihan .....	202
Ringkasan .....	204
Tes 2 .....	204

**Topik 3.**

<b>Sumber Daya Manusia Kesehatan .....</b>	<b>213</b>
Latihan .....	323
Ringkasan .....	325
Tes 3 .....	325
<b>KUNCI JAWABAN TES FORMATIF .....</b>	<b>327</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>328</b>
<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>329</b>

## Pengantar Mata Kuliah

Selamat datang dalam mata kuliah Farmakologi, sejauh Asisten Apoteker. Obat berperanan sangat penting dalam pelayanan kesehatan. Penanganan dan pencegahan berbagai penyakit tidak dapat dilepaskan dari tindakan terapi dengan obat atau farmakoterapi. Seorang Ahli Madaya Farmasi akan berada di ujung tombak pelayanan kesehatan sehingga pengetahuan tentang khasiat, cara penggunaan, dosis dan efek samping sangat diperlukan.

Buku Materi Pokok (BMP) ini bertujuan memberikan bahan ajar mata kuliah Farmakologi pada peserta didik program D3-Farmasi Universitas Terbuka (UT). Karena peserta didik adalah mahasiswa UT yang artinya tidak ada tatap muka secara reguler dengan Dosen maka perhatian khusus telah dicurahkan pada kejelasan teks. Kami berusaha untuk membahas materi yang sering kali agak sulit, sejelas dan serasional mungkin. Pengertian-pengertian sulit dan perkataan asing selalu dijelaskan, penguraian teks disusun secara logis dan sedemikian rupa agar lebih mudah dipelajari. Di beberapa bahasan rumit diberikan tabel-tabel dan gambar untuk mempermudah proses belajar. Mengingat luasnya pengetahuan tentang farmakologi kami tidak mungkin memberikan lengkap semua pokok bahasan. Pada edisi perdana ini, topik BMP dipilih pengetahuan yang banyak terpakai dalam kegiatan sehari-hari sehingga diharapkan akan sangat berguna dalam menunjang tugas seorang Ahli Madya Farmasi. Soal latihan dibuat agar mempermudah belajar dengan metode mencari jawaban dalam teks BMP, sehingga mahasiswa tidak monoton belajar dengan metode membaca.

Dapat kami sampaikan modul disusun dengan urutan pengantar yang pada umumnya dimulai dengan mengingatkan kembali pada anatomi – fisiologi tubuh manusia tempat obat pokok bahasan akan bekerja. Dengan mengingat organ tempat kerja atau fisiologi tersebut, diharapkan akan sangat memudahkan pemahaman mekanisme khasiat obat serta efek sampingnya. Selanjutnya kami sampaikan juga kondisi farmakokinetik dan farmasetika obat-obat tertentu sebagai penjelasan mengenai khasiatnya. Efek samping yang penting untuk penyuluhan juga disampaikan dengan bahasa yang mudah dimengerti. Dosis obat serta bentuk sediaan kadang-kadang diperlukan untuk membandingkan kekuatan obat dengan kelas terapi yang sama. Kami sampaikan juga bila diperlukan membedakan mekanisme kerja obat pada kelas terapi yang sama namun berbeda tempat kerjanya misalnya pada penjelasan penggolongan antibiotika maupun antivirus lengkap dengan gambar. Pada akhir setiap kegiatan belajar kami sampaikan rangkuman bahan ajar dan daftar pustaka yang akan diperlukan untuk merujuk ketidakjelasan BMP akan ada pada tiap akhir modul.

Beban mata kuliah FARS3208/FARMAKOLOGI adalah 3 SKS dan akan terdiri dari 9 modul (M) dengan 18 Kegiatan belajar (KB). 3 SKS artinya sejauh harus mempelajari modul 3 jam per minggu diikuti dengan 3 jam tugas terstruktur mengerjakan soal dan 3 jam tugas mandiri berupa mencari bacaan lain yang akan lebih menjelaskan materi mata kuliah ini.

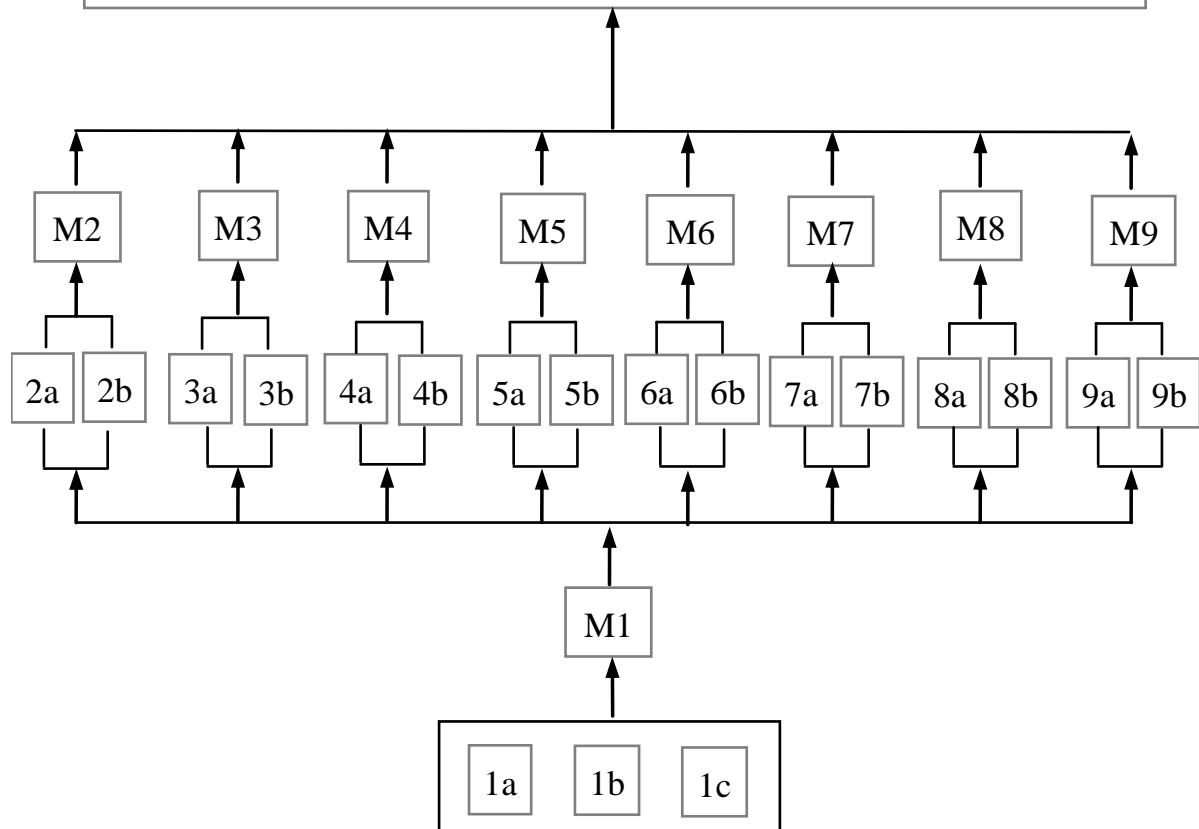
Melalui mata kuliah ini sejawaat akan mampu menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik berbagai jenis obat. Sebagai gambaran menyeluruh, mata kuliah farmakologi terdiri dari:

1. Prinsip Dasar Farmakologi
  - a. Aspek Biofarmasi dan
  - b. Prinsip Farma-kokinetik dan Farmakodinamik
2. Obat-Obat Kemoterapeutika
  - a. Antibiotika
  - b. Virustatika
3. Obat Gangguan Saluran Cerna
  - a. Obat Lambung
  - b. Aanti-diare-laksan
4. Obat Susunan Saraf Pusat
  - a. Obat analgetik
  - b. Obat hipnotik, Sedative, dan Antikonvulsi
5. Obat Susunan Saraf Otonom
  - a. Adrenergik
  - b. Kolinergik
6. Obat Penyakit Jantung dan Pembuluh
  - a. Obat AntiHipertensi
  - b. Obat Jantung
7. Obat Saluran Pernapasan
  - a. Antihistamin
  - b. Obat Asma
8. Obat Hormone
  - a. Adenohipofisis
  - b. kortikosteroid
9. Vitamin, Mineral, dan Toksikologi.
  - a. Vitamin dan Mineral
  - b. Toksikologi.

Adapun Peta Kompetensi dan keterkaitan antar bab bahan materi pokok (BMP) mata kuliah FARS3208/FARMAKOLOG digambarkan ke dalam diagram berikut ini.

## Peta Kompetensi Farmakologi/FARS3208

Setelah mempelajari mata kuliah Farmakologi mahasiswa diharapkan mampu menjelaskan farmakokinetik dan farmakodinamik berbagai jenis obat.



Keterangan Peta Kompetensi:

No.		Kompetensi Khusus
M1	1a 1b 1c	Menjelaskan aspek biofarmasi obat. Menjelaskan prinsip farmakokinetik obat. Menjelaskan aspek farmakodinamik obat.
M2	2a 2b	Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat antibiotika. Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat virustatika.
M3	3a 3b	Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat lambung. Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat Antidiare dan Laksansia.
M4	4a 4b	Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat analgetik. Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat hipnotik, sedative dan antikonvulsi.
M5	5a 5b	Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat Adrenergik. Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat Kolinergik.
M6	6a 6b	Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat antihipertensi. Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat jantung.
M7	7a 7b	Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat antihistamin. Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat asma.
M8	8a 8b	Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat hormone adenohipofisis. Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat hormone kortikosteroid.
M9	9a 9b	Menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat vitamin dan mineral. Menjelaskan bahan-bahan yang akan bersifat racun.

# BAB I

## PENGANTAR FARMAKOLOGI

*Sujati Woro Indijah*

### PENDAHULUAN

**Selamat Berjumpateman** sejawaat Asisten apoteker, apa kabar?

Pertama-tama, kami ucapan selamat pada Anda, karena telah bersemangat untuk berkuliahan, belajar kembali di D3 Farmasi Universitas Terbuka. Bab ini merupakan siasat membuka pembelajaran farmakologi yang berjudul:

#### **Pengantar Farmakologi**

Setelah selesai mempelajari Bab 1 ini, Anda diharapkan mampu menerapkannya pelayanan farmasi pada klien. Pada akhir proses pembelajaran bab ini, Anda diharapkan mampu menjelaskan dan mengaplikasikan aspek biofarmasi, prinsip farmakokinetik, dan prinsip farmakodinamik.

Untuk memudahkan Anda belajar, maka bab ini akan dibagi dalam 2Topik, yaitu:

1. aspek biofarmasi;
2. prinsip farmakokinetika dan farmakodinamika.

Dengan memahami materi 2 Topikmaka Anda akan dapat menerapkannya pada pelayanan kefarmasian, yaitu tata cara penamaan obat, penerapan perundang-undangan di bidang farmasi, formulasi obat dan *pharmaceutical availability*, kesetaraan *terapeutik*, cara pemberian obat, sistem transport, resorbsi, biotransformasi, distribusi, ekskresi, konsentrasi plasma, eliminasi dan waktu paruh, dosis, mekanisme kerja obat, efek terapeutik, placebo, efek toksik, toleransi, habituasi, adiksi, resistensi bakteri, dosis dan usia, waktu minum obat, indeks terapi, interaksi obat dengan makanan serta farmakogenetik. Proses pembelajaran dilaksanakan dengan belajar menggunakan bahan ajar cetak.

Kami percaya bahwa Anda mampu menyelesaikan bab ini dengan baik. Semoga Anda bisa memahami secara maksimal, dan jika mendapat kesulitan, silakan menghubungi tutor Anda yang selalu siap membantu Anda.

## Topik 1

### Aspek Biofarmasi

**Farmakologi** adalah ilmu yang mempelajari pengetahuan obat dengan seluruh aspeknya, baik sifat kimiawi maupun fisikanya, kegiatan fisiologi, resorbsi, dan nasibnya dalam organisme hidup. **Obat** didefinisikan sebagai senyawa yang digunakan untuk mencegah, mengobati, mendiagnosis penyakit atau gangguan, atau menimbulkan kondisi tertentu. Misalnya, membuat seseorang infertile, atau melumpuhkan otot rangka selama pembedahan. Ilmu khasiat obat ini mencakup beberapa bagian, yaitu farmakognosi, biofarmasi, farmakokinetika, dan farmakodinamika, toksikologi, dan farmakoterapi.

**Farmakognosi** adalah cabang ilmu farmakologi yang mempelajari sifat-sifat tumbuhan dan bahan lain yang merupakan sumber obat. **Farmakoterapi** adalah cabang ilmu yang berhubungan dengan penggunaan obat dalam pencegahan dan pengobatan penyakit. Dalam farmakoterapi ini dipelajari aspek farmakokinetik dan farmakodinamik suatu obat yang dimanfaatkan untuk mengobati penyakit tertentu. **Toksikologi** adalah ilmu yang mempelajari keracunan zat kimia termasuk obat, zat yang digunakan dalam rumah tangga, industri maupun lingkungan hidup lain, seperti insektisida, pestisida, dan zat pengawet. Dalam cabang ilmu ini juga dipelajari juga cara pencegahan, pengenalan dan penanggulangan kasus-kasus keracunan. **Biofarmasi** adalah bagian ilmu yang meneliti pengaruh formulasi obat terhadap efek terapeutiknya. Farmakologi terbagi menjadi 2 subdisiplin, yaitu:

1. farmakokinetik ialah apa yang dialami obat yang diberikan pada suatu makhluk hidup, yaitu absorpsi (A), distribusi (D), metabolisme atau biotransformasi (M), dan ekskresi (E);
2. farmakodinamik merupakan pengaruh obat terhadap sel hidup, organ atau makhluk hidup.

Obat-obat yang digunakan pada terapi dapat dibagi dalam empat golongan besar, yaitu obat farmakodinamik, obat kemoterapeutik, obat tradisional dan obat diagnostik. Obat farmakodinamik bekerja meningkatkan atau menghambat fungsi suatu organ. Misalnya, furosemide sebagai diuretic meningkatkan kerja ginjal dalam produksi urin atau hormone estrogen pada dosis tertentu dapat menghambat ovulasi dari ovarium. Obat kemoterapeutik bekerja terhadap agen penyebab penyakit, seperti bakteri, virus, jamur atau sel kanker. Obat ini mempunyai sebaiknya memiliki kegiatan farmakodinamika yang sekecil-kecilnya terhadap organisme tuan rumah dan berkhasiat membunuh sebesar-besarnya terhadap sebanyak mungkin parasit (cacing, protozoa) dan mikroorganisme (bakteri dan virus). Misalnya, pirantel pamoat membunuh cacing pada dosis yang aman bagi manusia. Obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berasal dari tumbuhan, hewan, mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun-temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman. Misalnya, daun kumis kucing, minyak ikan, ekstrak daun mengkudu, dan lain-lain. Obat diagnostik merupakan obat

pembantu untuk melakukan diagnosis (pengenalan penyakit). Misalnya, dari saluran lambung usus (barium sulfat) dan saluran empedu (natrium miopanoat dan asam iod organik lainnya).

Pada bab-bab selanjutnya, kita juga akan menggunakan sebutan obat paten atau spesialit dan obat generik. Obat paten atau branded generik adalah obat milik suatu perusahaan dengan nama khas yang dilindungi hukum, sedangkan nama generik adalah nama resmi suatu obat yang dapat digunakan di semua negara tanpa melanggar hak paten obat yang bersangkutan. Sebagai contoh berikut ini.

Nama Kimia	Nama Generik	Nama Paten dan Branded Generik
Asam asetilsalisilat	Asetosal	Aspirin (Bayer) Aspilet (United American) Ascardia (Pharos)
(6R)-6-[ $\alpha$ -d-(4-Hydroxyphenyl)glycylamino]penicillanic acid	Amoksisilin	Amoxil (GlaxoSmithKline) Amoksan (Sanbe) Kalmoxillin (Kalbe Farma) Lapimox (Lapi)

#### A. REGULASI OBAT

Obat merupakan bahan yang di regulasi oleh pemerintah, dalam hal ini oleh Badan POM. Tujuan regulasi adalah melindungi konsumen dari efek yang merugikan karena kualitas atau keamanannya. Di Indonesia obat yang beredar dikelompokkan dalam 5 kelompok sebagai berikut.

##### 1. Obat Keras

Obat golongan ini hanya dapat dibeli dengan resep dokter. Obat golongan ini dianggap tidak aman atau penyakit yang menjadi indikasi obat tidak mudah didiagnosis oleh orang awam. Obat golongan ini bertanda dot merah. Contoh obat keras adalah antibiotika, antihistaminika untuk pemakaian dalam dan semua obat suntik.

**Psikotropika** adalah zat atau obat baik alamiah atau sintetis, bukan narkotika yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku. Contoh zat psikotropik adalah fenobarbital, diazepam, dan amitriptilin.

2. Obat **Narkotika** adalah zat atau obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman, baik sintetis maupun semisintetis yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri, dan menimbulkan ketergantungan. Golongan narkotika penjualannya diawasi secara ketat untuk membatasi penyalahgunaannya. Obat golongan ini bertanda palang merah. Contoh obat golongan narkotika adalah kodein yang juga dapat menekan batuk.

3. Obat keras terbatas

Obat ini dapat dibeli di apotek atau di toko obat dan harus dalam bungkusan aslinya dan tertera penandaan, misalnya "P6 Awas obat keras, hanya untuk bagian luar dari badan". Obat golongan ini bertanda dot biru. Contoh obat keras terbatas adalah Caladin lotion, Cenfresh tetes mata.

4. Obat bebas

Obat bebas adalah obat yang dapat dibeli tanpa resep dokter dalam bungkusan dari pabrik yang membuatnya secara eceran. Obat golongan ini bertanda dot hijau. Contoh obat bebas adalah Panadol tablet, obat batuk hitam.

5. Obat tradisional

Yakni obat yang mengandung tanaman obat herbal. Ada 3 kategori obat tradisional di Indonesia, yaitu:

- a. Jamu, yaitu obat yang masih berbentuk simplisia.
- b. Herbal terstandar, obat herbal terstandar adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah di standardisasi.
- c. Fitofarmaka, Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik, bahan baku dan produk jadinya telah di standardisasi.

Juga dikenal obat wajib apotek, yaitu obat daftar G yang boleh diberikan oleh apoteker pada pasien yang sebelumnya telah mendapatkannya dari dokter, biasanya untuk penggunaan jangka panjang dan atau kondisi tertentu.

**B. ASPEK-ASPEK BIOFARMASI**

Sebelum obat yang diberikan pada pasien tiba pada tempat kerjanya dalam tubuh obat harus mengalami banyak proses. Dalam garis besarnya, proses-proses ini dapat dibagi dalam tiga tingkat, yaitu fase biofarmasi, farmakokinetik, dan farmakodinamik. Biofarmasi adalah ilmu yang bertujuan menyelidiki pengaruh pembuatan sediaan obat atas kegiatan terapetiknya. Faktor formulasi yang dapat mengubah efek obat dalam tubuh adalah: bentuk fisik zat aktif (amorf, kristal, kehalusan), keadaan kimiawi (ester, garam kompleks dan sebagainya), zat pembantu (zat pengisi, zat pelekat, zat pelicin, zat pelindung, dan sebagainya), serta proses teknis pembuatan sediaan (tekanan mesin tablet).

**1. Bentuk Fisik Zat Aktif (Amorf, Kristal, Kehalusan)**

Telah terbukti bahwa obat yang dihaluskan sampai ukuran partikel 1-5 mikron (microfine) menghasilkan kadar darah 2-3 kali lebih tinggi sehingga dosisnya dapat diturunkan 2-3 kali. Misalnya, griseofulvin, spironolakton, dan digoksin. Sebaliknya pada sediaan rektal (suppositoria), zat amorf seringkali menyebabkan pelambatan dari ketersediaan biologisnya (BA, bio-availability-nya), hal ganjil ini belum dapat dijelaskan. Zat amorf resorpsinya lebih baik dibanding kristal. Pada pembuatan suspensi harus dipilih

metode tertentu supaya zat aktif tetap berbentuk amorf. Misalnya, pada pembuatan suspensi sefalosporin atau suspense kering yang lain. Syarat kehalusan dengan sendirinya tidak berlaku bagi sediaan yang bekerja lokal dalam usus dan justru tidak boleh diserap, misalnya obat cacing (pirantel pamoat) atau kemoterapeutika yang melawan infeksi usus (kanamisin, neomisin).

## 2. Keadaan kimiawi (ester, garam kompleks dan sebagainya)

Telah dibuktikan bahwa zat hidrat yang mengandung air kristal dalam molekulnya lebih lambat resorpsinya dibanding dengan yang tanpa air Kristal, misalnya ampisilin trihidrat (Penbritin) dibandingkan ampisilin.0Aq. (Amfipen). Natrium edetat dapat membentuk kompleks dengan banyak zat sehingga mempercepat resorpsinya oleh usus, misalnya manitol dan heparin. Hormon kelamin yang diuraikan getah lambung dapat diberikan per oral sebagai esternya yang stabil, misalnya etinilestradiol dan testosterone dekanoat demikian pula eritromisin-stearat.

## 3. Zat pembantu (zat pengisi, zat pelekat, zat pelicin, zat pelindung, dan sebagainya)

Pada tahun 1971 di Australia terjadi peristiwa difantoin (=fenitoin), yaitu ketika pasien yang menelan tablet anti-epilepsi ini menunjukkan gejala keracunan. Ternyata kadar fenitoin dari tablet tersebut sangat tepat, tetapi zat pengisi kalsium sulfat telah diganti dengan laktosa pada proses pembuatannya. Akibat perubahan ini BA fenitoin ditingkatkan yang mengakibatkan kenaikan resorpsinya dengan efek toksis. Zat-zat dengan kegiatan permukaan (Tween, span) atau zat hidrofil yang mudah larut dalam air (polivinilpirolidon, carbowax) dapat mempercepat melarutnya zat aktif dari tablet. Sebaliknya zat-zat hidrofob (= tidak suka air) digunakan pada produksi tablet sebagai pelicin untuk mempermudah mengalirnya campuran tablet ke dalam cetakan (*dies*) dan mencegah melekatnya pada stempel. Zat-zat ini (asam/magnesium stearate dan lain-lain) dapat menghambat melarutnya zat aktif. Kini sering digunakan aerosol (asam silikat koloidal) sebagai zat pelican dan anti lekat karena tidak menghambat melarutnya zat aktif.

Zat pengikat pada tablet dan zat pengental suspensi, seperti gom, gelatin dan tajin umumnya juga memperlambat larutnya obat. Zat desintegrasi (berbagai jenis tepung) justru mempercepatnya.

## 4. Proses teknis pembuatan sediaan (tekanan mesin tablet)

Semakin keras pencetakan tablet, semakin sukar melarutnya zat aktif. Begitu pula tablet yang disimpan seringkali mengeras dan lebih sukar melarut.

Selanjutnya untuk menjelaskan aspek biofarmasi kita akan menyusun bahan ajar dalam 5 bahasan, yaitu: (a) formulasi obat dan pharmaceutical availability (FA); (b) biological availability (BA); (c) kesetaraan therapeutis; (d) bioassay; dan (e) standardisasi serta cara pemberian.

a. Formulasi Obat dan Pharmaceutical Availability (FA)

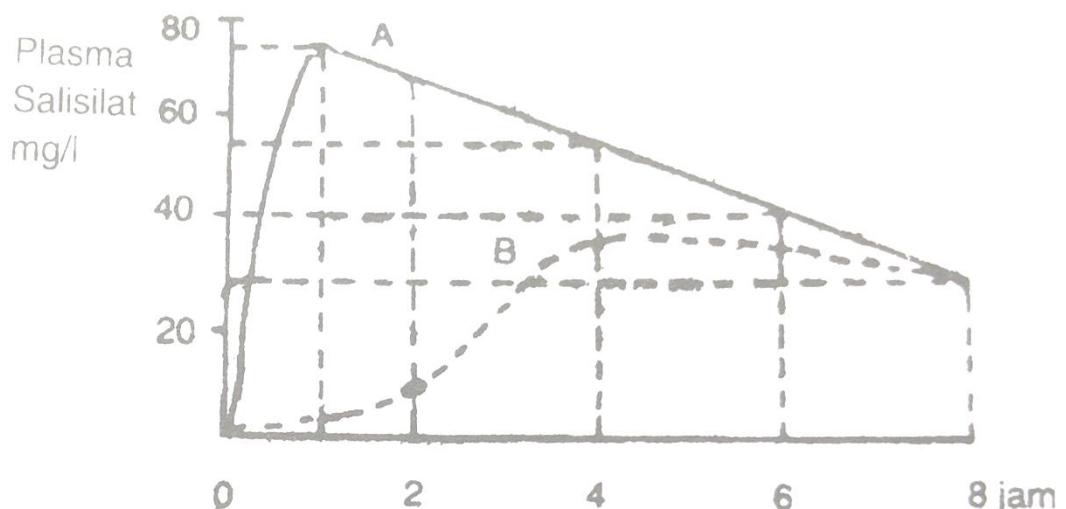
Pharmaceutical Availability (FA) merupakan ukuran untuk bagian obat yang in-vitro dibebaskan dari bentuk pemberiannya dan tersedia untuk proses resorpsi, misalnya dari tablet, kapsul, serbuk, suspensi, suppositoria dan sebagainya. Dengan kata lain FA merupakan kecepatan larut dan jumlah dari obat yang menjadi tersedia in-vitro dari bentuk farmasetisnya.

Bentuk tablet. Setelah ditelan tablet akan pecah (desintegrasi) di lambung menjadi banyak granul kecil yang terdiri dari zat aktif tercampur zat-zat pembantu (gom, gelatin, tajin). Baru setelah granul ini pecah, zat aktif dibebaskan. Bila daya larutnya cukup besar, zat aktif akan melarut dalam lambung atau usus, tergantung dimana saat itu obat berada. Hal ini ditentukan oleh waktu pengosongan lambung yang berkisar antara 2 sampai 3 jam setelah makan. Setelah melarut, obat tersedia dan proses resorpsi oleh usus dimulai. Peristiwa inilah yang disebut FA.

Dari uraian diatas, jelaslah bahwa obat berbentuk cairan (larutan, sirop) akan mencapai keadaan FA dalam waktu yang jauh lebih singkat karena tidak harus melalui fase desintegrasi dari tablet, granul dan melarut. Sebagai contoh asetosal. Bila diberikan sebagai larutan, puncak plasmanya (A) dicapai setelah lebih kurang 1 jam, sedangkan tablet salut enteric (ec), yaitu dengan lapisan tahan asam yang baru pecah dalam usus menghasilkan kadar maksimal (B) setelah 4 jam dan hanya berjumlah lebih kurang 50% dari (A). Untuk jelasnya lihat grafik dibawah ini.

Ukuran melarut. Untuk obat yang tahan getah lambung, kecepatan melarut dari berbagai bentuk sediaan menurun dengan urutan sebagai berikut.

Larutan – suspensi – serbuk – kapsul – tablet – tablet salut selaput – dragees (tablet salut gula) – tablet e.c. – tablet kerja panjang (retard, sustained release)



Gambar 1.1.1

Grafik kadar-waktu dari asetosal sebagai larutan (A) dan sebagai tablet e.c. (B), diukur sebagai metabolitnya asam salisilat

Ini berarti bahwa tablet walaupun murah dan praktis sebetulnya efektivitasnya agak lebih rendah sebagai bentuk sediaan dibandingkan dengan larutan, serbuk atau kapsul. Inilah sebabnya, tablet dengan beberapa pengecualian sebaiknya dan bila mungkin dikunyah sampai halus sebelum ditelan.

b. Biological Availability (BA)

BA adalah persentase obat yang diresorbsi dari tubuh dari suatu dosis yang diberikan dan tersedia untuk melakukan efek therapeutisnya. Di beberapa Negara (AS, Jerman) mencakup juga kecepatannya dengan mana obat muncul di sirkulasi darah. Biasanya obat baru berefek sesudah obat melalui sistem porta dan hati kemudian tiba di peredaran darah besar yang mendistribusikan ke seluruh jaringan.

BA dapat diukur secara *in-vivo* (pada keadaan sesungguhnya pasien) dengan menentukan kadar plasma obat sesudah mencapai *steady-state*. Pada keadaan ini terjadi keseimbangan antara kadar obat di semua jaringan tubuh dan kadar darah yang praktis konstan, karena jumlah zat yang diserap dan dieliminasinya adalah sama. Antara kadar plasma dan efek therapeutisnya pada umumnya terdapat korelasi yang baik. Pengecualian, misalnya obat hipertensi yang masih berefek walaupun kadarnya dalam plasma sudah tidak dapat diukur lagi. Dengan cara penentuan kadar obat yang lebih mudah dan sederhana, sejumlah obat terdapat korelasi baik antara kadar dalam air liur dan kadar dalam plasma. Contoh perbandingan untuk fenitoin adalah lebih kurang 1:10 bila contoh air liur diambil pagi hari sebelum menelan obat. Perbandingan ini hampir sama dengan persentase obat bebas di dalam plasma yang tidak terikat pada antipirin, digoksin, estron, dehidrotestosteron, dan barbital, yakni 10%.

Sebaliknya FA hanya dapat ditentukan *in-vitro* dalam laboratorium dengan mengukur kecepatan melarutnya zat aktif dalam waktu tertentu (*dissolution rate*). Pengukuran ini dilakukan dengan metode dan alat khusus yang meniru sejauh mungkin keadaan alami dalam saluran lambung-usus. Sayang sekali cara penentuan yang mudah dan praktis ini hasilnya jarang menunjukkan korelasi dengan kadar obat dalam plasma *in-vivo* yang lebih sukar pelaksanaannya. Oleh karena itu, pengertian BA lebih disukai dan sudah menjadi lazim penggunaannya.

c. Kesetaraan Therapeutis

Dari uraian diatas dapat disimpulkan bahwa 2 tablet dengan zat aktif sama tapi pabrik berlainan tidak selalu menghasilkan kadar darah dan efek yang sama pula. Bahkan adakalanya tablet dari satu pabrik tapi berbeda batch dapat berbeda BA-nya.

Kesetaraan therapeutis dapat didefinisikan sebagai kesetaraan pola kerjanya (kadar dan kecepatan resorpsi) dari dua obat yang berisi zat aktif dengan dosis yang sama. Hal ini sangat penting bagi obat yang luas terapinya sempit, yang aktivitasnya tergantung dari kadar plasma yang tetap. Contohnya adalah digoksin, antikoagulansia, dan deksametason. Yang terkenal adalah kesulitan klinis pada digoksin sebagai obat jantung sekitar tahun 1972 ketika bentuk kristal digantikan dengan bentuk amorf. Juga ternyata ada perbedaan kadar plasma antara tablet berbagai pabrik yang sampai

berbeda dua kali lipat meskipun semua tablet mengandung zat aktif yang sama, yaitu 0,25 mg.

Oleh karena itu, di AS dan Belanda, obat generik diharuskan memenuhi persyaratan ketat mengenai antara lain identitas, kemurnian, dan potensinya. Obat generik harus memperlihatkan efek klinis dan efek samping yang setara dengan obat patennya dan demikian harus dapat menggantikannya pada semua indikasi yang teregistrasi.

“The Orange Book” yang diterbitkan Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 1980 berisi obat-obat resmi dengan nilai kesetaraan terapeutis antara obat paten dengan obat-obat generiknya. Obat yang setara secara terapeutis adalah ekivalen. Kode “AB” diberikan pada obat yang memiliki kesetaraan farmasetis dan bio-ekivalensi dengan obat patennya. Nilai “A” diberikan pada obat generik yang zat aktif dan dosisnya tepat identik dengan obat paten yang bersangkutan. Nilai “B” diberikan pada sediaan obat yang tidak atau belum dibuktikan tuntas mengenai kesetaraan terapeutisnya. Obat-obat ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut sebelum dapat ditingkatkan ke nilai “A”.

Pada banyak obat bebas yang sering digunakan, hal ini tidak menjadi masalah karena luas terapinya cukup besar. Artinya jarak antara dosis terapi dengan dosis toksisnya cukup besar sehingga nilai A atau B dari FDA tidak merupakan risiko bagi kesehatan. Pada tahun 1982 FDA menerbitkan sebuah daftar obat yang terbukti telah menimbulkan masalah mengenai bio-ekivalensnya dan/atau BA-nya beserta penyebabnya. Penyebab tersering adalah kecepatan disolusi yang terlalu lambat dari sediaan obat (tablet, kapsul). Keluhan bahwa tablet asetosal sebagai obat generik “kurang ampuh” dibanding aspirin, setelah memahami masalah kesetaraan terapeutis dan bioekivalensi diatas adalah wajar. Sebaliknya obat preskripsi dengan luas terapi sempit, mungkin dapat menimbulkan efek samping yang serius. Oleh karena itu, disarankan agar selama terapi berlangsung janganlah mengganti merek obat (keras) yang sedang digunakan. Saran ini terutama berlaku bagi obat-obat keras dengan luas terapi sempit, seperti antibiotika, antikoagulansia, anti-epileptika, digoksin, dan kortikosteroida. Obat ini lazimnya digunakan dalam keadaan gawat dimana *overdose* atau *underdose* dapat mengakibatkan situasi berbahaya.

d. Bioassay dan Standardisasi

Kebanyakan obat dapat diukur kadarnya yang kemungkinan setara dengan aktivitasnya secara cepat dan teliti dengan metode kimiawi atau fisika, menggunakan alat, misalnya spektrofotometer ultraviolet/infrared dan polarograf.

Untuk obat yang struktur kimianya belum diketahui dan untuk sediaan tak murni atau campuran dari beberapa zat aktif, metode ini tidak dapat dilakukan. Obat-obat ini diukur dengan metode biologis, yaitu melalui *bio-assay*, dimana aktivitas ditentukan oleh organisme hidup (hewan, kuman) dengan membandingkan efek obat tersebut dengan efek suatu standar internasional. Penentuan biologis dilakukan pada hewan, misalnya insulin pada kelinci (pengukuran daya menurunkan kadar glukosa darah),

ACTH pada tikus dan digitalis terhadap jantung katak. Antibiotika diukur menggunakan penghambatannya terhadap pertumbuhan kuman.

Kesatuan Internasional atau IU (*International Unit*) digunakan untuk menyatakan kekuatan obat yang telah dipublikasikan oleh WHO bersama dengan Standar Internasional Biologis. Standar ini disimpan di London dan Kopenhagen.

Bio-assay dan penggunaan satuan biologis umumnya ditinggalkan segera setelah terwujud suatu metode fisiko-kimiawi, selanjutnya kadar dinyatakan dalam gram atau milligram. Cara ini dilakukan pada tubokurarin (1955), kloramfenikol (1956) dan penisilin (1960). Obat-obat yang dewasa ini masih distandardisasi secara biologis adalah ACTH, antibiotika polimiksin dan basitrasin, vitamin A, faktor pembeku darah, sediaan antigen dan antibody, digitalis, pirogen, dan insulin (meskipun struktur kimia dan pemurniannya sudah diketahui).

e. Cara Pemberian obat

Disamping faktor formulasi, cara pemberian obat turut menentukan kecepatan dan kelengkapan resorpsi. Tergantung dari efek yang diinginkan, yaitu efek sistemis (diseluruh tubuh) atau efek lokal (setempat), keadaan pasien dan sifat-sifat fisiko-kimiawi obat dapat dipilih banyak cara untuk memberikan obat.

1) Efek sistemis

a) oral

Pemberian obat melalui mulut adalah cara yang paling lazim digunakan karena, sangat praktis, mudah dan aman. Seringkali resorpsi obat setelah pemberian tidak teratur dan tidak lengkap, meskipun formulasinya optimal, misalnya senyawa ammonium kwaterner (thiazinium) kloksasilin dan digoksin (maksimal 80%). Keberatan lain adalah obat setelah diresorpsi harus melalui hati dimana dapat terjadi inaktivasi sebelum diedarkan ke tempat kerjanya. Untuk mencapai efek lokal di usus dilakukan pemberian oral, misalnya antibiotika untuk mensterilkan lambung-usus pada infeksi atau sebelum pembedahan (streptomisin, kanamisin, neomisin) obat-obat ini justru tidak boleh diserap, begitu pula zat-zat kontras rontgen guna membuat foto lambung-usus.

b) sublingual

Obat diletakkan di bawah lidah (sublingual) tempat berlangsungnya resorpsi oleh selaput lendir setempat ke dalam vena lidah yang sangat banyak di lokasi ini. Keuntungan cara ini adalah obat langsung masuk ke peredaran darah tanpa melalui hati. Oleh karena itu, cara ini dipilih jika efek yang cepat dan lengkap diinginkan, misalnya pada serangan angina, asma atau migraine (nitroglycerin, isoprenalin, ergotamine) keberatannya adalah kurang praktis untuk digunakan terus-menerus dan dapat merangsang mukosa mulut. Hanya obat bersifat lipofil saja yang dapat diberikan dengan cara ini.

c) injeksi

Pemberian obat secara parenteral (berarti “di luar usus”) biasanya dipilih jika diinginkan efek yang cepat, kuat dan lengkap atau untuk obat yang merangsang atau dirusak oleh getah lambung (hormone) atau tidak direabsorpsi oleh usus (streptomisin) begitu pula pada pasien yang tidak sadar atau tidak mau bekerja sama. Keberatannya cara ini lebih mahal, nyeri serta sukar dikerjakan sendiri oleh pasien. Selain itu, ada pula bahaya terkena infeksi kuman (harus steril) dan bahaya merusak pembuluh darah atau saraf jika tempat suntikan tidak tepat.

d) implantasi subkutan

Implantasi/subkutan adalah memasukkan obat yang berbentuk pellet steril (tablet silindris kecil) ke bawah kulit dengan menggunakan suatu alat khusus (trocar). Obat ini terutama digunakan untuk efek sistemis lama, misalnya hormone kelamin (estradiol, testosterone). Akibat resorpsi yang lambat, satu pellet dapat melepaskan zat aktifnya secara teratur selama 3-5 bulan atau bahkan ada obat antihamil dengan lama kerja 3 tahun (Implanon, Norplant).

e) rektal

Rektal adalah pemberian obat melalui rectum (dubur) yang layak untuk obat yang merangsang atau yang diuraikan oleh asam lambung, biasanya dalam bentuk suppositoria, kadang-kadang sebagai cairan (klisma 2-10 ml, lavemen 10-500 ml) Obat ini terutama digunakan pada pasien yang mual atau muntah-muntah (mabuk jalan, migraine) atau yang terlambat sakit untuk menelan tablet. Adakalanya juga untuk efek lokal yang cepat, misalnya laksan (suppose, bisakodil/gliserin) dan klisma (prednisone, neomisin).

2) Efek lokal

Mukosa lambung-usus dan rektum, juga selaput lendir lainnya dalam tubuh, dapat menyerap obat dengan baik dan menghasilkan terutama efek setempat.

a) Intransanal

Obat tetes hidung dapat digunakan pada selesma untuk menciumkan mukosa yang Bengkak (efedrin, xylometazolin). Kadang-kadang obat juga diberikan untuk efek sistemisnya, misalnya vasopressin dan kortikosteroid (beklometason, flunisonida).

b) Intra-okuler atau intra-aurikuler (dalam mata dan telinga)

Obat berbentuk tetes atau salepyang digunakan untuk mengobati penyakit mata atau telinga. Pada penggunaan beberapa jenis obat tetes harus waspada karena obat dapat diresorpsi dan menimbulkan efek toksis, misalnya atropine.

c) Inhalasi (intrapulmonal)

Gas, zat terbang atau larutan sering diberikan sebagai inhalasi (aerosol), yaitu obat yang disemprotkan ke dalam mulut dengan alat aerosol. Semprotan obat dihirup dengan udara dan resorpsi terjadi melalui mukosa mulut, tenggorokan, dan saluran napas. Tanpa melalui hati, obat dengan cepat melalui peredaran darah dan menghasilkan efeknya. Yang digunakan secara inhalasi adalah anestetika umum (halotan) dan obat-obat asma (isoprenalin, budesonide, dan beklometason) dengan maksud mencapai kadar setempat yang tinggi dan memberikan efek terhadap bronkhia. Untuk maksud ini, selain larutan obat juga dapat digunakan zat padatnya (turbuhaler) dalam keadaan sangat halus (microfine), misalnya natrium kromoglikat, budesonide, dan beklometason.

d) Intravaginal

Untuk mengobati gangguan vagina secara lokal tersedia salep, tablet atau sejenis suppositoria vaginal (ovula) yang harus dimasukkan kedalam vagina dan melarut di situ. Contohnya ialah metronidazole pada vaginitis (radang vagina). Obat dapat pula digunakan sebagai cairan bilasan, penggunaan lain adalah untuk mencegah kehamilan dimana zat spermisid (dengan daya mematikan sperma) dimasukkan dalam bentuk tablet, busa atau krem.

e) Kulit (topical)

Pada penyakit kulit obat yang digunakan berupa salep, krem atau lotion (kocokan). Kulit yang sehat dan utuh sukar sekali ditembus obat, tetapi resorpsi berlangsung lebih mudah bila ada kerusakan. Efek sistemis yang menyusul kadang-kadang berbahaya, seperti dengan kortikosteroida (kortison, betametason, dan lain-lain) terutama bila digunakan dengan cara oklusi, artinya ditutup dengan plastik. Resorpsi dapat diperbaiki dengan tambahan zat keratolitis dengan daya melarutkan lapisan tanduk dari kulit, misalnya asam salisilat, urea, dan resorsin. Salep dan linimen (obat gosok) banyak digunakan untuk meringankan rasa nyeri atau kaku otot akibat rematik atau gangguan lain. Obat ini biasanya mengandung analgetika (metilsalisilat, diklofenak, benzidamin, fenilbutason) dan zat terbang (mentol, kanfer, minyak permen, minyak kayu putih).

Cara terbaru adalah plester transdermal yang dilekatkan pada kulit dan sebaiknya pada bagian dalam pergelangan tangan, di belakang telinga, atau tempat lain dengan kulit tipis yang banyak mengandung pembuluh darah. Yang banyak digunakan adalah TTS (Transdermal Therapeutic System), yaitu plester yang melepaskan obat secara berangsungsangsur dan teratur selama beberapa waktu dan langsung memasuki darah. Contoh yang terkenal adalah obat mabuk jalan skopolamin (Scopoderm), obat anti-angina nitroglycerin (Nitroderm TTS) dan estradiol (Estraderm TTS).

## Latihan

- 1) Berdasarkan penggolongan penggunaan obat pada terapi: furosemide berbeda golongan dengan barium sulfat, tetapi segolongan dengan estrogen. Jelaskan!
- 2) Aspirin, aspilet, dan ascardia mempunyai nama generik yang sama, tetapi nama paten berbeda. Jelaskan!
- 3) Jelaskan apa yang anda ketahui tentang penggolongan obat berdasar peraturan perundang-undangan di bidang farmasi terhadap fenobarbital!
- 4) Jelaskan mengapa asetosal tablet salut enteric (e.c.) mempunyai pharmaceutical availability (FA) lebih lambat dan lebih kecil dibanding larutan asetosal. Jelaskan juga faktor-faktor lain selain proses teknik pembuatan sediaan yang dapat memengaruhi FA!
- 5) Jelaskan mengapa BA lebih disukai dan lazim digunakan dibanding FA!
- 6) Jelaskan mana nilai terbaik untuk kesetaraan terapeutis: A, AB atau B? Apakah masing-masing nilai aman untuk digunakan?
- 7) Pada pelayanan resep, mengapa obat preskripsi dengan "luas terapi sempit" sebaiknya jangan diganti dengan merek yang lain?
- 8) Bilamana suatu obat harus ditentukan secara bio-assay serta berikan contohnya!
- 9) Jelaskan keuntungan, kerugian dan contoh obat oral tapi tidak boleh sistemik.
- 10) Bilamana pemberian salep atau krem dapat bersifat sistemik?

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Furosemid dan estrogen termasuk obat farmakodinamik, sedangkan barium sulfat termasuk obat diagnostik.
- 2) Aspirin, aspilet, dan ascardia adalah nama paten obat generik asetosal.
- 3) Fenobarbital termasuk obat golongan psikotropika yang harus dibeli dengan resep dokter karena dapat menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku.
- 4) Larutan asetosal untuk FA tidak melalui fase disintegrasi dst.
- 5) Faktor lain yang mempercepat atau memperlambat FA: bentuk fisik zat aktif (amorf, Kristal, kehalusan): contoh ....; zat pembantu: contoh ....; keadaan fisiko-kimiawi: contoh ....;
- 6) Fa adalah ...; BA adalah ....; korelasi masing-masing dengan kadar darah in-vivo ....
- 7) Terbaik adalah AB karena .... Lalu nilai A yang berarti .... Terakhir adalah nilai B yang berarti ... Semua dapat digunakan asal sesuai dengan luas terapeutiknya. Obat generik dengan luas terapi sempit sebaiknya bernilai ... supaya dapat mengantikan obat patennya.
- 8) Obat dengan luas terapi sempit = .... bila tidak bioekivalen = .... Akan menimbulkan efek yang merugikan baik overdose/underdose. Contoh digoksin sebagai obat ...

- 9) Bio-assay adalah ... diperlukan bila struktur kimianya belum diketahui, sediaan tidak murni atau merupakan campuran dari beberapa zat aktif.
- 10) Keuntungan pemberian secara oral adalah sangat praktis, ...., .... kerugiannya resorpsi ...., inaktivasi ...., tidak dapat untuk zat aktif yang merangsang dan .... Contoh obat oral yang tidak boleh sistemik adalah obat cacing, ...., dan ....
- 11) Pemberian salep atau krem dapat bersifat sistemik bila ada kerusakan pada kulit atau salep mengandung .....

## **Ringkasan**

1. Berdasarkan penggunaan pada terapi obat dapat dibagi dalam empat golongan besar, yaitu obat farmakodinamik, obat kemoterapeutik, obat tradisional, dan obat diagnostik.
2. Berdasarkan perundang-undangan di bidang farmasi (Regulasi Obat) obat digolongkan sebagai: narkotika, psikotropika, obat keras, obat keras terbatas, dan obat bebas.
3. Biofarmasi adalah bagian ilmu yang meneliti pengaruh formulasi obat terhadap efek terapeutiknya.
4. Faktor formulasi yang dapat mengubah efek obat dalam tubuh adalah bentuk fisik zat aktif (amorf, kristal, kehalusan), keadaan kimiawi (ester, garam kompleks dan sebagainya), zat pembantu (zat pengisi, zat pelekatan, zat pelicin, zat pelindung, dan sebagainya) serta proses teknis pembuatan sediaan (tekanan mesin tablet).
5. Aspek biofarmasi terdiri dari: Formulasi obat dan pharmaceutical availability (FA), biological availability (BA), kesetaraan terapeutis, bioassay, dan standardisasi serta cara pemberian.

## **Tes 1**

- 1) Ilmu yang mempelajari pengetahuan obat dengan seluruh aspeknya, baik sifat kimiawi maupun fisikanya, kegiatan fisiologi, resorbsi, dan nasibnya dalam organisme hidup disebut ....
  - A. farmakologi
  - B. farmakognosi
  - C. farmakoterapi
  - D. farmakoterapi
- 2) Obat yang dapat membunuh cacing, bakteri dan virus digolongkan sebagai obat ....
  - A. farmakodinamik
  - B. kemoterapeutik
  - C. tradisional
  - D. diagnostik

- 3) Salah satu nama paten amoksisilin adalah ....
- aspirin
  - aspilet
  - ascardia
  - lapimox
- 4) Kodein selain dapat menekan batuk dan menghilangkan nyeri juga dapat menimbulkan ketergantungan. Oleh karena itu, pada kemasannya harus diterakan simbol .... sebagai lambang narkotika
- huruf K dalam lingkaran
  - lingkaran biru dengan garis tepi berwarna hitam
  - palang merah
  - lingkaran hijau dengan garis tepi berwarna hitam
- 5) Faktor formulasi sediaan tablet yang dapat mempercepat efek obat adalah ....
- bentuk fisik zat aktif amorf
  - penggunaan asam stearate sebagai pelicin pada sediaan tablet
  - kekerasan tablet yang tinggi
  - menggunakan zat hidrat yang mengandung molekul air kristal
- 6) Urutan Pharmaceutical Availability (FA) dari tablet adalah ....
- disintegrasi – obat tersedia untuk resorpsi – granul pecah – obat larut
  - disintegrasi – obat larut – obat tersedia untuk resorpsi – granul pecah
  - disintegrasi– granul pecah – obat larut – obat tersedia untuk resorpsi
  - disintegrasi– obat larut – granul pecah – obat tersedia untuk resorpsi
- 7) Kecepatan melarut dari berbagai bentuk sediaan menurun dengan urutan sebagai berikut ....
- Larutan – suspensi – tablet – serbuk – kapsul– dragees – tablet e.c.
  - Larutan–susensi–serbuk–kapsul – tablet – dragees – tablet e.c.
  - Larutan – suspensi – serbuk – kapsul – dragees – tablet– tablet e.c.
  - Larutan – serbuk – suspensi– kapsul – tablet – dragees – tablet e.c.
- 8) Pernyataan yang benar mengenai Biological Availability (BA) adalah ....
- dapat diukur secara in-vitro
  - merupakan persentase obat yang tersedia untuk diresorpsi
  - pengukurannya menggunakan alat dissolution rate
  - mencakup kecepatan obat muncul dalam sirkulasi darah
- 9) Suatu obat yang sudah teruji setara secara farmasetis dan bio-ekivalensi dengan obat patennya berhak diberi nilai .... Oleh FDA.
- A
  - B
  - AB
  - C

- 10) Cara pemberian obat dengan meletakkan tablet dibawah lidah disebut cara ....
- A. implantasi
  - B. rectal
  - C. sublingual
  - D. transdermal

## Topik 2

# Prinsip Farmakokinetik dan Farmakodinamik

### Farmakokinetik

Dalam praktik terapeutik obat harus dapat mencapai tempat kerja yang diinginkan. Dalam beberapa hal obat dapat diberikan langsung pada tempat kerjanya, seperti pemberian topikal obat anti inflamasi pada kulit atau membran mukosa yang meradang, atau obat harus di **Absorpsi** dari tempat pemberiannya ke dalam darah dan **didistribusikan** ke tempat bekerjanya, dan akhirnya setelah memberikan efek obat harus dikeluarkan dengan kecepatan tertentu dengan cara inaktivasi metabolismik (**Metabolisme**), **Ekskresi** atau keduanya.

#### 1. Absorpsi

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Tempat pemberian obat adalah oral, kulit, paru, otot, dan lain-lain. Tempat pemberian obat yang utama adalah per oral, karena mempunyai tempat absorpsi yang sangat luas pada usus halus, yakni  $200 \text{ m}^2$ .

Secara garis besar suatu obat (100%) yang melalui saluran cerna akan berkurang kadarnya melalui:

- a. a% tidak diabsorpsi di sel epitel usus halus;
- b. b% dimetabolisme di dinding usus (misalnya, I-dopa);
- c. Selanjutnya obat melalui pembuluh darah kapiler, pembuluh darah mesenteric, vena porta lalu ke hati;
- d. c% dimetabolisme di hati (misalnya, propranolol, felodipin).

Sehingga ketika sampai di dalam darah dan siap untuk melakukan efek kadarnya adalah  $(100-a)-(b+c)$ . Nilai  $(b+c)$  selanjutnya disebut eliminasi presistemik atau metabolisme lintas pertama.

Pada KB1 kita kenal bioavailabilitas adalah ketersediaan obat yang diresorpsi tubuh untuk melakukan efeknya. Jadi bioavailabilitas ( $F$ ) = absorpsi – eliminasi presistemik =  $(100-a\%) - (b+c\%)$ .

Proses absorpsi obat melewati membran sel terbagi menjadi empat macam, yaitu:

- a. Difusi Pasif

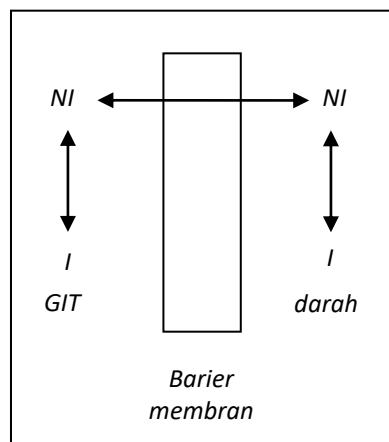
Absorpsi **sebagian besar obat secara difusi pasif**. Maka sebagai barier absorpsi adalah membran sel epitel saluran cerna yang seperti halnya semua membran sel tubuh kita merupakan lipid bilayer. Dengan demikian, agar dapat melintasi membran sel tersebut, molekul obat harus mempunyai kelarutan dalam lemak (setelah larut terlebih dahulu dalam air). Kecepatan difusi berbanding lurus dengan derajat kelarutan lemak molekul obat (selain kadar obat lintas membran yang merupakan *driving force* proses difusi, dan dengan luasnya area permukaan membran tempat difusi). Pemberian obat

sublingual hanya untuk obat yang sangat larut dalam lemak karena luas permukaan absorpsinya kecil, sehingga obat harus melarut dan diabsorpsi dengan sangat cepat, misalnya nitrogliserin.

Kebanyakan obat merupakan elektrolit lemah, yaitu asam lemah atau basa lemah. Dalam air elektrolit lemah ini akan terionisasi menjadi bentuk ionnya. Derajat ionisasi obat bergantung pada konstanta ionisasi obat ( $pK_a$ ) dan pada pH larutan di mana obat berada. Pada difusi pasif hanya bentuk nonion (NI) yang mempunyai kelarutan lemak yang dapat berdifusi, sedangkan bentuk ion (I) tidak dapat berdifusi karena tidak mempunyai kelarutan lemak.

$$\text{Pada asam lemah : } \text{derajat ionisasi} = \frac{I}{NI} = 10^{pH - pK_a}$$

$$\text{Pada basa lemah : } \text{derajat ionisasi} = \frac{I}{NI} = 10^{pK_a - pH}$$



Untuk asam lemah, pH tinggi (usus) akan meningkatkan ionisasinya dan mengurangi bentuk nonionnya, hal sebaliknya berlaku untuk basa lemah. Oleh karena bentuk nonion dan bentuk ion berada dalam kesetimbangan, maka setelah bentuk nonion diabsorbsi kesetimbangan akan bergeser ke arah bentuk nonion sehingga absorpsi akan berjalan terus sampai habis.

b. Transport Aktif

Transport aktif merupakan transport yang difasilitasi oleh pembawa. Karakteristik dari transport aktif adalah pemindahan obat melawan gradien konsentrasi di mana obat dengan dari tempat dengan konsentrasi rendah dibawa ke daerah dengan konsentrasi tinggi, oleh karena itu diperlukan energi untuk transport aktif. Transport aktif membutuhkan carrier yang mengikat obat, membawanya melintasi membran dan melepaskannya disisi lainnya. Molekul pembawa sangat selektif terhadap molekul obat tertentu. Misalnya, transport aktif iodida dari darah ke koloid kelenjar tiroid.

c. Difusi Difasilitasi

Difusi difasilitasi merupakan transport yang difasilitasi oleh pembawa. Perbedaannya dengan transport aktif adalah obat bergerak melalui gradien konsentrasi (dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah) sehingga tidak memerlukan energi.

d. Transport Vesikular

Transport vesikular adalah proses penelanjan partikel atau zat terlarut oleh sel. Pinositosis dan fagositosis adalah bentuk dari transport vesikuler. Selama pinositosis atau fagositosis membran sel mengelilingi material dan menelannya dan melepaskan disisi lainnya. Transport vesikular digunakan untuk absorpsi vaksin volio dan protein berukuran besar.

e. Pore Transport

Molekul yang sangat kecil, seperti urea, air, dan gula dapat dengan cepat menembus membran bila membran memiliki pori-pori.

f. Pembentukan Ion Pair

Obat yang bersifat elektrolit kuat atau molekul yang terionisasi kuat, seperti amin kuartener yang dapat mempertahankan muatannya dalam semua pH fisiologis, dapat menembus membran dengan membentuk ikatan dengan molekul dengan muatan yang berlawanan sehingga muatan keseluruhan netral. Kompleks netral ini berdifusi dengan lebih mudah melewati membran. Contoh propranolol yang membentuk pasangan ion dengan asam oleat.

## 2. Distribusi

Distribusi obat dalam tubuh dipengaruhi oleh ikatan protein plasma, volume distribusi, sawar darah otak dan sawar urin.

a. Ikatan protein plasma

Dalam darah obat akan diikat oleh protein plasma dengan berbagai ikatan lemah (ikatan hidrofobik, van der waals, hidrogen, dan ionik). Ada beberapa macam protein plasma:

- 1) Albumin: mengikat obat asam dan obat netral (misalnya, steroid) serta bilirubin dan asam-asam lemak.
  - a) Site I mengikat warfarin, fenilbutazon, fenitoin, asam valproate, tolbutamid, sulfonamide, dan bilirubin (**warfarin site**).
  - b) Site II mengikat diazepam dan benzodiazepine lainnya, asam-asam karboksilat (kebanyakan AINS), penisilin, dan derivatnya (disebut **diazepam site**). Asam-asam lemak mempunyai tempat ikatan yang khusus pada albumin.
- 2)  $\alpha$ -glikoprotein: mengikat obat basa.
- 3) CBG (corticosteroid binding globulin): khusus mengikat kortikosteroid.
- 4) SSBG (sex steroid binding globulin): khusus mengikat hormon kelamin.

Obat yang terikat oleh protein plasma akan dibawa oleh darah ke seluruh tubuh. Karena ikatan obat dengan protein plasma merupakan ikatan reversibel, maka jika obat bebas telah masuk kedalam jaringan menyebabkan obat yang terikat protein akan menjadi bebas sehingga distribusi berjalan terus sampai habis.



Obat yang berikatan pada tempat yang sama pada protein plasma dapat saling bersaing untuk dapat berikatan. Karena tempat ikatan pada protein plasma tersebut

terbatas maka obat yang pada dosis terapi dapat menjenuhkan protein plasma dapat menggeser obat lain yang berikatan pada protein yang sama sehingga obat bebas ini akan menimbulkan efek farmakologi atau dieliminasi tubuh. Interaksi pergeseran protein **akan bermakna secara klinik** bila obat yang digeser memenuhi 3 syarat berikut.

- 1) Ikatan protein tinggi :  $\geq 85\%$
- 2) Vd kecil  $\leq 0.15 \text{ L/Kg}$
- 3) Margin of safety kecil

Contoh:

- fenilbutazon (PP 98%) suatu analgetika dan warfarin (PP 99%, Vd 0,14 l/kg) suatu antikoagulan dapat menyebabkan pendarahan. Fenilbutazon juga menggeser tolbutamid (PP 96%, Vd 0,12 L/kg) obat diabetes sehingga menimbulkan hipoglikemia.

b. Volume distribusi

Volume distribusi (Vd) adalah volume dimana obat terdistribusi dalam kadar plasma

$$Vd = \frac{FD}{C}$$

dimana F = bioavailabilitas; D = Dosis obat; C = kadar obat dalam plasma.

Jadi Vd bukanlah volume yang sebenarnya, tapi hanya volume semu yang menggambarkan luasnya distribusi obat dalam tubuh. Kadar plasma yang tinggi menunjukkan obat terkonsentrasi di darah sehingga Vd-nya kecil. Sebaliknya kadar plasma yang kecil menunjukkan obat tersebar luas di tubuh atau terakumulasi di jaringan, sehingga Vd-nya besar.

Contoh:

- Vd fenil butason 0,1 L/kg = 5 L/50 kg, berarti obat ini terkonsentrasi dalam darah
- Vd kafein 0,6 L/kg = 30 L/50 kg, berarti obat ini tersebar dalam cairan tubuh total
- Vd digoksin 7 L/kg = 5350 L/50 kg, berarti obat ini terakumulasi dalam jaringan

c. Sawar darah otak

Merupakan sawar antara darah dan otak yang berupa sel endotel pembuluh darah kapiler di otak membentuk *tight junction* dan pembuluh kapiler ini dibalut oleh tangantangan *astroosit* otak yang merupakan berlapis-lapis membran sel. Dengan demikian, hanya obat-obat yang larut dalam lemak yang dapat melewatkannya. Akan tetapi, obat larut lemak yang merupakan substrat P-gp (P glikoprotein) dan MRP (multidrug resistance protein) yang terdapat pada membran akan dikeluarkan dari otak (loperamid).

d. Sawar Uri (placenta barrier)

Terdiri dari satu lapis epitel vili dan satu lapis sel endotel kapiler dari fetus, jadi mirip sawar lapisan cerna. Karena itu obat yang dapat diabsorbsi melalui pemberian oral juga dapat memasuki fetus melalui sawar uri. Terdapat P-gp pada sawar uri, seperti pada sawar darah otak.

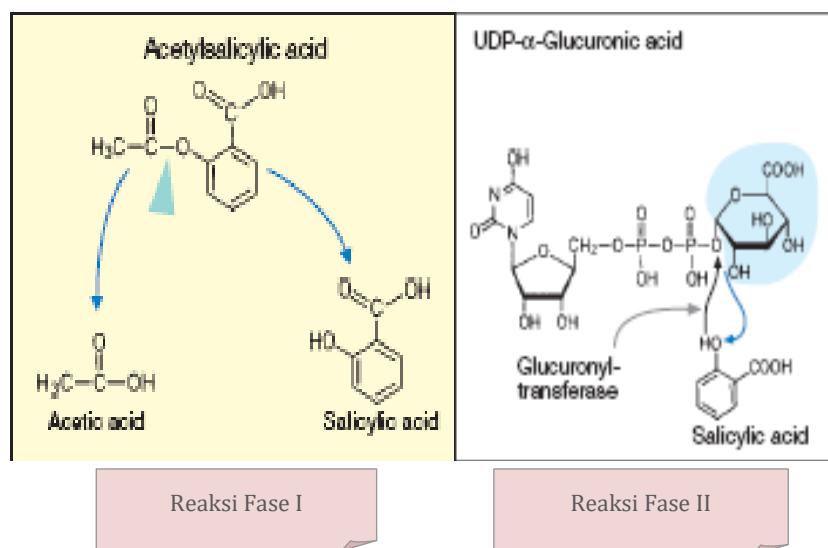
### 3. Metabolisme

Metabolisme obat terutama terjadi di hati, yakni di membran retikulum endoplasma dan sitosol. Tempat metabolisme ekstrahepatik adalah dinding usus, ginjal, paru, darah, otak, kulit dan lumen kolon. Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang nonpolar menjadi polar agar dapat di ekskresi melalui ginjal atau empedu. Dengan perubahan ini umumnya obat diubah dari aktif menjadi inaktif, tapi sebagian berubah menjadi lebih aktif (prodrugs), kurang aktif, atau menjadi toksik.

Reaksi metabolisme terdiri dari fase I dan reaksi fase II:

- Reaksi fase I terdiri dari oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang mengubah obat menjadi lebih polar dengan akibat menjadi inaktif, lebih aktif, atau kurang aktif.
- Reaksi fase II merupakan konjugasi dengan substrat endogen, yaitu asam glukuronat, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino dengan akibat obat menjadi sangat polar, dengan demikian hampir selalu tidak aktif.

Obat dapat mengalami reaksi fase I atau fase II saja, atau reaksi fase I diikuti oleh reaksi fase II.



Pada gambar terlihat asam-asetilsalisilat (asetosal) dimetabolisme fase I menjadi asam asetat dan asamsalisilat. Asam salisilat adalah metabolit yang aktif. Pada fase II asam salisilat dimetabolisme menjadi salisilat glukoronat yang tidak aktif dan sehingga siap diekskresi.

Reaksi metabolisme yang terpenting adalah oksidasi oleh enzim cytochrom P450 (CYP) dalam retikulum endoplasma hati, sedangkan reaksi fase II yang terpenting adalah glukuronidase oleh enzim UDP-glukuroniltransferase (UGT) yang terutama terjadi dalam mikrosom hati dan jaringan ekstrahepatik. Jika enzim metabolisme mengalami kejemuhan pada kisaran dosis terapi maka peningkatan dosis obat akan terjadi lonjakan kadar obat dalam plasma yang disebut farmakokinetik nonlinier (aspirin).

Interaksi dalam metabolisme obat berupa induksi atau inhibisi enzim metabolisme. Induksi berarti peningkatan sintesis enzim metabolisme sehingga terjadi peningkatan

metabolisme obat yang menjadi substrat enzim bersangkutan, akibatnya diperlukan peningkatan dosis obat tersebut (toleransi farmakokinetik). Karena melibatkan sintesis enzim maka diperlukan pajanan beberapa hari (3-7 hari) sebelum dicapai efek yang maksimal, contoh rifampisin. Inhibisi enzim metabolisme adalah terhambatnya aktivitas dari enzim metabolisme disebabkan oleh obat-obat tertentu. Persenyawaan obat-enzim tersebut mengikat enzim secara kompetitif sehingga menghambat substrat atau obat lain yang berikatan pada enzim yang sama. Untuk mencegah toksitas diperlukan penurunan dosis obat bersangkutan atau tidak boleh diberikan bersama penghambatnya, contoh terfenadin, astemizol, dan cisaprid dikontraindikasikan dengan ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, dan klaritromisin karena ke tiga obat yang terdahulu adalah substrat dari CYP3A4/5 dan ke empat obat yang belakangan adalah penghambat yang kuat dari enzim yang sama. Peningkatan kadar ke tiga obat yang terdahulu akibat hambatan metabolismenya menyebabkan perpanjangan interval QT<sub>c</sub> pada EKG, yang menimbulkan aritmia jantung yang disebut *torsades de pointes* yang berakibat fatal. Akibatnya ke tiga obat tersebut telah ditarik dari peredaran di banyak Negara atau bahkan di seluruh dunia.

Metabolisme obat akan terganggu pada pasien penyakit hati, seperti sirosis, hati berlemak dan kanker hati. Pada sirosis yang parah, metabolisme obat dapat berkurang antara 30-50%. Enzim-enzim metabolisme fase I dan fase II mencapai kematangan setelah tahun pertama kehidupan, kecuali enzim UGT untuk bilirubin yang mencapai dewasa pada dekade kedua kehidupan.

#### 4. Ekskresi

Organ terpenting untuk ekskresi obat adalah ginjal. Obat diekskresikan ginjal dalam bentuk utuh atau dalam bentuk metabolitnya. Fungsi ginjal mengalami kematangan pada usia 6-12 bulan dan setelah dewasa menurun 1% per tahun. Ekskresi melalui ginjal melibatkan 3 proses:

a. Filtrasi glomerulus

Filtrasi glomerulus menghasilkan ultra filtrat, yaitu plasma minus protein. Jadi semua obat bebas akan keluar dalam ultra filtrat, sedangkan yang terikat protein tetap tinggal dalam darah.

b. Reabsorpsi

Reabsorpsi pasif terjadi disepanjang tubulus untuk bentuk-bentuk nonion obat yang larut dalam lemak. Oleh karena itu, derajat ionisasi tergantung dari pH larutan. Fenomena ini dimanfaatkan untuk pengobatan keracunan suatu obat asam atau basa. Misalnya, keracunan fenobarbital (asam pKa = 7.2) atau asam salisilat (asam pKa = 3.0) diberikan NaHCO<sub>3</sub> untuk membasakan urin sehingga ionisasi meningkat, sedangkan amfetamin (basik pKa = 9.8) diberikan NH<sub>4</sub>Cl untuk meningkatkan ekskresinya. Ditubulus distal juga terdapat protein transporter untuk reabsorpsi aktif dari lumen tubulus kembali kearah untuk senyawa endogen.

c. Sekresi aktif

Sekresi aktif dari darah menuju tubulus proksimal terjadi melalui transporter membran P-glikoprotein (P-gp) dan MRP (multidrug-resistance protein) dengan selektivitas yang berbeda, yaitu MRP untuk anion organik dan konjugat (penisilin, probenesid, glukoronat, dan lain-lain) dan P-gp untuk kation organik dan zat netral (kuinidin, digoksin, dan lain-lain). Oleh karena itu, terjadi kompetisi antara asam-asam organik maupun basa-basa organik. Hal ini dimanfaatkan untuk memperpanjang masa kerja obat. Sebagai contoh untuk memperpanjang masa kerja ampisilin, diberikan bersama probenesid. Probenesid akan menghambat sekresi aktif ampisilin di tubulus ginjal karena berkompetisi untuk transporter membran yang sama, MRP.

Ekskresi obat utama yang kedua adalah melalui empedu kedalam usus dan keluar bersama feses. Obat hasil metabolisme yang dikeluarkan melalui empedu dapat diuraikan oleh flora usus menjadi obat awal yang dapat diserap kembali dari usus kedalam aliran darah yang disebut siklus enterohepatik.

Obat dan metabolit yang larut lemak dapat direabsorpsi kembali ke dalam tubuh dari lumen usus. Metabolit dalam bentuk glukoronat dapat dipecah dulu oleh enzim glukuronidase yang dihasilkan oleh flora usus menjadi bentuk obat awalnya (*parent compound*) yang mudah diabsorpsi kembali. Akan tetapi, bentuk konyugat juga dapat langsung diabsorbsi melalui transporter membrane Organic anion transporting polypeptide (OATP) di dinding usus, dan baru dipecah dalam darah oleh enzim esterase. Siklus enterohepatik ini dapat memperpanjang efek obat, misalnya estrogen dalam kontraseptif oral.

Ekskresi obat juga dapat melalui paru (anastetik umum), ASI, saliva, keringat, dan air mata (minor). Ekskresi melalui paru terutama untuk eliminasi gas anestetik umum.

### Farmakodinamik

Farmakodinamik adalah subdisiplin farmakologi yang mempelajari efek biokimiawi, fisiologi obat serta mekanisme kerjanya. Tujuan mempelajari mekanisme kerja obat adalah untuk meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel dan mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respons yang terjadi.

#### 1. Mekanisme Kerja Obat

Kebanyakan obat menimbulkan efek melalui interaksi dengan reseptornya pada sel organisme. Interaksi obat dengan reseptornya ini mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respons khas untuk obat tersebut.

Reseptor obat merupakan komponen makromolekul fungsional; hal ini mencakup 2 konsep penting. **Pertama obat dapat mengubah kecepatan kegiatan faal tubuh. Ke dua, obat tidak menimbulkan fungsi baru**, tetapi hanya memodulasi fungsi yang sudah ada. Obat yang efeknya menyerupai senyawa endogen disebut agonis dan sebaliknya obat yang tidak mempunyai aktivitas intrinsic sehingga menimbulkan efek dengan menghambat kerja suatu agonis disebut antagonis.

Mekanisme kerja obat yang kini telah diketahui dapat digolongkan sebagai berikut.

- a. Secara fisis c/: anastetika terbang, laksansia, diuretika osmotik  
Contoh aktivitas anastetika inhalasi berhubungan langsung dengan sifat lipofilnya, obat ini diperkirakan molar dalam membran sel dan memengaruhi eksitabilitas membrane, diuretic osmotic (urea, manitol), katartik osmotic MgSO<sub>4</sub>, pengganti plasma (polivinil-pirolidon = PVP) untuk menambah volume intravascular.
- b. Secara kimiawi c/: antasida, zat chelator  
Zat-zat chelator mengikat ion logam berat sehingga tidak toksik lagi dan mudah diekskresikan oleh ginjal. Misalnya, penisilamin mengikat Cu<sup>2+</sup> bebas yang menumpuk dalam hati dan otak pasien penyakit Wilson menjadi kompleks yang larut dalam air, dimerkaprol (BAL = British antilewisite) untuk mengikat logam berat (As, Sb, Hg, Au, Bi) yang bebas maupun dalam kompleks organic menjadi kompleks yang larut dalam air dan dikeluarkan melalui urin.
- c. Melalui proses metabolisme  
Amoksisilin mengganggu pembentukan dinding sel kuman, 6-merkaptopurin berinkorporasi dalam asam nukleat sehingga mengganggu fungsinya, detergen sebagai antiseptic-desinfektan merusak integritas membrane lipoprotein.
- d. Secara kompetisi  
Kompetisi untuk reseptor spesifik atau enzim.

## 2. Reseptor

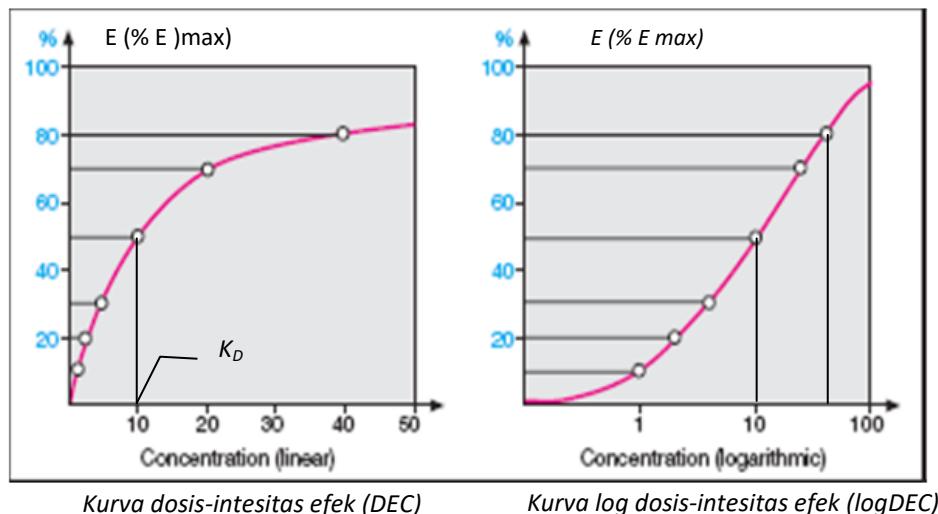
Protein merupakan reseptor obat yang penting, misalnya reseptor fisiologis, asetilkolinesterase, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, tubulin, dan lain-lain. Reseptor fisiologik merupakan protein seluler yang secara normal berfungsi sebagai reseptor bagi ligan endogen, seperti hormon, neurotransmitter, dan growth factor. Ikatan obat dengan reseptor dapat berbentuk ikatan ion, hidrogen, hidrofobik, van der Walls, atau kovalen. Tetapi, pada umumnya merupakan campuran berbagai ikatan di atas. Suatu zat (obat/ligan endogen) dapat mengenali reseptornya dengan tepat karena hanya obat dengan bentuk molekul tertentu saja yang dapat berikatan dengan reseptor, seperti kunci dengan gemboknya (*key and lock*).

## 3. Interaksi Obat Reseptor

Hubungan Kadar/Dosis (D) dengan Intesitas Efek

$$D + R \rightleftharpoons DR \rightarrow \rightarrow \rightarrow \text{efek}$$

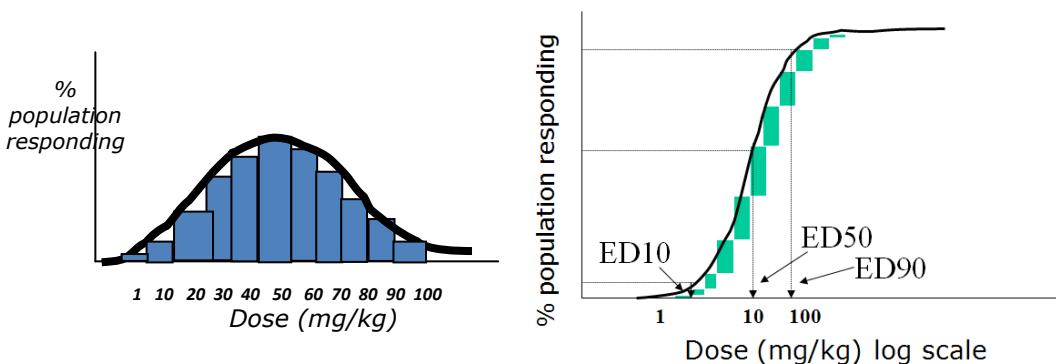
Menurut teori pendudukan reseptor (*receptor occupancy*), intesitas efek obat berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diduduki atau diikatnya, dan intesitas efek maksimal jika seluruh reseptor diduduki oleh obat.



Hubungan kadar obat dengan besarnya efek terlihat sebagai kurva dosis-intesitas efek (*graded dose-effect curve/DEC*).  $1/K_d$  menunjukkan afinitas obat terhadap reseptor, yang artinya kemampuan obat berikatan dengan reseptornya. Jadi semakin besar  $K_d$  semakin kecil afinitas obat dengan reseptornya.  $E_{max}$  menunjukkan aktivitas intrinsik/efektivitas obat, yaitu kemampuan obat-reseptor untuk menimbulkan efek farmakologi.

#### Hubungan Dosis Obat dengan Persen Responsif

Telah disebutkan bahwa untuk menimbulkan efek obat dibutuhkan suatu kisaran dosis. Jika dibuat distribusi frekuensi dari individu yang responsif (dalam %) pada kisaran dosis tersebut maka akan didapat kurva distribusi normal. Jika kurva distribusi tersebut dibuat kumulatif maka akan didapat kurva berbentuk sigmoid yang disebut kurva log *dosis persen responsif* (log DPC). Jadi log DPC menunjukkan variasi individual dari dosis yang diperlukan untuk menghasilkan suatu efek tertentu.



Dosis yang menimbulkan efek terapi pada 50% individu disebut dosis efektif median. Dosis toksik median 50 adalah dosis yang menimbulkan efek toksik pada 50% individu. Dalam studi farmakodinamik di laboratorium **indeks terapi** suatu obat adalah perbandingan

antara kedua dosis diatas dan merupakan standar keamanan suatu obat. Semakin besar indeks terapi semakin aman penggunaan obat tersebut.

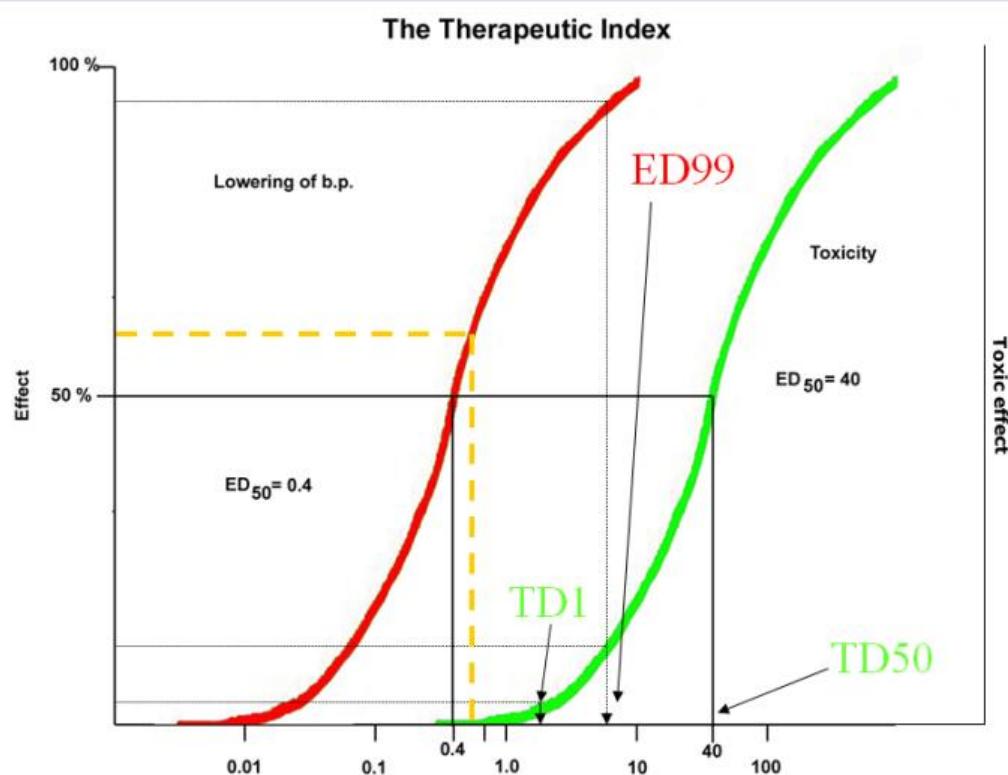
$$\text{Indeks terapi} = \frac{TD50}{ED50}$$

Obat ideal menimbulkan efek terapi pada semua pasien tanpa menimbulkan efek toksik pada seorangpun pasien sehingga yang lebih tepat:

$$\text{Indeks terapi} = \frac{TD1}{ED99}$$

Dan untuk obat ideal:

$$\frac{TD1}{ED00} \geq 1$$



### 3. Antagonisme Dan Agonis

Agonis adalah bila obat yang menduduki reseptornya dapat menimbulkan efek farmakologi. Antagonis adalah bila sifat obat yang pertama dikurangi atau ditiadakan oleh obat kedua.

Antagonisme dapat dibedakan menjadi 2:

- Antagonisme fisiologik, yaitu antagonisme pada sistem fisiologi yang sama, tapi pada sistem reseptor yang berlainan. Contoh: efek katabolik hormon glukokortikoid (gula darah meningkat) dapat dilawan oleh insulin.

- b. Antagonisme pada reseptor, yaitu antagonisme melalui sistem reseptor yang sama, efek histamin pada reaksi alergi dapat dicegah dengan pemberian anti histamin yang menduduki reseptor yang sama.

Antagonisme pada reseptor dapat bersifat kompetitif atau nonkompetitif.

- a. Antagonis kompetitif

Dua obat bersaing untuk dapat berikatan pada reseptor yang sama. Pada antagonis kompetitif reversibel efek agonis dapat ditingkatkan dengan meningkatkan dosis obat agonis.

- b. Antagonis non kompetitif

Antagonis mengikat reseptor bukan pada tempat ikatan reseptor agonis sehingga afinitas obat tidak berubah, namun efek maksimalnya berkurang.

- c. Antagonis parsial atau agonis parsial adalah agonis yang mempunyai aktivitas intrinsik atau efektivitas yang rendah sehingga menimbulkan efek maksimal yang lemah. Obat ini akan mengurangi efek maksimal yang ditimbulkan agonis penuh. Oleh karena itu, agonis parsial disebut juga antagonis parsial.

Contoh nalorfin adalah agonis parsial atau antagonis parsial dengan morfin sebagai agonis penuh dan nalokson sebagai antagonis kompetitif yang murni. Nalorfin dapat digunakan sebagai antagonis pada keracunan morfin, tetapi jika diberikan sendiri nalorfin juga menimbulkan berbagai efek opiate dengan derajat yang lebih ringan. Nalokson yang tidak mempunyai efek agonis akan mengantagonisasi dengan sempurna semua efek opiate dari morfin

### Istilah Farmakologi

Suatu obat dikatakan **spesifik** bila kerjanya terbatas pada satu jenis reseptor, dan dikatakan **selektif** jika menghasilkan hanya satu efek pada dosis rendah dan efek lain baru timbul pada dosis yang lebih tinggi. Misalnya, klorpromazin adalah obat yang tidak spesifik karena bekerja pada reseptor kolinergik, adrenergic dan histaminergik, atropine adalah bloker yang spesifik untuk reseptor muskarinik, tetapi tidak selektif karena reseptor ini terdapat di berbagai organ sehingga menghasilkan banyak efek. Selain tergantung pada dosis selektivitas obat juga tergantung pada cara pemberian. Contoh salbutamol adalah agonis  $\beta$ -adrenergik yang spesifik dan relative selektif untuk  $\beta_2$  di bronkus, selektivitas ini ditingkatkan jika diberikan sebagai obat semprot yang langsung ke saluran napas sehingga dosisnya tidak perlu ditingkatkan untuk selektif.

**Plasebo** (Latin = saya ingin menyenangkan) adalah sediaan obat tanpa kegiatan farmakologi. Kepercayaan atas dokter dan obat yang diberikannya merupakan faktor penting yang turut menentukan efek terapeutis obat. Pada situasi tertentu adakalanya diberikan suatu obat placebo untuk menyenangkan pasien yang sebetulnya tidak menderita gangguan organik atau untuk meningkatkan moralnya, misalnya pada penyakit yang sudah tidak bisa disembuhkan lagi. Efek placebo yang paling nyata adalah pada obat tidur dan hasil baik telah dicapai pula pada analgetika, obat asma atau obat penguat (tonikum).

**Efek samping** adalah segala sesuatu khasiat yang tidak diinginkan untuk tujuan terapi yang dimaksudkan pada dosis yang dianjurkan. Misalnya, rasa mual pada penggunaan digoksin, ergotamine, atau estrogen sehingga pasien membutuhkan obat tambahan untuk menghilangkan rasa mual (meklizin, proklorperazin). Kadang-kadang efek samping merupakan kelanjutan efek utama, misalnya rasa kantuk pada fenobarbital bila digunakan sebagai obat epilepsi.

**Toleransi** adalah peristiwa pada mana dosis obat harus ditingkatkan terus menerus untuk mencapai efek terapeutis yang sama. Banyak obat dapat digunakan tanpa menimbulkan toleransi, misalnya glikosida digitalis.

**Toleransi primer** (bawaan) terdapat pada sebagian orang atau hewan tertentu, misalnya kelinci sangat tahan terhadap atropine, yaitu suatu zat yang sangat toksik untuk manusia dan binatang menyusui.

**Toleransi sekunder** (yang diperoleh) bias timbul setelah suatu obat digunakan untuk beberapa waktu; organisme menjadi kurang peka terhadap obat tersebut. Peristiwa ini juga disebut kebiasaan atau habituasi.

**Habituasi** dapat terjadi melalui beberapa cara, yaitu: **induksi enzim** (barbital dan fenilbutazon, menstimulir terbentuknya enzim yang menguraikan obat-obat tersebut), **reseptor sekunder** yang terbentuk ekstra oleh obat-obat tertentu (morphin menyebabkan terbentuknya reseptor baru sehingga dibutuhkan dosis lebih untuk memperoleh efek terapeutis yang sama), penghambatan absorpsi setelah pemberian oral (habituasi bagi sediaan arsen). Peningkatan dosis terus-menerus akan menyebabkan keracunan karena efek sampingnya menjadi lebih kuat. Habitasi dapat diatasi dengan penghentian pemberian obat dan pada umumnya tidak memberikan gejala penghentian, seperti pada adiksi.

**Toleransi silang** dapat terjadi antara zat-zat dengan struktur kimia serupa (diazepam dengan oksazepam), dan antara zat yang berlainan, misalnya alcohol dan barbital.

**Takifilaksis** adalah toleransi yang terjadi dengan cepat setelah pemberian beberapa dosis obat tersebut. Contoh efedrin dan propranolol pada tetes mata terhadap glaucoma.

**Resisten** adalah jika toleransi timbul akibat pembentukan antibodi terhadap obat.

**Idiosinkrasi** adalah bila suatu obat memberikan efek yang berlainan dari efek normalnya. Umumnya hal ini disebabkan oleh kelainan genetis pada pasien bersangkutan. Misalnya, anemia hemolitis (kekurangan darah akibat terurainya eritrosit) setelah pengobatan malaria dengan primakuin. Contoh lain adalah pasien dengan pengobatan neuroleptika untuk menenangkannya, justru menunjukkan reaksi gelisah dan cemas.

## Pengembangan dan Penilaian Obat

### 1. Pengujian Pada Hewan Coba (Uji Praklinik)

Suatu senyawa yang baru ditemukan terlebih dahulu diuji dengan serangkaian uji farmakologi pada organ terpisah dan hewan coba. Jika ditemukan aktivitas farmakologi yang mungkin bermanfaat maka senyawa yang lolos penyaringan akan diteliti lebih lanjut. Sebelum calon obat dapat dicobakan pada manusia dilakukan penelitian sifat

farmakokinetik, farmakodinamik, dan efek toksiknya pada hewan coba. Studi toksikologi dilakukan pada 2-3 spesies hewan coba. Uji toksikologi pada hewan coba meliputi:

- a. toksisitas akut, efek-efek dosis tunggal yang besar hingga letal;
- b. toksisitas kronis, efek-efek dosis bertingkat pada penggunaan yang panjang;
- c. teratogenisitas;
- d. karsinogenisitas;
- e. mutagenisitas;
- f. uji ketergantungan.

## 2. Uji Klinik

Pada dasarnya uji klinik memastikan efikasi, keamanan dan gambaran efek samping yang sering timbul pada manusia akibat pemberian suatu obat. Uji klinik terdiri dari fase I sampai fase IV.

- a. Fase I
  - 1) Biasanya dilakukan pada sukarelawan sehat.
  - 2) Subjek 20-50 org.
  - 3) Yang diteliti keamanan dari obat, menentukan dosis maksimal yang dapat ditoleransi sebelum timbul efek toksik yang tidak dapat diterima.
  - 4) Diteliti sifat farmakodinamik dan farmakokinetik pada manusia.
  - 5) Dilakukan terbuka dan tanpa pembanding oleh dokter ahli.
- b. Fase II
  - 1) Dilakukan pada pasien yang kelak akan diobati oleh obat ini, tanpa penyakit penyerta.
  - 2) Subjek 100-200 pasien.
  - 3) Yang diteliti efek terapi (khasiat obat pada manusia).
  - 4) Studi kisaran dosis, untuk menetapkan dosis optimal.
  - 5) Keamanan obat.
  - 6) Obat baru dibandingkan dengan plasebo atau obat standar, secara acak dan tersamar ganda.
  - 7) Dilakukan oleh dokter ahli farmakologi klinik atau dokter ahli klinik dalam bidang yang bersangkutan.
- c. Fase III
  - 1) Dilakukan pada pasien yang kelak akan diobati oleh obat ini, dengan penyakit penyerta atau mendapat terapi lain.
  - 2) Subjek paling sedikit 500 pasien.
  - 3) Memastikan efek terapi, dan efek samping lain yang tidak terlihat pada fase II.
  - 4) Keamanan obat.
  - 5) Obat baru dibandingkan dengan obat sama dengan dosis berbeda, plasebo, obat standar.

- 6) Pengujian dilakukan secara acak dan tersamar ganda.
- 7) Dilakukan oleh dokter yang kurang ahli.
- 8) Jika lulus pada fase III dapat diberikan izin pemasaran.

d. Fase IV (Post marketing surveillance)

Pengamatan terhadap obat yang beredar di pasaran. Yang diamati:

- 1) Efek samping pada frekuensi penggunaan rendah atau bertahun-tahun.
- 2) Efektivitas obat pada pasien berpenyakit berat, ganda, anak-anak, usia lanjut, penggunaan berkali-kali.
- 3) Masalah penggunaan berlebihan, penggunaan yang salah, penyalahgunaan (abuse) dan lain-lain.
- 4) Efek obat terhadap morbiditas, dan mortalitas.
- 5) Efek baru dari obat

## Latihan

- 1) Jelaskan berapa persen bioavailabilitas obat yang melintasi saluran cerna!
- 2) Jelaskan apa yang Anda ketahui mengenai difusi pasif obat bersifat asam lemah dan basa lemah di lambung!
- 3) Bagaimana warfarin yang diberikan bersama fenilbutazon dapat menyebabkan perdarahan?
- 4) Jelaskan bagaimana eritromisin menyebabkan terfenadin menimbulkan aritmia jantung sehingga ditarik dari peredaran!
- 5) Bagaimana mengatasi keracunan fenobarbital melalui proses ekskresi?
- 6) Bagaimana suatu obat dapat menimbulkan efek terhadap organ yang spesifik?
- 7) Apa yang dimaksud dengan indeks terapi, apa hubungannya dengan keamanan penggunaan obat?
- 8) Apa bedanya antagonisme fisiologis dengan antagonisme pada reseptor?
- 9) Jelaskan perbedaan toleransi primer dengan toleransi silang!
- 10) Jelaskan mengapa untuk mendapat izin pemasaran diperlukan biaya yang mahal!

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1)  $(100-a)\% - (b+c)\%$
- 2) asam lemah + asam kuat lambung  $\rightarrow$  .... (bentuk nonion/NI banyak/sedikit?, basa lemah + asam kuat lambung  $\rightarrow$  (bentuk nonion/NI banyak/sedikit? Bentuk I atau NI yang larut dalam lemak, dapat berdifusi).
- 3) PP ke dua obat  $\geq 85\%$ , Vd kecil  $\leq 0.15 \text{ L/Kg}$   $\rightarrow$  fenilbutazon pada kadar terapi telah jenuh ikatan proteinnya, menggeser ikatan warfarin pada albumin sehingga warfarin bebas meningkat melebihi dosis terapi sebagai antikoagulan, menyebabkan perdarahan.

- 4) Terfenadin = substrat CYP3A4/5, eritrosin = penghambat substrat CYP3A4/5 → eritrosin menghambat metabolisme terfenadin → efek samping terfenadin muncul → aritmia.
- 5) Ekskresi fenobarbital = asam lemah diberikan NaHCO<sub>3</sub> untuk membasakan urin → bentuk ion meningkat → tidak direabsorbsi.
- 6) Untuk berefek harus ada reseptor → teori kunci gembok (*key and lock*)
- 7)  $\text{Indeks terapi} = \frac{\text{TD50}}{\text{ED50}}$  makin besar indeks terapi semakin .... penggunaan obat tersebut.
- 8) Antagonisme fisiologik menduduki reseptor yang berlainan berakibat mengurangi efek agonis, sedangkan antagonism pada reseptor ....
- 9) Toleransi primer = .... Contoh ..., toleransi silang = ...., contoh ....
- 10) Sebelum beredar obat melalui pengujian fase I-IV → diperlukan responden sejumlah ..., tenaga ahli dan tenaga kurang ahli.

## Ringkasan

Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari tentang absorpsi yang mempelajari mengenai % bioavailabilitas (F), berbagai macam proses absorpsi (difusi pasif, transport aktif dan lain-lain); distribusi yang mempelajari oleh ikatan protein plasma, volume distribusi, sawar darah otak dan sawar uri, metabolisme reaksi fase I dan fase II, interaksi obat serta ekskresi yang membahas tentang reabsorpsi dan sekresi aktif beserta transporter yang terlibat.

Farmakodinamik adalah subdisiplin farmakologi yang mempelajari efek biokimiawi, fisiologi obat serta mekanisme kerjanya. Terdapat 4 golongan mekanisme kerja obat, yaitu secara fisis, kimiawi, proses metabolism dan secara kompetisi pada reseptor spesifik atau enzim. Juga dipelajari tentang interaksi obat-reseptor, hubungan dosis obat dengan persen responsive, agonis-antagonis obat, beberapa istilah farmakologi yang sering digunakan serta pengembangan dan penilaian obat.

## Tes 2

- 1) Obat yang melalui saluran cerna akan mengalami eliminasi presistemik. Yang disebut eliminasi presistemik atau metabolisme lintas pertama adalah ....
  - A. eliminasi di sel epitel dinding usus
  - B. tidak diabsorpsi
  - C. metabolisme di hati
  - D. metabolisme di dinding usus dan hati
- 2) Proses absorpsi vaksin volio dan protein berukuran besar melewati membran sel berlangsung dengan cara ....
  - A. difusi pasif
  - B. transport aktif

- C. transport vesikular
  - D. pembentukan ion pair
- 3) Hormon kelamin dalam darah untuk distribusinya terikat dengan protein plasma. Protein plasma yang mengikat hormone kelamin adalah ....
- A. SSBG
  - B.  $\alpha$ -glikoprotein
  - C.  $\beta$ -glikoprotein
  - D. albumin
- 4) Metabolisme obat terutama terjadi di hati. Hal-hal yang terjadi pada metabolisme adalah ...
- A. pada fase I terjadi reaksi glukuronidasi
  - B. mengubah obat nonpolar menjadi polar
  - C. pada fase II terjadi reaksi oksidasi
  - D. enzim-enzim metabolisme fase I dan fase II mencapai kematangan pada decade kedua kehidupan
- 5) Obat atau metabolit yang larut dalam lemak diekskresi melalui ....
- A. ginjal
  - B. paru-paru
  - C. empedu
  - D. keringat
- 6) Amoksisilin digolongkan mempunyai mekanisme kerja ....
- A. secara fisis
  - B. secara kimiawi
  - C. melalui proses metabolisme
  - D. secara kompetisi
- 7) Rumus indeks terapi untuk obat ideal adalah ....
- A.  $\frac{TD1}{ED00} \geq 1$
  - B.  $Indeks\ terapi = \frac{TD1}{ED99}$
  - C.  $Indeks\ terapi = \frac{TD50}{ED50}$
  - D. semua benar
- 8) Pada penanganan keracunan morfin digunakan zat agonis parsial dan antagonis. Nalorfin termasuk ....
- A. antagonis kompetitif
  - B. antagonis nonkompetitif
  - C. agonis parsial
  - D. antagonisme fisiologik

- 9) Suatu obat dikatakan selektif jika menghasilkan satu efek pada dosis rendah dan efek lain baru timbul pada dosis yang lebih tinggi, selektivitas juga ditingkatkan oleh cara pemberian. Berikut contoh obat selektif adalah ....
  - A. klorpromazin tablet
  - B. atropine tetes mata
  - C. salbutamol obat semprot
  - D. plasebo
- 10) Izin pemasaran obat baru diberikan bila obat sudah lulus pengujian fase ....
  - A. I
  - B. II
  - C. III
  - D. IV

## Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) A
- 2) B
- 3) D
- 4) C
- 5) A
- 6) C
- 7) B
- 8) D
- 9) C
- 10) C

Tes 2

- 1) D
- 2) C
- 3) A
- 4) B
- 5) C
- 6) C
- 7) A
- 8) D
- 9) C
- 10) C

## Daftar Pustaka

- Katzung BG. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik ed VI*. Jakarta: EGC.
- Lullmann H, et al. 2000. *Color Atlas of Pharmacology 2<sup>nd</sup> ed*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Setiawati A, et al. 2007. *Pengantar Farmakologi dalam Farmakologi dan Terapi ed 5*. Jakarta: Gaya Baru; 1-27.
- Shargel L, Andrew BC. 1985. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 3<sup>rd</sup> ed*. Connecticut: Appleton dan Lange.
- Tan HT, Rahardja K. 2007. *Obat-obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-sampingnya*. Edisi ke VI. Jakarta: Elex Media Komputindo; 1-54.

## BAB II

# KEMOTERAPETIKA

*Sujati Woro Indijah*

*Purnama Fajri*

### PENDAHULUAN

Selamat berjumpa kembali sejawat asisten apoteker. Pertama-tama, kami ucapkan selamat pada Anda karena telah menyelesaikan Bab 1 tentang prinsip dasar farmakologi. Bab 1 semoga membangkitkan semangat Anda belajar farmakologi .... lagi. Ayo semangat kita lanjutkan ke Bab 2 yang berjudul: KEMOTERAPEUTIKA.

Kemoterapeutika didefinisikan sebagai obat-obat kimiawi yang digunakan untuk memberantas penyakit infeksi akibat mikroorganisme, seperti bakteri, virus, dan protozoa (plasmodium, ameba, trichomonas, dan lain-lain) juga terhadap infeksi oleh cacing. Bab 2 mewakili obat kemoterapeutika dan akan dipilih topik antibiotika dan virustatika.

Setelah menyelesaikan Bab 2, Anda diharapkan mampu menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik, dan farmakodinamik pada Topik I antibiotika dan Topik II virustatika.

Sesudah menyelesaikan Bab ini, Anda diharapkan dapat menjelaskan:

Topik I      ANTIBIOTIKA: Aktivitas dan Spektrum, Mekanisme Kerja, Resistensi, Efek Samping, Kombinasi Antimikroba dari: Beta-Laktam (Penisilin dan Sefalosporin), Kloramfenikol, Tetrasiklin, Aminoglikosida, Makrolida, dan Linkomisin.

Topik II      Virustatika: Antinonretrovirus (Antivirus untuk Herpes, Antivirus untuk Influenza, Antivirus untuk HBV dan HCV) serta Antiretrovirus (Nucleoside reverse transcriptase (NRTI), Nucleotide reverse transcriptase (NtRTI), Non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI), Protease inhibitor (PI), Viral entry inhibitor).

Bab ini akan bermanfaat bagi Anda ketika melaksanakan pelayanan kefarmasian di unit kerja serta meningkatkan pengetahuan tentang obat-obat kemoterapeutika, khususnya antibiotika dan antivirus.

## Topik 1

# Antibiotika

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri yang mempunyai khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya pada manusia relatif kecil. Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin di mana obat tersebut harus bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk hospes. Dewasa ini istilah antibiotika sering digunakan secara luas, dengan demikian tidak terbatas pada obat yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, melainkan juga untuk obat-obat sintesis, seperti sulfonamida, INH, PAS, nalidiksat, dan flurokinolon.

### Aktivitas dan Spektrum

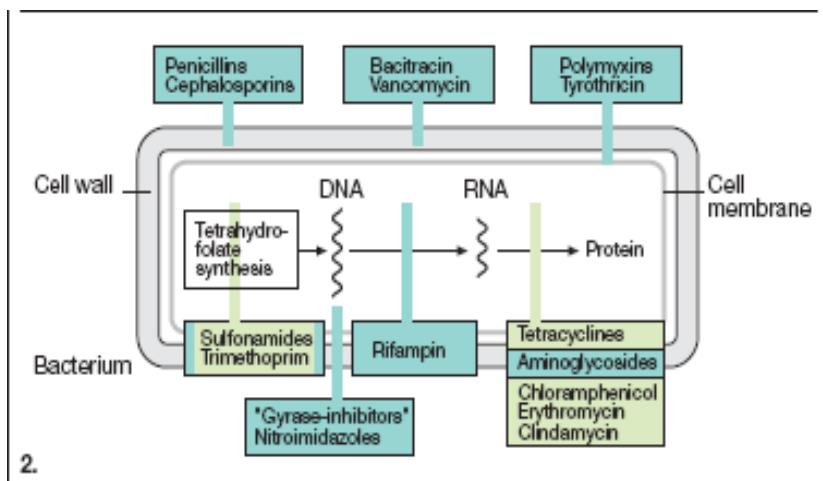
Berdasarkan sifat toksisitas selektif, ada antibiotik yang bersifat menghambat pertumbuhan mikroba, dikenal sebagai aktivitas **bakteriostatik**, dan ada pula yang bersifat membunuh mikroba, dikenal sebagai aktivitas **bakterisid**. Antimikroba yang tertentu aktivitasnya dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisid bila kadarnya ditingkatkan. Antimikroba dapat digolongkan menjadi dua kelompok, yaitu:

1. Antimikroba yang berspektrum sempit: hanya efektif untuk jenis bakteri gram positif atau negatif saja. Contoh penisilin G, penisilin V, eritomisin, klindamisin, kanamisin, dan asm fusidat efektif terutama terhadap bakteri gram positif saja, sedangkan streptomisin, gentamisin, polimiksin B, dan asam nalidiksat khusus terhadap kuman gram negatif.
2. Antimikroba yang berspektrum luas: efektif untuk berbagai jenis mikroba. Contoh tetrasiplin aktif terhadap beberapa jenis bakteri gram positif, gram negatif, rickettsia, dan Chlamydia.

Walaupun suatu antimikroba berspektrum luas efektivitas klinisnya belum tentu seluas spektrumnya karena efektivitas maksimal diperoleh dengan menggunakan obat terpilih untuk menghadapi infeksi yang sedang dihadapi. Di samping itu, antimikroba berspektrum luas cenderung menyebabkan super infeksi oleh kuman yang resisten.

### Mekanisme Kerja

Antibiotika bekerja dengan menghambat: metabolisme sel mikroba (saingan), sintesis dinding sel mikroba, keutuhan membran sel mikroba, sintesis protein sel mikroba dan sintesis asam nukleat sel mikroba. Gambar 2.1.1 memperlihatkan mekanisme kerja obat antibiotika.



Gambar 2.1.1

Mekanisme kerja antibiotika (Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 267)

1. Menghambat metabolisme sel mikroba

Mikroba membutuhkan asam folat untuk kelangsungan hidupnya. Bila sintesis asam folat dari PABA dihambat oleh antimikroba maka kelangsungan hidupnya akan terganggu. Dengan mekanisme kerja ini diperoleh efek bakteriostatik. Contoh obat: sulfonamide, trimetoprim, asam p-aminosalisilat, dan sulfonamide.

2. Menghambat sintesis dinding sel mikroba

Contoh obat: penisilin, sefalosporin, basitrasin, vankomisin, dan sikloserin.

Dinding sel terdiri dari polipeptidoglikan, bila sintesis polipeptidoglikan dihambat maka dapat menyebabkan dinding sel lisis oleh karena tekanan osmosis dalam sel yang lebih tinggi dibandingkan dengan tekanan diluar sel.

3. Mengganggu keutuhan membran sel mikroba

Kerusakan membran sel menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel mikroba, seperti protein, asam nukleat, nukleotida, dan lain-lain. Contoh obat: polimiksin, gol polien serta berbagai antimikroba golongan kemoterapeutik.

4. Menghambat sintesis protein sel mikroba

Untuk kehidupannya sel mikroba perlu mensintesis berbagai protein. Obat antibiotik diatas menghambat pembentukan protein, atau mengakibatkan terbentuknya protein yang abnormal dan nonfungsional. Contoh obat: aminoglikosida, makrolid, linkomisin, tetrasiklin, dan kloramfenikol.

5. Menghambat sintesis asam nukleat sel mikroba. Contoh obat rifampisin, dan golongan kuinolon.

### Resistensi

Antibiotik yang digunakan pada penyakit infeksi kuman adakalanya tidak bekerja lagi terhadap kuman-kuman tertentu yang ternyata memiliki daya tahan kuat dan menunjukkan resistensi terhadap obat tersebut. Secara garis besar kuman dapat menjadi resisten terhadap suatu antimikroba melalui 3 mekanisme:

1. Obat tidak dapat mencapai tempat kerjanya di dalam sel mikroba karena:menghilang atau bermutasi porin pada kuman gram negatif, kuman mengurangi mekanisme transpor aktif yang memasukkan antimikroba(AM) ke dalam sel (gentamisin), mikroba mengaktifkan pompa efluks yang untuk membuang keluar AM dalam sel (tetrasiklin).
2. Inaktivasi obat  
Mekanisme ini sering mengakibatkan terjadinya resistensi terhadap golongan aminoglikosida dan beta laktam (penisilin dan sefalosporin) karena mikroba mampu membuat enzim yang merusak kedua golongan AM tersebut (enzim penisilinase).
3. Mikroba mengubah tempat ikatan AM.  
Mekanisme ini terlihat pada *S. Aureus* yang resisten terhadap metisilin (*methicillin resistan S. aureus* = MSRA). Kuman ini mengubah penisilin binding proteinnya (PBP) sehingga afinitasnya menurun terhadap metisilin dan antibiotika beta laktam yang lain.

Penyebaran resistensi pada mikroba dapat terjadi secara vertikal (diturunkan ke generasi berikutnya) atau yang sering terjadi ialah secara horizontal dari suatu sel donor. Bagaimana resistensi dipindahkan dapat dibedakan 4 cara, yaitu:

1. Mutasi: proses ini terjadi secara spontan, acak dan tidak tergantung dari ada atau tidaknya paparan terhadap AM. Mutasi terjadi akibat perubahan pada gen mikroba mengubah binding site AM, protein transport, protein yang mengaktifkan obat dan lain-lain.
2. Transduksi: keadaan suatu mikroba menjadi resisten karena mendapat DNA dari bakteriofag (virus yang menyerang bakteri) yang membawa DNA dari kuman lain yang memiliki gen resisten terhadap antibiotic tertentu. Mikroba yang sering mentransfer resistensi dengan cara ini adalah *S. aureus*.
3. Transformasi: transfer resistensi terjadi karena mikroba mengambil DNA bebas yang membawa sifat resisten dari sekitarnya. Transformasi sering menjadi cara transfer resistensi terhadap penisilin pada pneumokokus dan *Neisseria*.
4. Konyugasi: transfer yang resisten di sini terjadi langsung antara 2 mikroba dengan suatu “jembatan” yang disebut pilus seks. Dapat terjadi antara kuman yang spesiesnya berbeda, lazim terjadi antar kuman gram negatif dan sifat resistensi dibawa oleh plasmid (DNA yang bukan kromosom).

Faktor-faktor yang memudahkan berkembangnya resistensi di klinik adalah sebagai berikut.

1. Penggunaan antimikroba yang sering. Terlepas dari penggunaannya rasional atau tidak, antibiotika yang sering digunakan biasanya akan berkurang efektivitasnya. Karena itu penggunaan antibiotika yang irrasional perlu dikurangi sedapat mungkin.
2. Penggunaan antibiotika yang irrasional terutama di rumah sakit merupakan faktor penting yang memudahkan berkembangnya resistensi kuman.
3. Penggunaan antimikroba baru yang berlebihan. Beberapa contoh antimikroba yang relatif cepat kehilangan efektivitasnya adalah siprofloksasin dan kotrimoksazol.

4. Penggunaan antibiotika untuk jangka waktu lama memberi kesempatan bertumbuhnya kuman yang lebih resisten.
5. Penggunaan antibiotika untuk ternak sebagai perangsang pertumbuhan. Kadar antibiotika yang rendah pada pakan ternak memudahkan tumbuhnya kuman-kuman yang resisten.
6. Lain-lain
7. Kemudahan transportasi modern, perilaku seksual, sanitasi yang buruk, dan kondisi perumahan yang tidak memenuhi syarat.

### Efek Samping

1. Reaksi alergi  
Reaksi alergi dapat ditimbulkan oleh semua antibiotik dengan melibatkan sistem imun tubuh hospes. Terjadinya tidak tergantung pada besarnya dosis obat.
2. Reaksi idiosinkrasi  
Gejala ini merupakan reaksi abnormal yang diturunkan secara genetik terhadap pemberian anti mikroba tertentu. Sebagai contoh 10% pria berkulit hitam akan mengalami anemia hemolitik berat bila mendapat primakuin. Ini disebabkan mereka kekurangan enzim glukosa-6-fosfat-dehidrogenase (G<sub>6</sub>PD).
3. Reaksi toksik  
Efek toksik pada hospes ditimbulkan oleh semuajenis antimikroba. Tetrasiklin dapat mengganggu pertumbuhan tulang dan gigi. Dalam dosis besar obat ini bersifat hepatotoksik.
4. Perubahan biologik dan metabolisme  
Penggunaan antimikroba berspektrum luas dapat mengganggu keseimbangan ekologi mikro-flora normal tubuh sehingga jenis mikroba yang meningkat populasinya dapat menjadi patogen. Pada beberapa keadaan perubahan ini dapat menimbulkan super infeksi, yaitu suatu infeksi baru yang terjadi akibat terapi infeksi primer dengan suatu AM.

### Kombinasi Antimikroba

Penggunaan kombinasi dua atau lebih antimikroba tidak dianjurkan, terapi terarah lebih disukai, tetapi beberapa kombinasi dapatlah bermanfaat, yaitu:

1. Pengobatan infeksi campuran  
Beberapa infeksi tertentu dapat disebabkan oleh lebih dari satu mikroba yang peka terhadap antimikroba yang berbeda.
2. Pengobatan infeksi berat yang etiologinya belum jelas.  
Beberapa infeksi berat, seperti septikemia, meningitis purulenta dan infeksi berat lainnya memerlukan kombinasi antimikroba, karena keterlambatan pengobatan dapat membahayakan jiwa pasien. Kombinasi diberikan dengan dosis penuh, bila pemeriksaan mikrobiologi telah didapat maka AM yang tidak diperlukan dapat dihentikan penggunaannya.

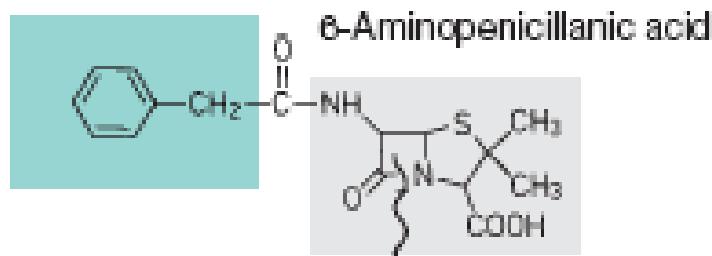
3. Mendapatkan efek sinergi  
Bila kombinasi antimikroba menghasilkan efek yang lebih besar dibandingkan efek aditif saja.
4. Memperlambat timbulnya resistensi  
Khususnya untuk infeksi menahun, seperti TBC, lepra, dan HIV.
5. Untuk mengatasi resistensi  
Amoksisilin dan asam klavulanat.
6. Untuk mengurangi toksitas  
Trisulfa dan sitostatika, karena dosis masing2 komponen dapat dikurangi.

## B. ANTIBIOTIKA

Dibawah ini akan dibahas secara berturut-turut Beta-Laktam (Penisilin dan Sefalosporin), Kloramfenikol, Tetrasiklin, Aminoglikosida, Makrolida, dan Linkomisin.

### 1. Penisilin

Penisilin berasal dari jamur *Penicillium notatum* yang pertama kali ditemukan tahun 1929 oleh Alexander Fleming. Penisilin digolongkan ke dalam antibiotik beta-laktam karena mempunyai ciri terdapat cincin beta-laktam di dalam struktur kimianya, yang berperan penting dalam aktivitas biologis senyawa ini. Apabila cincin beta-laktam secara enzimatis dipisah oleh enzim betalaktamase yang dihasilkan bakteri, maka produk yang dihasilkannya akan berkurang aktivitas antibakterinya.



Gambar 2.1.2  
Struktur kimia penisilin(Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 271)

### Mekanisme Kerja

Seperti halnya semua antibiotik golongan beta-laktam, kerja penisilin menghambat pertumbuhan bakteri dengan jalan menghambat tahap spesifik dalam sintesis dinding sel bakteri. Dinding merupakan lapisan luar yang kaku dari sel bakteri, lapisan ini menutupi keseluruhan membran sitoplasma. Fungsi dari dinding sel adalah mempertahankan bentuk sel dan mencegah terjadinya lisisnya (pecah) sel bakteri yang dikarenakan perbedaan tekanan osmotik yang tinggi antara cairan di dalam sel dan cairan di luar sel. Mekanisme kerja dari penisilin adalah menghambat kerja protein pengikat penisilin (PPB) yang berfungsi mengkatalisis reaksi transpeptidase dalam proses pembentukan dinding sel bakteri, sehingga mengakibatkan matinya sel bakteri. Antibiotika golongan penisilin bersifat bakterisid

(membunuh bakteri) hanya bila sel-sel bakteri tumbuh dengan aktif dan mensintesis dinding sel.

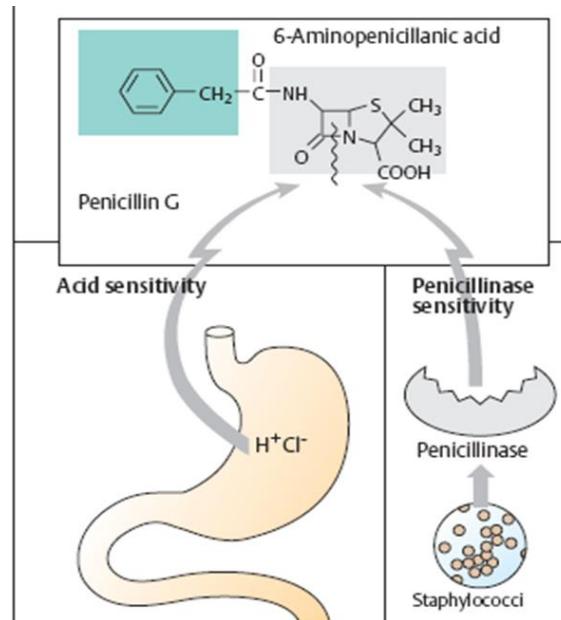
### Resistensi

Resistensi terhadap penisilin dan antibiotik beta-laktam lainnya disebabkan oleh salah satu dari empat mekanisme umum.

1. Inaktivasi antibiotik oleh enzim betalaktamase yang dihasilkan bakteri. Enzim betalaktamase merusak cincin beta-laktam dari antibiotik yang menyebabkan hilangnya aktivitas antibakteri dari antibiotik tersebut.
2. Modifikasi struktur PBP pada bakteri sehingga menyebabkan antibiotik betalaktamase tidak mampu berikatan dan menghambat protein tersebut.
3. Kerusakan penetrasi obat ke dalam PBP bakteri gram negatif. Kurangnya penetrasi antibiotik ke dalam sel bakteri menyebabkan rendahnya kadar penisilin di dalam sel bakteri, sehingga memengaruhi kemampuan antibiotik dalam menghambat sintesis dinding sel bakteri. Hal ini hanya terjadi pada bakteri gram negatif.
4. Adanya suatu pompa aliran keluar, yang secara aktif mengeluarkan antibiotika dari dalam sel. Hal ini menyebabkan rendahnya kadar antibiotika di dalam sel, sehingga memengaruhi kemampuan antibiotik dalam menghambat sintesis dinding sel bakteri.

### Farmakokinetik

Absorpsi obat yang diberikan secara oral berbeda-beda. Absorpsi obat tergantung pada stabilitas pada asam dan ikatan proteinnya. Metisilin dirusak oleh asam lambung, sedangkan nafsilin absorbsinya secara oral tidak menentu, hal ini menyebabkan kedua obat tersebut tidak cocok diberikan secara oral. Pemberian secara parenteral menghasilkan absorpsi yang cepat dan menyeluruh pada sebagian besar penisilin. Pemberian melalui jalur intravena lebih disukai daripada jalur intramuskuler, karena pemberian intramuskuler dosis besar dapat menyebabkan iritasi dan nyeri setempat. Penisilin didistribusikan secara luas dalam cairan tubuh dan berbagai jaringan. Penetrasi dalam mata, prostat, dan sistem saraf pusat tidak baik, namun dalam kondisi peradangan dari selaput otak terjadi peningkatan penetrasi penisilin ke dalam sistem otak. Penisilin dengan cepat di ekskresi oleh ginjal ke dalam urin, di mana sekitar 10% melalui filtrasi glomerulus dan 90% melalui sekresi tubulus.



Gambar 2.1.3

Inaktivasi penicillin oleh asam dan penisilinase (Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 271)

### Penggunaan Klinis

Penisilin merupakan antibiotik yang paling efektif dan paling luas penggunaannya. Penisilin oral, kecuali amoksisilin sebaiknya tidak dikonsumsi setelah makan untuk mengurangi ikatan pada protein makanan dan inaktivasi oleh asam lambung. Kadar dalam darah dapat ditingkatkan dengan pemberian bersama probenesid 0,5 g peroral sehingga mengurangi eliminasi penisilin melalui ginjal.

#### 1. Benzil penisilin (penisilin G)

Benzil penisilin mempunyai efek bakterisid yang kuat, dengan **spektrum kerja yang sempit** terutama pada bakteri gram positif. Benzil penisilin digunakan pada **radang paru, radang otak, profilaksis penyakit sifilis, endokarditis, dan gonorea**. Benzil penisilin bersifat tidak tahan asam sehingga penggunaannya hanya melalui rute parenteral. Ikatan protein plasmanya sebesar 60 % dengan waktu paruh 30 menit, sehingga sering dikombinasikan dengan probenesid untuk mengurangi eliminasinya melalui ginjal, atau pemberian dalam bentuk garam tidak larut melalui rute intramuskuler untuk meningkatkan durasi obat di dalam darah. Dosis benzil penisilin adalah 4-6 kali sehari 1.000.000-4.000.000 unit melalui rute intramuskular.

#### 2. Kloksasilin

Kloksasilin merupakan derivat (turunan) penisilin yang **tahan asam dan enzim betalaktamase**. Sifat kloksasilin yang tahan asam menyebabkan obat ini dapat digunakan secara oral. Kloksasilin mempunyai **spektrum kerja yang sempit**. Sifat farmakokinetik kloksasilin adalah absorpsi secara oral sekitar 50%, berikatan dengan protein plasma lebih dari 90 %, waktu paruh 30-60 menit. Dosis oral kloksasilin adalah

500 mg yang diberikan 4 sampai 6 kali sehari, sedangkan dosis pemberian secara intravena sebesar 250-1000 mg yang diberikan 4 sampai 6 kali sehari.

### 3. Ampisilin

Ampisilin merupakan antibiotik golongan penisilin yang mempunyai **spektrum kerja luas**, yang aktif pada bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Ampisilin digunakan pada **infeksi saluran napas, saluran cerna, saluran kemih, kulit, gonore, dan infeksi pada bagian lunak, seperti otot**. Sifat farmakokinetik ampisilin adalah diabsorbsi secara oral sebesar 30-40%, waktu paruh 1-2 jam, dan ikatan protein plasma sebesar 20%. Dosis oral ampisilin 0,5-1 gram yang diberikan 4 kali sehari.

### 4. Amoksisilin

Amoksisilin mempunyai aktivitas yang sama dengan ampisilin. Sifat farmakokinetik amoksisilin adalah absorbsi per oral sebesar 80%, berikatan dengan protein plasma sebesar 20% dan mempunyai waktu paruh 1-2 jam. Dosis amoksisilin adalah 250-500 mg yang diberikan 3 kali sehari

### Efek Samping

Reaksi efek samping yang terpenting dari golongan penisilin adalah reaksi alergi karena hipersensitasi, shok anafilaksis, diare, mual, muntah, nefrotoksitas, dan neurotoksitas.

### Wanita Hamil Dan Laktasi

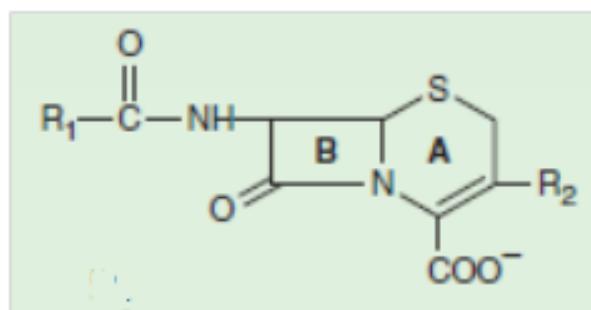
Penggunaan penisilin dianggap relatif aman bagi wanita hamil dan menyusui.

### Interaksi

Lama kerja antibiotika golongan penisilin dipengaruhi oleh probenesid, sulfin pirazon, asetosal, dan indometasin. Efek penisilin dikurangi oleh antibiotik bakteriostatik, seperti tertrasiklin, kloramfenikol, dan makrolida.

### 2. Sefalosporin

Sefalosporin termasuk antibiotika beta laktam yang struktur, khasiat dan sifat yang mirip dengan penisilin. Sefalosporin dihasilkan oleh *Cephalosporium acremonium*. Inti dasar sefalosporin adalah asam 7-aminosefalosporanat (7-ACA).



Gambar 2.1.4

Struktur kimia sefalosporin (Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 271)

### Aktivitas Dan Mekanisme Kerja

Sefalosporin mempunyai spektrum kerja yang luas, dan berkhasiat bakterisid pada fase pertumbuhan kuman. Mekanisme kerja sefalosporin ialah menghambat sintesis dinding sel mikroba.

### Penggolongan

Menurut khasiat antimikrobanya dan resistensinya terhadap enzim betalaktamase sefalosporin digolongkan menjadi:

1. Generasi 1: Aktif terhadap cocci gram positif, tidak tahan terhadap betalaktamase  
Contoh: sefalon, sefazolin, sefradin, sefaleksin, dan sefadroxil
2. Generasi 2: Lebih aktif terhadap kuman gram negatif, termasuk H. influenzae, proteus, klebsiella, gonococci, dan kuman yang resisten terhadap amoksisilin. Agak tahan terhadap betalaktamase. Khasiat terhadap kuman gram positif lebih kurang sama dengan generasi 1. Contoh: sefaklor, sefamandol, sefmetazol, dan sefuroksim.
3. Generasi 3: Aktivitas terhadap kuman gram negatif lebih kuat dan lebih luas meliputi pseudomonas dan bacteroides. Lebih resisten terhadap betalaktamase. Contoh: sefoperazon, sefotaksim, seftizoksim, seftriakson, sefotiam, sefiksim, dan sefprozil.
4. Generasi 4: Sangat resisten terhadap betalaktamase, dan sefepim sangat aktif terhadap pseudomonas. Contoh: sefepim, sefpirom.

### Resistensi

Dapat timbul dengan cepat, sehingga digunakan hanya untuk infeksi berat.

### Efek Samping

Umumnya sama dengan obat golongan penisilin, hanya lebih ringan, seperti gangguan lambung, usus, alergi, nefrotoksisitas (terutama generasi 1).

### Wanita Hamil Dan Laktasi

Obat-obat generasi 1, seperti sefaklor, sefotaksim, seftriakson, dan seftazidim dianggap aman bagi bayi, obat lainnya belum terdapat kepastian keamanannya.

### Farmakokinetik

1. Absorbsi sefalosporin melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap.
2. Di dalam darah antibiotik golongan sefalosporin berikatan dengan protein plasma sebesar 14-90%, dengan waktu paruh 30-150 menit.
3. Distribusi obat ke dalam jaringan dan cairan tubuh baik kecuali pada otak dan mata, kecuali sefotaksim.
4. Ekskresi antibiotik golongan sefalosporin melalui ginjal, sembilan puluh persen obat dieliminasi dalam bentuk utuh. Ekskresi diginjal melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubuler.

### Zat Tersendiri

#### 1. Sefaleksin

Derifat sefalosporin ini tahan asam dan kurang peka terhadap enzim penisilinase. penggunaannya terhadap stafilocokus yang resisten terhadap penisilin. Tidak aktif terhadap kuman yang memproduksi sefalosporinase. Sefaleksin terutama digunakan pada infeksi saluran kemih dan pernapasan dengan dosis oral 250-500 mg yang diberikan empat kali sehari sebelum makan.

#### 2. Sefuroksim

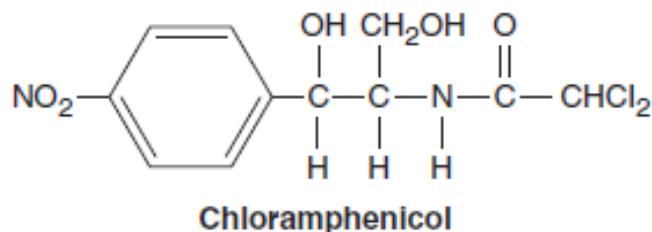
Sefuroksi aktif terhadap kuman gram positif dan sejumlah kuman gram negatif, seperti *H. influenzae*, *Proteus sp*, dan *klebsiella*. Sefuroksim digunakan pada infeksi sedang hingga berat dari saluran pernapasan bagian atas dan gonore dengan kuman yang memproduksi laktamase. Dosis sefuroksim 0,75-1,5 gram yang diberikan tiga kali sehari melalui rute intramuskuler dan intravena.

#### 3. Sefotaksim

Sefotaksim mempunyai aktivitas anti betalaktamase yang kuat dan khasiat anti peseudomonas yang sedang. Sefotaksim digunakan untuk infeksi bakteri gram negatif. Dosis sefotaksi 1 gram yang diberikan satu kali sehari.

### 3. Kloramfenikol

Kloramfenikol berasal dari jamur *Streptomyces venezuela* dan pertama kali disintesis pada tahun 1949.



Gambar 2.1.5

Struktur kimia kloramfenikol (Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 277)

### Aktivitas dan Mekanisme Kerja

Kloramfenikol merupakan antimikroba dengan **spektrum luas**. Kloramfenikol umumnya bersifat bakteriostatis terhadap enterobacter dan staphilococcus aureus, bakterisid terhadap *Str. pneumoniae*, *neisseria meningitidis*, *H. influenzae*. Mekanisme kerja kloramfenikol dengan **menghambat sintesis protein kuman**. Obat ini terikat pada ribosom subunit 50s dan menghambat enzim petidil transferase sehingga ikatan peptida tidak terbentuk pada sintesis protein kuman.

### Farmakokinetik

1. Pada pemberian oral kloramfenikol diabsorbsi dengan cepat dan tuntas.
2. Konsentrasi maksimal kloramfenikol di dalam darah setelah pemberian peroral dicapai setelah 2 jam.
3. Di dalam darah kloramfenikol berikatan dengan protein plasma sebesar 50%.
4. Waktu paruh kloramfenikol 3 jam, sedangkan pada bayi di bawah 2 minggu waktu paruhnya sebesar 24 jam.
5. Kloramfenikol berdifusi baik pada cairan serebrospinal dan mata
6. Kloramfenikol di metabolisme di hati sebesar 90% .
7. Ekskresi kloramfenikol aktif dan produk degradasi sebagian besar melalui ginjal, hanya sebagian kecil yang di ekskresikan melalui empedu.

### Indikasi

Kloramfenikol hampir tidak digunakan lagi karena toksisitasnya yang kuat, resistensi dan tersedianya obat-obat lain yang lebih efektif. Bila tidak ada pilihan lain kloramfenikol digunakan untuk demam tifoid (*Salmonella typhi*), meningitis (H. influenza), infeksi anaerob khususnya abses otak. Kloramfenikol terkadang digunakan secara topikal untuk mengobati infeksi mata karena mempunyai spektrum kerja yang luas.

### Kontraindikasi

Kloramfenikol dikontraindikasikan pada neonatus, pasien dengan gangguan hati, dan pasien yang hipersensitif terhadap kloramfenikol.

### Resistensi

Bakteri menghasilkan asetiltransferase yang dapat menginaktivasi obat ini.

### Efek Samping

1. Gangguan GIT, seperti mual, muntah, diare, kandidiasis oral.
2. Gangguan sumsum tulang, seperti anemia aplastik (ireversibel) yang merupakan reaksi idiosinkrasi yang tidak berhubungan dengan dosis.
3. Toksisitas pada bayi baru lahir sehingga menyebabkan gray baby syndrome dengan ciri-ciri muntah, tonus otot menurun, hipotermi, perubahan warna menjadi kelabu, dan kolaps.

### Wanita Hamil dan Laktasi

Dapat menimbulkan cyanosis dan grey baby sindrom.

### Interaksi

Kloramfenikol dapat memperpanjang waktu paruh fenitoin, tolbutamid, klorpropamid, dan warfarin. Kloramfenikol juga dapat mengantagonis kerja bakterisidal penisilin dan aminoglikosida.

## Dosis

Dosis yang digunakan untuk kloramfenikol adalah 50-100 mg/kg/hari yang terbagi dalam 4 dosis yang terpisah.

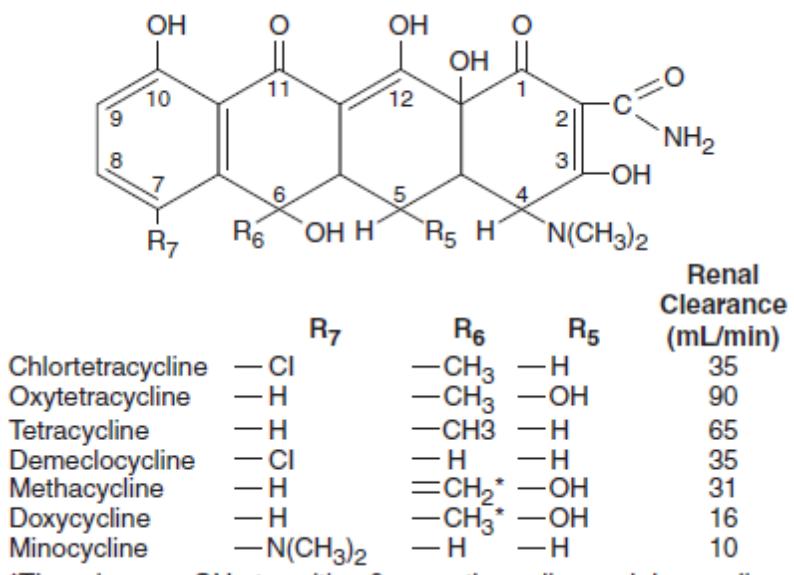
## Zat Tersendiri

### Tiamfenikol

Tiamfenikol merupakan antibiotik yang masuk dalam golongan kloramfenikol. Absorbsi tiamfenikol baik dengan ikatan pada protein plasma sebesar 10%, waktu paruh 2 jam, dan diekskresikan dalam kondisi utuh melalui ginjal. Dosis yang digunakan untuk tiamfenikol adalah 250-500 mg yang diberikan empat kali sehari.

## 4. Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan suatu kelompok besar obat dengan struktur dasar dan aktivitas yang serupa. Tetrasiklin dihasilkan oleh streptomyces aureofaciens (klortetrasiklin) dan streptomyces rimosus (oksitetrasiklin).



Gambar 2.1.6

Struktur kimia antibiotik golongan tetrasiklin (Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 277)

## Aktivitas dan Mekanisme Kerja

Tetrasiklin merupakan antimikroba dengan spektrum kerja yang luas. Tetrasiklin bersifat bakteriostatis untuk banyak bakteri gram positif, negatif, rickettsia, klamidia, mikoplasma serta untuk beberapa protozoa. Hanya melalui injeksi intravena dapat dicapai kadar plasma yang bakterisid lemah. Mekanisme kerja tetrasiklin berdasarkan hambatan sintesis protein pada bakteri, yaitu dengan mencegah penambahan asam amino baru pada rantai peptida yang sedang dibuat. Tetrasiklin memasuki sel mikroba dengan cara difusi pasif atau transport aktif.

### Farmakokinetik

1. Absorbsi tetrasiklin secara oral sebesar 75%, absorbsi berlangsung lambat kecuali doksiklin dan minosiklin.
2. Konsentrasi maksimal tetrasiklin dicapai dalam 3-4 jam.
3. Didalam darah obat berikatan dengan protein plasma sebesar: doksiklin 90%, minoksiklin 75%, oksitetrasiklin 35%.
4. Waktu paruh dari antibiotik golongan tetrasiklin berbeda-beda, yaitu tetrasiklin: oksitetrasiklin: minosiklin: doksiklin = 9 : 9 : 18 : 23 jam.
5. Antibiotik tetrasiklin berdifusi buruk pada cairan serebrospinal, kecuali minosiklin.
6. Tetrasiklin diekskresi secara utuh melalui ginjal, sedangkan doksiklin dan minosiklin diekskresikan secara utuh melalui empedu dan tinja.

### Resistensi

Resistensi terhadap antibiotik tetrasiklin terjadi karena bakteri kehilangan mekanisme transport aktif terhadap tetrasiklin atau berkurangnya permeabilitas terhadap tetrasiklin. Hal ini menyebabkan rendahnya kadar tetrasiklin didalam sel dan mengurangi efektivitasnya.

### Efek Samping

Efek samping pada penggunaan tetrasiklin secara oral mual, muntah, suprainfeksi, dan lain-lain. Efek lainnya penyerapan pada tulang dan gigi yang baru terbentuk sehingga dapat menyebabkan kelainan bentuk dan hambatan pertumbuhan. Efek lainnya adalah hepatotoksik, nefrotoksik, dan fotosensitasi.

### Wanita Hamil Dan Laktasi

Karena menghambat pertumbuhan tulang dan kalsifikasi gigi, tetrasiklin tidak boleh digunakan setelah bulan keempat masa kehamilan dan anak-anak di bawah 8 tahun.

### Interaksi

Tidak boleh digunakan bersama antasida dan susu karena membentuk kompleks tak larut sehingga memengaruhi jumlah obat yang diabsorbsi kecuali doksiklin dan minosiklin. Interaksi lain adalah menghambat hidrolisis dari estrogen terkonjugasi dalam usus sehingga memengaruhi jumlah estrogen yang diserap.

### Zat Tersendiri

1. Tetrasiklin

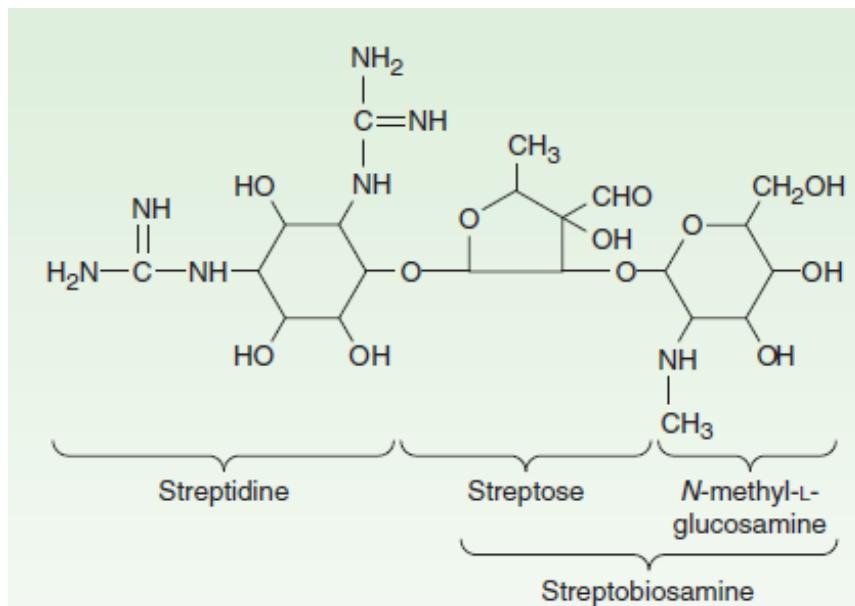
Tetrasiklin diindikasikan untuk infeksi saluran napas, acne, infeksi saluran kemih, Helicobacter pylori, dan disentri basiler. Dosis yang digunakan untuk infeksi umum adalah 250-500 mg empat kali sehari, sedangkan untuk klamidia adalah 500 mg empat kali sehari.

## 2. Doksisiklin

Doksisiklin berkhasiat bakteriostatis terhadap kuman yang resisten terhadap tetrasiklin dan atau penisilin. Doksisiklin diindikasikan untuk penyakit kelamin (gonore, sifilis, chlamidia), plasmodium falciparum dan profilaksisnya. Dosis doksisiklin untuk infeksi umum atau malaria adalah 100 mg, satu atau dua kali sehari.

## 5. Aminoglikosida

Antibiotik golongan aminoglikosida dihasilkan oleh jenis fungi streptomyces dan micromonospora. Semua turunannya mengandung gula amino yang saling terikat dengan ikatan glikosida.



Gambar 2.1.7  
Struktur kimia streptomisin (Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 281)

## Penggolongan

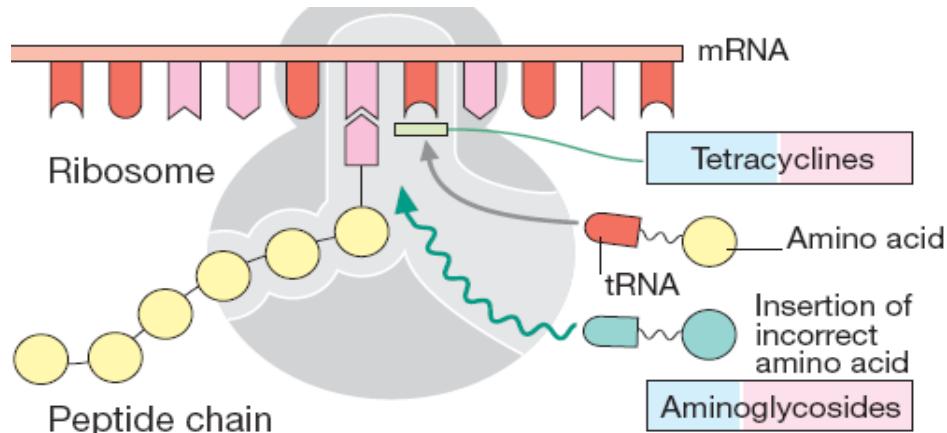
Antibiotik golongan aminoglikosida digolongkan menjadi

1. Antibiotik yang mengandung satu molekul gula amino: streptomisin.
2. Antibiotik yang mengandung dua molekul gula amino yang dihubungkan oleh molekul sikloheksana: kanamisin dan turunannya (amikasin, dibekasin), gentamisin dan turunannya (netilmisin, tobramisin).
3. Antibiotik yang mengandung tiga molekul gula amino: neomisin, framisetin, dan paromomisin.

## Aktivitas Dan Mekanisme Kerja

Aminoglikosida bersifat bakterisid dan merupakan antimikroba dengan spektrum luas terutama pada bakteri gram negatif. Mekanisme kerja aminoglikosida menghambat sintesis

protein kuman dengan cara ini terikat pada ribosom subunit 30s dan menyebabkan salah baca kode genetik yang menyebabkan terganggunya sintesis protein.



Gambar 2.1.8

Struktur kimia streptomisin (Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 277)

### Farmakokinetik

1. Aminoglikosida mempunyai absorpsi yang buruk (kurang dari 1%) pada pemberian peroral. Penggunaan aminoglikosida secara oral untuk mendapatkan efek lokal pada saluran cerna. Absorpsi intramuskular baik.
2. Waktu paruh antibiotik golongan aminoglikosida bervariasi pada pemberian parenteral.
3. Pada pemberian parenteral aminoglikosida diekskresi melalui ginjal.

### Indikasi

Streptomisin dan kanamisin digunakan untuk tuberkulosis, pes, tularemia secara intramuskuler. Gentamisin digunakan untuk sepsis dan pneumonia yang resisten terhadap obat-obat lain secara intramuskular, meningitis secara intratekal, dan tobramisin untuk pseudomonas. Gentamisin, tobramisin, framisetin, dan neomisin digunakan secara topikal.

### Kontraindikasi

Antibiotik golongan aminoglikosida dikontraindikasikan pada pasien usia lanjut dan pasien yang menderita gangguan ginjal.

### Resistensi

Mekanisme terjadinya resistensi pada antibiotika golongan aminoglikosida adalah:

1. mikroorganisme memproduksi enzim yang mampu menginaktivasi aminoglikosida;
2. kegagalan penetrasi aminoglikosida kedalam kuman yang dikarenakan terjadinya mutasi atau hilangnya protein porin dan protein transport yang berperan penting dalam masuknya aminoglikosida kedalam sel mikroorganisme;

3. rendahnya afinitas obat pada ribosom yang disebabkan mutasi dari protein ribosom tersebut.

### Efek Samping

Efek samping dari antibiotik golongan aminoglikosida adalah:

1. alergi: demam, rash kulit, dan lain-lain;
2. iritasi dan toksik yang berupa nyeri pada tempat suntikan, ototoksik, nefrotoksik, neurotoksik;
3. perubahan biologik berupa perubahan mikroflora tubuh.

### Wanita Hamil dan Laktasi

Aminoglikosida dapat melintasi plasenta dan menyebabkan kerusakan ginjal dan menyebabkan ketulian pada bayi.

### Interaksi

Antibiotik golongan aminoglikosida berinteraksi dengan

1. Penisilin anti pseudomonas (karbenisilin, tikarsilin, mezlosilin, azlosilin, dan piperasilin), dalam dosis besar obat tersebut dapat menginaktivasi aminoglikosida sehingga harus diberikan secara terpisah.
2. Obat pelumpuh otot yang dapat terjadi paralisis pernapasan.
3. Metoksifluran, sefaloridin, amfoterisin B, siklosporin, atau indometasin meningkatkan nefrotoksisitas, bila diberikan bersamaan dengan aminoglikosida.
4. Menurunkan absorpsi digoksin oleh neomisin.

### Zat Tersendiri

1. Streptomisin
  - a. Streptomisin tidak diabsorbsi secara oral. Selain itu, distribusi ke dalam jaringan dan cairan serebrospinal buruk. Ikatan protein plasma streptomisin sebesar 35% dengan waktu paruh 2-3 jam. Ekskresi streptomisin melalui ginjal di mana 60% nya dalam bentuk utuh.
    - b. Streptomisin diindikasikan untuk TBC yang resisten terhadap obat lain, dan diberikan secara intramuskular.
    - c. Efek samping dari streptomisin adalah nefrotoksik dan ototoksik.
    - d. Dosis streptomisin pada pasien TBC 0,5-1 secara intramuskuler setiap hari. Sampai oleh yersinia pestis 1-2 gram satu kali sehari secara intramuskuler.
2. Gentamisin
  - a. Didalam darah gentamisin berikatan dengan protein plasma sebesar 25%, t  $\frac{1}{2}$  2-3 jam, ekskresi melalui kemih secara utuh 70%.
  - b. Gentamisin diindikasikan untuk infeksi pseudomonas, proteus, dan stafilocokus yang resisten terhadap penisilin dan metsilin.
  - c. Efek samping gentamisin lebih ringan dari pada streptomisin dan kanamisin.

3. Amikasin

- a. Amikasin didistribusikan dengan baik ke dalam organ dan cairan tubuh kecuali pada cairan serebrospinal. Distribusi ke dalam cairan serebrospinal meningkat ketika terjadi peradangan pada otak. Amikasin diekskresikan melalui ginjal secara utuh sebesar 94%.
- b. Amikasin diindikasikan untuk infeksi pseudomonas, basil gram negatif, dan bakteri yang resisten terhadap gentamisin dan tobramisin. Untuk menghindari resistensi penggunaan amikasin dibatasi maksimum 10 hari.
- c. Efek samping amikasin relatif lebih ringan dibandingkan obat-obat golongan aminoglikosida lainnya.

4. Neomisin

- a. Neomisin merupakan campuran dari neomisin A, B, dan C dengan perbandingan 2 : 85 : 13.
- b. Neomisin tidak digunakan secara parenteral karena toksisitasnya yang kuat.
- c. Absorpsi neomisin peroral sebesar 3% sehingga digunakan untuk pengobatan secara lokal.
- d. Neomisin diindikasikan untuk sterilisasi usus pra bedah, konjungtivitis dan otitis media (dikombinasikan dengan antimikroba lain).
- e. Efek samping dari neomisin adalah malabsorbsi pada penggunaan dalam jangka waktu yang lama.

6. Makrolida dan Linkomisin

Makrolida merupakan suatu kelompok senyawa dengan ciri mempunyai cincin lakton di mana terkait gula-gula deoksi. Obat yang merupakan prototipe golongan ini adalah eritromisin yang diambil dari *Streptomyces erytheus*. Kelompok antibiotika ini terdiri dari eritromisin dengan derivatnya (klaritromisin, roxitromisin, azitromisin, dan diritromisin), spiramisin. Linkomisin dan klindamisin secara kimiawi berbeda dengan eritromisin, tetapi mirip aktivitas, mekanisme kerja, dan pola resistensinya.

**Aktivitas dan Mekanisme Kerja**

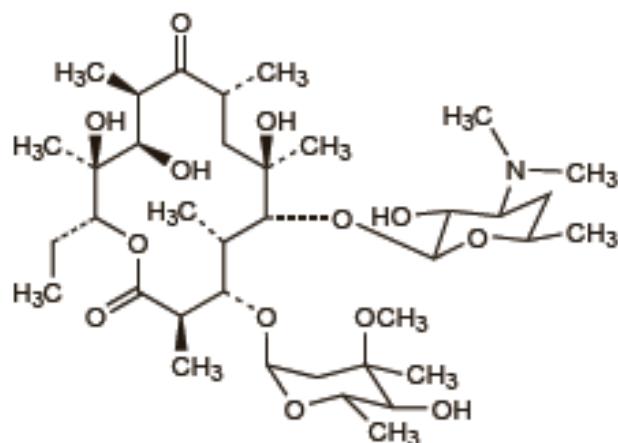
Golongan makrolida bersifat bakteriostatis terhadap bakteri gram positif. Mekanisme kerja golongan ini menghambat sintesis protein kuman dengan cara berikatan secara reversibel dengan ribosom subunit 50s.

1. Eritromisin

a. Farmakokinetik:

- Dirusak asam lambung sehingga diberikan dalam bentuk salut enterik atau dalam bentuk ester stearat/suksinat.
- Absorpsi eritromisin baik dan terjadi pada usus kecil, adanya makanan akan mengganggu absorpsi eritromisin.
- Eritromisin terditribusi baik ke berbagai cairan tubuh kecuali pada otak dan cairan cerebrospinal.

- Waktu paruh eritromisin 1,5 jam.
- Ekskresi eritromisin sebagian besar melalui hati.



Gambar 2.1.9  
Struktur kimia erytromisin (Martindale, 269)

- b. Eritromisin merupakan pilihan pertama pada infeksi paru yang disebabkan oleh *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumonia*. Selain itu, eritromisin diindikasikan untuk infeksi usus yang disebabkan *Campylobacter jejuni*, infeksi saluran napas, kulit, dan lain-lain. Eritromisin merupakan pilihan kedua bila terdapat resistensi dan hipersensitivitas pada obat-obat golongan penisilin.
- c. Efek samping eritromisin berupa gangguan saluran cerna, nyeri kepala, reaksi kulit, gangguan fungsi hati, dan pada dosis tinggi dapat menimbulkan ketulian yang reversible bila obat dihentikan.
- d. Eritromisin dapat meningkatkan toksitas karbamazepin, kortikosteroid, siklosporin, digoksin, warfarin, terfenadin, astemizol, dan teofillin karena menghambat aktivitas cytochrom P450 di hati. Kombinasi dengan terfenadin dan astemizol menyebabkan aritmia jantung.
- e. Eritromisin relatif aman diberikan selama kehamilan dan laktasi.
- f. Dosis oral eritromisin basa, stearat, atau estolate adalah 0,25-0,5 gram setiap 6 jam. Dosis eritromisin etilsuksinat adalah 0,4-0,6 gram setiap 6 jam.

## 2. Azitromisin

- a. Farmakokinetik
  - Azitromisin diabsorbsi cepat dalam saluran cerna, namun absorbsinya terganggu bila diberikan bersama makanan.
  - Azitromisin terdistribusi dengan baik pada jaringan dan sel fagosit.
  - Waktu paruh azitromisin 1 jam.
- b. Azitromisin diindikasikan pada infeksi saluran napas, kulit, otot, infeksi saluran kemih, dan juga infeksi *Mycobacterium avium* pada pasien HIV.
- c. Dosis azitromisin adalah 250-1000 mg per hari.

3. Spiramisin

a. Farmakokinetik

- Absorbsi spiramisin pada penggunaan oral tidak konstan.
  - Di dalam darah spiramisin berikatan dengan protein plasma sebesar 30%.
  - Waktu paruh spiramisin 4-8 jam tergantung dari dosis.
- b. Spiramisin diindikasikan untuk infeksi mulut tenggorokan dan saluran napas. Selain itu, juga merupakan pengobatan alternatif untuk infeksi infeksi toxoplasmosis.
- c. Efek samping spiramisin relatif ringan.
- d. Spiramisin tidak dianjurkan digunakan selama laktasi.

4. Klindamisin

a. Farmakokinetik

- Pada penggunaan oral absorbsi klindamisin sampai 90%.
  - Waktu paruh klindamisin 3 jam.
  - Klindamisin terdistribusi baik ke cairan tubuh, jaringan dan tulang kecuali CSS walaupun dalam kondisi meningitis.
  - Klindamisin dimetabolisme pada hati dan diekskresikan melalui ginjal dan hati.
- b. Klindamisin diindikasikan untuk acne (topikal), infeksi anaerob berat, luka tusuk pada abdomen dan usus, infeksi saluran genital wanita, dan pneumonia karena aspirasi.
- c. Efek samping klindamisin meliputi gangguan diare, mual, rash kulit, gangguan fungsi hati, neutropenia, dan kolitis.

## Latihan

- 1) Jelaskan 5 mekanisme kerja antibiotik yang Anda ketahui beserta contoh obatnya!
- 2) Jelaskan mekanisme terjadinya kuman yang resisten!
- 3) Sebutkan efek samping kloramfenikol sehingga jarang digunakan?
- 4) Bagaimana klasifikasi sefalosporin berdasarkan aktivitas antimikroba?
- 5) Sebutkan indikasi azitromisin?

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Menghambat: metabolisme sel mikroba (saingan) contoh sulfonamida, sintesis dinding sel mikroba contoh penisilin, keutuhan membran sel mikroba contoh polimiksin, sintesis protein sel mikroba contoh aminoglikosida dan sintesis asam nukleat sel mikroba contoh rifampisin.

- 2) Mekanisme terjadinya resistensi kuman: Obat tidak dapat mencapai tempat kerjanya didalam sel mikroba karena ...., inaktivasi obat karena ..... dan mikroba mengubah tempat ikatan AM, misalnya ....
- 3) ES kloramfenikol: Gangguan GIT: mual, muntah, diare, Gangguan sumsum tulang: anemia aplastik (ireversibel), gangguan pembentukan sel-sel darah (reversibel) dan Grey baby sindrom: muntah, tidak mau menyusu, pernapasan cepat tidak teratur, perut kembung, sinosis dan diare.
- 4) Klasifikasi sefalosporin: Generasi ke-1 (Sefalotin, sefapirin, sefazolin, sefaleksin, sefradin, sefadroksil) tidak tahan lactamase; generasi ke-2 (Sefamandol, sefoksitin, sefaklor, sefuroksim) agak kuat tahan lactamase; generasi ke-3 (Sefotaksim, moksalaktam, seftizoksim, seftriakson, sefoperazon, seftazidim) lebih kuat terhadap lactamase; generasi ke-4 (Sefepim, sefpirom) sangat resisten terhadap betalaktamase (Aktif terhadap enterobakteriaceae yang resisten terhadap sefalosporin lain).
- 5) Indikasi azitromisin: infeksi saluran napas, kulit, otot, infeksi saluran kemih, dan juga infeksi Mycobacterium avium pada pasien HIV.

## Ringkasan

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri yang mempunyai khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya pada manusia relatif kecil. Antibiotika bekerja dengan menghambat: metabolisme sel mikroba (saingen), sintesis dinding sel mikroba, keutuhan membran sel mikroba, sintesis protein sel mikroba dan sintesis asam nukleat sel mikroba. Bahaya penggunaan antibiotic yang tidak benar adalah resistensi bakteri. Kadang-kadang diperlukan kombinasi AM dalam beberapa kondisi. Antibiotik digolongkan dalam Beta-Laktam (Penisilin dan Sefalosporin), Kloramfenikol, Tetrasiklin, Aminoglikosida, Makrolida, dan Linkomisin.

## Tes 1

- 1) Antibiotika dengan mekanisme kerja mengganggu keutuhan membran sel mikroba adalah ....
  - A. Amoksisillin
  - B. Rifampisin
  - C. Polimiksin
  - D. Trimetoprim
- 2) Di bawah ini adalah obat yang dapat mengurangi efek dari ampicillin *kecuali* ....
  - A. Sulfamerazin
  - B. Kloramfenikol
  - C. Amfoterisin B
  - D. Eritromisin

- 3) Di bawah ini merupakan efek samping dari kloramfenikol *kecuali* ....
  - A. gangguan GIT
  - B. ototoksik
  - C. grey baby Sindrom
  - D. anemia aplastik
- 4) Antibiotik yang berspektrum sempit adalah ....
  - A. Amoksisilin
  - B. Kloramfenikol
  - C. Tetrasiklin
  - D. Penisilin G
- 5) Antibiotika yang diindikasikan untuk pengobatan meningitis oleh H. Influenza adalah....
  - A. Sefuroksim
  - B. Streptomisin
  - C. Neomisin
  - D. Framisetin
- 6) Antibiotika dengan mekanisme kerja menghambat pembentukan dinding sel bakteri adalah ....
  - A. Ampisilin
  - B. Tetrasiklin
  - C. Eritromisin
  - D. Neomisin
- 7) Berikut ini adalah faktor yang mempermudah resistensi antimikroba di klinik, *kecuali* ....
  - A. penggunaan secara berlebihan
  - B. sanitasi
  - C. penggunaan antiseptik
  - D. penggunaan yang sering yang buruk
- 8) Di bawah ini merupakan antibiotika yang bersifat bakterisid, *kecuali* ....
  - A. Penisilin G
  - B. Eritromisin
  - C. Streptomisin
  - D. Polimiksin
- 9) Berikut ini faktor-faktor yang dapat menghilangkan efek dari penisilin G, *kecuali* ....
  - A. asam
  - B. enzim betalaktamase
  - C. penggunaan parenteral
  - D. penggunaan oral

- 10) Kombinasi antibiotik diperbolehkan dalam kondisi ....
- A. infeksi ringan
  - B. infeksi virus
  - C. infeksi lebih dari dua bakteri
  - D. hipertensi

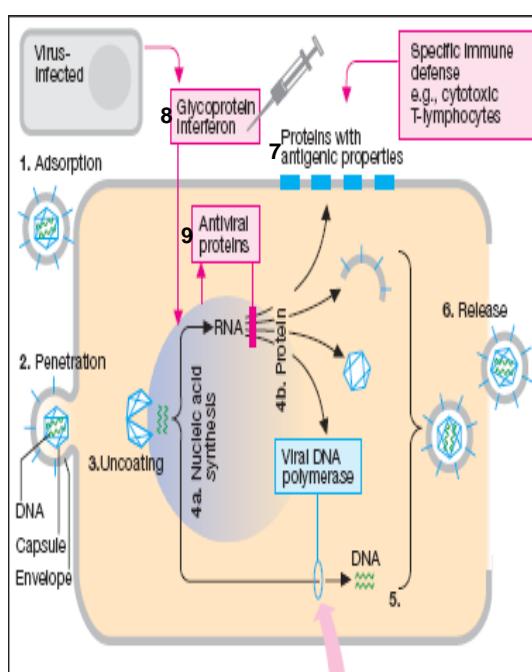
## Topik 2

### Virustatika

Virus merupakan jasad biologis tanpa struktur sel dan tidak mempunyai kemampuan untuk hidup dan memperbanyak diri secara mandiri. Struktur kimia virus terdiri dari asam nukleat (DNA atau RNA), salut protein (capsid), dan beberapa virus memiliki dinding yang terdiri dari fosfolipid dan protein serta enzim.

#### 1. Replikasi Virus

Langkah pertama dalam replikasi virus adalah: 1. adsorpsi virus ke dalam sel; 2. penetrasi virus ke dalam sel; 3. uncoating dan pelepasan materi genetik; lalu setelah di dalam sel asam nukleat virus menggunakan komponen sel untuk memperbanyak diri; 4a. replikasi DNA (genom virus) dan prod. RNA; 4b. sintesis protein; 5. asembling virus; dan 6. pelepasan virus. Gambar 2.2.1 menunjukkan proses replikasi virus DNA dan tempat kerja obat antivirus.



**Gambar 2.2.1**  
Proses replikasi virus DNA di dalam sel dan tempat kerja antivirus  
(Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 285)

#### 2. Penggolongan Obat Anti Virus

Obat antivirus terbagi menjadi dua, yaitu:

- Antinonretrovirus
  - Antivirus untuk Herpes
  - Antivirus untuk Influenza
  - Antivirus untuk HBV dan HCV

a. Antiretrovirus

- 1) Nucleoside reverse transcriptase (NRTI)
- 2) Nucleotide reverse transcriptase (NtRTI)
- 3) Non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI)
- 4) Protease inhibitor (PI)
- 5) Viral entry inhibitor

**3. Antivirus untuk Herpes**

a. Asiklovir

- 1) Mekanisme Kerja
- 2) Ketika masuk kedalam sel inang, asiklovir dimetabolisme menjadi asiklovir monofosfat oleh timidin kinase virus kemudian diubah menjadi asiklovir trifosfat oleh enzim sel inangnya. Asiklovir trifosfat merupakan substrat DNA polimerase virus yang dapat menginaktivasi DNA polimerase virus.
- 3) Resistensi terhadap asiklovir terjadi karena mutasi pada gen timidin kinase virus atau pada gen DNA polimerase.
- 4) Asiklovir diindikasikan untuk infeksi herpes simpleks virus-1 (HSV-1), HSV-2 dan Varicella zoster virus.
- 5) Efek samping dari asiklovir meliputimal, diare, dan sakit kepala jarang terjadi.
- 6) Dosis asiklovir pada herpes genital adalah 200 mg lima kali sehari, herpes zooster 400 mg empat kali sehari, topikal krim 5%, dan ophthalmic 3%.

b. Valasiklovir

- 1) Setelah diberikan secara oral, valasiklovir diubah menjadi asiklovir melalui enzim valasiklovir hidrolase di saluran cerna dan hati.
- 2) Mekanisme kerja dan resistensi valasiklovir sama dengan asiklovir.
- 3) Valasiklovir diindikasikan untuk infeksi virus herpes sipleks, virus varicella zooster, dan profilaksis sitomegalo virus.
- 4) Dosis valasiklovir untuk herpes genital adalah 500 mg dua kali sehari, herpes zooster 1000 mg tiga kali sehari.
- 5) Karena diubah menjadi asiklovir didalam saluran cerna maka efek samping valasiklovir sama dengan asiklovir.

c. Gansiklovir

- 1) Mekanisme kerja gansiklovir adalah difosforilasi didalam sel yang terinfeksi menjadi metabolit aktif, dimana metabolit aktifnya menghambat polimerase DNA virus.
- 2) Resistensi terhadap gansiklovir terjadi karena penurunan fosforilasi gansiklovir karena mutasi pada fosfotranferase virus dan mutasi pada DNA polimerase virus.
- 3) Gansiklovir diindikasikan untuk infeksi sitomegalovirus (CMV)

- 4) Dosis awal gansiklovir secara intravenai 5 mg/kg setiap 12 jam selama 2 Minggu lalu dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 5mg/kg/hari.
  - 5) Efek samping gansiklovir meliputi mielosupresi, neutropenia, dan trombositopenia.
- d. Valgansiklovir
- 1) Mekanisme kerja valgansiklovir sama dengan gansiklovir.
  - 2) Valgansiklovir diindikasikan untuk infeksi CMV.
  - 3) Dosis awal valgansiklovir adalah 900 mg dua kali sehari dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 900 mg satu kali sehari.
  - 4) Efek samping valgansiklovir sama dengan gansiklovir.
- e. Idoksuridin
- 1) Mekanisme kerja idoksuridin adalah bentuk trifosfatnya menghambat sintesis DNA virus dan bergabung dengan DNA virus dan seluler.
  - 2) Indikasi idoksuridin adalah untuk infeksi HSV keratis.
  - 3) Efek samping dari idoksuridin adalah nyeri, pruritus, inflamasi, atau edema pada mata atau kelopak mata.
- f. Foskarnet
- 1) Mekanisme kerja foskarnet adalah menghambat DNA polimerase virus.
  - 2) Resistensi terhadap foskarnet terjadi karena terjadi mutasi pada DNA polimerase virus.
  - 3) Foskarnet diindikasikan untuk Retinitis CMV dan herpes simpleks virus.
  - 4) Dosis induksi foskarnet untuk retinitis CMV adalah 60 mg/kg setiap 8 jam selama 14-21 hari dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 90-120 mg/kg berat badan setiap hari. Pada infeksi herpes simpleks adalah 40 mg/kg secara intravena setiap 8 jam.

#### 4. Antivirus untuk Influenza

- a. Amantadin dan Rimantadin
- 1) Mekanisme kerja adalah berikatan pada protein M2 virus sehingga menghambat proses uncoating RNA virus.
  - 2) Resistensi terhadap amantadin dan rimantadin karena terjadi mutasi yang dapat mengubah asam amino penyusun kanal M2 virus.
  - 3) Indikasi amantadin dan rimantadin adalah untuk pencegahan dan terapi awal infeksi virus influenza A.
  - 4) Dosis amantadin adalah 100 mg dua kali sehari, sedangkan rimantadin 150 mg dua kali sehari.
  - 5) Efek samping meliputi gangguan saluran cerna ringan yang tergantung dosis, gelisah sulit berkonsentrasi, insomnia, dan kehilangan nafsu makan.
- b. Oseltamivir dan Zanamivir
- 1) Obat ini bekerja dengan cara menghambat terhadap enzim neuroamidase sehingga menghambat infeksi dan pelepasan virus didalam sel hospes.

- 2) Resistensi terjadi karena hambatan ikatan obat dan hambatan aktivitas enzim neuroamidase.
- 3) Indikasi oseltamivir dan zanamivir adalah untuk terapi dan pencegahan infeksi virus influenza A dan B.
- 4) Dosis Zanamivir inhalasi 5 mg dua kali sehari selama 5 hari, sedangkan oseltamivir 75 mg dua kali sehari selama 15 hari.
- 5) Efek samping zanamivir adalah gangguan saluran cerna, seperti mual, muntah, diare, gangguan saluran napas atas, seperti sinusitis, bronkhitis, dan batuk, sedangkan efek samping dari oseltamivir adalah mual, muntah, dan nyeri abdomen.

## 5. Antivirus untuk Virus Hepatitis B (HBV) dan Virus Hepatitis C(HCV)

- a. Lamivudin
  - 1) Lamivudin bekerja dengan cara menghentikan sintesis DNA dengan cara secara kompetitif menghambat enzim polimerase virus.
  - 2) Resistensi lamivudin terjadi karena mutasi pada DNA polimerase virus.
  - 3) Lamivudin diindikasikan untuk infeksi HBV.
  - 4) Dosis oral lamivudin adalah 100 mg per hari.
  - 5) Efek samping dari lamivudin meliputi kelemahan, sakit kepala dan mual.
- b. Adenovir
  - 1) Mekanisme adenovir adalah difosforilasi menjadi bentuk aktif yang menghambat replikasi HBV, meningkatkan aktivitas natural kiler, dan menginduksi produksi interveron endogen.
  - 2) Indikasi adenovir adalah untuk infeksi HBV yang resisten terhadap lamivudin.
  - 3) Dosis adenovir secara oral adalah 10mgper hari.
- c. Entekavir
  - 1) Mekanisme kerja entekavir adalah difosforilasi menjadi bentuk trifosfat yang bersaing dengan deoxyguanosine triphosphate, yang merupakan substrat enzim reverse transkriptase virus hepatitis B.
  - 2) Indikasi entekavir adalah untuk infeksi HBV.
  - 3) Efek samping entekavir meliputi sakit kepala, ISPA, batuk, nasofaringitis, fatigue, pusing, nyeri abdomen atas, dan mual.
  - 4) Dosis oral entekavir adalah 0,5 mg/hari.
- d. Interferon
  - 1) Mekanisme kerja interveron adalah melalui penghambatan penetrasi virus, sintesis mRNA virus, translasi virus, pembentukan virus, dan pelepasan virus.
  - 2) Indikasi interveron adalah untuk infeksi kronis HBV, HCV, sarkoma kaposi pada pasien HIV dan beberapa tipe malignansi dan multiple sclerosis.

- 3) Efek samping interveron meliputi gejala mirip flu, kelelahan, leukopenia, dan depresi.
- 4) Dosis interferon untuk hepatitis C kronis adalah 3 juta unit tiga kali seminggu selama 16 Minggu, sedangkan untuk hepatitis B kronis adalah 30-35 juta unit per minggu.

## 6. Antiretrovirus

- a. Nucleoside Reverse Transcriptase (NRTI)
  - 1) Enzim reverse transkriptase (RT) berfungsi mengubah RNA virus menjadi DNA proviral yang kemudian akan bergabung dengan kromosom hospes.
  - 2) Obat golongan NRTI bekerja dengan cara difosforilasi menghambat perpanjangan rantai DNA proviral.
  - 3) Obat golongan NRTI diindikasikan untuk infeksi HIV tipe 1 dan 2, dan menghambat infeksi infeksi sel akut yang rentan.
  - 4) Obat golongan NRTI digunakan dalam kombinasi 2 obat reverse transkriptase dan 1 obat Protease inhibitor (terapi HAART).
  - 5) Contoh obat NRTI adalah zidovudin, didanosin, zalsitabin, stavudin, lamivudin, emtricitabin, dan abakavir.
- b. Nucleotide Reverse Transcriptase (NtRTI)
  - 1) Tenofovir disoproksil.
  - 2) NtRTI digunakan dalam kombinasi dengan obat antiretrovirus lainnya.
  - 3) NtRTI diindikasikan pada infeksi HIV dalam kombinasi dengan efavierenz dan HBV.
  - 4) Contoh obat golongan NtRTI adalah tenofovir disoproksil dengan dosis 300 mg satu kali sehari.
  - 5) Efek samping obat NtRTI meliputi mual, muntah, flatulens, dan diare.
- c. Nonnucleoside Reverse Transcriptase (NNRTI)
  - 1) Mekanisme kerja obat golongan NNRTI adalah menghambat aktivitas enzim reverse transcriptase dengan cara berikatan di tempat yang dekat dengan tempat aktif enzim yang mengakibatkan perubahan komformasi pada situs aktif ini.
  - 2) Obat golongan NNRTI diindikasikan untuk infeksi HIV tipe 1.
  - 3) Obat golongan NNRTI dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 di hati, sehingga cenderung berinteraksi dengan obat lain.
  - 4) Contoh obat golongan NNRTI adalah nevirapin, delavirdin, dan efavirenz.
- d. Protease Inhibitor (PI)
  - 1) Mekanisme kerja obat golongan protease inhibitor adalah berikatan secara reversibel dengan HIV-protease yang menyebabkan terhambatnya maturasi virus didalam sel terinfeksi.
  - 2) Indikasi dari obat golongan protease inhibitor adalah untuk infeksi HIV tipe 1 dan 2.

- 3) Contoh obat golongan obat golongan protease inhibitor adalah sakuinavir, ritonavir, indinavir, dan nelfinavir.
  - 4) Efek samping obat golongan protease inhibitor meliputi gangguan saluran cerna (mual, muntah, diare), intoleransi glukosa, diabetes, hiperkolesterolemia, dan hipertrigliseridemia.
  - 5) Karena obat golongan protease inhibitor merupakan substrat dan inhibitor enzim sitokrom P450, maka obat ini dapat memengaruhi metabolisme obat lain yang merupakan substrat enzim yang sama.
- e. Viral Entry Inhibitor
- 1) Contoh obat golongan ini adalah enfuvirtid.
  - 2) Mekanisme kerja obat adalah dengan menghambat fusi virus ke membran sel, sehingga mencegah masuknya virus ke dalam sel hospes.
  - 3) Indikasi obat golongan viral entry inhibitor adalah untuk terapi HIV tipe 1, dalam kombinasi dengan anti HIV lainnya.
  - 4) Efek samping obat antara lain berupa reaksi lokal, seperti nyeri, eritema, pruritus, iritas, nodul/kista karena pemberiannya secara subkutan.
- f. Regimen Kombinasi Obat Anti Retrovirus yang Diusulkan untuk Indonesia  
 Dalam penanganan infeksi HIV digunakan kombinasi antivirus yang berfungsi untuk mencegah resistensi terhadap antivirus (lihat Tabel 2.2.1), kolom A dipasangkan dengan 1 kombinasi kolom B.

Tabel 2.1.1  
 Regimen Kombinasi Obat Anti Retrovirus yang Diusulkan untuk Indonesia

SATU DARI KOLOM A DAN SALAH SATU KOMBINASI DARI KOLOM B	
KOLOM A	KOLOM B
NEVIRAPIN	ZIDOVUDIN + DIDANOSIN
NELFINAVIR	DIDANOSIN + LAMIVUDIN
	STAVUDIN + DIDANOSIN
	ZIDOVUDIN + LAMIVUDIN
	STAVUDIN + LAMIVUDIN

## Latihan

- 1) Apa yang dimaksud dengan virus?
- 2) Jelaskan proses replikasi dari virus DNA!
- 3) Sebutkan obat terpilih untuk pengobatan dari Herpes simpleks!
- 4) Sebutkan penggolongan obat anti retroviral dan contoh obatnya!
- 5) Jelaskan mekanisme kerja dari asiklovir!

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Virus merupakan jasad biologis tanpa struktur sel dan tidak mempunyai kemampuan untuk hidup dan memperbanyak diri secara mandiri.
- 2) Langkah pertama dalam replikasi virus adalah 1. adsorbsi virus ke dalam sel, 2. penetrasi virus kedalam sel, 3. uncoating dan pelepasan materi genetik, lalu setelah didalam sel asam nukleat virus menggunakan komponen sel untuk memperbanyak diri 4a. replikasi DNA (genom virus) dan prod. RNA, 4b. sintesis protein, 5. asembling virus dan 6. pelepasan virus.
- 3) Obat terpilih untuk pengobatan dari Herpes simpleks: asiklovir, valasiklovir.
- 4) Penggolongan obat antiretroviral dan contoh obatnya:
  - a) Nucleoside reverse transcriptase (NRTI): zidovudin, didanosin.
  - b) Nucleotide reverse transcriptase (NtRTI): tenofovir disoproksil.
  - c) Non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI): nevirapin, delavirdin.
  - d) Protease inhibitor (PI): sakuinavir, ritonavir.
  - e) Viral entry inhibitor: enfuvirtid.
- 5) Mekanisme kerja asiklovir: Ketika masuk ke dalam sel inang, asiklovir dimetabolisme menjadi asiklovir monofosfat oleh timidin kinase virus kemudian diubah menjadi asiklovir trifosfat oleh enzim sel inangnya. Asiklovir trifosfat merupakan substrat DNA polimerase virus yang dapat menginaktivasi DNA polimerase virus.

### Ringkasan

Virus merupakan jasad biologis tanpa struktur sel dan tidak mempunyai kemampuan untuk hidup dan memperbanyak diri secara mandiri. Struktur kimia virus terdiri dari asam nukleat (DNA atau RNA), salut protein (capsid), dan beberapa virus memiliki dinding yang terdiri dari fosfolipid dan protein serta enzim.

Virus memperbanyak diri dengan replikasi, yaitu dimulai dengan adalah: 1. adsorbsi virus ke dalam sel; 2. penetrasi virus ke dalam sel; 3. uncoating dan pelepasan materi genetik; lalu setelah di dalam sel asam nukleat virus menggunakan komponen sel untuk memperbanyak diri; 4a. replikasi DNA (genom virus) dan prod. RNA; 4b. sintesis protein; 5. asembling virus; dan 6. pelepasan virus. Pada langkah-langkah replikasi ini terletak tempat kerja antivirus.

Antivirus digolongkan menjadi Antinonretrovirus (Antivirus untuk Herpes, Influenza, serta HBV dan HCV) dan Antiretrovirus (NRTI, NtRTI, NNRTI, PI, dan Viral entry inhibitor).

## Tes 2

- 1) Berikut ini merupakan obat-obat yang sering digunakan dalam kombinasi antiretrovirus untuk pengobatan infeksi HIV, *kecuali* ....
  - A. Nelfinavir
  - B. Zidovudin
  - C. Didanosin
  - D. Brivudin
- 2) Obat yang digunakan untuk mengobati infeksi virus herpes adalah ....
  - A. Oseltamivir
  - B. Zivofudin
  - C. Asiklovir
  - D. Rimantadin
- 3) Antivirus yang bekerja dengan menghambat uncoating virus adalah ....
  - A. Amantadin
  - B. Idoxuridin
  - C. Vidarabin
  - D. Asiklovir
- 4) Antivirus yang bekerja dengan mengikat enzim reverse transcription (RT) adalah ....
  - A. Lamifudin
  - B. Efavirenz
  - C. Didanosin
  - D. Indinavir
- 5) Obat golongan NNRTI diindikasikan untuk infeksi ....
  - A. Herpes
  - B. HIV tipe 1
  - C. Hepatitis B
  - D. Hepatitis C
- 6) Berikut ini yang merupakan kombinasi antivirus yang direkomendasikan untuk Indonesia adalah ....
  - A. Asiklovir + Lamifudin + Efavirenz
  - B. Oseltamivir + Lamifudin + Efavirenz
  - C. Nevirapin + Zidovudin + Didanosin
  - D. Oseltamivir + Zidovudin + Didanosin
- 7) Pernyataan yang benar tentang kombinasi antivirus pada infeksi HIV adalah ....
  - A. mempercepat penyembuhan terhadap infeksi HIV
  - B. digunakan kombinasi dua antivirus

- C. tidak perlu digunakan kombinasi antiviru
  - D. mencegah resistensi terhadap antivirus
- 8) Antivirus yang dapat menghambat enzim neuroamidase pada infeksi virus influensa adalah ....
- A. Lamifudin
  - B. Efavirenz
  - C. Didanosin
  - D. Oseltamivir
- 9) Antivirus yang digunakan untuk infeksi virus hepatitis B adalah ....
- A. Lamifudin
  - B. Zidovudin
  - C. Didanosin
  - D. Oseltamivir
- 10) Obat yang bekerja dengan cara menghambat penetrasi virus ke dalam sel adalah ....
- A. Amoksisilin
  - B. Interferon
  - C. Asiklovir
  - D. Oseltamivir

## Kunci Jawaban Tes

Tes1

- 1) C
- 2) C
- 3) B
- 4) D
- 5) A
- 6) A
- 7) C
- 8) B
- 9) C
- 10) C

Tes2

- 1) D
- 2) C
- 3) A
- 4) A
- 5) B
- 6) C
- 7) D
- 8) D
- 9) A
- 10) B

## Daftar Pustaka

Challand, R. 1997. *Antiviral Chemotherapy*.

Gunawan SG. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI: Jakarta; 2007:585-595.

Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Diterjemahkan oleh Irawati Setiawan dkk. ed 9. EGC. Jakarta.

Katzung BG. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik ed VI*. Jakarta: EGC.

Lullmann H, et al. 2000. *Color Atlas of Pharmacology*. 2<sup>nd</sup> ed. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.

Tan HT, Rahardja K. *Obat-obat penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*. Edisi ke-6. Elex Media Komputindo: Jakarta; 2007:66-94, 110-131.

## BAB III

# OBAT GANGGUAN SALURAN CERNA

Sujati Woro Indijah

Selamat berjumpa kembali sejawat asisten apoteker, sudah sampai Bab 3 ini. Pertama-tama kami ucapan selamat pada Anda karena telah menyelesaikan Bab 2 tentang obat hipertensi dan obat jantung. Ayo semangat kita lanjutkan ke Bab 3 yang berjudul:

### ***OBAT GANGGUAN SALURAN CERNA***

Bab 3 mewakili obat gangguan saluran cerna yang akan dipilih topik obat-obat tukak lambung dan Antidiare-Laksansia.

Setelah menyelesaikan Bab 3, Anda diharapkan mampu menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik, dan farmakodinamik pada Topik I obat-obat tukak lambung dan Topik II Antidiare-Laksansia.

Sesudah menyelesaikan bab ini, Anda diharapkan dapat menjelaskan pada Topik I obat-obat tukak lambung, sebagai berikut:

1. Lambung dan tukak.
2. Tukak dan *Helicobacter pylori*.
3. Asam lambung dan tukak lambung.
4. Sekresi HCl.
5. Obat-obat lambung.
6. Penurun konsentrasi asam: antasida dan penghambat sekresi asam.
7. Zat protektif: analog prostaglandin (misoprostol) dan sukralfat.
8. Antibiotika.
9. Zat pembantu: dimethicon, alginate, obat penguat motilitas (prokinetika), dan sedativa.

Pada Topik II Antidiare-Laksansia:

- A. **Obat obat diare:** A1. Diare, A2. Penyebab diare, A3. Dehidrasi, A4. Pencegahan, tindakan umum, A5. Pengobatan (rehidrasi oral, tindakan umum dan penanganan), A6. Obat-obat diare: kemoterapeutika dan obstipansia (zat-zat penekan peristaltic/spasmolitica, adstringensia, dan adsorbensia).
- B. **Laksansia:** B1. faktor penyebab konstipasi, B2. mekanisme kerja, B3. klasifikasi pencahar (pencahar rangsang, pencahar garam dan pencahar osmotic, pencahar pembentuk massa dan pencahar emolien), B4. penggunaan, penyalahgunaan dan bahaya pencahar.

Bab ini akan bermanfaat bagi Anda ketika melaksanakan pelayanan kefarmasian di unit kerja serta meningkatkan pengetahuan tentang obat-obat saluran pencernaan khususnya obat obat lambung dan obat antidiare-laksansia.

## Topik 1

### Obat-obat Tukak Lambung

Aduh mules nih .....mual lagi. Kenapa bu terlambat makankah, apa ibu punya sakit maag? Biasanya minum obat apa bu? Yang bisa kita sarankan coba minum Promag dulu bu ..... Begitulah penyuluhan yang biasa kita berikan pada pelanggan sesuai kompetensi kita dan menyarankan obat OTC. Sejawaat AA apa kabar nih, semoga sehat selalu. Ayo kita lanjut ke materi obat tukak lambung.

#### 1. Pengantar

Lambung merupakan suatu tabung elastis, yang lebar dan lunak dengan isi kosong 1,5 L. Sesudah makan lambung dapat membesar sampai 30 cm panjangnya dengan volume 3-4 liter. Dinding terdiri dari 3 lapisan otot yang dari dalam diselubungi oleh selaput lendir dan dari luar oleh selaput perut. Otot-otot ini berfungsi menggerakkan peristaltic yang meremas makanan menjadi bubur. Lambung dibagi dalam 3 bagian, yakni bagian atas (fundus), bagian tengah (corpus) dan bagian bawah (antrum) yang meliputi pelepasan lambung (pylorus). Di bagian atas lambung juga terdapat otot melingkar lain, yakni sfingter kerongkongan-lambung (katup gastro-oesophagus). Sfingter tersebut bekerja sebagai katup yang berfungsi menyalurkan makanan hanya ke satu jurusan, yaitu ke arah usus. Dinding lambung terdiri dari 3 lapis, yang luar bersifat membujur, yang tengah sirkuler dan yang paling dalam otot polos. Sel-sel mukosanya menghasilkan berbagai senyawa sebagai berikut.

- a. Sel utama (chief cells) di mukosa fundus mensekresi precursor enzim pepsinogen.
- b. Sel-sel parietal terdapat di dinding mukosa fundus dan corpus yang melalui histamine melepaskan HCl (asam lambung) dan hormone intrinsic factor. Sel-sel fundus lainnya membentuk pula hormone lapar ghrelin.
- c. Sel-sel G terdapat di mukosa antrum dan mengeluarkan hormone lambung gastrin yang akan disekresi bila dinding lambung tertekan oleh makanan. Alkohol dan kopi juga dapat menstimulir sekresi gastrin melalui efek langsung terhadap mukosa lambung. Hormon gastrin berfungsi merangsang sekresi getah lambung, khususnya HCl dan pepsinogen, lagi pula menstimulir fungsi-fungsi motoric lambung. Di lokasi ini terdapat pula sel-sel mucus yang mensekresi lendir.

Mucus terdiri dari glikoprotein (mucin) dan berfungsi melindungi epitel lambung terhadap efek buruk dari asam empedu dan obat-obat merangsang, seperti misalnya alcohol, aspirin dan NSAIDs. Prostaglandin menstimulir sekresi mucus, sedangkan somatostatin yang diproduksi oleh sel-sel D dari pancreas menghambat pelepasan gastrin dan histamine, sehingga sekresi asam lambung juga dihambat. Akibat tekanan makanan pada dinding lambung, mukosanya.

Getah mukosa lambung yang terdiri dari HCl, pepsin dan lendir sekresinya juga dipicu oleh stimulasi nervus vagus dan diproduksinya asetilkolin pada saat orang melihat atau

mencium makanan. HCl berfungsi membantu pencernaan, mengaktifkan pepsinogen menjadi pepsin dan membunuh kuman yang tertelan bersama makanan.

Lendir berfungsi sebagai suatu rintangan (barrier) mekanis (dengan ketebalan ±500 μm) pada permukaan lambung dan duodenum proksimal, tahan asam dan tahan pepsin, yang keduanya dapat merusak jaringan lambung. Glukokortikoid mengurangi sekresi mucus, mengubah susunannya dan dengan melemahkan barrier ini, mengakibatkan predisposisi bagi tukak lambung.

Kecepatan pengosongan lambung ke duodenum, dipengaruhi oleh jenis makanan dan faktor psikis. Keadaan tegang dan marah mempercepat, sedangkan perasaan cemas dan depresi mengurangi sekresi getah lambung dan memperlambat pengosongannya.

## 2. Tukak lambung

Bila mukosa lambung sering kali atau dalam waktu yang cukup lama bersentuhan dengan aliran balik getah duodenum yang bersifat alkalis, **peradangan** (gastritis) sangat mungkin terjadi dan akhirnya malah berubah menjadi tukak lambung. Hal ini disebabkan karena mekanisme penutupan pylorus tidak bekerja dengan sempurna, sehingga terjadi refluks tersebut. **Mukosa lambung yang dikikis oleh garam-garam empedu** dan *lysolesitin* (dengan kerja detergens), berakibat timbul luka-luka mikro, sehingga getah lambung dapat meresap ke jaringan-jaringan dalam.

Penyebab lainnya adalah **hiperekresi asam** sehingga dinding lambung dirangsang secara kontinu dan akhirnya dapat terjadi gastritis dan tukak. Sekresi yang berlebihan bisa merupakan efek samping dari suatu tukak usus yang agak jarang disebabkan oleh suatu tumor di pancreas (*gastrinom* atau *Sindrom Zolinger-Ellison*) dengan pembentukan gastrin dan yang menstimulasi produksi asam.

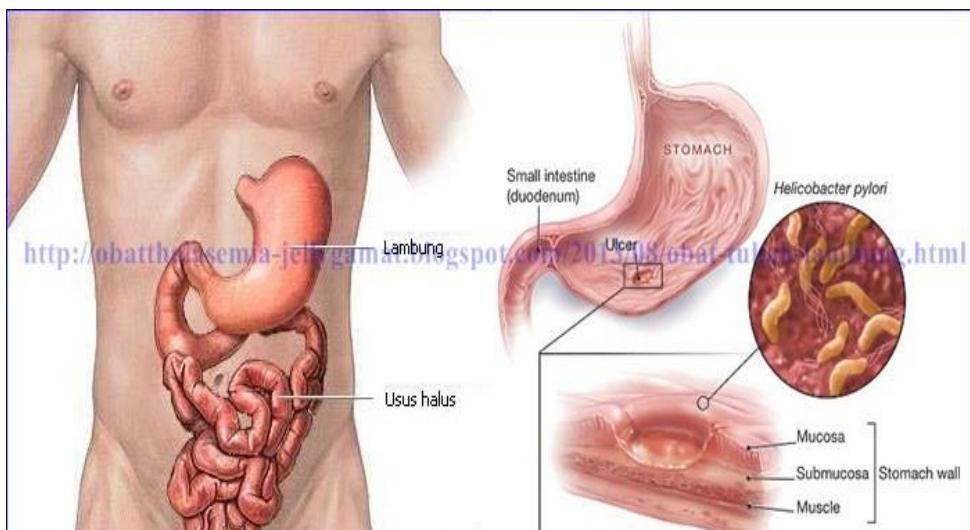
Gastritis juga dapat dipicu oleh **turunnya daya tangkis mukosa**, yang dalam keadaan sehat sangat tahan terhadap sifat agresif HCl-pepsin. Selain sekresi HCl berlebihan keutuhan dan daya regenerasi sel-sel mukosa dapat diperlemah oleh obat NSAIDs, analgetik antiradang, kortikosteroid, dan alcohol kadar tinggi.

Selain gastritis masih banyak faktor lain memegang peranan pada terjadinya tukak lambung-usus. Hanya ±20% dari semua tukak terjadi di lambung (ulcus ventriculi), bagian terbesar (2-3 kali) terjadi di usus dua belas jari (ulcus duodenii). Tukak lambung-usus sering menghinggapi **orang berusia 20-50 tahun (terutama lansia)**; empat kali lebih banyak terjadi **pada pria** daripada wanita serta 90% tukak lambung dan 100% tukak usus disebabkan oleh **infeksi kuman *H. pylori***. Gambar 3.1.1 memperlihatkan lokasi dan anatomi lambung serta adanya tukak dan *H. pylori*.

Kesimpulan tukak lambung disebabkan oleh:

- a. infeksi *H. pylori* sebagai penyebab utama;
- b. gastritis, mukosa lambung dikikis oleh HCl-pepsin/garam empedu;
- c. gangguan motilitas lambung, khususnya terhambatnya peristaltik dan pengosongan lambung;

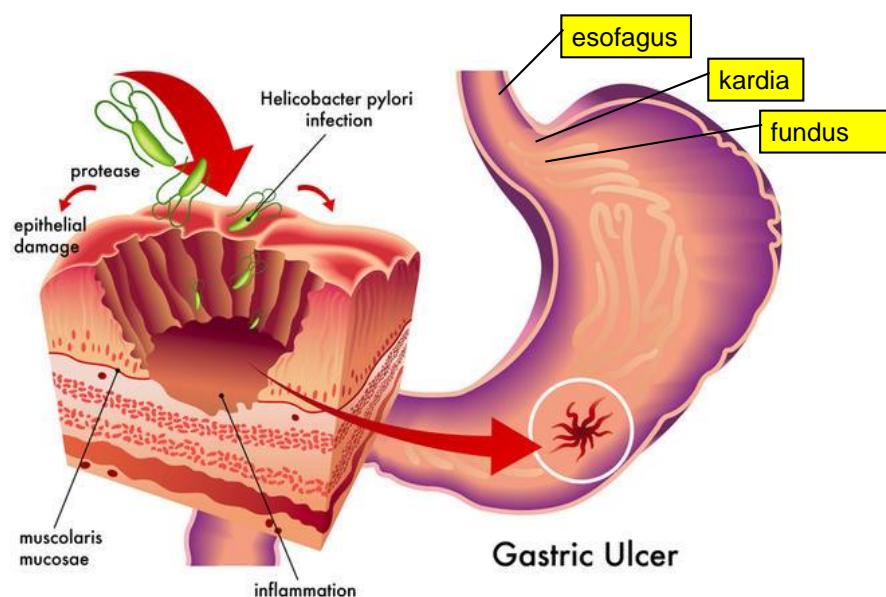
- d. stress, ketegangan psikis dan emosional dengan produksi kortisol berlebihan dan merokok.



Gambar 3.1.1  
Lambung dan tukaknya memperlihatkan H. pylori (Goggle)

### 3. ***Helicobacter pylori***

*H. pylori* adalah kuman gram negatif yang ditemukan di seluruh dunia pada hampir dari 50% orang yang sehat, terutama pada lansia dan anak-anak kecil tanpa menyebabkan keluhan. Penemuan R. Warren dan B. Marshall membuktikan bahwa tukak lambung merupakan suatu penyakit infeksi kuman dan dapat disembuhkan dengan antibiotika. Gambar 3.1.2 menunjukkan bagaimana *H. pylori* menyebabkan tukak.

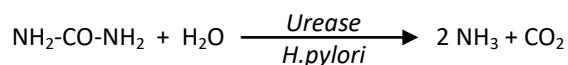


Gogle, gambar tukak lambung

Gambar 3.1.2  
Tukak dan *H.pylori* (Google)

*H. pylori* berbentuk spiral dengan 4-6 benang cambuk, yang mengikat diri pada bagian dalam selaput lendir, memproduksi urease. Bila kuman memperbanyak diri, terbentuklah sangat banyak **enzim dan protein toksis** yang merusak mukosa. Khususnya urease yang mengubah urea menjadi ammonia dan air. Amonia menetralkan HCl, lagipula toksis bagi mukosa. Tempat-tempat yang rusak tersebut tidak dilindungi lagi oleh barrier mucus dan dapat dikikis oleh HCl dan pepsin. Akibatnya adalah reaksi peradangan mukosa kronis (gastritis, duodenitis) yang pada umumnya berlangsung tanpa gejala dan bertahan seumur hidup. Hanya 10-20% dari pasien gastritis berkembang menjadi tukak.

Pada tes napas urea, pasien diberi urea dalam makanannya, yang oleh *H. pylori* dipecah menjadi amoniak dan karbon-dioksida. Gas ini dapat dideteksi dalam napasnya berdasarkan reaksi kimia yang berlangsung dalam lambung sebagai berikut.



Tes ini mudah, cepat dan digunakan sebagai screening-tes yang memiliki kepekaan tinggi (98%) dan sangat spesifik (95%). Pemeriksaan ini juga dilakukan untuk memperoleh kepastian bahwa kuman *H. pylori* telah diberantas dengan tuntas setelah pengobatan eradikasi. Diagnosa baru ditetapkan dengan pasti melalui pemeriksaan gastroduodenoscopy dengan penelitian mikroskopis dan biakan jaringan (biopsy). Disamping itu, masih diperlukan tes-tes tambahan berupa tes terhadap antibodies dalam darah terhadap *H. pylori* (tes ELISA).

#### 4. Gejala tukak lambung

Pada permulaannya gejala tukak lambung berupa perasaan terbakar dan perih di lambung 15-60 menit setelah makan (Latyn, post coenam = p.c.), adakalanya memancar ke punggung. Pada tukak usus rasa nyeri terbakar timbul lebih lambat, yakni 1-4 jam p.c., lazimnya pada perut agak kosong ataupun di waktu malam. Sebagai komplikasinya dapat terjadi perdarahan lambung dan perforasi (terjadi lubang di dinding lambung) Penderita akan kehilangan darah yang tampak sebagai tinja hitam (melaena), merasa lelah dan timbulnya anemia. Pengosongan isi lambung yang lambat juga akan menimbulkan perasaan kembung dan mual.

#### 5. Pengobatan

Lazimnya pengobatan dilakukan dengan sejumlah obat yang bekerja simptomatis, yakni meringankan gejala-gejalanya dengan menurunkan keasaman isi lambung (antasida, H<sub>2</sub>-blockers, penghambat pompa proton, antikolinergika) atau obat yang menutupi luka dengan lapisan pelindung (bismuth) Pengobatan dengan penghambat sekresi asam (H<sub>2</sub>-blockers, penghambat pompa proton) dapat menyembuhkan tukak, tapi harus dilakukan beberapa tahun untuk menghindarkan kambuhnya penyakit.

Terapi pilihan pertama adalah terapi eradikasi Helicobacter terdiri dari 3 atau 4 obat yang dapat mengeluarkan helicobacter dari lambung secara definitive, menyembuhkan tukak praktis seluruhnya dan dalam waktu singkat (1-2 minggu). Adapun kombinasi obat itu adalah:

- a. kombinasi 2 obat (dual therapy), mencapai hasil yang lebih rendah, misalnya klaritromisin + lansoprazol selama 14 hari efektif untuk rata-rata 74%;
- b. kombinasi 3 obat (tripel therapy), kombinasi 2 antibiotika dan suatu proton inhibitor selama satu minggu, misalnya 2 kali sehari (2 dd):
  - 1) Metronidazole 500 mg + klaritromisin 500 mg + omeprazole 20 mg.
  - 2) Amoksilin 1 g + klaritromisin 500 mg + omeprazole 20 mg.
  - 3) Amoksilin/tetrasiklin + metronidazole + sediaan bismuth (kombinasi klasik).
- c. bila tripel therapy tidak berhasil maka dilakukan quadruple therapy dan mencakup 4 obat dari kedua kelompok tersebut, misalnya: omeprazole 2 × 20 mg, bismuth-subsalsilat (BSS) 4 × 120 mg, metronidazole 3 × 500 mg selama 1-2 minggu.

Eradikasi penderita yang telah sembuh tukak lambungnya ternyata bisa menghindarkan kambuh. Di samping itu, juga diberikan obat yang memperkuat peristaltik (domperidon, metoklopramida).

## 6. Obat-obat Lambung

Berdasarkan mekanisme kerjanya obat-obat tukak lambung dapat digolongkan sebagai berikut.

- a. Penurun konsentrasi asam: antasida dan penghambat sekresi asam.
  - b. Zat protektif: analog prostaglandin (misoprostol) dan sukralfat.
  - c. Antibiotika.
  - d. Zat pembantu: dimethicon, alginate, obat penguat motilitas (prokinetika) dan sedativa.
- 
- a. Penurun konsentrasi asam
    - 1) Antasida
      - a) Antasida adalah obat yang menetralkan asam lambung sehingga berguna untuk menghilangkan nyeri tukak lambung.
      - b) Antasida tidak mengurangi volume HCl yang dikeluarkan lambung, namun peningkatan pH akan mengurangi aktivitas pepsin.
      - c) Penggunaan pada tukak lambung usus, gastro-oesophageal reflux, dan gastritis.

### Antasida sistemik

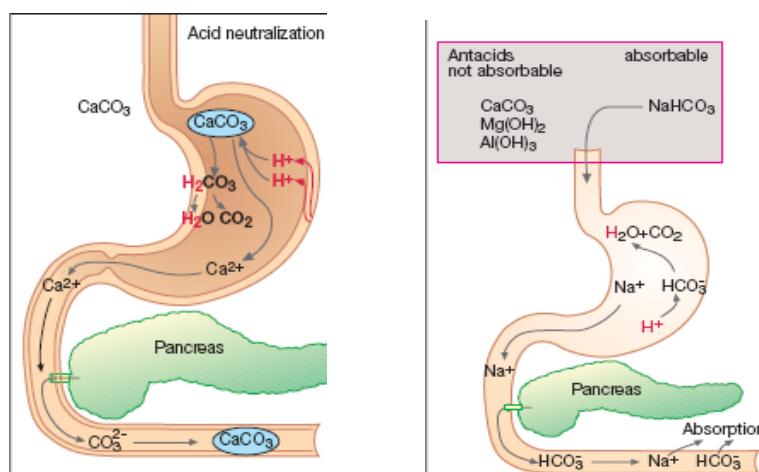
Antasida sistemik diabsorbsi di usus halus sehingga dapat menyebabkan alkalosis metabolik.

### Natrium Bikarbonat

- Cepat menetralkan HCl lambung
- Rx :  $\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \leftrightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
- Efek samping : Alkalosis metabolic, retensi natrium dan udema.

- Interaksi obat : bila diberikan bersama susu dapat menyebabkan sindroma alkali susu.
- Dosis: 1-4 gram/hari, 2-8 kali sehari.
- Penggunaan: asidosis sistemik, meng'alkaliskan' urin dan obat pruritus lokal.

Gambar 3.1.3 memperlihatkan mekanisme kerja antasida sistemik dan nonsistemik.



Gambar 3.1.3  
Antasida sistemik dan nonsistemik (Lulmann, atlas farmakologi;167)

#### Antasida nonsistemik

- a) Alumunium Hidroksida contoh: Gelusil®, Maalox®, Polysilane®  
*Reaksi:*  $Al(OH)_3 + 3 HCl \leftrightarrow AlCl_3 + 3 H_2O$ 
  - Daya menetralkan asam lambungnya lambat, tetapi masa kerja panjang
  - Efek samping: konstipasi ( $\rightarrow$ kombinasi dengan Mg(OH)<sub>2</sub>), mual, muntah, gangguan absorpsi (fosfat, vitamin, dan tetrasiklin).
  - Dosis tunggal 3dd 0.5-1 g
  - **Sukralfat:** aluminiumsukrosasulfat, berdaya protektif (kompleks protein pada permukaan tukak)
- b) Magnesium Hidroksida [Mg(OH)<sub>2</sub>]: Maalox®, Polysilane®
  - Magnesium hidroksida digunakan sebagai **katartika** dan antasid.
  - Pemberian kronik magnesium hidroksida akan menyebabkan diare
  - Dosis 1- 4 dd 500 – 750 mg.
- c) Magnesium Trisilikat: Gelusil®
 
$$[Mg_2Si_3O_8(n) H_2O] + 4H^+ \leftrightarrow Mg^{++} + 3SiO_2 + (n+2) H_2O$$
  - Didalam lambung membentuk **silikon dioksid** yang berfungsi **menutup** tukak.

- Silika gel dan Mg Trisilikat merupakan adsorben yang dapat menyerap pepsin, protein dan besi dalam makanan.
- Onset lama.
- Dosis besar menyebabkan diare.
- Dosis tab 500 mg 1-4 g/hari.

### Efek samping antasida

#### a) Sindrom susu alkali

Penggunaan antasida sistemik dan Ca Carbonat bersama susu dalam jumlah besar. (protein susu → hiperkalsemia, alkalosis ringan → paratiroid↓→ ekskresi Ca-urin↑→ batu ginjal). Gejala: sakit kepala, lemah, mual dan muntah.

- b) Batu ginjal, osteomalaise, dan osteoporosis. c/: Alumunium hidroksida.
- c) Neurotoksisitas karena alumunium yang diabsorbsi → otak → alzeimer.
- d) Saluran cerna: Mg menyebabkan diare, sedangkan Al menyebabkan obstruksi usus.
- e) Asupan natrium: hati-2 PJP.

**Interaksi Obat:** mengurangi **absorbsi** dari INH, penisilin, tetrasiklin, nitrofurantoin, asam nalidiksat, sulfonamid, fenil butazon, digoksin, dan klorpromazin.

#### 2) Penghambat sekresi asam

Terdiri dari H<sub>2</sub> blockers dan penghambat pompa proton.

#### H<sub>2</sub> bloker

Mekanisme kerja: menempati reseptor histamin H<sub>2</sub> secara selektif diperlukan sel-sel parietal, sehingga sekresi asam lambung dan pepsin dikurangi.

##### a. Simetidin

- Penggunaan pada profilaksis tukak lambung usus, refluks esophagitis, sindrom zolinger ellison (tumor pankreas dan bag. atas duodenum).
- Farmakokinetik
  - absorbsi dari usus pesat dan hampir lengkap
  - PP 20%, t<sub>1/2</sub> 2 jam
  - Melintasi barier darah otak
  - Metabolisme di hati diekskresi dalam urin

Efek Samping: diare, nyeri otot, pusing, reaksi kulit, penggunaan jangka waktu lama impotensi dan ginekomastia (mengikat reseptor androgen).

Dosis : gastritis 1 dd 800 mg; ulkus peptik 2 dd 400 mg dc.

**Interaksi Obat:** (penghambat sitokrom-P450) **menurunkan-metabolisme:** teofilin, karbamazepin, feniotoin, warfarin, propanolol, dan lain-lain.

##### b. Ranitidin

- *Lebih kuat dari simetidin*
- *Farmakokinetik*
  - *Absorbsi baik dan tidak dipengaruhi makanan.*

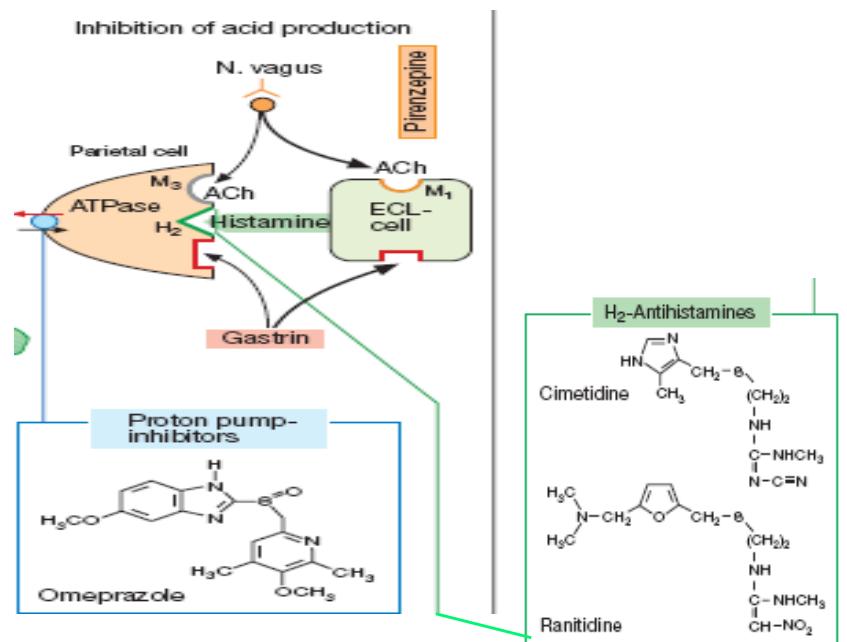
- BA 50-60%.
  - Hidrofil sehingga PP ringan dan tidak masuk ke dalam CSS.
  - Ekskresi melalui urin dalam keadaan utuh.
  - ES: mirip simetidin, namun tidak menyebabkan ginekomastia dan impotensi (tidak berefek antiandrogen).
  - Dosis : 1 dd 300 mg; mencegah 1dd 150 mg.
- c. Famotidin
- Lebih kuat dari (20 x simetidin, 3 x ranitidin), tetapi tidak menyebabkan ginekomastia.
  - Dosis : esofagitis 2 dd 20-40 mg; tukak lambung usus 2 dd 40 mg malam hari.

**Interaksi Obat:** ketokonazol butuh pH asam untuk bekerja.

Penghambat pompa proton (PPI)

Mekanisme Kerja: menghambat enzim H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase secara selektif dalam sel parietal sehingga sekresi asam lambung dikurangi.

- a. Omeprazol
- Penggunaan pada gastritis, tukak lambung usus, sindroma zollinger ellison, terapi H. pylori
  - Farmakokinetik:
    - Absorbsi lengkap.
    - PP 95%.
    - T½ 1 jam durasi 24-48 jam.
    - Dimetabolisme di hati seluruhnya.
    - Ekskresi melalui urin.
  - ES: jarang gangguan GIT, sakit kepala, otot, sendi, vertigo, gatal-gatal.
  - Dosis: zollinger ellison 1dd 80 mg; H pylori 2 dd 20 mg selama 7 hari.
- b. Esomeprazol 20 mg, lansoprazol 15 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg: Deskripsi lebih kurang sama dengan omeprazole  
Gambar 3.1.4 memperlihatkan penghambatan asam oleh penghambat asam (H<sub>2</sub>-antihistamin: simetidin, ranitidin), zat antikolinergik (pirenzepin), dan penghambat pompa proton (omeprazole) serta memperlihatkan perangsangan sekresi HCl oleh histamine, asetilkolin, dan gastrin.



Gambar 3.1.4

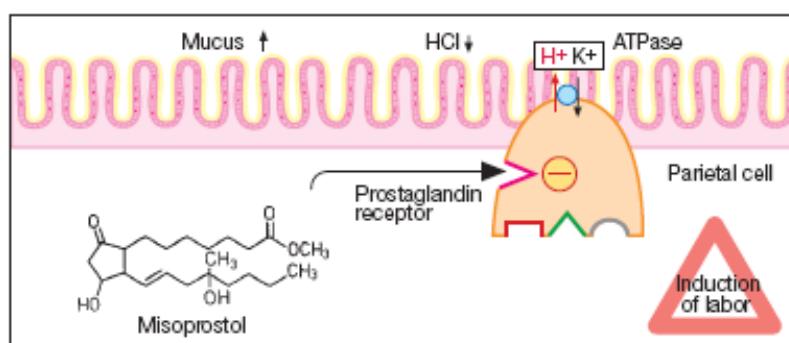
Penghambatan HCl oleh H<sub>2</sub>-antihistamin dan penghambat pompa proton.  
(Atlas Farmakologi Lulmann)

b. Zat protektif

1) Misoprostol

- Analog prostaglandin menstimulasi mekanisme perlindungan mukosa lambung dan menghambat sekresi asam lambung.
- Penggunaan pengobatan tukak lambung (usila) dan duodenum dan terapi penyerta obat AINS.
- ES: mual, pusing dan sakit kepala, diare.
- Perhatian: jangan diberikan pada bumil (perdarahan dan keguguran).
- Dosis: 4 dd 200 mg atau 2 dd 400 mg.

Gambar 3.1.5 memperlihatkan perangsangan reseptor prostaglandin menyebabkan penghambatan pompa H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase sehingga H<sup>+</sup> tidak bisa disekresi.

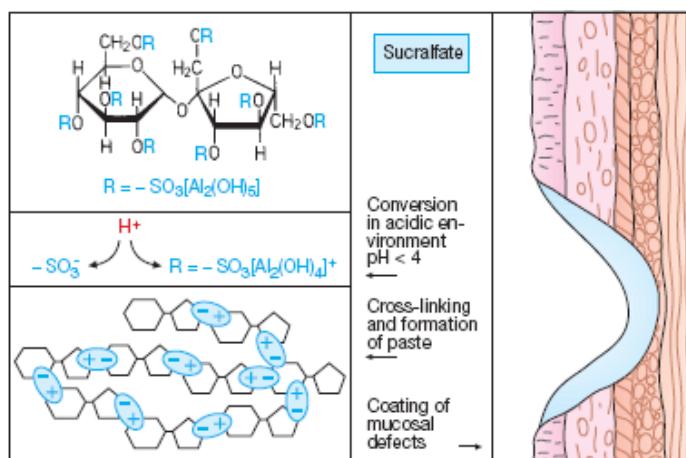


Gambar 3.1.5

Mekanisme kerja misoprostol (Lullman, Atlas Farmakologi)

2) **Sukralfat** (aluminium sukrosa sulfat)

- Tidak diabsorbsi secara sistemik, membentuk polimer mirip lem dalam suasana **asam** dan selektif terikat dengan jaringan nekrotik tukak. Pemberian antasid untuk nyeri, selang 1 jam setelah sukralfat.
- Penggunaan: tukak lambung-usus.
- ES: konstipasi.
- Interaksi Obat: AH2 dan antasida, ganggu absorpsi (tetrasiklin, warfarin, digoksin, fenitoin, siprofloksasin).
- Dosis: Tukak lambung-usus 4 dd 1 g 1 h ac 4-8 minggu.



Gambar 3.1.6  
Mekanisme kerja sukralfat (Lullman, Atlas Farmakologi)

c. Antibiotika

Amoksisilin, tetrasiklin, klaritomisin, metronidazol.

Seperti tercantum pada nomor 5 di atas.

d. Obat penguat motilitas dan lain-lain

**Metoklopramida**

- Mekanisme kerja: stimulasi peristaltic, mencegah pengaliran kembali dari duodenum ke lambung. Contoh: metoklopramida, domperidom.
- Indikasi: **memperkuat motilitas** dan pengosongan lambung dan anti emesis sentral yang kuat.
- Farmakokinetik: resorbsi usus cepat, MK 20'.
- ES: sedasi, gelisah, gangguan GIT, dan gangguan ekstrapirobral.
- Interaksi Obat: menurunkan absorsi di lambung (digoksin); meningkatkan absorpsi di usus (alkohol, asetosal, diazepam dan levodopa).
- Dosis 3-4 dd 5-10 mg.

**Dimetikon (Polisolane<sup>®</sup>, Disflatil<sup>®</sup>)**

- Menurunkan tegangan permukaan sehingga **memicu penguraian gelembung gas** sehingga bisa diabsorbsi saluran cerna.
- Indikasi: flatulensi dan meteorism (sendawa).

- Dosis oral 3-4 dd 40-160 mg.
- Dimetikon + silisiumoksida = simetikon.
  - Asam alginat (Gelusil II<sup>®</sup>)**
- Membentuk lar kental dari Na/Mg alginat → lapisan tebal di permukaan lambung → melindungi mukosa esofagus.
- Indikasi: refluks esofagitis, hemostatik.
- Dosis: 4 dd 0,5-1 g dalam sediaan antasida.

## Latihan

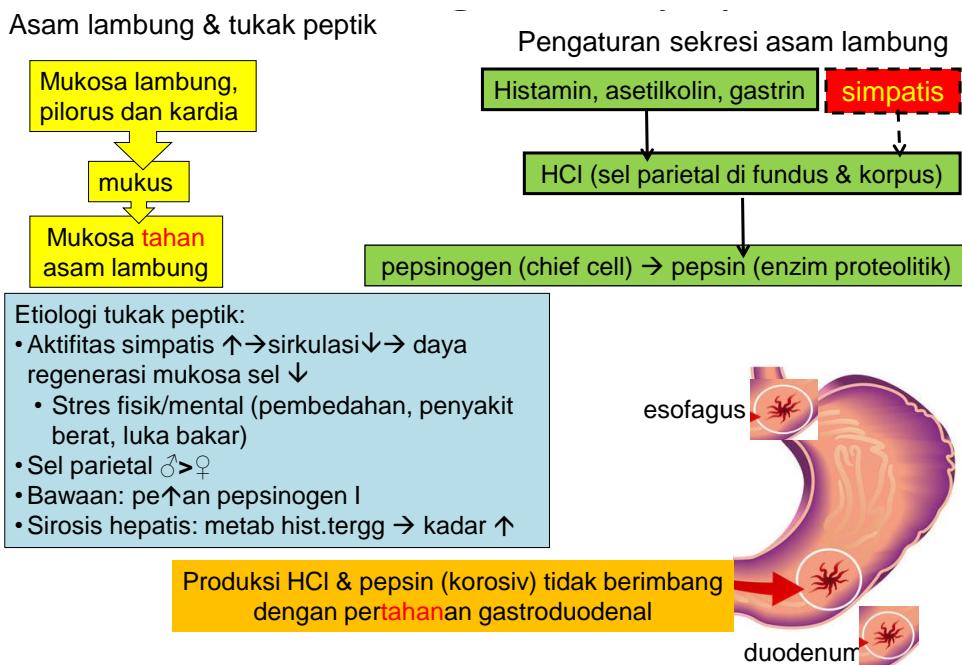
- 1) Bagaimana mendeteksi adanya H.pylori pada tes napas urea?
- 2) Bagaimana faktor psikis memengaruhi pengosongan lambung?
- 3) Apa yang Anda ketahui tentang Sindrom Zolinger –Elison?
- 4) Jelaskan gejala tukak lambung!
- 5) Berikan contoh obat eradikasi H.pylori triple therapy!
- 6) Bagaimana zat protektif mengobati tukak lambung?
- 7) Mengapa sukralfat tidak boleh diminum bersamaan dengan ranitidine atau omeprazole?
- 8) Bagaimana penyuluhan untuk resep yang mengandung kombinasi sukralfat dengan simetidin?
- 9) Jelaskan metoklopramida mengobati tukak lambung?
- 10) Apa yang dimaksud dengan Sindrom susu alkali?

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Pada tes napas urea, pasien diberi urea dalam makanannya, yang oleh H. pylori dipecah menjadi amoniak dan karbon-dioksida. Gas ini dapat dideteksi dalam napasnya berdasarkan reaksi kimia yang berlangsung dalam lambung sebagai berikut....
- 2) Keadaan tegang dan marah mempercepat, sedangkan perasaan cemas dan depresi mengurangi sekresi getah lambung dan memperlambat pengosongannya.
- 3) Sindrom Zolinger-Ellison adalah suatu tumor di pancreas dengan pembentukan gastrin dan yang menstimulasi produksi asam.
- 4) Permulaannya gejala tukak lambung berupa perasaan terbakar dan perih di lambung 15-60 menit setelah makan → lazimnya pada perut agak kosong ataupun di waktu malam. Sebagai komplikasinya dapat terjadi perdarahan lambung dan perforasi (terjadi lubang di dinding lambung) → kehilangan darah → tinja hitam (melaena), merasa lelah dan timbulnya anemia. Pengosongan isi lambung yang lambat → perasaan kembung dan mual.
- 5) metronidazole 500 mg + klaritromisin 500 mg + omeprazole 20 mg.

- 6) Analog prostaglandin menstimulasi mekanisme perlindungan mukosa lambung dan menghambat sekresi asam lambung, sedangkan sukralfat tidak diabsorpsi secara sistemik, membentuk polimer mirip lem dalam suasana asam-asam DAN selektif terikat dengan jaringan nekrotik tukak.
- 7) Karena ranitidine atau omeprazole menghambat asam, sedangkan sukralfat butuh suasana asam untuk membentuk lem.
- 8) Makannya harus berjarak waktu, misalnya 2 jam supaya sukralfat membentuk lem dulu dan menutup luka baru ranitidine dimakan.
- 9) Stimulasi peristaltic, mencegah pengaliran kembali dari duodenum ke lambung sehingga mencegah mukosa lambung yang dikikis oleh garam-garam empedu dan lysoleositin (dengan kerja detergens), berakibat timbul luka-luka mikro dst ....
- 10) Penggunaan antasida sistemik dan Ca Carbonat bersama susu dalam jumlah besar. (protein susu → hiperkalsemia, alkalisasi ringan → paratiroid↓ → ekskresiCa-urin↑ → batuginjal).

## Ringkasan



Gambar 3.1.7  
Patofisiologi tukak peptik

## Tes 1

- 1) Misoprostol pada pengobatan tukak lambung bertujuan untuk ....
  - A. menghilangkan rasa sakit setempat
  - B. menghambat pembentukan asam urat
  - C. menghambat peradangan dan berdaya analgetis
  - D. menghambat produksi asam lambung dan melindungi mukosa
- 2) Helicobacter pylori menyebabkan tukak lambung melalui ....
  - A. melepas enzim protease (urease) pada mukosa
  - B. meningkatkan kontraksi lambung
  - C. meningkatkan gastrin
  - D. melepas enzim pepsinogen
- 3) Sukralfat tidak dapat digunakan bersamaan dengan omeprazol karena ....
  - A. sukralfat membutuhkan suasana basa untuk aktif
  - B. simetidin menghambat asam
  - C. sukralfat menghambat absorpsi omeprazol
  - D. omeprazol mengantagonis efek sukralfat
- 4) Penghambat pelepasan HCl lambung yang dapat mengaktifkan pepsinogen adalah ....
  - A. sistem parasimpatis
  - B. sistem simpatik
  - C. asetilkolin
  - D. histamin
- 5) Antasida yang termasuk antihistamin reseptor H2 adalah ....
  - A. ranitidine
  - B. magnesium trisilikat
  - C. esomeprazole
  - D. natrium subkarbonas
- 6) Termasuk antasida sistemik dan digunakan untuk mengatasi asidosis metabolic adalah ....
  - A. alumunium hidroksida
  - B. magnesium hidroksida
  - C. calcii carbonas
  - D. natrii subcarbonas
- 7) Obat yang dapat menyebabkan efek ginekomastia adalah ....
  - A. simetidin
  - B. famotidin
  - C. ranitidin
  - D. nizatidin

- 8) Obat yang di indikasi sebagai antiflatulensi dan meteorism (sendawa) adalah ....
  - A. domperidom
  - B. dimetikon
  - C. klaritromisin
  - D. warfarin
- 9) Interaksi obat terjadi pada ....
  - A. ranitidine dengan AH2
  - B. omeprazole dengan penghambat pompa proton
  - C. simetidin dengan antasida
  - D. asam alginate dengan lansoprazol
- 10) Mekanisme kerja asam alginat pada penyembuhan tukak lambung adalah ....
  - A. membentuk polimer mirip lem dalam suasana asam
  - B. membentuk lapisan tebal di permukaan lambung
  - C. memperkuat motilitas dan pengosongan lambung dan anti emesis sentral
  - D. menurunkan tegangan permukaan sehingga memicu penguraian gelembung gas

## Topik II

### Anti-Diare dan Laksativa

Hai sejawat Asyik deh selesai belajar obat tukak lambungnya ya!

Mari kita lanjutkan ke antidiare dan laksativa. Kalau susah buang air besar, enaknya minum obat apa ya? Kalau minum Vegeta sebetulnya gimana sih, kok bisa lancar buang air besarnya? Sebaliknya apa sih diare?

Yuk kita belajar lagi.

#### A. OBAT-OBAT DIARE

##### 1. Diare

Diare adalah suatu keadaan dimana frekuensi defekasi melebihi frekuensi normal dengan konsistensi feses yang encer. Diare dapat bersifat akut atau kronis, dan penyebabnya bermacam-macam.

##### 2. Penyebab Diare

Diare adalah kondisi meningkatnya peristaltik usus, sehingga perlintasan chimus dipercepat dan masih banyak mengandung banyak air pada saat meninggalkan tubuh sebagai tinja. Penyebab utamanya adalah bertumpuknya cairan di usus akibat terganggunya resorpsi air atau dan terjadinya hipersekresi. Pada keadaan normal proses resorpsi dan sekresi dari air dan elektrolit berlangsung berlangsung pada waktu yang sama di sel-sel epitel mukosa. Proses ini diatur oleh beberapa hormone, yaitu resorpsi oleh enkefalin (morphin endogen, lihat Bab 4 analgetik narkotik), sedangkan sekresi diatur oleh prostaglandin dan neurohormon *vasoactive Intestinal Peptide* (VIP). Biasanya resorpsi melebihi sekresi, tetapi karena sesuatu sebab sekresi menjadi lebih besar dari resorpsi dan terjadilah diare. Keadaan ini sering kali terjadi pada gastroenteritis (radang lambung-usus) yang disebabkan oleh virus, kuman dan toksinnya.

Penggolongan penyebab diare:

- a. Diare akibat virus, misalnya ‘influenza perut’ dan ‘travelers diarrhoea’ yang disebabkan antara lain oleh rotavirus (infeksi HIV) dan adenovirus. Virus melekat pada sel-sel mukosa usus yang menjadi rusak sehingga kapasitas resorpsi menurun dan sekresi air dan elektrolit memegang peranan. Diare yang terjadi bertahan terus sampai beberapa hari sesudah virus lenyap dengan sendirinya, biasanya dalam 3-6 hari.
- b. Diare bacterial invasive (bersifat menyerbu) agak sering terjadi, tetapi mulai berkurang berhubung semakin meningkatnya derajat hygiene masyarakat. Kuman pada keadaan tertentu menjadi invasive dan menyerbu ke dalam mukosa, di mana terjadi perbanyakannya sambil membentuk toksin. Enterotoksin ini dapat diresorpsi ke dalam darah dan menimbulkan gejala hebat, seperti demam tinggi, nyeri kepala dan kejang-kejang. Selain itu, mukosa usus yang telah dirusak mengakibatkan mencret berdarah dan berlendir. Penyebab terkenal dari pembentuk enterotoksin ialah bakteri E.coli,

Shigella, Salmonella dan Campylobacter. Diare ini bersifat “self limiting”, artinya akan sembuh dengan sendirinya dalam lebih kurang 5 hari tanpa pengobatan, setelah sel-sel yang rusak diganti dengan sel-sel mukosa baru. Menurut taksiran 90% dari semua diare wisatawan disebabkan oleh virus dan kuman E.coli spec (tak ganas).

- c. Diare parasite akibat protozoa, seperti Entamoeba histolytica dan Giardia lamblia, yang terutama terjadi di daerah (sub)tropis. Yang pertama membentuk toksin pula. Cirinya: mencret cairan yang intermittent dan bertahan lebih lama dari 1 Minggu.
- d. Diare akibat penyakit, misalnya Colitis ulcerosa, p. Crohn, Irritable Bowel Syndrome (IBS), kanker kolon. Juga akibat gangguan-gangguan, seperti alergi terhadap makanan /minuman, protein susu sapi dan gluten (coeliakie) serta intoleransi untuk laktosa karena defisiensi enzim lactase.
- e. Akibat obat, yaitu digoksin, kinidin, garam Mg, dan litium, sorbitol, betablockers, perintang ACE, reserpine, sitostatika, dan antibiotic berspektrum luas (ampisilin, amoksisilin, sefalosporin, klindamisin, tetrasiklin). Semua obat ini dapat menimbulkan diare tanpa kejang perut dan perdarahan. Adakalanya juga akibat penyalahgunaan laksansia dan penyinaran dengan sinar X (radioterapi).
- f. Akibat keracunan makanan sering terjadi, disebabkan oleh mengkonsumsi makanan atau minuman yang tercemar. Bakteri gram negatif yang lazimnya menyebabkan keracunan makanan dengan toksinnya tercantum pada Tabel 3.2.1.

Tabel 3.2.1  
Bakteri-bakteri penyebab keracunan makanan

Kuman	Sumber	Masa inkubasi (jam)	Gejala	Pemulihan (hari)
B. cereus	makanan	1-6	Muntaber, dehidrasi	Cepat
Clostrid. perfring	makanan	8-22	Diare, nyeri, kejang	2-3
E. Coli	Daging sapi, susu	12-48	Diare darah	10-12
Campylob. Jejuni	Daging sapi/unggas, susu	48-96	Diare darah, demam, nyeri perut	3-5
Clostrid. Jejuni	Makanan dalam kaleng/botol	18-24	Diare dan gangguan saraf	10-14
Salmon	Daging sapi/unggas, susu	12-48	Muntaber, demam	3-6 hari sampai 2 minggu
Shigella	Makanan/air	24-48	Diare dengan darah	7-10
S. aureus	Makanan/air	2-4	Muntaber, dehidrasi	Kurang dari 24 jam

### 3. Dehidrasi

Pada diare hebat yang sering kali disertai muntah-muntah, tubuh kehilangan banyak air dengan garam-garamnya, terutama natrium dan kalium. Hal ini mengakibatkan kekeringan (*dehidrasi*), kekurangan kalium (*hypokaliemia*) dan adakalanya *acidosis* (darah menjadi asam) yang tidak jarang berakhir dengan shock dan kematian. Bahaya ini sangat besar khususnya bagi bayi dan anak-anak karena organisme mereka memiliki cadangan cairan

intra-sel yang hanya kecil, sedangkan cairan ekstra-selnya lebih mudah dilepaskan dibanding tubuh orang dewasa.

Gejala pertama dari dehidrasi adalah perasaan haus, mulut dan bibir kering, kulit menjadi keriput (hilang kekenyalannya), berkurangnya air seni dan menurunnya berat badan, juga keadaan gelisah. Kekurangan kalium terutama memengaruhi sistem neuromuskuler dengan gejala mengantuk (letargi), lemah otot dan sesak napas (dyspnoea).

#### 4. Pencegahan, Tindakan Umum

Pencegahan diare pada dasarnya harus ditujukan pada tindakan hygiene yang cermat mengenai kebersihan, khususnya cuci tangan dengan bersih sebelum makan atau mengolah makanan. Alat-alat dapur harus dicuci dengan baik. Daging/ikan hendaknya dimasak sampai matang dan hidangan perlu disimpan tertutup (lalat!) serta pada suhu rendah (lemari es, di bawah 7°C) untuk mencegah tumbuhnya bakteri. Air minum di lokasi yang meragukan penting sekali untuk dimasak terlebih dahulu.

#### 5. Pengobatan

##### a. Rehidrasi oral

Setiap tahun lebih kurang 5 juta anak-anak di bawah usia 5 tahun meninggal akibat diare, lebih kurang 65% di antaranya karena dehidrasi, terutama di Negara-negara dengan udara panas. Penting sekali diambil tindakan untuk mencegah atau mengatasi keadaan dehidrasi dan kehilangan garam, terutama pada bayi dan anak-anak (sampai usia lebih kurang 3 tahun) dan lansia (di atas 65 tahun). Untuk tujuan ini WHO menganjurkan oral rehydration solution (ORS).

**Garam rehidrasi oral.** ORS adalah suatu larutan dari campuran NaCl 3,5 g + KCl 1,5 g + Natrium sitrat 2,5 g + glukosa 20 g dalam 1 liter air matang (*oralit*). Dasar ilmiah dari penggunaan ORS ini adalah bahwa glukosa menstimulasi secara aktif transport Na dan air melalui dinding usus. Dengan demikian, resorpsi air dalam usus halus meningkat dengan 25 kali (Sladen DAN Dawson). Begitu pula bahan gizi lainnya (asam amino, peptide) memperlancar penyerapan air.

ORS-beras. Beberapa tahun lalu telah ditemukan bahwa **tepung beras** (atau tepung jagung, sorghum dan kentang) sebagai pengganti glukosa dalam campuran ORS memberikan beberapa keuntungan penting. Dalam usus tepung beras yang terutama berisi pati dicernakan dan menghasilkan dua kali lebih banyak glukosa daripada dalam ORS biasa.

Efeknya adalah bertambahnya penyerapan kembali air dan elektrolit. Mungkin asam amino dari protein beras memegang peranan aditif pada resorpsi Na dan air tersebut. Karena osmolaritasnya lebih rendah (hipotonis) daripada darah (masing-masing 220 dan 290 mmol/l), maka air dari ORS akan diabsorpsi dengan pesat sampai osmolaritas cairan usus sama dengan darah. Hal ini tidak terjadi dengan ORS biasa yang bersifat hipertonis ringan (331 mmol/l). Selain itu, rasanya lebih enak dan kerjanya lebih pesat, **ORS-beras juga**

**mengurangi kuantitas tinja dan lamanya fase diare dengan rata-rata 20%, pada kolera malah sampai 30% lebih.**

Kendala ORS-beras adalah bahwa larutan ini harus dimasak (lebih kurang 7-10 menit) yang membutuhkan waktu dan biaya lagi. Stabilitasnya juga terbatas berhubung kemungkinan timbulnya fermentasi dan kontaminasi bakteri setelah 12-24 jam terutama di daerah tropis. Lagi pula anak-anak di bawah usia 3 bulan tidak dapat mencernakan pati beras dengan sempurna karena pankreasnya belum cukup membentuk enzim amylase. Namun, berkat khasiat baik tersebut di atas, ORS-beras dapat dianggap sebagai **obat diare efektif** yang berdaya mencegah memburuknya diare dan kematian.

Pembuatan sendiri. Dalam keadaan darurat ORS-beras dapat dibuat sendiri dengan bahan-bahan yang ada di setiap rumah kemudian disaring, larutkan garam dapur 3,5 g (= lebih kurang 1 sendok teh rata) dan tambahkan lagi air matang sampai volume 1 liter tepat. KCl dan sitrat dalam hal ini jauh kurang penting daripada garam dan pati yang esensial bagi penyerapan air.

Kemungkinan lain yang dilaporkan sama efektifnya adalah larutan garam dapur 3,5 g dengan gula putih 20 g (= kurang lebih 1 sendok makan munjung) dalam 1 liter air matang.

Pentakaran ORS-beras. Dosis untuk orang dewasa pada

- 1) Dehidrasi ringan: 50 ml/kg BB dalam 4 jam pertama, kemudian untuk pemeliharaan 100 ml/kg BB setiap hari sampai diare berhenti.
- 2) Dehidrasi lebih berat: 100 ml/kg BB dalam 4 jam pertama, disusul dengan 10-15 ml/kg BB tiap jam
- 3) Anak-anak: 20 ml/kg BB dalam 4 jam pertama, disusul dengan 10 ml/kg BB tiap jam hingga total mencapai 200 ml/kg BB sehari. Diberikan sendok demi sendok (teh) sepanjang hari guna mencegah mual dan muntah. ASI biasanya tidak memperburuk diare dan dapat diberikan bersamaan dengan ORS.

Rehidrasi lengkap baru tercapai bila pasien mulai berkemih normal kembali. Pasien dengan dehidrasi berat yang disertai muntah-muntah hebat perlu diberikan larutan elektrolit secara intravena (larutan ringer lactat, WHO).

Tabel 3.2.2  
Susunan larutan ORS

SUSUNAN	ORS-WHO per liter	ORS beras per liter
NaCl	3,5 g	3,5 g
KCl	1,5 g	1,5 g
Na-sitrat	2,5 g	2,5 g
Glukosa	20 g	-
Tepung beras	-	50 g
Osmolaritas	331 mmol	220 mmol

b. Tindakan umum

Guna mencegah terbukanya luka pada usus dan perdarahan, sebaiknya pasien diare harus beristirahat lengkap (bedrest). Perlu pula dilakukan diet dengan bahan makanan yang

tidak merangsang dan mudah dicerna. Diet yang menurut laporan dapat mempercepat penyembuhan diare adalah sebagai berikut.

- 1) Pada hari pertama bubur encer dengan beberapa tetes kecap dan minuman air teh agak pekat.
- 2) Pada hari 2-5: nasi tim dengan kaldu ayam, sayur yang dihaluskan, garam dan beberapa tetes kecap.

c. Penanganan

1) Diare akut

Umumnya disebabkan oleh infeksi virus atau bakteri, akibat efek samping umum obat atau gejala dari gangguan saluran cerna. Umumnya gangguan ini bersifat *self-limiting* dan bila tanpa komplikasi tidak perlu ditangani dengan obat, kecuali rehidrasi oral bila ada bahaya dehidrasi. Hanya pada bentuk diare bakterial yang sangat serius perlu dilakukan terapi dengan antibiotika. Pilihan utama adalah amoksisilin, kotrimoksazol, atau senyawa fluorkinolon. Loperamid banyak digunakan untuk mengurangi frekuensi defekasi pada diare viral dan akut tanpa demam atau darah dalam tinja.

2) Diare kronis

Diare yang bertahan lebih dari 2 Minggu umumnya disebut kronis dan harus selalu diselidiki penyebabnya antara lain melalui *sigmoidoscopy* dan biopsy rektal karena kemungkinan adanya tumor di usus besar atau penyakit usus beradang kronis (*Crohn, colitis ulcerosa*).

## 6. Obat-obat Diare

Diare viral atau diare akibat enterotoksin pada hakikatnya sembuh dengan sendirinya sesudah lebih kurang 5 hari, setelah sel-sel mukosa yang rusak diganti oleh sel-sel baru. Maka pada dasarnya tidak perlu diberikan obat, hanya bila mencretnya hebat dapat digunakan obat untuk menguranginya, misalnya dengan asam samak (tanalbin), alumunium hidroksida dan karboadsorbens. Zat-zat yang menekan peristaltik sebetulnya tidak begitu layak untuk digunakan karena pada waktu diare pergerakan usus sudah banyak berkurang, lagi pula virus dan toksin perlu dikeluarkan secepat mungkin dari tubuh.

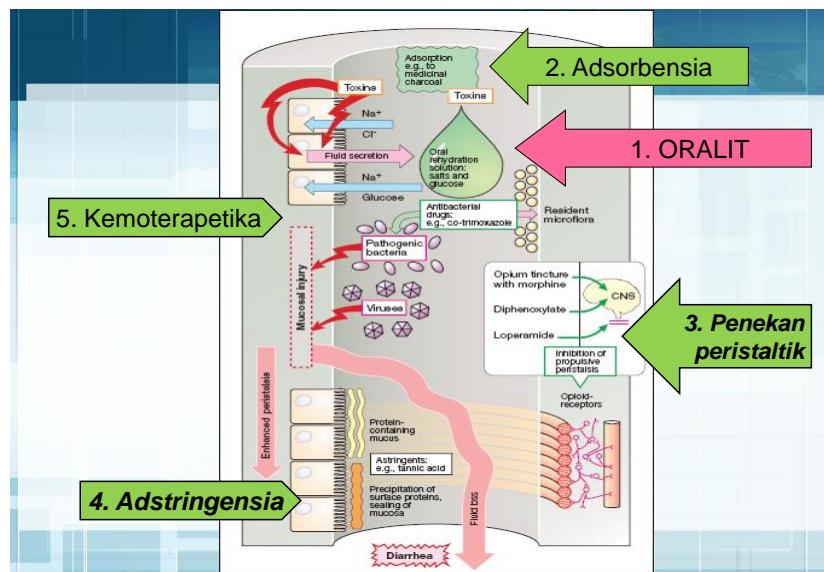
### Penggolongan Obat Diare:

- a. **Kemoterapeutika:** untuk diare karena kolera, disentri basiler, infeksi campylobacter, infeksi protozoa, misalnya: antibiotika (amoksisilin, ampicilin, kloramfenikol, tetrasiiklin, metronidazol), sulfonamide (sulfisoksazolum dan trimethoprim), dan senyawa kinolon (siprofloksasin).
- b. **Obstipansia** untuk terapi simptomatis, yang dapat menghentikan diare dengan beberapa cara, yaitu:
  - 1) **Zat-zat penekan peristaltic (spasmolitica)** sehingga memberikan waktu lebih banyak untuk resorpsi air dan elektrolit oleh mukosa usus. Contoh: candu dan

alkaloidanya, derivate petidin (loperamida), papaverin, dan antikolinergik (atropine, ekstrak beladon).

- 2) **Adstringensia**, yang mencuatkan selaput lendir usus, misalnya asam samak (tannin) dan tanalbumin, garam-garam bismuth dan aluminium.
- 3) **Adsorbensia**, misalnya karbo adsorbens yang pada permukaannya dapat menyerap (adsorpsi) zat-zat beracun yang dikeluarkan oleh bakteri atau adakalanya berasal dari makanan (udang, ikan). Termasuk di sini juga adalah mucilagines, zat-zat lendir yang menutupi selaput lendir usus dan luka-lukanya dengan suatu lapisan pelindung, umpamanya kaolin, pectin (suatu karbohidrat yang terdapat dalam antara lain buah apel), atapulgit.
  - a) Karbo-adsorbens (arang aktif, Norit). Karbo-adsorbens adalah arang halus (nabati atau hewani) yang telah diaktifkan melalui suatu proses tertentu. Banyak obat dapat diadsorbsi pada karbo in vivo antara lain: asetosal, parasetamol, fenobarbital, glutetimid, fenotiazin, anti-depresant trisiklis, digoksin, amfetamin, ferosulfat, propantelin, dan alcohol. Oleh karena itu, obat-obat ini jangan diberikan bersamaan waktu, tetapi 2-3 jam setelah pemberian karbo. Dosis lazim: 3-4 dd 0,5-1g.
  - b) Kaolin (bolus alba, argilla). Mengandung alumunium silikat. Dosis 3 dd 50-100g sebagai suspensi dalam air, biasa dikombinasi dengan pectin (Kaopectat®).
  - c) Attapulgit. Serbuk tanah lembung yang terdiri dari magnesium-alumunium silikat. Digunakan dalam bentuk tablet atau suspensi. Aman untuk wanita hamil karena tidak diabsorpsi. Efek samping: sembelit. Dosis: 1,2-1,5g setelah tiap kali buang air dengan maksimal 9 g sehari.

Gambar 3.2.1 menunjukkan mekanisme terjadinya diare dan tempat kerja obat diare.



Gambar 3.2.1  
Tempat kerja antidiare

## B. LAKSANSIA

Pencahar atau laksansia adalah zat-zat yang dapat menstimulasi gerakan peristaltic usus sebagai reflex dari rangsangan langsung terhadap dinding usus dan dengan demikian, mempermudah buang air besar (defekasi) dan meredakan sembelit.

Patofisiologi konstipasi. **Konstipasi** adalah kesulitan defekasi karena tinja mengeras, otot polos usus yang lumpuh (misalnya, konstipasi habitual: megakolon kongenital dan gangguan reflex defekasi), sedangkan **obstipasi** adalah kesulitan defekasi karena adanya obstruksi intral atau ekstralumen usus (misalnya, pada karsinoma kolon sigmoid).

### 1. Faktor Penyebab lainnya adalah:

- a. **Psikis** (perubahan kondisi kakus, perubahan situasi, misalnya dalam perjalanan atau gangguan emosi, misalnya keadaan depresi mental).
- b. **Penyakit**, misalnya hemorrhoid sebagai kegagalan relaksasi sphincter ani karena nyeri, miksedema dan scleroderma (pada hipotiroidisme), kelemahan otot punggung atau abdomen pada kehamilan multipara.
- c. **Obat**: opium, antikolinergik, penghambat ganglion, klonidin, verapamil, atau antasid (aluminium dan kalsium).

### 2. Mekanisme Kerja Pencahar Secara Umum:

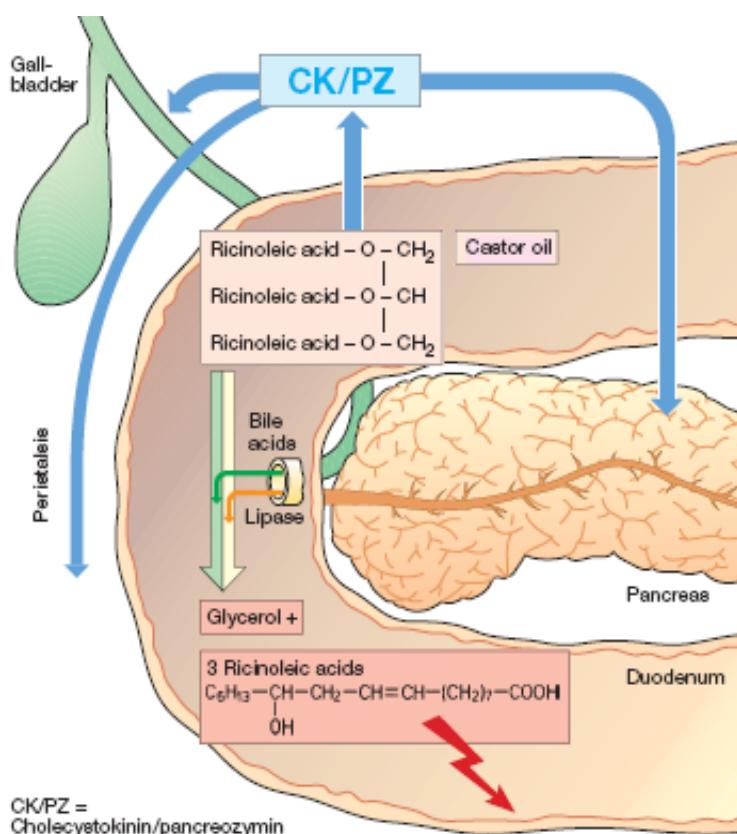
- a. Sifat hidrofilik atau osmotiknya menyebabkan terjadi penarikan air sehingga massa, konsistensi dan transit tinja bertambah.
- b. Bekerja secara langsung/tidak langsung terhadap mukosa kolon dalam menurunkan (absorbsi) air dan NaCl, dengan mekanisme, seperti pada ad1.
- c. Meningkatkan motilitas usus yang menyebabkan menurunnya absorbsi garam dan air dan pada akhirnya mengurangi waktu transit.

### 3. Klasifikasi Pencahar:

- a. **Pencahar rangsang**: Oleum Ricini(minyak jarak), fenolftalein, bisakodil, sena yang bekerja dengan merangsang mukosa atau otot polos usus sehingga terjadi **peningkatan peristalsis dan sekresi lendir usus**. Gambar 3.2.3 menunjukkan mekanisme kerja oleum ricini.

**Oleum Ricini**. Berasal dari biji *Ricinus communis*. Mengandung trigliserida asam risinoleat dan asam lemak tak jenuh. Dalam usus dihidrolisis lipase menjadi gliserol + **asam risinoleat (zat aktif)**.

Ol. Ricini juga bersifat emolien. Oleum ricini merupakan bahan induksi diare pada penelitian diare secara eksperimental pada tikus. Mula kerja setelah 3 jam, digunakan pagi, pada waktu perut kosong. Dosis: 15-60 ml



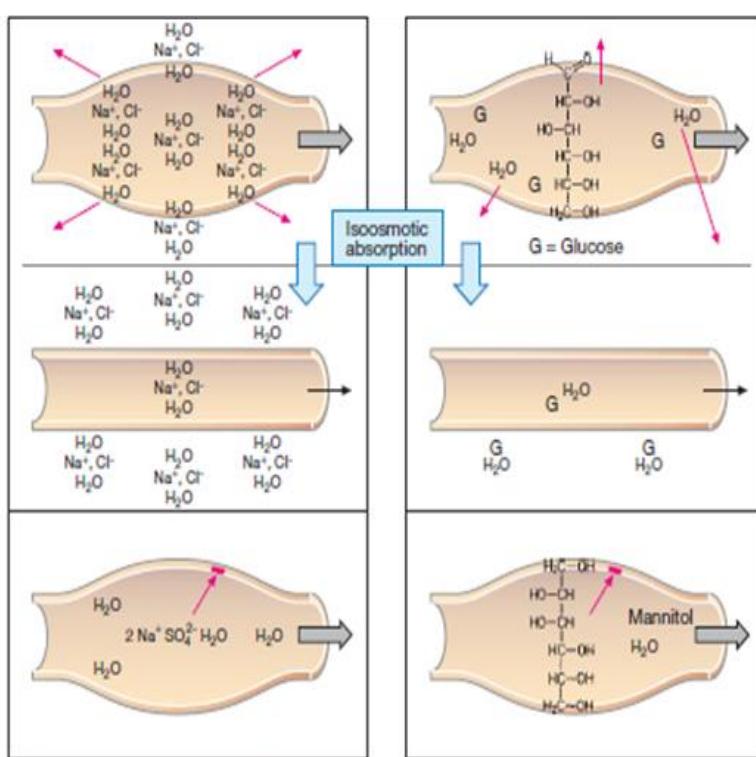
Gambar 3.2.3  
Mekanisme kerja oleum ricini (Lullmann, Atlas Farmakologi)

**Difenilmetan (fenolftalein).** Fenolftalein diberikan per-oral dan mengalami absorpsi kira-kira 15% di usus halus. Efek fenolftalein bertahan lama karena mengalami siklus enterohepatik. Sebagian besar fenolftalein diekskresi melalui tunja, sebagian lagi melalui ginjal dalam bentuk metabolitnya. Pemberian dosis besar fenolftalein menyebabkan bentuk utuh ditemukan dalam urin, pada suasana alkali menyebabkan urin dan tinja berwarna merah. Ekskresi bersama ASI jumlahnya sangat kecil sehingga tidak memengaruhi bayi yang disusui. Efek samping elektrolit banyak keluar. Efek pencahar terlihat setelah 6-8 jam. Dosis: 60-100 mg. Bentuk sediaan: tablet 125 mg.

**Bisakodil.** Penelitian pada tikus, bisakodil secara oral mengalami hidrolisis menjadi difenol di usus bagian atas. Difenol yang diabsorpsi mengalami konyugasi di hati dan dinding usus. Metabolit ini diseikresi melalui empedu, selanjutnya mengalami rehidrolisis menjadi difenol kembali yang akan merangsang motilitas usus besar. Efek pencahar timbul 6-12 jam setelah pemberian oral, dan ¼ sampai 1 jam setelah pemberian per-rektal. Pada pemberian oral, bisakodil diabsorpsi kira-kira 5% dan diekskresi bersama urin dalam bentuk glukoronid. Ekskresi bisakodil terutama dalam tinja. **Dosis** oral dewasa 10-15 mg dan anak 5-10 mg (0,8 mg/kg BB). Untuk menghindari iritasi

lambung, tablet bisakodil harus ditelan secara utuh jangan diisap atau dihancurkan. Bisakodil jangan dimakan bersama susu atau antacid.

- b. **Pencahar garam dan pencahar osmotik:** garam inggris ( $MgSO_4$ ), **lactulosa** bersifat tidak diabsorbsi di usus halus, sehingga air ditarik ke dalam lumen usus (daya osmotik) dengan akibat tinja menjadi lembek. Gambar 3.2.3 memperlihatkan  $NaCl$  dan glukosa yang diabsorpsi dari usus, sehingga tidak menambah isi usus dan  $SO_4^{2-}$  yang tidak diabsorpsi sehingga menarik air ke dalam lumen usus sehingga volume isi usus bertambah dan memudahkan defekasi.



Gambar 3.2.3  
Mekanisme kerja pencahar osmotic (Lulmann, Atlas Farmakologi)

**$MgSO_4$**  (= garam epsom, garam inggris): Absorpsi di usus 20%, ekskresi di ginjal. Pada gangguan fungsi ginjal dapat berefek sistemik sehingga menyebabkan dehidrasi, gagal ginjal, hipotensi dan paralisis pernapasan. Dosis 15-30 g.

**Lactulosa = Dulcolactol<sup>®</sup>**: merupakan disakarida semi sintetik, tidak dipecah oleh enzim usus, tidak diabsorpsi diusus halus. Diminum bersama sari buah atau air dalam jumlah banyak. Dosis 7-10g sampai 40g. Efek maks baru terlihat setelah bbrp hari.

- c. **Pencahar pembentuk massa** berasal dari alam (agar-agar) atau dibuat secara semisintetis (metilselulosa, Na-CMC, kalsium polikarbofil).
- Agar-agar.** Merupakan koloid hidrofil, kaya akan hemiselulosa yang tidak dicerna dan tidak diabsorbsi. Dosis: 4-16 g.

**Metilselulosa.** Diberikan secara oral, tidak diabsorbsi melalui saluran cerna sehingga diekskresi melalui tinja.. Dalam cairan usus metil-selulosa akan mengembang membentuk gel emolien atau larutan kental yang dapat melunakkan tinja. Mungkin residu yang tidak dicerna merangsang peristalsis usus secara reflex. Efek diperoleh setelah 12-24 jam, dan efek maksimal dalam beberapa hari pengobatan. Efek samping: obstruksi usus atau esophagus, oleh karena itu metil-selulosa tidak boleh diberikan pada pasien dengan kelainan mengunyah. Metilselulosa **digunakan untuk melembekkan tinja pada pasien yang tidak boleh mengejan**, misalnya pada hemorrhoid. Pada obesitas dapat menurunkan berat badan mungkin karena efek rasa kenyang.

**Psilium (plantago).** Suatu substansi hidrofilik yang membentuk gelatin jika bercampur dengan air. Dosis 1-3 kali sehari 3-3,6 g dalam 250 ml air atau sari buah. Pada penggunaan kronik dikatakan dapat menurunkan kadar kolesterol darah karena mengganggu absorpsi asam empedu.

**Polikarbofil dan kalsium polikarbofil.** Poliakrilikresin hidrofilik yang tidak diabsorpsi ini, lebih banyak mengikat air dari pencahar pembentuk masa lainnya. Polikarbofil dapat mengikat air 60-100 kali dari beratnya sehingga memperbanyak masa tinja. Preparat ini mengandung natrium dalam jumlah kecil. Dalam saluran cerna kalsium polikarbofil melepaskan ion  $\text{Ca}^{++}$  sehingga jangan digunakan pada pasien dengan asupan kalsium yang dibatasi.

- d. **Pencahar emolien:** Memudahkan defekasi dengan jalan melunakkan tinja tanpa merangsang peristalsis usus baik langsung maupun tidak langsung. Contoh: parafin cair dan dioktil Na atau Ca-sulfosuksinat.

**Dioktilnatrium-sulfosuksinat.** Bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan sehingga mempermudah penetrasi air dan lemak ke dalam masa tinja. Tinja menjadi lunak setelah 24-48 jam. Efek samping pada manusia, kolik usus dan hepatotoksik. Pada hewan coba, dosis besar menyebabkan muntah dan diare.

**Parafin cair:** Merupakan campuran cairan hidrokarbon yang diperoleh dari minyak bumi. Memudahkan defekasi dengan jalan melunakkan tinja karena **berkurangnya reabsorpsi air dari tinja**, tanpa merangsang peristaltik usus. Tidak dicerna dan hanya sedikit diabsorpsi. Efek samping: mengganggu absorpsi zat larut lemak mis vitamin A, D, E dan K, pruritus ani, menyulitkan penyembuhan paska bedah daerah anorektal dan menyebabkan pendarahan. Menurunnya absorpsi vitamin K dapat menyebabkan hipotombinemia. Jadi obat ini tidak aman untuk penggunaan kronik. Dosis: 15-30 ml/hari.

#### 4. Penggunaan, Penyalahgunaan, dan Bahaya Pencahar

Pencahar terutama digunakan untuk mengobati konstipasi fungsional dan tidak dapat untuk mengatasi konstipasi yang disebabkan oleh patologi usus. Banyak penyebab konstipasi fungsional dapat diatasi dengan mudah tanpa obat, misalnya dengan makanan berserat, minuman yang adekuat dan olah-raga. Bila tindakan di atas tidak

berhasil maka boleh ditambahkan obat pencahar pembentuk massa atau pencahar garam. Pencahar emolien kadang-kadang menolong,tetapi sering tidak berhasil. Sebaiknya obat pencahar digunakan dengan dosis efektif yang paling rendah. **Jangan terlalu sering**, dan pengobatan dihentikan secepatnya. Konstipasi akibat opium, antimuskarinik dan beberapa obat anti-hipertensi **yang diberikan secara kronik**, diatasi dengan mengatur dosis obat tersebut atau menggantikannya dengan obat lain, sebelum menggunakan pencahar. Sebaliknya obat anti-muskarinik mungkin berguna untuk mengatasi konstipasi yang berkaitan dengan spasme usus.

Pencahar emolien diindikasikan pada penyakit bila mengejan dan atau tinja keras dapat membahayakan, misalnya wasir, hernia, gagal jantung, penyakit coroner, hipertensi berat dan peninggian tekanan intra-kranial ataupun intra-okular.

Untuk membersihkan isi usus sebelum pemeriksaan radiologi, pemeriksaan rectum dan operasi usus sebaiknya digunakan garam inggris, bisakodil, atau minyak jarak. Untuk menghilangkan racun pada pasien keracunan, sebaiknya digunakan garam inggris atau pencahar yang mudah didapat, misalnya minyak goreng.

Penyalahgunaan pencahar yang banyak terjadi di masyarakat dengan alasan menjaga kesehatan, sama sekali tidak rasional karena akan menurunkan sensitivitas mukosa sehingga usus gagal bereaksi terhadap rangsang fisiologik.

Penggunaan pencahar secara kronik dapat menyebabkan diare dengan akibat kehilangan air dan gangguan keseimbangan elektrolit. Gangguan keseimbangan elektrolit akan mengakibatkan hypokalemia melalui terjadinya aldosteronisme sekunder, bila deplesi volum plasma jelas. Steatore (kegagalan absorpsi lemak) dan gastroenteropati disertai kehilangan protein dengan akibat hipoalbuminuria. Di samping itu, dapat juga terjadi kelemahan otot rangka, berat badan menurun dan paralisis otot polos. Pengeluaran kalsium yang terlalu banyak akan menyebabkan osteomalasia.

**Kontraindikasi.** Penggunaan pencahar pada pasien dengan dugaan apendisitis, obstruksi usus atau sakit perut yang tidak diketahui sebabnya, dapat membahayakan. Semua pencahar tidak boleh diberikan pada pasien dengan mual, muntah, spame, kolik, atau berbagai gangguan abdomen lainnya.

## Latihan

- 1) Apa yang dimaksud dengan diare?
- 2) Sebutkan golongan penyebab diare!
- 3) Dehidrasi sangat berbahaya bagi penderita diare. Sebutkan gejala dehidrasi!
- 4) Sebutkan cara termudah membuat cairan rehidrasi!
- 5) Sebutkan penggolongan obat anti diare!
- 6) Apa bedanya konstipasi dengan obstipasi?
- 7) Mengapa bisakodil harus disalut enteric?

- 8) Mengapa pencahar emolien digunakan pada pasien yang tidak boleh mengejan, misalnya pada hemorrhoid?
- 9) Mengapa paraffin cair tidak dapat digunakan secara kronik?
- 10) Mengapa pencahar tidak boleh digunakan secara kronik?

#### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Diare adalah kondisi meningkatnya peristaltic usus, sehingga perlintasan chimus dipercepat dan masih banyak mengandung banyak air pada saat meninggalkan tubuh sebagai tinja.
- 2) Diare disebabkan oleh: virus, bakteri, parasite, alergi dan keracunan makanan/minuman dan obat.
- 3) Gejala pertama dari dehidrasi adalah perasaan haus, mulut dan bibir kering, kulit menjadi keriput (hilang kekenyalannya), kurangnya air seni, dan menurunnya berat badan, juga keadaan gelisah. Kekurangan kalium terutama memengaruhi sistem neuromuskuler dengan gejala mengantuk (letargi), lemah otot dan sesak napas (dyspnoea).
- 4) Cairan rehidrasi termudah: larutan garam dapur 3,5 g dengan gula putih 20 g (= kurang lebih 1 sendok makan munjung) dalam 1 liter air matang.
- 5) Penggolongan obat anti-diare: kemoterapeutika, adstringensia, adsorbensia, dan spasmolitika.
- 6) Konstipasi adalah kesulitan defekasi karena tinja mengeras, otot polos usus yang lumpuh (misalnya, konstipasi habitual: megakolon kongenital dan gangguan reflex defekasi), sedangkan obstipasi adalah kesulitan defekasi karena adanya obstruksi intral atau ekstralumen usus.
- 7) Bisakodil harus disalut enteric karena menyebabkan iritasi lambung.
- 8) Karena pencahar emolien: memudahkan defekasi dengan jalan melunakkan tinja tanpa merangsang peristalsis usus baik langsung maupun tidak langsung.
- 9) Paraffin cair tidak diabsorpsi sehingga bila digunakan bersama zat larut lemak akan menyebabkan zat tersebut, misalnya vitamin ADEK, tidak diabsorpsi. Kekurangan vit K → hipotrominemia. Selain itu, paraffin cair juga menyebabkan pruritus ani, menyulitkan penyembuhan paska bedah daerah anorektal dan menyebabkan pendarahan.
- 10) Penggunaan pencahar secara kronik dapat menyebabkan diare dengan akibat kehilangan air dan gangguan keseimbangan elektrolit dst.

#### Ringkasan

Bahaya diare yang terbesar adalah dapat menyebabkan dehidrasi. Langkah pertama penanganan diare adalah pemberian cairan rehidrasi, misalnya ORS-WHO atau ORS-beras. Kemudian atasi penyebab diare, yaitu bila disebabkan oleh infeksi berikan kemoterapeutika

antibiotika (amoksisilin dan lain-lain), adsorbans kalau disebabkan racun (karbo-adsorbens, kaolin, attapulgite), penekan peristaltic (loperamid, papaverin) untuk mengurangi mulas dan kecepatan laju feses dan adstringensi (tannin) untuk menciumkan selaput lendir usus. Beberapa diare akan sembuh sendiri tanpa pengobatan.

Dalam keadaan sembelit, bila tidak dapat diatasi dengan cara mengkonsumsi serat, minum air yang cukup dan olah-raga maka dapat digunakan laksansia rangsang (bisakodil, oleum ricini), pencahar garam dan osmotic (garam inggris, lactulosa), pencahar pembentuk massa (agar-agar, metilselulosa, Na-CMC, kalsium polikarbofil) dan pencahar emolien (parafin cair dan dioktil Na atau Ca-sulfosuksinat). Penyalahgunaan pencahar, sama sekali tidak rasional karena akan menurunkan sensitivitas mukosa sehingga usus gagal bereaksi terhadap rangsang fisiologik. Penggunaan pencahar secara kronik dapat menyebabkan diare dengan akibat kehilangan air dan gangguan keseimbangan elektrolit.

## Tes 2

- 1) Metabolisme dalam tubuh mencakup proses resorpsi dan sekresi. Proses sekresi antara lain diatur oleh ....
  - A. prostaglandin
  - B. enkefalin
  - C. adrenalin
  - D. kortikotropin
- 2) E coli menyebabkan diare travelers, akan pulih sendiri dalam waktu .... hari
  - A. 2-3
  - B. 10-12
  - C. 3-5
  - D. 10-14
- 3) Keuntungan ORS beras adalah ....
  - A. dimasak 7-10 menit
  - B. stabil setelah 12-24 jam
  - C. dapat digunakan untuk usia di bawah 3 bulan
  - D. mengurangi kuantitas tinja dan lamanya fase diare
- 4) Contoh zat penekan peristaltic adalah ....
  - A. kaolin
  - B. attapulgite
  - C. tannin
  - D. loperamid
- 5) Papaverin dalam pengobatan diare digolongkan sebagai ....
  - A. spasmolitika
  - B. adstringensi

- C. adsorbensia
  - D. obstipansia
- 6) Contoh penyebab konstipasi karena psikis adalah ....
- A. miksedema
  - B. hemorrhoid
  - C. perubahan situasi
  - D. kehamilan multipara
- 7) Contoh pencahar rangsang adalah ....
- A. magnesium sulfat
  - B. Oleum ricini
  - C. Laktulosa
  - D. Metil-selulosa
- 8) Untuk membersihkan isi usus sebelum operasi usus digunakan ....
- A. paraffin liquidum
  - B. dioktilnatrium-sulfosuksinat
  - C. psilium
  - D. bisakodil
- 9) Penggunaan pencahar secara kronis dapat menyebabkan ....
- A. diare
  - B. hyperkalemia
  - C. hiperalbuminuria
  - D. kekejangan otot
- 10) Dosis oral bisakodil dewasa adalah ....
- A. 15-30g
  - B. 75-150 mg
  - C. 10-15 mg
  - D. 60-150 mg

## Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) D
- 2) A
- 3) B
- 4) B
- 5) A
- 6) D
- 7) A
- 8) B
- 9) C
- 10) B

Tes2

- 1) A
- 2) B
- 3) D
- 4) D
- 5) A
- 6) C
- 7) B
- 8) D
- 9) A
- 10) C

## Daftar Pustaka

Gunawan SG. *Farmakologi dan Terapi. Edisi 5.* Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. Jakarta: 2007:341-372.

Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Diterjemahkan oleh Irawati Setiawan dkk. ed 9.* Jakarta: EGC.

Katzung BG. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik ed VI.* Jakarta: EGC.

Lullmann H, et al. 2000. *Color Atlas of Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Tan HT, Rahardja K. *Obat-obat penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya. Edisi ke-6.* Jakarta: Elex Media Komputindo, 2007:538-567.

## BAB IV

# OBAT SSP

Sujati Woro Indijah

### PENDAHULUAN

Bab 4 mewakili obat-obat susunan saraf pusat (SSP). Obat-obat SSP dapat dibagi dalam beberapa golongan besar, yaitu:

1. psikofarmaka (psikotropika): Psikoleptika (menekan/menghambat fungsi tertentu dari SSP: hipnotika, sedativa, tranquilizer, dan antipsikotika) dan Psiko-analeptika: menstimulasi seluruh SSP: antidepresiva dan psikostimulansia (wekamin);
2. obat gangguan neurologis: antiepileptika (antikonvulsi), obat Multiple Sclerosis (MS), anti Parkinson, dan obat demensia;
3. obat menghalau/memblok rasa sakit: analgetika, antiradang/rematik, narkotika, anestetika umum dan lokal;
4. obat vertigo dan obat migrain.

Setelah menyelesaikan Bab 4, Anda diharapkan mampu menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik, farmakodinamik, analgetik nonnarkotik, analgetik narkotik, anestetik, obat-obat sedatif-hipnotik-anestesi, dan antikonvulsi. Secara lebih perinci, Anda diharapkan dapat menjelaskan sebagai berikut.

1. Pada Analgetik perifer tentang sifat dasar obat anti-inflamasi nonsteroid, mekanisme kerja, efek farmakodinamik, efek samping dan pembahasan obat salisilat, salisilamid dan diflunisal, para amino fenol, pirazolon, dan derivate, analgesik anti-inflamasi nonsteroid lainnya, obat pirai, dan antireumatik pemodifikasi penyakit.
2. Pada analgetik narkotik tentang mekanisme kerja dan reseptor opioid, efek faali, khasiat dan ES umum opioid endogen, gejala putus obat, penggolongan opioid, zat-zat opioid: morfin dan alkaloida opium, meperidin dan derivate fenilpiperidin, metadon dan opioid lain, Antagonis opioid dan agonis parsial, serta menjelaskan program pengobatan metadon.
3. Pada anestetik akan membahas anestetik umum (definisi, anestetik seimbang, tahap-tahap anestesi, anestetik inhalasi, dan intravena) dan anestetik lokal.
4. Pada hipnotik sedative tentang jenis-jenis dan tahap-tahap tidur, menjelaskan beberapa cara nonfarmakologik untuk menimbulkan tidur, obat-obat sedative-hipnotik, efek samping umum, menyebutkan barbiturate dengan kerja singkat dan kerja sedang yang dipakai untuk hipnotik sedative, benzodiazepine yang dikembangkan untuk pemakaian hipnotik, kloralhidrat serta penyuluhan pada klien.

5. Pada antikonvulsi tentang Epilepsi: diagnosa, penyebab, klasifikasi dan penanganan, mekanisme terjadinya kejang epilepsi dan kerja obat antiepilepsi (OAE), penggolongan OAE, ES, Kehamilan dan IO, Fenitoin, barbiturate, benzodiazepine, karbamazepin, valproate dan obat lainnya serta penyuluhan pada klien.

Bab ini akan bermanfaat bagi Anda ketika melaksanakan pelayanan kefarmasian di unit kerja serta meningkatkan pengetahuan tentang obat-obat susunan saraf pusat.

## Topik 1

### Obat Analgetik Nonnarkotik dan Narkotik

Analgesik, baik nonnarkotik maupun narkotik, diresepkan untuk meredakan nyeri; pilihan obat tergantung dari beratnya nyeri. Nyeri yang ringan sampai sedang dari otot rangka dan sendi sering kali direduksikan dengan pemakaian analgesic nonnarkotik. Nyeri yang sedang sampai berat pada otot polos, organ, dan tulang biasanya membutuhkan analgesik narkotik.

#### *Jenis-jenis Nyeri*

Nyeri adalah *perasaan* sensoris dan emosional yang tidak enak dan yang berkaitan dengan (ancaman) kerusakan jaringan. Ada lima klasifikasi dan jenis nyeri, yaitu nyeri:

1. akut yang dapat ringan, sedang, atau berat;
2. kronik;
3. superficial;
4. somatic (tulang, otot rangka dan sendi);
5. visceral atau nyeri dalam.

Tabel 4.1.1 memuat jenis-jenis nyeri dan kelompok obat yang mungkin efektif untuk meredakan masing-masing jenis nyeri.

Tabel 4.1.1  
Jenis-jenis nyeri

<b>Jenis Nyeri</b>	<b>Definisi</b>	<b>Pengobatan</b>
Nyeri akut	Nyeri terjadi mendadak dan memberikan respons terhadap pengobatan.	Nyeri ringan: nonnarkotik (asetaminofen, aspirin) Nyeri sedang: kombinasi nonnarkotik dan narkotik (kodein dan asetaminofen) Nyeri berat: narkotik
Nyeri kronik	Nyeri menetap selama lebih dari 6 bulan dan sulit untuk diobati atau dikendalikan	WHO, tangga analgetika untuk nyeri hebat: asetsosal dan kodein narkotik lemah: d-propoksipen, tramadol, dan kodein atau kombinasi parasetamol-kodein narkotik kuat : morfin dan derivate-derivatnya serta zat sintetis narkotik
Nyeri superficial	Nyeri dari daerah permukaan, seperti kulit dan selaput mukosa.	Nyeri ringan: nonnarkotik Nyeri sedang: kombinasi obat analgesic narkotik dan nonnarkotik
Nyeri visceral (nyeri dalam)	Nyeri dari otot polos dan organ	Obat-obat narkotik
Nyeri somatic	Nyeri dari otot rangka, ligament dan sendi	Nonnarkotik: aspirin, asetaminofen, asam mefenamat

#### A. OBAT-OBAT ANALGESIK NONNARKOTIK

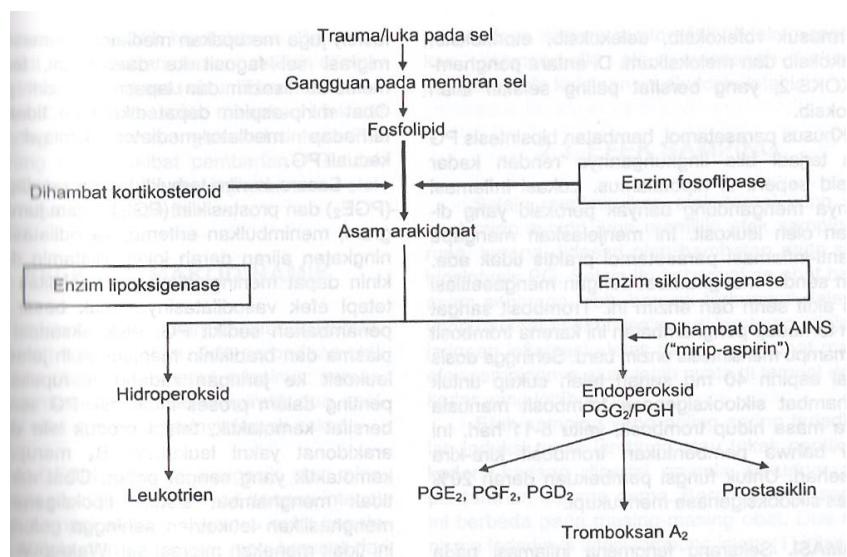
Analgetik **nonnarkotik** tidak bersifat adiktif dan kurang kuat dibandingkan dengan analgesic narkotik. Analgetik nonnarkotik juga disebut analgetik perifer karena merintangi terbentuknya rangsangan pada reseptor nyeri perifer. Obat-obat ini dipakai untuk

mengobati nyeri yang ringan sampai sedang dan dapat dibeli bebas. Obat-obat ini efektif untuk nyeri tumpul pada sakit kepala, dismenore (nyeri menstruasi), nyeri pada inflamasi, abrasi minor, nyeri otot dan arthritis ringan sampai sedang. Kebanyakan analgesic menurunkan suhu tubuh yang meningkat, sehingga mempunyai efek antipiretik. Beberapa analgesic, seperti aspirin, mempunyai efek antiinflamasi dan juga efek antikoagulan.

### 1. Salisilat dan Obat-obat Antiinflamasi Nonsteroid

Aspirin adalah analgesic tertua yang dipasarkan Bayer, kini aspirin dapat dibeli dengan bermacam-macam nama Naspro, Remasal, dan lain-lain. Aspirin juga berefek antipiretik dan antiinflamasi. Aspirin tidak boleh diberikan pada anak yang mengalami demam dan berusia di bawah 12 tahun, apapun sebabnya, karena adanya bahaya sindroma Reye (problem neurologist yang berhubungan dengan infeksi virus dan diobati dengan salisilat). Asetaminofen merupakan pengganti yang dipakai pada keadaan ini.

Aspirin berefek antiinflamasi bersama dengan obat-obat antiinflamasi nonsteroid (NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs) meredakan nyeri dengan **menghambat** sintesis prostaglandin. Prostaglandin menumpuk pada tempat jaringan yang terluka, sehingga menyebabkan inflamasi dan nyeri. NSAIDs yang memiliki efek analgesic adalah ibuprofen, fenoprofen dan suprofen dari kelompok asam propionate. Selain efek analgesiknya aspirin juga mengurangi agregasi platelet (pembekuan darah). Oleh karena itu, beberapa dokter meresepkan satu tablet aspirin dosis 100 mg setiap hari atau tiap dua hari sekali sebagai usaha untuk mencegah serangan iskemik sementara (TIAs = transient ischemic attacks, atau stroke ringan), serangan jantung atau episode tromboemboli.



Gambar 4.1.1  
Pembentukan prostaglandin melalui jalur asam arachidonat

Keterangan:  $PGE_2$ ,  $PGF_2$ ,  $PGD_2$  = prostaglandin

- Obat mirip aspirin menghambat enzim siklooksigenase (KOKS) membentuk prostaglandin ( $PGE_2$ ), prostasiklin ( $PGI_2$ ), dan tromboksan ( $TXA_2$ ).

- b. 3 langkah Inflamasi:
  - 1) Fase akut: vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas kapiler.
  - 2) Reaksi lambat, tahap subakut: infiltrasi sel leukosit dan fagosit.
  - 3) Fase proliferatif kronik: degenerasi dan fibrosis.
- Gejala inflamasi: kalor (demam), rubor (kemerahan), tumor (bengkak), dolor (nyeri) dan functio laesa (kegagalan fungsi) pada tempat inflamasi.*
- c. Nyeri: PgE2 menimbulkan ‘hiperalgesia’ nosiseptor → mediator kimiawi (bradikinin dan histamin) merangsangnya → nyeri yang nyata
- d. Demam: Alat pengatur suhu tubuh ada di hipotalamus, prostaglandin (PGE2) yang disuntikkan ke ventrikel serebral atau hipotalamus menimbulkan demam. Antipiretik hanya menurunkan suhu badan pada keadaan demam.

## 2. Efek Samping dan Reaksi yang Merugikan

Efek samping yang sering terjadi dari aspirin dan NSAIDs adalah iritasi lambung. Obat-obat ini harus dipakai bersama-sama makanan, atau pada waktu makan atau segelas cairan untuk membantu mengurangi masalah ini. Jika aspirin atau piroksikam dipakai untuk dismenore selama dua hari pertama menstruasi, mungkin terjadi perdarahan yang lebih banyak (lebih banyak pada aspirin daripada ibuprofen).

- a. Iritasi lambung: Obat bersifat asam → terkumpul dalam sel bersifat asam (lambung, ginjal dan jaringan inflamasi).
  - 1) Iritasi lokal: difusi kembali asam lambung ke mukosa → kerusakan jaringan → perdarahan.
  - 2) Iritasi sistemik: hambat pembentukan PGE2 (Prostaglandin bersifat menghambat sekresi asam lambung) dan PGI2 (Prostasiklin bersifat merangsang sekresi mukus usus halus/sitoprotektif) di mukosa lambung.
- b. Gangguan fungsi trombosit: hambat pembentukan TXA2 → perpanjangan waktu perdarahan → obat antitrombotik.
- c. Nefropati analgesik: penurunan aliran darah ke ginjal (prostaglandin bersifat vasodilatasi arteri ginjal) dan kecepatan filtrasi glomeruli berkurang → Perhatian: hipovolemia, sirosis hepatis dengan asites dangkal jantung.
- d. Hipersensitivitas: urtikaria, asma bronkial, hipotensi sampai syok.

## 3. Asetaminofen

Asetaminofen (asetaminofenol, derivate para-aminofenol) adalah obat tanpa resep yang popular yang dipakai oleh bayi, anak-anak, dewasa dan orang lanjut usia untuk nyeri, rasa tidak enak dan demam. Obat ini merupakan 25% dari semua obat yang dijual. Asetaminofen merupakan obat analgesic dan antipiretik yang aman dan efektif untuk pegal dan nyeri otot dan demam akibat infeksi virus. Obat ini hanya menimbulkan gangguan lambung yang ringan atau tidak sama sekali dan tidak mengganggu agregasi platelet. Tidak ada kaitan antara asetaminofen dengan sindroma Reye, tidak menambah perdarahan jika dipakai untuk dismenore, tidak mempunyai daya antiinflamasi, seperti aspirin.

*Farmakokinetik* Asetaminofen diabsorpsi dengan baik dari gastrointestinal. Karena waktu-paruh asetaminofen pendek, maka dapat diberikan setiap 4 jam sekali jika perlu dengan dosis maksimum 2,5-4 g/hari. Lebih dari 85% asetaminofen dimetabolisir menjadi metabolit oleh hati. Dosis tinggi atau takar layak dapat menjadi toksik terhadap sel-sel hati, oleh karena itu jika dosis tinggi diberikan untuk jangka panjang, kadar asetaminofen serum harus dipantau. Batas serum terapeutik adalah 5-20 mikrogram/mL. Kadar enzim hati SGOT/SGPT, SGPT/ALT, fosfatase alkali (ALP) dan bilirubin serum harus dipantau.

*Efek Samping dan Reaksi yang Merugikan* Takar layak asetaminofen dapat menjadi sangat toksik terhadap sel-sel hati, menimbulkan hepatotoksitas. Kematian dapat terjadi dalam waktu 1-4 hari karena timbulnya nekrosis hati.

Tabel 4.1.2 memuat analgesic nonnarkotik yang sering dipakai, dosis, pemakaian dan pertimbangan pemakaianya.

Tabel 4.1.2  
Analgesik nonnarkotik

Obat	Dosis	Pemakaian dan pertimbangan pemakaian
<b>Salisilat Aspirin</b>	PO: 325-650 mg, q.i.d. (sakit kepala, pegal dan nyeri otot, 1 g, 4-6 X/hari (inflamasi) d.c.	Ind: meredakan sakit kepala, nyeri otot, inflamasi dan nyeri pada arthritis dan sebagai antikoagulan ringan. Batas terapeutik serum: sakit kepala 5 mg/dL; inflamasi: 15-30 mg/dL. Dapat mengambil alih obat lain yang tinggi berikatan pada protein. Efek samping: tidak enak pada lambung, tinnitus, vertigo, tulji (reversible), bertambahnya perdarahan.
<b>Diflunisal</b>	Mula-mula 1g PO: 500 mg, 3X/hari	Ind: nyeri ringan sampai sedang, dianggap kurang toksik dibandingkan dengan aspirin
<b>NSAIDs asam propionate Ibuprofen</b>	PO: 200-600 mg, 3X/hari (pegal dan nyeri)	Ind: pegal dan nyeri otot yang ringan sampai sedang. Menimbulkan tidak enak pada lambung, tetapi lebih ringan daripada aspirin. Harus dipakai d.c. atau dengan banyak cairan.
<b>Para-aminofenol Asetaminofen</b>	PO: 325-650 mg, q.i.d.	Ind: nyeri ringan sampai sedang. Batas terapeutik serum: 5-20 mikrogram/mL. Aman untuk dipakai jika ada gejala flu. Tidak menyebabkan rasa tidak enak pada lambung atau mengganggu agregasi platelet. Takar layak atau pemakaian jangka lama, dosis tinggi dapat menyebabkan hepatotoksitas hati.
<b>Asam Mefenamat Ponstan®</b>	Pemula 500 mg lalu 3-4 dd 250 mg p.c.	Ind: analgetik dan antiradang ES: iritasi mukosa lambung, diare, eritem, bronkhokonstriksi Di AS: maks pemakaian 7 hari, tidak boleh untuk 14 tahun kebawah dan ibu hamil
<b>Fenilbutazon</b>	Pada serangan reuma dan encok oral atau rektal: 2-3 dd 200 mg	Ind: pirai (urikosurik), arthritis rematoid dengan penyakit sendi lainnya F-din: Khasiat antiradang > analgetik Sering dicampur dengan jamu dankortikosteroid dr cina ES: terhadap darah (supresi sum-sum tulang) dan lambung <b>maks pemakaian 7 hari</b> IO: Antikoagulan oral, hipoglikemik-oral, sulfonamid KI: hipertensi, sakit jantung, sakit ginjal dengan fs hati (bersifat retensi air danNa)

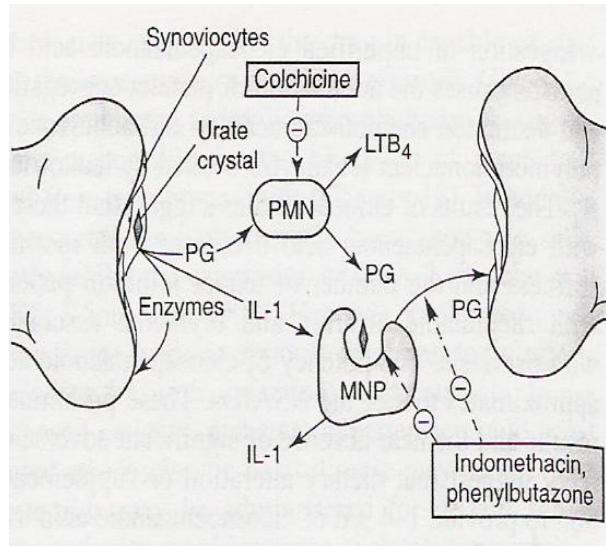
Kunci: PO: melalui mulut, q.i.d.: empat kali sehari, dd: kali per hari, d.c.: durante coenam = waktu sedang makan, p.c.: sesudah makan, Ind: dipakai untuk \*Semua dosis adalah dosis dewasa.

**Penyuluhan kepada klien**

- a. Beri tahu klien untuk menjaga agar tablet aspirin atau sirup aspirin dan asetaminofen tidak terjangkau oleh anak-anak. Kedua obat ini dapat menjadi toksik jika diminum dalam dosis besar.
- b. Nasihatkan klien untuk tidak memakai aspirin bersama-sama alcohol atau obat-obatan yang tinggi berikatan pada protein, seperti antikoagulan, warfarin. Aspirin mengambil alih obat-obat, seperti warfarin dari ikatannya dengan protein, sehingga terdapat lebih banyak antikoagulan bebas. Oleh karena itu, masa perdarahan akan memanjang dan perdarahan dapat terjadi.
- c. Ajari klien untuk minum aspirin dan ibuprofen bersama-sama makanan, atau pada waktu makan, atau dengan banyak cairan. Meskipun ibuprofen tidak mengiritasi mukosa lambung, seperti halnya aspirin, tetapi ia tetap menyebabkan rasa tidak enak pada lambung.
- d. Beritahu orang tua untuk segera menghubungi pusat pengendalian keracunan jika seorang anak minum asetaminofen atau aspirin dalam dosis besar atau tidak diketahui berapa banyak. Obat ini dalam bentuk tablet anak-anak atau sirup sering kali terasa manis.
- e. Beritahu klien untuk tidak memberikan aspirin untuk gejala-gejala virus atau flu pada anak-anak. Sindrom Reye (muntah, letih, delirium dan koma) telah diketahui kaitannya dengan aspirin dan infeksi virus. Anjurkan orang tua untuk memeriksakan ke dokter untuk pengobatan rasa tidak enak atau gejala-gejala flu. Asetaminofen biasanya dianjurkan dan aman untuk kasus ini.
- f. Beritahu orangtua untuk memeriksakan dosis aspirin dan asetaminofen untuk anak-anak dengan dokter atau pada label kemasan. Jangan melebihi dosis yang dianjurkan.
- g. Beritahu klien untuk melaporkan rasa mengantuk, tinnitus (berdengung pada telinga), sakit kepala, rasa panas (flushing), pusing, dan perubahan penglihatan. Ini dapat merupakan tanda-tanda akan terjadinya toksisitas aspirin atau NSAIDs.
- h. Beritahu klien untuk melaporkan tanda-tanda reaksi alergi, seperti ruam, biduran, dan gatal.
- i. Nasihatkan klien untuk memeriksa label obat bebas karena beberapa mungkin mengandung aspirin.

**4. Encok**

Encok adalah nama sekelompok gangguan pada metabolism purin dan asam urat, di mana kadar berlebihan dalam plasma menimbulkan pengendapan Kristal natrium-urat di sendi dan cairan sinovialnya. Yang sering terdapat adalah encok sendi (*Arthritis urica*). Selain sendi yang juga dihinggapi gangguan ini terutama jaringan ikat, kulit (tophi, cellulitis) dan ginjal (nephropathy, batu kalsium urat/fosfat). Encok berlangsung bergelombang dan bila tidak segera diobati akhirnya terjadi artrose, karena tulang rawan berangsur-angsur dirusak.



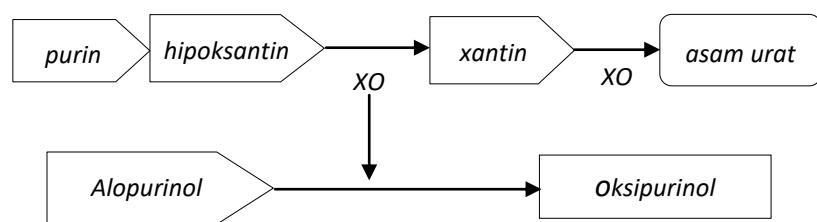
Gambar 4.1.2  
Patofisiologis persendian yang mengalami pirai

Keterangan:

- *Sinoviosit memfagosit kristal urat dan kemudian mensekresi mediator inflamasi, yang menarik dan mengaktivasi polimorfonukleus leukosit (PMN) dan mononukleus fagosit (MNP) (makrofag).*
- *Obat pirai menghambat fagosit kristal urat dan menghambat rilis mediator inflamasi dari (PMN) dan(MNP).*

## 5. Fisiologi Urat

Pada perombakan protein-inti (DNA/RNA) terbentuk basa-basa purin adenine dan guanine. Adenin dirombak jadi hipoxanthin, guanine menjadi xanthin. Hipoxanthin diubah menjadi xanthin oleh enzim xanthinoksidase dan selanjutnya menjadi asam urat. Gambar 4.1.3 adalah skema reaksinya.



Gambar 4.1.3  
Skema reaksi pembentukan asam urat

## 6. Pengobatan Encok

Ada 2 kelompok obat penyakit encok, yaitu obat yang menghentikan proses inflamasi akut, misalnya kolkisin, fenilbutason dan indometasin, dan obat yang memengaruhi kadar asam urat, misalnya probenesid, allopurinol, dan sulfpirazon. Untuk keadaan akut digunakan obat AINS.

## 7. Kolkisin

Kolkisin berkhasiat anti-inflamasi spesifik terhadap penyakit encok serta tidak berefek analgesic. Kolkisin mencegah pelepasan glikoprotein dari leukosit yang pada penderita gout menyebabkan nyeri.

Kolkisin diabsorpsi melalui saluran cerna dengan baik serta terdistribusi luas dalam jaringan tubuh. Kadar tinggi terdapat di ginjal, hati, limpa dan saluran cerna, tetapi tidak terdapat di otot rangka, jantung dan otak. Sebagian besar kolkisin diekskresi dalam bentuk utuh melalui tinja dan 10-20% diekskresi melalui urin.

Indikasi: kolkisin digunakan untuk pirai dan artritis lain serta sebagai profilaksis serangan pirai (bersama allopurinol)

Efek Samping: rambut rontok, neuritis, depresi sum-sum tulang, kerusakan ginjal. Wanita hamil dan ibu menyusui tidak dianjurkan.

Dosis: pada serangan akut, oral 1 mg lalu 0,5 mg tiap 2 jam sampai maksimal 8 mg atau timbul diare. Kur tidak boleh diulang dalam jangka waktu 3 hari. Profilaksis (terapi kombinasi) 0,5-1,5 mg malam hari setiap dua hari.

## 8. Alopurinol

Derivat pirimidin ini efektif sekali untuk menormalkan kadar urat dalam darah dan kemih yang meningkat. Berdaya mengurangi sintesis asam urat berdasar persaingan substrat enzim xantin-oksidase (XO). Akibatnya perombakan hipoxanthin dikurangi dan sintesis asam urat menurun dengan lebih kurang 50%. Setelah 1-3 minggu kadar urat mencapai nilai normal. Alopurinol juga digunakan sebagai bat Pencegah selama kur sitostatika untuk jangka waktu minimal 4 minggu, dimana perombakan cepat dari jaringan tumor dapat menimbulkan hiperurisemia sekunder.

Resorpsinya dari usus baik (80%) dan cepat, tidak terikat pada protein darah. Di dalam hati obat ini diubah oleh XO menjadi oksipurinol, yang terutama diekskresi dengan kemih.

Efek Samping : Gangguan lambung-usus dandarah, rambut rontok, sakit kepala, pusing, kerusakan hati.

Interaksi obat : Alopurinol menghambat metabolism semua zat yang dirombak oleh enzim XO sehingga efeknya diperkuat. Contohnya sitostatika azatioprin dan merkaptopurin yang karenanya dosisnya harus diturunkan sampai 25-30%. Daya kerja antikoagulansia danklorpropamida diperkuat. Kombinasi salisilat dan urikosurika diperbolehkan hanya dosis harus ditingkatkan karena percepatan ekskresi oksipurinol.

Dosis : pada hiperurisemia 1 dd 100 mg p.c., bila perlu dinaikkan setiap minggu dengan 100 mg sampai maksimum 10 mg/kg/hari. Profilaksis dengan sitostatika: 600 mg sehari dimulai dengan 3 hari sebelum terapi.

## 9. Probenesid

Derivat asam benzoate ini berdaya urikosurik (merintangi penyerapan kembali asam urat di tubuli proksimal. Kini obat ini khusus digunakan pada terapi interval serangan encok. Probenesid tidak efektif terhadap serangan akut. Pada dosis lebih rendah dari 500 mg/hr berefek paradoksal, yakni justru menghambat ekskresi urat. Obat ini juga merintangi ekskresi dari banyak obat lain,diantaranya sefalosporin, eritromisin, sulfonamide, diuretic tiazid, dan furosemide, indometasin,naproxen, dan PAS, dosisnya seringkali harus diturunkan.

Resorpsinya di usus cepat dan tuntas, efek urikosurisnya dimulai setelah 30 menit dan penghambatan ekskresi penisilin setelah 2 jam. Pengikatan proteinnya 90%. Ekskresinya terutama sebagai metabolit melalui kemih. Plasma  $-t_{1/2}$ nya 4-17 jam tergantung dosis.

Efek sampingnya tidak begitu sering terjadi dan berupa gangguan lambung usus, sakit kepala, reaksi alergi kulit, sering berkemih dan kolik ginjal. Juga dapat terbentuk batu urat yang dapat diatasi dengan membuat kemih menjadi alkalis sampai pH 6,5 (dengan natrium sitrat atau bikarbonat). Jarang sekali menimbulkan kelainan darah dan nefritis.

Interaksi obat. Toksisitas metotreksat dapat meningkat, hingga dosisnya hendaknya diturunkan. Salisilat di atas 1,5 g/hari dapat mengurangi efeknya, maka jangan digunakan selama terapi.

Dosis: oral 2 dd 250 mg d.c. selama 1 Minggu, lalu 2 dd 500 mg, bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai maksimal 2g sehari. Untuk memperpanjang daya kerja penisilin: 4 dd 500 mg, sebagai ajuvans pada gonore single-dose 1g.

## 10. Antireumatik Pemodifikasi Penyakit (APP):

Ketika terjadi *Arthritis rheumatoid* maka terjadi: gangguan sistemik mengakibatkan kerusakan tulang rawan pada sendi serta gangguan sendi yang menyebabkan nyeri. Kerusakan tulang rawan pada sendi disembuhkan oleh APP, yaitu:

### ***Chondroitinsulfat (CS)***

- Bersifat menarik air.
- Menstimulasi produksi proteoglikan, GAGlutamin, dan kolagen.
- Mendorong proteoglikan untuk mengikat air yang perlu untuk kelenturan sendi.
- Inaktivasi enzim yang merombak tulang rawan.

### ***Glukosamin (GA)***

- stimulasi pembentukan proteoglikan baru (cegah penyusutan tulang rawan),
- menghalau nyeri,
- memperbaiki fs sendi yang arthritis,
- mereparasi tulang rawan yang cacat.

***Kombinasi GA dan CS:*** prevensi artrose pro orang berisiko (gemuk, genetik, profesi beban sendi, cedera hebat pada sendi).

## B. OBAT-OBAT ANALGESIK NARKOTIK

Analgetik narkotik disebut juga **opioida (=mirip opiate)**, adalah obat yang daya kerjanya meniru (mimic) opioid endogen dengan memperpanjang aktivasi dari reseptor-reseptor opioid. Analgesik narkotik (**narkotik**) bekerja terutama pada reseptor opioid khas di sistem saraf pusat, hingga persepsi nyeri dan respons emosional terhadap nyeri berubah (dikurangi). Ada 4 jenis reseptor opioid, yaitu reseptor:

1.  $\mu$  ( $\mu$ ), analgesic selektif endorphin, agonis morfin pendudukannya dapat menyebabkan euforia, depresi napas, miosis, penurunan motilitas saluran cerna.
2.  $\kappa$  (kappa): analgesic selektif dinorfin, spinal, agonis pentazosin, pendudukannya menyebabkan ketagihan-sedasi-miosis-depresi napas lebih ringan daripada agonis  $\mu$ .
3.  $\delta$  (delta): selektif enkefalin, analgesia sum-sum tulang belakang, efek emosi.
4.  $\sigma$  (sigma): pendudukannya berefek psikotomimetik dandisforia, halusinasi.

Narkotik tidak hanya menekan rangsang nyeri, tetapi juga menekan pernapasan dan batuk dengan bekerja pada pusat pernapasan dan batuk pada medulla di batang otak. Salah satu contoh dari narkotik adalah morfin, yang diisolasi dari opium, merupakan analgesic kuat yang dapat dengan cepat menekan pernapasan. Kodein tidak sekuat morfin, tetapi dapat meredakan nyeri yang ringan sampai sedang dan menekan batuk. Kodein juga dapat diklasifikasikan sebagai penekan batuk (antitussif). Banyak narkotik mempunyai efek anti batuk dan antidiare, selain dari kemampuannya meredakan nyeri.

Dalam tubuh terdapat opioid (zat mirip opioid/narkotika) endogen, yaitu enkefalin, endorphin dan dinorfin. Dalam keadaan nyeri opioid endogen menduduki reseptornya untuk mengurangi nyeri. Apabila nyeri tidak tertanggulangi, dibutuhkan opioid eksogen, yaitu analgetik narkotik. Analgetik narkotik bekerja dengan menduduki sisa nosiseptor yang belum diduduki endorphin. Pada penggunaan kronis terjadi stimulasi pembentukan reseptor baru dan penghambatan produksi endorphin di ujung saraf otak. Untuk memperoleh efek analgesic yang sama semua reseptor harus diduduki, untuk itu dosis perlu dinaikkan. Akibatnya terjadilah kebiasaan (toleransi) dan ketagihan (adiksi).

**Efek faali:** secara fisik pendudukan reseptor opioid oleh opioid edogen (enkefalin, endorphin dan dinorfin) bersifat:

1. Analgesia: rangsang listrik pada bag. tertentu otak  $\rightarrow$  pe $\uparrow$ an kadar endorphin (misalnya, akupuntur cedera hebat, plasebo).
2. Efek endokrin: menstimulasi pelepasan kortikotropin, somatotropin, prolactin, dan menghambat pelepasan LH dan FSH.
3. Pada hewan:  $\beta$ -endorphin: menekan pernapasan, menurunkan suhu tubuh dan menimbulkan ketagihan.

Penggunaan klinik analgesic opioid (Khasiat):

1. **Analgesia:** nyeri hebat, misalnya kanker, luka bakar, fraktur, nyeri pasca-bedah.
2. **Batuk:** sudah berkurang pemakaian oleh antitussif non-narkotik.

3. **Medikasi pre-anestetik dan membantu obat anestetik pasien yang nyeri:** sifat sedasi, anksiolitik dan analgetik, ES atas dengan nalokson.

Efek samping umum opioid:

1. Supresi SSP: sedasi, depresi pernapasan dan batuk, hipotermia, perubahan suasana jiwa (mood), mual-muntah (stimulasi CTZ), dosis tinggi: menurunnya aktivitas mental dan motoris.
2. Saluran cerna: obstrusi, kontraksi sfingter kandung empedu.
3. Saluran urogenital: retensi urin, waktu persalinan diperpanjang.
4. Saluran napas: bronkhokonstriksi (pernapasan lebih dangkal dan frekwensi turun).
5. Sistem sirkulasi: vasodilatasi, hipotensi, bradikardia.
6. Histamine liberator: urticaria dangatal.
7. Kebiasaan: adiksi, bila henti → gejala abstinensi.

#### **Adiksi:**

1. Habitasi, perubahan psikik emosional (efek psikotrop, euforia) → ketagihan.
2. Ketergantungan fisik, kebutuhan morfin karena faal dan biokimia tubuh tidak berfungsi lagi tanpa morfin. Ketergantungan **fisik** lazimnya lenyap sesudah 2 minggu setelah henti penggunaan obat, ketergantungan **psikis** sangat erat sehingga pembebasan yang tuntas sukar dicapai.
3. Toleransi, timbul terhadap efek depresi.

**Gejala putus obat (abstinensi):** menguap, berkeringat hebat, air mata mengalir, tidur gelisah, merasa kedinginan, muntah, diare, takikardia, midriasis, tremor, kejang otot, reaksi psikis hebat (gelisah, mudah marah, khawatir mati).

#### **1. Meperidin (Petidin)**

Salah satu dari narkotik sistatis, UU RI No 22 1997 tentang narkotika memasukkan morfin dan petidin dalam narkotika golongan II. Petidin mempunyai masa kerja yang lebih singkat daripada morfin, dan kekuatannya berbeda-beda tergantung dari dosisnya. Petidin yang dapat diberikan per oral, intramuscular dan intravena, merupakan narkotik yang paling banyak dipakai untuk meredakan nyeri pasca pembedahan. Obat ini tidak memiliki efek antitussif, seperti halnya preparat opium. Obat ini dapat diberikan selama kehamilan, berbeda dengan preparat opium (morphine, kodein), yang tidak dapat diberikan karena ada kemungkinan efek teratogenik.

Petidin tidak boleh dipakai bersama-sama alkohol atau hipnotik sedative karena kombinasi obat ini dapat menyebabkan depresi SSP aditif. Tabel 4.1.3. memuat tentang narkotik, dosis, pemakaian dan pertimbangan pemakaian.

*Efek samping dan reaksi yang merugikan.* Efek samping yang paling penting adalah depresi pernapasan (pernapasan <10 kali/menit), hipotensi orthostatic (turunnya tekanan darah ketika bangun dari posisi berbaring), takikardia (frekwensi denyut jantung di atas 100 denyutan per menit), mengantuk, konstipasi dan retensi urin. Juga kontriksi pupil (sebagai

tanda intoksikasi), toleransi dan ketergantungan psikologis dan fisik dapat terjadi pada penggunaan jangka panjang.

Peningkatan metabolisme narkotik menyebabkan terjadinya toleransi, sehingga diperlukan dosis yang lebih tinggi. Jika pemakaian kronik dari narkotik dihentikan, gejala-gejala putus obat (**sindroma abstinensi**) biasanya terjadi dalam waktu 24-48 jam setelah pemakaian narkotik terakhir. Sindroma abstinensi disebabkan oleh ketergantungan fisik berupa iritabilitas, diaforesis (berkeringat), gelisah, kedutan otot, serta meningkatnya denyut jantung dan tekanan darah adalah contoh-contoh dari gejala-gejala putus obat.

**Kontraindikasi.** Pemakaian analgesic narkotik adalah kontraindikasi bagi pasien dengan cedera kepala. Narkotik memperlambat pernapasan sehingga mengakibatkan penumpukan karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ). Dengan bertambahnya retensi  $\text{CO}_2$ , pembuluh darah berdilatasi (vasodilatasi), terutama pembuluh darah otak, yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan intracranial. Narkotik dimetabolit dalam hati dan diekskresikan melalui urin, maka dikontraindikasikan dengan penderita penyakit hati, ginjal, dan paru-paru yang berat. Bagi orang lanjut usia atau orang yang debil, dosis narkotik biasanya perlu dikurangi.

Tabel 4.1.3  
Analgesik narkotik

Narkotik	Dosis	Pemakaian dan pertimbangan pemakaian
Morfin	IM, IV: 5-15 mg, setiap 4 jam, PRN	Narkotik kuat untuk nyeri yang berat. Morfin IV diberikan untuk meredakan nyeri jantung akibat infark miokardium. Dapat menimbulkan depresi pernapasan, ketergantungan fisik, hipotensi ortostatik, dan konstipasi. Dapat menyebabkan mual dan muntah akibat stimulasi CTZ.
Kodein	15-60 mg, setiap 4-6 jam, PRN	Efektif untuk nyeri ringan sampai sedang. Dapat dipakai bersama nonnarkotik (asetaminofen) untuk meredakan nyeri. Mempunyai efek antitussif. Dapat memperlambat pernapasan, dan ketergantungan fisik serta konstipasi.
Hidromorfon (dilaudid)	PO, SK, IM, IV dan per-rektal: 2-4 mg, setiap 4-6 jam, PRN	Untuk nyeri yang berat Narkotik kuat, 5-10 kali lebih kuat daripada morfin. Dapat memperlambat pernapasan, mungkin menimbulkan konstipasi. Efektif dalam mengendalikan nyeri pada kanker terminal.
Oksikodon	PO: 5 mg, setiap 4-6 jam, PRN	Untuk nyeri yang sedang sampai berat.
Leforfanol	PO, SK: 2 mg, setiap 6-8 jam, PRN	Untuk nyeri yang sedang sampai berat. Mempunyai efek samping yang serupa dengan morfin.
Meperidin (petidin)	PO, IM: 50-100 mg, setiap 3-4 jam, PRN	Untuk nyeri yang sedang. Dapat menurunkan tekanan darah dan menimbulkan pusing. Pada cedera kepala dapat meningkatkan tekanan intrakranial.
propoksifen	65 mg (berbeda-beda)	Ind: nyeri yang ringan. Analgesik lemah. Tidak menimbulkan konstipasi; sedikit efeknya dalam menimbulkan ketergantungan fisik.
Metadon	Nyeri: oral 4-6 dd 2,5-10 mg garam HCl, maks. 150 mg/hari. Terapi pemeliharaan pencandu: permulaan 20-30 mg, setelah 3-4 jam 20 mg, lalu 1 dd 50-100 mg selama 6 bulan	Ind: obat pengganti heroin dan morfin pada terapi substitusi bagi para pencandu. Tidak menimbulkan euphoria sehingga menghindari gejala abstinensi setelah penghentian obat narkotika lain. Penggunaan lama juga menimbulkan adiksi yang lebih mudah disembuhkan.
Tramadol	3-4 dd 50-100 mg Maksimum 400 mg/hari	Tidak termasuk daftar narkotika (Indonesia, AS, Belanda, Swiss, Swedia dan Jepang) karena tidak menyebabkan ketagihan, merupakan agonis reseptor $\mu$ lemah, inhibisi ambilan NE

Narkotik	Dosis	Pemakaian dan pertimbangan pemakaian
		danserotonin dan merangsang reseptor α-2 adrenergic (penghambatan) Ind: Nyeri ringan sampai sedang, nyeri persalinan

Kunci: PRN: jika perlu, PO: per oral, IM: 113nalgesic113113ar, SK: subkutan.

\*Semua dosis adalah dosis dewasa

## 2. Agonis-antagonis Narkotik

Dalam 20 tahun terakhir ini, **narkotik campuran agonis-antagonis**, yaitu suatu pengobatan di mana narkotik antagonis, seperti nalokson ditambahkan pada narkotik agonis, dikembangkan dengan harapan dapat mengurangi penyalahgunaan narkotik. Nalokson digunakan sebagai antidotum pada overdosis narkotik pasca-operasif atau secara **diagnosis** sebagai penentu terhadap adiksi (ketagihan, pecandu). Naltrekson adalah derivate nalokson yang bersifat **antagonis murni** narkotik digunakan sebagai obat anti-ketagihan narkotik. Nalorfin berefek disforia maka digunakan pada overdosis narkotik bila nalokson tidak tersedia. Pentazosin, **analgesic narkotik campuran**, agonis kuat reseptor K (tidak mengantagonis depresi napas oleh morfin), antagonis lemah reseptor μ. Pentazosin mengalami metabolisme lintas pertama sehingga diberikan dalam bentuk injeksi (IM dan IV). Obat-obat ini memulihkan depresi pernapasan dan SSP akibat narkotik. Tabel 4.1.4 membedakan tempat kerja agonis antagonis opioid pada reseptornya.

Tabel 4.1.4  
Kerja opioid pada reseptor opioid

Obat	Reseptor		
	μ (Mu)	δ (delta)	κ (kappa)
<b>Peptida opioid</b>			
Enkefalin	Agonis	Agonis	
Endorfin	Agonis	Agonis	
Dinorfin	Agonis lemah		
<b>Agonis</b>			
kodein, tramadol	Agonis lemah	Agonis lemah	
Morfin	Agonis	Agonis lemah	Agonis lemah
Metadon, meperidin, fentanil	Agonis		
<b>Agonis-antagonis</b>			
Buprenorfir (Norspan)	Agonis parsial		
Pentazosin	Antag. parsial		Agonis
<b>Antagonis</b>			
Nalokson, nalorfin, naltrekson	Antagonis	Antagonis	Antagonis

## 3. Program Pengobatan Metadon

di seluruh negeri terdapat banyak program pengobatan metadon untuk membantu orang dengan adiksi narkotik untuk melepaskan diri dari heroin atau narkotik yang serupa

tanpa mengalami gejala-gejala putus obat. Metadon adalah narkotik, tetapi lebih sedikit mengakibatkan ketergantungan daripada narkotik yang digantikannya. Waktu paruh metadon lebih panjang daripada kebanyakan narkotik sehingga hanya perlu diberikan sekali sehari.

Ada dua jenis program metadon: program pelepasan atau program pemeliharaan. Dalam program pelepasan, orang yang bersangkutan menerima satu dosis metadon untuk dua hari pertama yang kira-kira sama dengan dosis "obat" yang diadiksi. Setelah dua hari, dosis metadon dikurangi 5-10 mg sampai orang tersebut sepenuhnya lepas dari metadon. Dalam program pemeliharaan, orang tersebut diberikan metadon dalam dosis yang sama setiap hari. Dosis tersebut dapat sama atau kurang dari "obat" yang biasa dipakai, tetapi dosisnya tetap sama dari hari ke hari.

Penyuluhan kepada klien

- a. Beritahu klien untuk tidak minum alcohol atau penekan SSP dengan setiap analgesic karena bertambahnya depresi SSP dan pernapasan.
- b. Anjurkan klien untuk mencari pertolongan professional dalam mengurangi adiksi narkotik. Beritahu klien mengenai pengobatan metadon dan sumber lainnya di daerah saudara.
- c. Peringati klien bahwa pemakaian narkotik yang terus menerus dapat menimbulkan adiksi.
- d. Beritahu klien untuk melaporkan jika mengalami pusing atau sulit bernapas ketika memakai narkotik. Pusing dapat disebabkan oleh hipotensi ortostatik. Nasihatkan klien untuk berjalan dengan hati-hati atau hanya dengan bantuan.
- e. Beritahu klien untuk melaporkan jika mengalami konstipasi dan retensi urin.

## A. OBAT-OBAT ANESTETIK

Anestetik dibagi dalam dua golongan, yaitu **anestetik umum** yang meniadakan rasa, tetapi juga meniadakan kesadaran dan **anestetik lokal** atau zat-zat penghilang rasa setempat.

### 1. Anestetik Umum

Tindakan anestesia telah dikenal sejak lama sebagai upaya untuk mempermudah orang melakukan tindakan operasi. Orang Mesir menggunakan narkotik, sementara orang China menggunakan *Cannabis indica* (ganja) untuk menghilangkan kesadaran sehingga si pasien tidak merasakan nyeriinya

Anestetik umum menekan sistem saraf pusat, mengurangi nyeri, dan menyebabkan hilangnya kesadaran. Anestetik yang pertama dikenal adalah N<sub>2</sub>O (1776), gas ini masih merupakan anestetik yang efektif dan kini seringkali dipakai untuk pembedahan gigi. Kemudian ditemukan dietil-eter, cairan yang menguap dan sangat mudah terbakar, mempunyai bau tajam dan dapat menimbulkan rasa mual serta muntah setelah pemakaian. Kloroform adalah anestetik berikutnya yang ternyata hepatotoksik, dapat menimbulkan aritmia jantung dan depresi napas. Dalam upaya memperoleh zat yang lebih aman maka dikembangkanlah berbagai anestetik lain, seperti yang kita kenal sekarang.

**a. Mekanisme terjadinya anesthesia**

Akhir-akhir ini opiate kalsium dan NO diduga berperanan dalam mekanisme kerja anestetik. Pada akhir 1970-an berkembang teori opiate yang menyatakan bahwa anestetik inhalasi bekerja melalui reseptor opiate. Teori ini didukung data klinis dan eksperimental yang memperlihatkan bahwa narkotik sintetis dapat menurunkan kebutuhan akan anestetik inhalasi. Selain itu, ternyata anestetik inhalasi ternyata merangsang dilepaskannya opiate endogen di SSP. Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang memperlihatkan bahwa N<sub>2</sub>O meningkatkan peptide opioid di cairan otak kanan.

Kalsium dikenal sebagai neuroregulator karena ada bukti yang menunjukkan bahwa anestetik inhalasi dapat mengubah kadar Ca intrasel dan ini memengaruhi keterangsangan (*excitability*) neuron, sedangkan NO kini dikenal sebagai neuromodulator yang diduga berperanan dalam mengatur tingkat kesadaran. Akhir-akhir ini terbukti bahwa sasaran kerja anestetik inhalasi maupun anestetik intravena adalah GABA<sub>A</sub> receptor-chloride channel, suatu komponen membrane neuron yang berperanan dalam transmisi sinaps penghambat (*inhibitory synaptic transmission*).

**b. Jenis anestetik umum**

Sejalan dengan penggunaan di klinik kini anestetik umum dibedakan atas anestetik inhalasi dan anestetik intravena. Walaupun demikian, secara tradisional, anestetik umum dapat diberikan dengan menggunakan berbagai jenis sistem anesthesia, yakni dengan sistem tetes terbuka (*open-drop system*), tetes setengah terbuka (*semi-open-drop system*), semi-tertutup/sistem Mappleson (*semi-closed system*) dan tertutup (*closed*).

Terlepas dari cara penggunaanya suatu anestetik ideal sebenarnya harus dapat memperlihatkan 3 efek utama yang dikenal sebagai “trias anesthesia”, yaitu efek hipnotik, efek analgesia dan efek relaksasi otot. Akan lebih baik lagi kalau terjadi juga penekanan reflex ototnom dan sensoris, seperti yang diperlihatkan oleh eter.

Anestetika digunakan pada pembedahan dengan maksud mencapai keadaan pingsan, merintangi rangsangan nyeri (analgesia), memblokir reaksi refleks terhadap manipulasi pembedahan, serta menimbulkan pelemasan otot (relaksasi).

Kini **anestesi seimbang** merupakan komposisi premedikasi, suatu kombinasi obat-obatan, sering dipakai dalam anestesi umum. Anestesi seimbang terdiri dari:

- a. Hipnotik diberikan semalam sebelumnya.
- b. Premedikasi: untuk meniadakan kegelisahan digunakan analgesic narkotik atau benzodiazepine (misalnya, midazolam) dan antikolinergik (contoh, atropine) untuk mengurangi sekresi diberikan kira-kira 1 jam sebelum pembedahan.
- c. Induksi anestesi, misalnya barbiturate dengan masa kerja singkat, seperti sodium thiopental.
- d. Gas inhalan, seperti nitro-oksida dan oksigen untuk mempertahankan anestesi.
- e. Pelemas otot jika diperlukan, misalnya tubokurarin dan galamin.

Anestesi seimbang mengurangi masalah kardiovaskular, mengurangi jumlah anestetik umum yang diperlukan, mengurangi kemungkinan mual dan muntah pasca anestesi, mengurangi gangguan fungsi organ dan mempercepat pemulihan dari anestesi. Karena klien

tidak menerima dosis anestesi dalam jumlah besar, maka terdapat lebih sedikit pula reaksi yang merugikan. Post medikasi diperlukan, misalnya untuk menghilangkan efek samping perasaan gelisah dan mual. Untuk maksud ini diberikan klorpromazin atau anti-emetik (anti-mual) yang lain, misalnya ondansentron.

Anestesi umum berlangsung melalui empat tahap (Tabel 4.1.5), di mana pembedahan biasanya dilakukan pada tahap ke tiga.

Tabel 4.1.5  
Tahap-tahap anestesi

Tahap	Nama Tahap	Keterangan
1	Analgesia	<i>Dimulai dengan keadaan sadar dan diakhiri dengan hilangnya kesadaran. Sulit untuk bicara; indra penciuman dan rasa nyeri hilang. Mimpi serta halusinasi pendengaran dan penglihatan mungkin terjadi.</i>
2	Eksitasi atau delirium	<i>Terjadi kehilangan kesadaran akibat penekanan korteks serebral. Kekacauan mental, eksitasi atau delirium dapat terjadi. Waktu induksi singkat. Tahap 1 dan 2 dikenal juga sebagai tahap induksi.</i>
3	Surgical	<i>Prosedur pembedahan biasanya dilakukan pada tahap ini</i>
4	Paralysis medular	<i>Tahap toksik dari anestesi. Pernapasan hilang dan terjadi kolaps sirkulasi. Perlu diberikan bantuan ventilasi.</i>

Berdasarkan cara penggunaannya anestetik umum dibagi dalam dua kelompok, yaitu anestetik inhalasi dan anestetik intravena.

#### c. Anestetik Inhalasi

Selama tahap 3, anestetik inhalasi (gas atau cairan menguap yang diberikan sebagai gas) dipakai untuk menimbulkan anestesi umum. Gas-gas tertentu, seperti nitro-oksida dan siklopropan cepat diabsorpsi, bekerja dengan cepat dan dieliminasi dengan cepat pula. Siklopropan karena mudah terbakar sekarang lebih digantikan oleh halothan, metoksifluran, enfluran, dan isofluran yang merupakan pilihan karena tidak mudah terbakar.

#### d. Anestetik intravena

Anestetik intravena dapat dipakai untuk anestesi umum atau untuk tahap induksi dari anestesi. Merupakan pilihan anestesi bagi pasien berobat jalan untuk pembedahan jangka waktu singkat. Anestetik intravena mempunyai mula kerja yang cepat dan masa kerja yang singkat. Tabel 4.1.6 menjelaskan anestetik inhalasi dan intravena yang dipakai untuk anestesi umum.

Tabel 4.1.6  
Anestetik inhalasi dan intravena

<i>Obat</i>	<i>Waktu induksi</i>
<b><i>Inhalasi: cairan menguap</i></b>	
Eter	Lambat
metoksifluran	Lambat
halotan	Cepat
enfluran	Cepat
isofluran	cepat
<b><i>Inhalasi: gas</i></b>	
Nitro-oksida (gas gelak)	Sangat cepat
siklopropan	Sangat cepat
<b><i>Intravena</i></b>	
Na-tiopental	Cepat
Ketamin	Induksi dan pemulihan sedang saja. Indikasi terbaik untuk pasien dengan risiko hipotensi atau bronkospasme (asma)
Etomidat	Induksi Cepat, pemulihan sedang saja. Indikasi utama: pasien dengan risiko hipotensi
Midazolam	Induksi dan pemulihan lambat. Antidotumnya flumazenil
Propofol	Induksi dan pemulihan cepat Menimbulkan efek samping hipotensi berat
Fentanil	Induksi dan pemulihan lambat. Antidotumnya nalokson Efek samping: kekakuan otot

Kunci : KI: kontraindikasi, TD: tekanan darah

## 2. Anestesi Lokal

Anestetik lokal menghilangkan rasa sakit pada tempat di mana obat diberikan, dan kesadaran tetap dipertahankan. Pemakaian anestetik lokal mencakup prosedur gigi, menjahit laserasi kulit, pembedahan (minor) jangka pendek pada daerah tertentu, anestesi spinal dengan menghambat impuls saraf (nerve block) yang terletak di bawah tempat dimasukkannya anestetik dan untuk prosedur diagnostic, seperti fungsi lumbal dan torasentesis.

Anestetik lokal pertama adalah kokain kemudian prokain. Lidokain menggantikan prokain kecuali untuk prosedur gigi. Lidokain mempunyai mula kerja yang cepat dan masa kerjanya lama, lebih stabil dalam larutan dan lebih sedikit menimbulkan reaksi hipersensitivitas daripada prokain. Bupivakain dan dibukain dipakai untuk anestesi spinal karena mempunyai masa kerja yang lebih panjang.

Anestetik local sering kali digunakan secara parenteral pada pembedahan (agak) kecil, di mana anestesi umum tidak perlu atau tidak diinginkan. Jenis anestesi lokal dalam bentuk parenteral yang paling sering digunakan adalah anestesi spinal.

**Kokain.** Dahulu digunakan sebagai anestesi permukaan untuk bedah hidung, tenggorok, telinga, mata. ES: cacat kornea, midriasis, angina pektoris, nekrosis jaringan karena efek vasokonstriksi, menyebabkan adiksi, maka tidak digunakan lagi di klinik.

Anestetik local yang sering digunakan:

- a. Benzokain
  - 1) Khasiat anestetik lemah sehingga hanya digunakan untuk anestesi permukaan untuk menghilangkan nyeri dangatal-gatal (pruritus).
  - 2) Suppositoria/salep (Rako, Borraginol S/N), tetes telinga (Otolin), lotion (Benzomid).
  - 3) Per-oral: mematikan rasa di mukosa lambung (tukak lambung).
- b. Prokain
  - 1) Resorpsi kulit buruk maka diberikan sebagai injeksi dan sering kali bersamaan dengan adrenalin untuk memperpanjang kerjanya.
  - 2) Dihidrolisa menjadi oleh kolinesterase dietilaminoetanol dan PABA (asam para amino benzoate) yang mengantagonir daya kerja sulfaonamida.
  - 3) ES: hipersensitasi kadang-kadang pada dosis rendah sudah dapat mengakibatkan kolaps dankematian.
  - 4) Injeksi (Dolo-neurobion, Cardioplegia).
  - 5) Dosis: anestesi infiltrasi 0,25-0,5%, blockade saraf 1-2%.
- c. Lidokain
  - 1) Sediaan topikal: selaput lendir dankulit yang nyeri, rasa terbakar, gatal.
  - 2) Sistemik: infark jantung, anti-aritmia.
  - 3) ES overdosis: ngantuk, pusing, sukar bicara, hipotensi, konvulsi.
  - 4) Lozenges (Lemocin) Injeksi (Bioneuron), suppositoria (Borraginol S), salep (Liposin), larutan semprot (Xylocain Spray dan Jelly), tetes telinga (Otopain), salep wasir (Haemocain).
- d. Prilocain
  - 1) Toksisitas lebih rendah dari lidokain → kombinasi lidokain.
  - 2) ES: methemoglobinemia dansianosis.
  - 3) Cream (Emla, Topsy).
- e. Bupivakain
  - 1) Anestesi daerah luas, long-acting (5-8 jam).
  - 2) Aman untuk bumil.
  - 3) Injeksi (Bucain, Buvanest, Marcain).
- f. Cinchokain
  - 1) Suppositoria anti wasir.
  - 2) Efek setelah 15 menit selama 2-4 jam.
  - 3) Suppositoria/salep (Faktu).
- g. Fenol
  - 1) Anestetis, anti gatal, bakterisida danfungisida, pengawet injeksi.
  - 2) Larutan air >2% merusak kulit karena bersifat membakar.

## Latihan

Selesaikan tugas ini dengan baik dan benar

- 1) Seorang klien menjalani pembedahan mayor. Apa jenis analgesic yang terbaik untuk memenuhi kebutuhan klien? Jelaskan!
- 2) Seorang klien mengeluh mengalami gejala-gejala flu dan memakai aspirin untuk demam dan meredakan rasa pegal yang menyertai flu. Apa intervensi yang tepat untuk dilakukan? Mengapa?
- 3) Aspirin adalah analgesic nonnarkotik yang ringan. Sebutkan kategori di mana aspirin dipakai dan jelaskan masing-masing?
- 4) Apa efek samping yang paling sering dari analgesic nonnarkotik? Apa tindakan keperawatan yang dapat dilakukan untuk mengurangi efek samping ini?
- 5) Apa keuntungan dan kerugian dari pemakaian asetaminofen?
- 6) Seorang anak meminum kira-kira 20 tablet asetaminofen. Apa yang orang tua harus lakukan? Apa efek toksik serius dari asetaminofen?
- 7) Apa efek samping serius dari analgesic narkotik? Kapan gejala-gejala putus obat terjadi? Jelaskan gejala-gejalanya!
- 8) Seorang anak mengalami ketergantungan fisik dari narkotika "jalan" Apa jenis program yang dapat membantu dalam mengurangi atau melenyapkan adiksi obat? Bagaimana saudara menjelaskan program ini kepada klien?
- 9) Jelaskan bedanya pentazosin dengan naltrekson!
- 10) Apa keuntungan komposisi anestesi seimbang? Berikan alasan dari masing-masing pemakaiannya!

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Analgesik narkotik → karena pembedahan mayor menghasilkan jenis nyeri akut yang berat.
- 2) Dalam kasus klien dewasa, ajari klien untuk minum aspirin bersama makanan atau dengan banyak cairan → tidak memakai aspirin bersama alcohol → bila klien memakai antikoagulan, pastikan tidak terjadi gejala-gejala perdarahan (feses hitam, petekie, ekimosis)→ Apabila terdapat gejala, anjurkan klien menggunakan asetaminofen sebagai ganti aspirin.
- 3) Efektif dalam meredakan sakit kepala, nyeri otot, inflamasi dan nyeri pada arthritis dan sebagai antikoagulan ringan.
- 4) Iritasi lambung → Obat-obat ini harus dipakai bersama-sama makanan, atau pada waktu makan atau segelas cairan untuk membantu mengurangi masalah ini.
- 5) Keuntungan tidak menyebabkan iritasi lambung → Kerugian: dapat menyebabkan hepatotoksitas.
- 6) Menghubungi pusat pengendalian keracunan → kematian karena kerusakan hati (nekrosis hati).
- 7) Efek samping yang paling penting adalah depresi pernapasan (pernapasan <10/menit)→ hipotensi orthostatic (turunnya tekanan darah ketika bangun dari posisi

berbaring), takikardia, mengantuk, konstipasi dan retensi urin. Juga konstriksi pupil (sebagai tanda intoksikasi), toleransi dan ketergantungan psikologis dan fisik dapat terjadi pada penggunaan jangka panjang.

Gejala-gejala putus obat (sindroma abstinensi) terjadi jika pemakaian kronik dari narkotik dihentikan → biasanya terjadi dalam waktu 24-48 jam setelah pemakaian narkotik terakhir → Gejala-gejala putus obat: iritabilitas, diaforesis (berkeringat), gelisah, kedutan otot, serta meningkatnya denyut jantung dan tekanan darah.

- 8) Program metadon → Ada dua jenis program metadon: program pelepasan atau program pemeliharaan → Dalam program pelepasan, orang yang bersangkutan menerima satu dosis metadon untuk dua hari pertama yang kira-kira sama dengan dosis "obat" yang diadiksi. Setelah dua hari, dosis metadon dikurangi 5-10 mg sampai orang tersebut sepenuhnya lepas dari metadon → Dalam program pemeliharaan, orang tersebut diberikan metadon dalam dosis yang sama setiap hari. Dosis tersebut dapat sama atau kurang dari "obat" yang biasa dipakai, tetapi dosisnya tetap sama dari hari ke hari.
- 9) **Pentazosin = agonis parsial** = agonis reseptor K dan antagonis reseptor  $\mu$  digunakan untuk nyeri sedang (3-6 x < dp morfin) dan medikasi preanestetik.  
**Naltrekson** adalah derivate nalokson yang bersifat **antagonis murni** narkotik digunakan sebagai obat anti-ketagihan narkotik.
- 10) Keuntungan komposisi anestesi seimbang adalah anestesi seimbang mengurangi masalah kardiovaskular, mengurangi jumlah anestetik umum yang diperlukan, mengurangi kemungkinan mual dan muntah pasca anestesi, mengurangi gangguan fungsi organ dan mempercepat pemulihan dari anestesi. Karena klien tidak menerima dosis anestesi dalam jumlah besar, maka terdapat lebih sedikit pula reaksi yang merugikan.

## Ringkasan

Kesadaran akan perasaan sakit terbentuk dari dua proses, yakni penerimaan perangsangan nyeri di otak besar dan reaksi emosional individu terhadapnya. Analgetika nonnarkotik memengaruhi proses pertama dengan jalan meningkatkan ambang kesadaran akan perasaan sakit, sedangkan narkotika menekan reaksi psikis yang diakibatkan oleh perasaan nyeri itu. Anestetik menghilangkan nyeri dengan menghilangkan kesadaran.

## Tes 1

- 1) Nyeri visceral adalah nyeri .... diobati dengan obat-obat narkotik
  - A. dari otot polos dan organ
  - B. dari otot rangka, ligament dan sendi
  - C. terjadi mendadak
  - D. menetap selama lebih dari 6 bulan

- 2) Aspirin bersama dengan obat NSAIDs meredakan nyeri dengan menghambat pembentukan ....
  - A. enzim fosfolipase
  - B. leukotriene
  - C. prostaglandin
  - D. tromboksan
- 3) Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan NSAIDs adalah ....
  - A. Nefropati analgesic
  - B. Hipersensitivitas
  - C. Gangguan fungsi trombosit
  - D. Iritasi lambung
- 4) Obat bebas yang dapat dibeli di warung, namun harus dijelaskan efek samping yang berbahaya, yaitu hepatotoksitas adalah ....
  - A. diflunisal
  - B. asetaminofen
  - C. fenilbutazon
  - D. asam-mefenamat
- 5) Obat yang digunakan untuk menurunkan produksi urat adalah ....
  - A. allopurinol
  - B. probenesid
  - C. xanthinoksidase
  - D. kolkisin
- 6) Interaksi obat antara probenesid dengan furosemide menyebabkan furosemide meningkat ....
  - A. kadarnya
  - B. ekskresinya
  - C. absorpsinya
  - D. metabolismenya
- 7) Analgetik narkotik yang juga berkhasiat sebagai obat batuk adalah ....
  - A. morfin
  - B. kodein
  - C. meperidin
  - D. metadon
- 8) Efek samping paling berbahaya dari analgetik narkotik adalah ....
  - A. toleransi
  - B. ketergantungan fisik
  - C. miosis
  - D. depresi pernapasan

- 9) Antagonis narkotik yang digunakan untuk diagnosis terhadap pasien yang adiksi adalah ....
  - A. pentazosin
  - B. nalorfin
  - C. nalokson
  - D. naltrekson
- 10) Contoh anestetik lemah sehingga hanya digunakan untuk anestesi permukaan untuk menghilangkan nyeri dangatal-gatal (pruritus) dan adalah ....
  - A. benzokain
  - B. prokain
  - C. bupivakain
  - D. lidokain

## Topik 2

### Obat Hipnotik-Sedativ dan Anti Konvulsi

Bangun tidur, seperti **insomnia** (ketidakmampuan untuk jatuh tertidur) terjadi pada 5-10% orang dewasa sehat, 20-25% pada klien yang dirawat di rumah sakit dan sekitar 75% pada klien psikiatri. Insomnia terjadi lebih sering pada wanita dan dengan bertambahnya umur. Sedativ-hipnotik sering kali diresepkan untuk gangguan tidur.

Obat-obat penekan SSP menimbulkan depresi (penurunan aktivitas) dalam berbagai tingkat pada sistem saraf pusat yang tergantung pada jenis dan jumlah obat yang dipakai. Klasifikasi besar dari penekan SSP adalah sedative-hipnotik, anestetik umum dan lokal, analgesic, analgesic narkotik, antikonvulsi, antipsikotik, dan antidepressan.

Topik II merupakan lanjutan pemahaman Anda terhadap obat-obat yang bekerja pada SSP. Setelah menyelesaikan Topik II Anda diharapkan mampu menjelaskan obat-obat sedatif-hipnotik-anestesi dan antikonvulsi, terlebih jauh, pada akhir proses pembelajaran topik ini, Anda diharapkan mampu mengidentifikasi jenis-jenis dan tahap-tahap tidur, menjelaskan beberapa cara nonfarmakologik untuk menimbulkan tidur, efek samping umum, menyebutkan barbiturate dengan kerja singkat dan kerja sedang yang dipakai untuk hipnotik sedative, benzodiazepine yang dikembangkan untuk pemakaian hipnotik, menjelaskan tahap-tahap anestesi serta menjelaskan contoh-contoh anestetik umum dan lokal serta efek samping utamanya. Pada pokok bahasan antikonvulsi Anda diharapkan mampu menggambarkan dua klasifikasi internasional untuk serangan kejang, menjelaskan farmakokinetik, efek samping dan reaksi yang merugikan dari pemakaian obat antikonvulsilain.

#### A. SEDATIV-HIPNOTIK-ANESTETIK

##### 1. Jenis-jenis dan Tahap-tahap Tidur

Tidur normal tiap malam terdiri dari 4-5 siklus tidur @ 1,5 jam dg 2 stadia tidur: **rapid eye movement (REM)** dan **nonrapid eye movement (NREM)**. REM dan NREM terjadi secara siklik selama tidur dengan interval sekitar 90 menit (Gambar 4.2.4).

Tidur non-REM (tidur ortodoks)

- aktivitas EEG: denyut jantung, pernapasan, TD teratur, relaksasi otot tanpa gerakan otot muka/mata;
- 1 jam, 4 fase, fase 1 = kantuk, fase 2 = tidur ringan, fase 3 = cukup dalam, dan fase 4 = fase tidur dalam, makin pagi makin dangkal;
- Fase 3-4 untuk **pertumbuhan dan restorasi jaringan tubuh (GH)** disusul tahap REM.

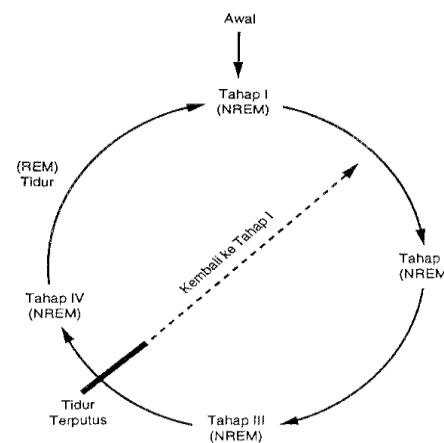
Tidur REM (tidur paradoks)

- aktivitas EEG mirip keadaan sadar dan aktif, ciri: gerakan mata cepat kesatu arah;
- pertama 5-15' → 20-30', mimpi terjadi pada siklus ini;
- restorasi jaringan otak (GH)**.

Keempat tahap tidur NREM yang secara berurutan makin lama makin dalam, diakhiri dengan tidur REM dan siklus dimulai lagi dengan tahap I tidur NREM. Jika tidur terputus, siklus dimulai lagi dengan tahap I dari tidur NREM.

Selama tahap tidur REM orang mengalami mimpi yang kebanyakan dapat diingatnya kembali. Orang merasa lebih segar sewaktu terjaga bila mereka mengalami semua jenis dan tahap tidur. Anak-anak hanya mempunyai sedikit periode tidur REM, dan mempunyai periode lebih lama dari tahap 3 dan 4 dari tidur NREM. Lansia mempunyai lebih sedikit tidur tahap 3 dan 4 dari tidur NREM dan mempunyai periode terbangun yang lebih sering.

Tidur sangat diperlukan untuk memulihkan fungsi-fungsi tubuh, kekurangan salah satu tahap tidur niscaya menyebabkan gangguan bagi kesehatan. Tahap 3 dan 4 dari tidur NREM diperlukan untuk pertumbuhan dan restorasi jaringan tubuh. Tahap tidur REM diperlukan untuk restorasi jaringan otak. Pada proses restorasi jaringan terjadi sekresi hormon pertumbuhan (GH).



Gambar 4.2.4  
Tahan-tahanan tidur

## 2. Metode Nonfarmakologik untuk Menimbulkan Tidur

Metode-metode nonfarmakologik harus dipakai untuk membantu tidur sebelum menggunakan sedatif-hipnotik atau obat-obat bebas pembantu tidur. Anda dapat memberikan saran-saran berikut untuk membantu tidur:

- bangun pada jam tertentu setiap pagi;
- gunakan sedikit waktu untuk tidur siang atau jangan sama sekali;
- mandi dengan air hangat, membaca, atau mendengarkan musik sebelum waktu tidur;
- minum susu hangat sebelum tidur;
- hindari: minum minuman yang mengandung kafein selama 6 jam sebelum waktu tidur; makan makanan yang berat atau latihan yang melelahkan sebelum waktu tidur; suara-suara keras serta minum cairan yang berlebihan sebelum tidur.

Apabila metode-metode nonfarmakologi tersebut di atas tidak berhasil menimbulkan tidur, Anda dapat menyarankan pemakaian obat tidur yang dijual bebas, sebelum menyarankan pergi ke dokter.

## 3. Obat-obat Sedative-Hipnotik

Bentuk paling ringan dari penekanan SSP adalah **sedasi**, di mana penekanan SSP tertentu dalam dosis yang lebih rendah dapat menghilangkan respons fisik dan mental, tetapi tidak memengaruhi kesadaran. Sedativ terutama dipakai pada siang hari. Dengan meningkatkan dosis dapat menimbulkan efek **hipnotik** bukan hypnosis, tetapi suatu bentuk alami dari tidur. Jika diberikan dalam dosis yang lebih tinggi obat sedative-hipnotik mungkin

akan mencapai **anestesi**. Sebuah contoh adalah barbiturate dengan masa kerja sangat singkat yang dipakai untuk menimbulkan anestesi adalah sodium thiopental (Pentothal).

Sedatif pertama kali diresepkan untuk mengurangi ketegangan dan ansietas (kecemasan). Barbiturat mula-mula dipakai untuk efek antiansietasnya, sampai pada awal 1960-an ketika pertama kali muncul benzodiazepine. Karena ada banyak efek samping dari barbiturate dan potensinya untuk terjadi ketergantungan fisik dan mental, maka barbiturate kini lebih jarang diresepkan. Demikian pula pemakaian kronik dari setiap sedative-hipnotik harus dihindari.

Ada hipnotik dengan masa kerja singkat dan hipnotik dengan masa kerja sedang. Hipnotik masa kerja singkat berguna karena memungkinkan klien untuk bangun pada pagi hari tanpa mengalami efek samping sulit untuk bangun tidur. Hipnotik masa kerja sedang berguna untuk mempertahankan tidur, tetapi setelah memakai obat ini klien mungkin mengalami rasa mengantuk yang tersisa (**hangover**) pada pagi hari. Ini merupakan efek yang tidak diinginkan jika klien masih aktif dan membutuhkan kesiagaan mental. Hipnotik yang ideal akan menimbulkan tidur alami dan tidak menyebabkan hangover atau efek yang tidak diinginkan. Tabel 4.2.1 memuat efek samping yang sering dan reaksi yang merugikan pada pemakaian dan penyalahgunaan sedative-hipnotik.

Kategori sedative-hipnotik diantaranya mencakup barbiturate, benzodiazepine, serta piperidindion.

Tabel 4.2.1  
Efek samping yang sering dan reaksi yang merugikan pada sedatif-hipnotik

<b>Efek samping dan reaksi yang merugikan</b>	<b>Penjelasan dari efek</b>
Hangover	Hangover adalah rasa mengantuk yang tersisa yang mengakibatkan gangguan waktu beraktivitas. <b>Hipnotik dengan masa kerja sedang dan panjang</b> sering kali menimbulkan hangover obat. Hati membiotransformasikan obat ini menjadi bentuk yang aktif yang menetap dalam tubuh, sehingga menimbulkan rasa mengantuk.
REM Rebound	REM Rebound, yang mengakibatkan mimpi yang jelas dan mimpi yang buruk, sering kali terjadi setelah memakai hipnotik dalam jangka waktu <b>lama</b> dan kemudian <b>tiba-tiba berhenti</b> . Tetapi ini juga dapat terjadi setelah hanya memakai satu dosis hipnotik.
Ketergantungan	Ketergantungan adalah akibat <b>penggunaan hipnotik yang kronis</b> , dapat bersifat fisik dan psikologis. Ketergantungan fisik tampak pada <b>gejala-gejala putus obat</b> berupa kedutan otot dan tremor, pusing, hipotensi ortostatik, delusi, halusinasi, delirium dan kejang. Gejala putus obat dimulai dalam 24 jam dan dapat berlangsung selama beberapa hari.
Toleransi	Toleransi timbul ketika diperlukan dosis yang lebih tinggi dari waktu ke waktu untuk mencapai efek yang diinginkan. Terutama karena disebabkan oleh meningkatnya metabolisme obat oleh enzim-enzim hati. <b>Barbiturat</b> adalah kelompok obat yang dapat menyebabkan toleransi setelah pemakaian jangka waktu lama, dan bersifat reversible jika obat dihentikan.
Depresi yang berlebihan	Pemakaian <b>hipnotik jangka panjang</b> dapat menimbulkan depresi, yang ditandai dengan kelelahan, mengantuk, kurang konsentrasi, kebingungan dan depresi psikologis.
Depresi pernapasan	Sedatif-hipnotik <b>dosis tinggi</b> dapat menekan pusat pernapasan pada medulla
Reaksi hipersensititas	Ruam kulit dan urtikaria dapat timbul pada pemakaian <b>barbiturate</b> . Reaksi seperti ini jarang terjadi.

#### 4. barbiturate

Barbiturat pertama kali diperkenalkan sebagai suatu sedative pada awal tahun 1900-an. Lebih dari 2000 barbiturat telah dikembangkan, tetapi kini hanya 12 barbiturat yang dipasarkan. Barbiturat diklasifikasikan kedalam masa kerja:

- a. panjang, termasuk kedalam golongan ini adalah fenobarbital, mefobarbital, dan metarbital, yang dipakai untuk mengendalikan kejang pada epilepsy;
- b. sedang, termasuk ke dalam golongan ini adalah amobarbital, aprobarbital, dan butarbital, yang berguna untuk mempertahankan tidur dalam jangka waktu panjang;
- c. singkat, termasuk ke dalam golongan ini adalah sekobarbital dan pentobarbital , yang dipakai untuk menimbulkan tidur bagi mereka yang sulit jatuh tertidur;
- d. sangat singkat, yaitu: sodium thiopental, biasanya dipakai untuk anestesi umum.

Barbiturat harus dibatasi penggunaannya hanya untuk jangka waktu pendek (2 minggu atau kurang) karena banyak efek sampingnya.

Pentobarbital meningkatkan kerja enzim hati sehingga menyebabkan peningkatan metabolisme dan penurunan efek obat, seperti antikoagulan, glukokortikoid, antidepressan trisiklik dan kuinidin. Pentobarbital dapat menimbulkan hepatotoksitas jika dipakai bersama asetaminofen dalam dosis tinggi.

*Efek samping* Efek samping umum barbiturate adalah: letih, mengantuk, hang-over, pusing, mual, muntah serta diare. *Reaksi yang merugikan* adalah: depresi pernapasan, ketergantungan obat, dan toleransi.

#### 5. Benzodiazepine

Tiga benzodiazepine yang dipasarkan sebagai hipnotik adalah flurazepam, temazepam, dan triazolam menyebabkan kecemasan bertambah dan insomnia pada beberapa klien, kemudian lorazepam dapat dipakai untuk mengurangi rasa cemas. Triazolam adalah hipnotik dengan masa kerja singkat, waktu paruh 2-5 jam, tidak menghasilkan metabolit aktif. Benzodiazepin dapat menekan tahap 4 dari tidur NREM yang mengakibatkan timbulnya mimpi yang jelas dan mimpi buruk, tetapi obat ini tidak memengaruhi tidur REM. Benzodiazepin efektif pemakaiannya dalam mengatasi gangguan tidur selama beberapa minggu, lebih lama dari sedative-hipnotik lainnya.

Flurazepam, temazepam, triazolam, dan lorazepam dipakai untuk mengobati insomnia dengan memulai dan mempertahankan tidur, mula kerja cepat dan masa kerja dapat sedang atau panjang.

Alkohol dan narkotik yang dipakai bersama-sama benzodiazepine dapat menimbulkan respons aditif dari depresi SSP. Simetidin menurunkan metabolisme flurazepam sehingga meningkatkan kerjanya. Barbiturat menurunkan efektivitas dari flurazepam dengan meningkatkan metabolisme benzodiazepine.

*Efek samping.* Efek samping umum benzodiazepin adalah mengantuk, hang-over, sakit kepala, mual, muntah, serta diare. *Reaksi yang merugikan* adalah ketergantungan psikologis dan fisik, dan toleransi.

Tabel 4.2.2  
Benzodiazepin dan lain-lain

Nama	Indikasi*	MK	♣ (jam)	ES **	Dosis (mg)
1. Nitrazepam (Mogadon, Dumolid) -Flunitrazepam (Rohypnol)	h, s, aK, rO h kuat	30' , 30'	♣6-8 ♣16-35	REM, Ho, P Aa	2,5-10 ½ h a.n. 1 x 5, 10-30 1-2, ½ h a.n.
2. Flurazepam (Dalmadorm)	h		♣7-8, ♣1	Ho	15-30, 1 h a.n.
3. Triazolam (Halcion) -Estazolam (Esilgan) -Midazolam (Dormicum)	h h -h, -pr.op		♣3-4 ♣5-7, ♣2		0,25-1 a.n. 1-2 a.n. -7,5-15 a.n. -25/45' & 5' sbl
4. Oksazepam -temazepam -lorazepam (Ativan) -lormetazepam -medazepam (Nobrium)	-h -anx -h -anx -h -anx	2-4 jam < 30' 60'	♣ 10 Rebound Rebound Rebound Ho		-v. 20-30 -2-3 x 10-50 -v. 10-30 -2-3 x 10-50 -1-2,5 a.n. -2-3 x 0,5-1 1-2, ½ h a.n. 2-3 x 5-10
5. Klordiazepoksid (Cetabrium, Librium, Librax)	Anx, tr	1 jam	♣ 5-30	Ho	3-4 x 5-10, 100
6. kloralhidrat → trikloretanol	Anx, h	cepat	♣ 5-6 ♣ 8	Iritasi muk. sal cerna	0,6-1 g a.n.
7. Zopiclon	Anx, aK,		♣ 5	Hal, hil.ing.,	v. 7,5-15

Keterangan :

\*Hipnotik = h  
sedative = s Anti konvulsif  
= aK relaksan otot = rO  
anksiolitik = anx  
tranquilizer = tr  
premedikasi operasi = pr.op  
\*\*hang over = Ho  
paradoksal = P  
toleransi = Tol amnesia  
anterogade = Aa  
abtinensia = Ab  
halusinasi = Hal hilang  
ingatan = hil.ing  
gangguan perilaku = ggn.per.perintangan  
tidur REM = REM♣ = LK ♠  
= T 1/2

## 6. Kloral Hidrat

Obat-obat sedative-hipnotik lainnya adalah ethklorvinol, kloral hidrat, dan paraldehida. Kloralhidrat dipakai untuk memulai tidur dan mengurangi terbangun pada malam hari, tidak menekan tidur REM, lebih sedikit terjadi hangover, depresi pernapasan dan toleransi dengan kloral hidrat daripada sedative-hipnotik lainnya. Obat ini telah dipakai dengan efektif pada orang lanjut usia dan dapat diberikan kepada mereka yang mengalami gangguan hati ringan, tetapi harus dihindari jika terdapat gangguan hati atau ginjal yang berat. Iritasi lambung merupakan keluhan yang sering terjadi sehingga obat ini harus diminum dengan cukup banyak air.

Penyuluhan kepada klien

- Beritahu klien untuk menggunakan cara-cara nonfarmakologik untuk membantu tidur, seperti menikmati mandi air hangat dan lain-lain.
- Beritahu klien untuk menghindari alkohol, obat antidepresan, antipsikotik dan narkotik ketika sedang memakai sedative-hipnotik. Depresi pernapasan dapat terjadi jika memakai campuran obat-obat tersebut.
- Nasihatkan klien untuk tidak mengendarai atau menjalankan mesin. Anjurkan untuk selalu berhati-hati.
- Nasihatkan ke klien untuk melaporkan reaksi yang merugikan, seperti hangover dan lain-lain.

- e. Beritahu klien untuk meminum hipnotik 30 menit sebelum waktu tidur. Hipnotik dengan masa kerja singkat akan menghasilkan efek 15-30 menit.
- f. Beritahu klien bahwa hipnotik harus dihentikan secara bertahap.
- g. Anjurkan ke klien untuk menanyakan ke dokter mengenai obat-obat bebas yang membantu tidur.

## B. OBAT ANTI KONVULSI

Epilepsi : diagnosa, penyebab, klasifikasi dan penanganan

Epilepsi, suatu gangguan kejang, terjadi pada sekitar 1% populasi. **Serangan kejang** pada epilepsy disebabkan oleh muatan listrik abnormal dari neuron-neuron serebral, dan ditandai dengan hilangnya atau terganggunya kesadaran dan biasanya disertai dengan kejang (reaksi motorik abnormal). **Elektroensefalogram (EEG)**, adalah alat yang berguna untuk mendiagnosis epilepsy. EEG mencatat muatan listrik abnormal dari korteks serebral. Lima puluh persen dari semua kasus epilepsy dianggap bersifat primer, atau **idiopatik** (tidak diketahui sebabnya), dan 50% lagi sekunder akibat trauma, anoksia otak, infeksi, atau gangguan pembuluh darah otak (CVA = cerebrovascular accident, atau stroke).

### 1. Klasifikasi Internasional dari Serangan Kejang

Ada berbagai jenis dan nama untuk serangan kejang, seperti grand-mal, petit-mal dan psikomotor. Klasifikasi internasional dari serangan kejang (Tabel 4.2.3), menjelaskan dua kategori serangan kejang: serangan kejang umum dan parsial. Seseorang dapat memiliki lebih dari satu serangan kejang.

Obat-obat yang dipakai untuk serangan kejang epilepsy disebut sebagai **antikonvulsi** atau antiepilepsi. Obat-obat antikonvulsi menekan impuls listrik abnormal dari pusat serangan kejang ke daerah korteks lainnya, sehingga mencegah serangan kejang, tetapi *tidak* menghilangkan penyebab kejang. Antikonvulsi diklasifikasikan sebagai penekan SSP.

Tabel 4.2.3  
Klasifikasi internasional untuk serangan kejang

<b>Kategori</b>	<b>Karakteristik dan jenis-jenis serangan kejang</b>
<b>Serangan kejang umum</b>	<p>Melibatkan kedua hemisfer otak. Perubahan motorik diketahui dan kesadaran mungkin hilang.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Serangan kejang tonik klonik, atau <b>grand-mal</b>: bentuk serangan kejang yang paling sering. Pada fase tonik, otot rangka berkontraksi atau mengencang dalam bentuk spasme, berlangsung 3-15 detik. Pada fase klonik terjadi, terdapat kontraksi otot disirkmik, atau kedutan pada tungkai dan lengan, berlangsung 2-4 menit.</li> <li>2. Serangan kejang tonik: kontraksi otot terus menerus.</li> <li>3. Serangan kejang klonik: kontraksi otot disirkmik.</li> <li>4. Serangan kejang absence, atau <b>petit-mal</b>: kehilangan kesadaran singkat, berlangsung kurang dari 10 detik. Kurang dari tiga gelombang tajam pada hasil EEG. Biasanya terjadi pada anak-anak.</li> <li>5. Serangan kejang mioklonik: kontraksi atau kedutan klonik setempat berlangsung 3-10 detik. Dapat terjadi sekunder karena gangguan neurologist, seperti encefalitis atau penyakit Tay-Sachs.</li> <li>6. Serangan kejang atonik: kepala terjatuh, hilangnya postur.</li> <li>7. Spasme infantile: spasme otot.</li> </ol>

Kategori	Karakteristik dan jenis-jenis serangan kejang
Serangan kejang parsial	<p>Pada serangan kejang parsial simple tidak terjadi kehilangan kesadaran, tetapi pada serangan kejang kompleks terjadi kehilangan kesadaran. Melibatkan satu hemisfer otak.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Serangan kejang <b>simple</b>: terjadi dalam bentuk motorik, sensorik, otonomik, dan psikik.  <b>Motorik</b> disebut sebagai serangan kejang Jacksonian; melibatkan pergerakan spontan yang menyebar; dapat berlanjut dengan serangan kejang umum.  <b>Sensorik</b>: halusinasi penglihatan, pendengaran, atau rasa.  <b>Respons otonomik</b>: pucat, flushing, berkeringat atau muntah.  <b>Psikologik</b>: perubahan kepribadian.</li> <li>2. Serangan kejang <b>kompleks atau psikomotor</b> (lobus temporalis); gejala-gejala dapat meliputi kebingungan atau gangguan daya ingat, perubahan perilaku, dan otomatisme (perilaku yang dilulang-ulang, seperti gerakan mengunyah atau menelan). Klien mungkin tidak dapat mengingat perilakunya setelah serangan kejang.</li> </ol>

Mekanisme : terjadinya kejang epilepsi dan kerja obat antiepilepsi (OAE)

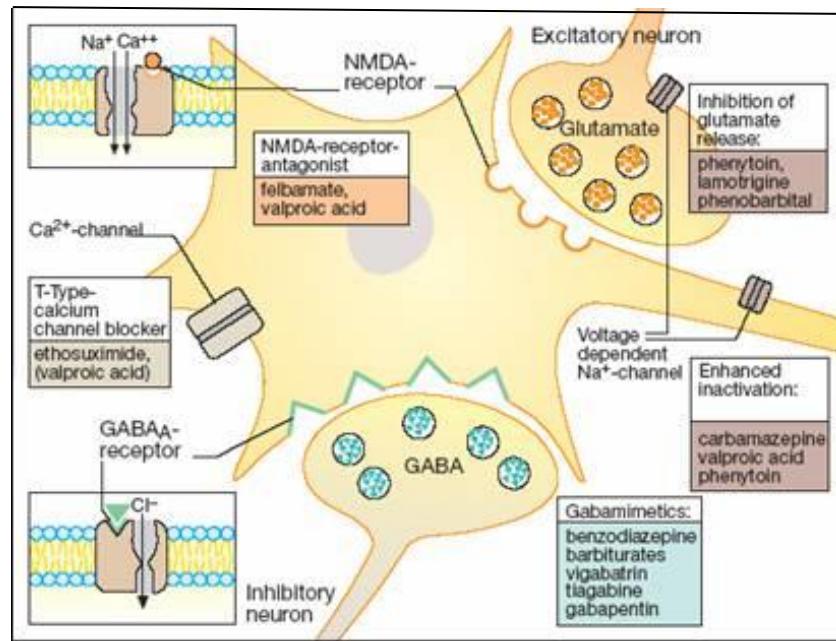
Konvulsi terjadi akibat naiknya keterangsangan neuron karena:

- a. pengaruh pada pompa  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  akibat **defisiensi energi** (hipoglikemia, hipoksia, inhibitor enzim);
- b. turunnya potensial membran akibat gangguan elektrolit;
- c. depolarisasi membran sel akibat: naiknya neurotransmitter eksitasi atau turunnya neurotransmitter inhibisi atau gagalnya sinaps inhibitorik;
- d. kerusakan mekanik: trauma kepala, luka lahir, tumor serebri, vaskular tidak normal;
- e. infeksi SSP: meningitis, ensefalitis-herpes;
- f. gejala putus obat: alkohol, antipsikotik, anti-depresi, anti-epilepsi;
- g. idiopatik (tidak diketahui sebabnya): tinggi pada anak-anak.

Berdasarkan penyebab konvulsi tersebut di atas maka mekanisme kerja obat anti-konvulsi beserta contoh obatnya adalah:

- a. Inhibisi kanal  $\text{Na}^+$  pada sel akson: Fenitoin, karbamazepin, valproat, dan felbamat.
- b. Inhibisi kanal  $\text{Ca}^{++}$  tipe T pada neuron talamus (pace-maker): Etosuksimid, valproate, danklonazepam.
- c. Peningkatan inhibisi GABA melalui
  - 1) langsung pada kompleks GABA dan kompleks  $\text{Cl}^-$ : Benzodiazepin, barbiturate.
  - 2) menghambat degradasi GABA (reuptake dan metabolisme): Vigabatrin, Valproat, gabapentin.
- d. Penurunan eksitasi glutamat melalui
  - 1) blok reseptor NMDA (N-Metil-D-Aspartat): Felbamat, valproate.
  - 2) hambat pelepasan glutamate: Fenitoin, lamotrigin, fenobarbital.

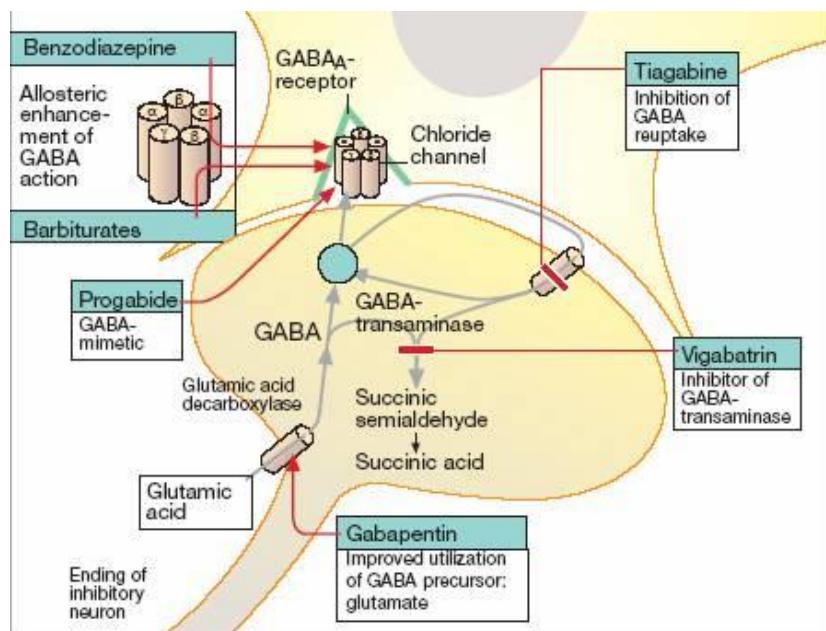
Mekanisme kerja antikonvulsi tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.2.2 dan Gambar 4.2.3.



Gambar 4.2.2

Tempat kerja antiepileptik pada neuron (Thieme, Atlas Farmakologi, halaman 193)

Sinaps glutamate adalah sinaps eksitasi (perangsangan). Pendudukan reseptor NMDA menyebabkan peningkatan permeabilitas membran terhadap natrium dan kalsium yang akan menyebabkan penerusan rangsang konvulsi. Penghambatannya oleh antagonis reseptor NMDA (felbamat dan valproate) berakibat sebaliknya. Fenitoin, lamotrigin, dan fenobarbital menghambat pelepasan glutamate. Carbamazepin, valproate, dan fenitoin menghambat penerusan rangsang melalui peningkatan inaktivasi. Etosuksimid dan valproate menghambat kanal kalsium sehingga saraf epilepsy tidak terdepolarisasi sehingga rangsang konvulsi tidak diteruskan. Sinaps GABA bersifat inhibitorik, pendudukan reseptor GABA oleh GABA dan zat yang bersifat gabamimetik (benzodiazepin, barbiturate, vigabatrin, tiagabine, dan gabapentin) yang membuka kanal klorida sehingga sel saraf epilepsy bermuatan sangat negatif (hiperpolarisasi) dan tidak mudah terangsang.



Gambar 4.2.3

Tempat kerja antiepileptik pada sinaps GABA (Thieme, Atlas Farmakologi)

## 2. Obat-obat Antikonvulsi

Ada banyak jenis antikonvulsi yang dipakai untuk mengobati epilepsy, yaitu obat generasi pertama (obat klasik): fenitoin (hidantoin), barbiturate dengan masa kerja panjang (fenobarbital, mefobarbital, dan primidon), suksinimid (etosuksimid), oksazolidon (trimetadion), benzodiazepin diazepam, klonazepam), karbamazepin, dan asam valproate serta obat generasi ke-2: vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, felbamat, tiagabin, topiramat, dan zonisamida. Obat generasi ke-2 umumnya tidak diberikan tunggal sebagai monoterapi melainkan sebagai tambahan dalam kombinasi dengan obat-obat klasik. Obat generasi ke-2 pengalaman penggunaannya masih relative singkat disbanding obat klasik yang masih membuktikan keampuhan dan keamanannya.

Anti konvulsi tidak dipakai untuk semua jenis serangan kejang, contohnya fenitoin efektif untuk mengobati serangan kejang **grand-mal** (tonik-klonik) dan serangan kejang psikomotor, tetapi tidak efektif untuk mengatasi serangan kejang **petit-mal** (absence). Antikonvulsi biasanya dipakai seumur hidup. Dalam beberapa kasus, dokter mungkin menghentikan antikonvulsi jika dalam 3-5 tahun terakhir tidak lagi terjadi serangan kejang.

Efek samping berupa:

- a. nausea, turun BB, rontok rambut, hirsutisme, kelainan psikis, darah, danhati;
- b. Sistem endokrin: memengaruhi metabolisme vitamin D dengan akibat menurunnya kadar kalsium dan fosfat harus diperhatikan pada pemakaian lama.

**Efek terhadap kehamilan:** Asam valproat, karbamazepin, fenitoin, dan fenobarbital, menghambat resorpsi asam folat dan menginduksi enzim ad ekskresi folat meningkat sehingga menyebabkan spina bifida janin dan anemia makrositer.

**Interaksi obat:** Fenitoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin saling menurunkan kadar mereka dalam darah karena peningkatan ekskresi. Selain itu, karena bersifat auto induksi enzim pemetabolisme maka menurunkan kadar anti-konseptika, antikoagulansia, zat steroida, asetosal.

### Fenitoin

Antikonvulsi pertama dan sampai sekarang masih sering dipakai untuk mengendalikan serangan kejang adalah fenitoin. Obat ini paling sedikit efek toksiknya, sedikit efeknya terhadap sedasi umum dan tidak menimbulkan adiksi. Tetapi, obat ini tidak boleh dipakai selama kehamilan karena menimbulkan efek teratogenik pada janin. Indikasi: epilepsi grandmal, epilepsi psikomotor, epilepsi fokal, dan bangkitan sederhana. Indikasi lain: aritmia jantung.

Dosis obat fenitoin, seperti halnya antikonvulsi lainnya berbeda-beda tergantung dari usia klien. Bayi baru lahir, orang dengan penyakit hati atau lanjut usia membutuhkan dosis yang lebih rendah akibat berkurangnya metabolisme yang mengakibatkan lebih banyak kadar obat di dalam darah. Anak-anak serta orang dewasa muda usia pertengahan mempunyai laju metabolisme yang meningkat. Dosis-dosis disesuaikan berdasarkan kadar terapeutik plasma atau serum. Fenitoin mempunyai batas terapeutik yang sempit, yaitu 10-20 mikrogram/mL. Manfaat antikonvulsi akan jelas jika kadar obat serum berada dalam batas terapeutik; bila kadar obat serum berada di bawah batas yang diinginkan, berarti klien tidak menerima dosis obat yang dibutuhkan untuk mencegah serangan kejang, dan sebaliknya bila kadar obat serum berada diatas batas yang diinginkan, maka dapat terjadi toksitas obat. Pemantauan batas terapeutik obat dalam serum merupakan hal yang paling penting untuk memastikan efektivitas obat.

*Efek samping dan reaksi yang merugikan.* Efek samping yang berat dari fenitoin adalah metabolisme gingival atau pertumbuhan jaringan gusi yang berlebihan (gusi berwarna merah dan mudah berdarah), efek neurologist dan psikologis, seperti sukar bicara (slurred speech), bingung, depresi dan trombositopenia (jumlah platelet rendah), dan leukemia (jumlah sel darah putih rendah). Klien yang memakai fenitoin jangka panjang mungkin mempunyai kadar gula darah yang meningkat (hiperglikemia), yang diakibatkan dari inhibisi obat terhadap pelepasan insulin. Efek samping yang lebih ringan adalah mual, muntah, konstipasi dan sakit kepala.

*Interaksi obat-obat.* Interaksi obat-obat sering terjadi pada fenitoin karena obat ini tinggi berikatan dengan protein. Fenitoin bersaing dengan obat-obat lain, seperti antikoagulan dan aspirin, sehingga lebih banyak obat bebas dan meningkatkan aktivitasnya. Obat-obat, seperti sulfonamide dan simetidin, dapat meningkatkan kerja fenitoin dengan menghambat metabolisme hati, yang perlu untuk ekskresi obat. Absorpsi fenitoin akan berkurang dengan adanya antasida, preparat kalsium, dan obat antikanker. Antipsikotik dapat menurunkan ambang serangan kejang dan dapat meningkatkan aktivitas serangan kejang. Klien harus dipantau ketat untuk saat-saat terjadinya serangan kejang.

## Barbiturat

Fenobarbital, suatu barbiturate dengan masa kerja panjang, sampai kini masih diresepkan untuk mengobati serangan kejang grand-mal dan episode akut dari serangan kejang akibat **status epileptikus** (serangan kejang epilepsy yang berturut-turut dengan cepat), meningitis, reaksi toksik dan eklampsia. Dibandingkan dengan fenitoin kemungkinan efek teratogenik (kategori kehamilan D) dan efek samping dari fenobarbital lebih ringan. Masalah-masalah yang berkaitan dengan fenobarbital adalah sifatnya yang menyebabkan sedasi umum dan toleransi klien terhadap obat. Penghentian fenobarbital harus bertahap untuk menghindari kekambuhan serangan kejang.

## Benzodiazepin

Tiga benzodiazepin yang mempunyai efek antikonvulsi adalah klonazepam, klorazepat, dan diazepam. Klonazepam efektif untuk mengendalikan serangan kejang petit-mal (absence), tetapi toleransi dapat terjadi 6 bulan setelah dimulainya terapi obat, dan akibatnya dosis klonazepam harus disesuaikan. Klorazepat sering kali diberikan sebagai terapi tambahan untuk mengobati serangan kejang parsial. Diazepam terutama diresepkan untuk mengobati status epileptikus akut dan harus diberikan intravena untuk mencapai respons yang diinginkan. Obat ini mempunyai efek jangka singkat; sehingga antikonvulsi lain, seperti fenitoin atau fenobarbital, perlu diberikan selama atau segera sesudah diazepam.

## Karbamazepin

Karbamazepin, efektif untuk mengobati gangguan serangan kejang yang refrakter, yang tidak memberikan respons terhadap terapi antikonvulsi lain. Obat ini digunakan untuk mengendalikan serangan kejang grand-mal dan parsial dan kombinasi dari serangan kejang ini. Karbamazepin juga dipakai untuk gangguan psikiatrik, sebagai analgesic pada neuralgia trigeminalis dan untuk mengobati gejala-gejala putus obat dari alkohol.

## Valproat

Asam valproat telah diresepkan untuk serangan petit-mal, grand-mal dan campuran dari jenis-jenis ini. Harus hati-hati dalam memberikan obat ini kepada anak yang sangat kecil dan klien dengan gangguan hati karena hepatotoksitas merupakan salah satu dari reaksi yang merugikan dari obat ini. Enzim-enzim hati harus dipantau.

## Obat-obat lain

Obat-obat lain yang juga berkhasiat antikonvulsi adalah: suksinimid, lamotrigin, vigabatrin, dan gabapentin.

Tabel 4.2.4 memuat bermacam-macam antikonvulsi, dosis, pemakaian, dan pertimbangan pemakaian. Dosis antikonvulsi biasanya dimulai dengan dosis kecil dan secara bertahap ditambah dalam beberapa Minggu sampai kadar obat serum mencapai batas terapeutik atau serangan kejang berhenti. Status epileptikus yang tidak segera ditangani dapat menyebabkan henti pernafasan dan menyebabkan henti jantung serta kematian.

Tabel 4.2.4  
Antikonvulsi

Obat	Dosis	Pemakaian dan pertimbangan pemakaian
A.Hidantoin		
Fenitoin (Dilantin)	D: PO: t dd 100 mg, IV: dosis pembebanaan 10-15 mg/kg; Infus IV 50 mg/menit, maksimum 300 mg/hari	Serangan kejang grand-mal danpsikomotor.
B.Barbiturat		
Fenobarbital	D: PO: 100-200 mg/hari dalam dosis terbagi A: PO: 3-6 mg/Kg/hari dalam dosis terbagi	Serangan kejang grand-mal dan psikomotor; status epileptikus
Mefobarbital	D: 400-600 mg/hari A: PO: 6-12 mg/Kg/hari dalam dosis terbagi	Serangan kejang grand-mal danpetit-mal
Primidon	D: PO: 2-4 dd 125-250 mg A: <8 tahun; PO: $\frac{1}{2}$ dosis dewasa	Erat berkaitan dengan barbiturate
C.Suksinimid		
Etosuksimid	D: PO: 2 dd 250 mg, naikkan dosis bertahap A: 3-6 tahun PO: 250 mg/hari	Serangan kejang petit-mal, iritasi lambung sering terjadi
D.Oksazolidindion		
Trimetadion	D: PO: 3-4 dd 300-600 mg A: PO: t dd 13 mg/Kg	Serangan kejang petit-mal, banyak efek samping, jarang dipakai
E.Benzodiazepin		
Klonazepam	D: PO: t dd 0,5-1 mg secara bertahap naikan dosis sampai kejang dikendalikan A: PO:0,01-0,03 mg/kg/hari, naikan dengan bertahap	petit-mal, mioklonus dan status epileptikus
Klorazepat	D: PO: t dd 7,5 mg A: PO: b dd 7,5 mg	Serangan kejang parsial, dapat dipakai sebagai terapi tambahan
Diazepam	D: IV: 5-10 mg, 2-5 mg/menit; q 2-4 jam, PRN, IM 5 mg. A: IV: 1 mg selama 3 menit	Status epileptikus (obat pilihan), pemakaian parenteral untuk status epileptikus.
F.Karbamazepin	D: PO: A: PO:	Serangan kejang grand-mal, psikomotor dan campuran
G.Asam valproate	D danA: PO: 15-60mg/kg/hari dalam dosis terbagi	Serangan kejang grand-mal, petit-mal, psikomotor dan mioklonik, hindari selama kehamilan.
F.Generasi ke-dua		
Lamotrigin	2 dd 100 mg maksimum 400 mg/hari	Epilepsy grand-mal dan petit-mal
Vigabatrin	Permulaan 1g/hari, lalu dosis pemeliharaan 2 g dibagi dalam 1-2 dosis maksimum 4 g/hari. Anak-anak sehari 40-80 mg/kg berat badan	Obat tambahan pada pengobatan epilepsy yang kurang responsnya terhadap antiepileptika lain.
Gabapentin	Permulaan 1-3 dd 100-200 mg, lambat laun tingkatkan sampai 3 dd 300-400 mg	Obat tambahan pada epilepsy parsial dan untuk penderita yang tidak memberikan efek terhadap antiepileptika lain.

Kunci: PO: per oral, D: dewasa, A: anak-anak, IV: intravena

Dosis secara bertahap ditingkatkan sampai dosis pemeliharaan. Jika dipakai selama kehamilan, dapat terjadi cacat lahir.

#### Penyuluhan kepada klien

- Beritahu klien untuk tidak mengendarai kendaraan atau menjalankan mesin sewaktu memakai antikonvulsi, terutama barbiturate. Rasa mengantuk sering timbul sampai orang yang bersangkutan menyesuaikan diri dengan dosis obat yang diberikan. Jika dosis ditambah, rasa mengantuk dan pusing mungkin dapat timbul.

- b. Beritahu klien untuk memberitahukan perawat dan dokter jika terjadi reaksi yang merugikan, seperti gingivitis (hiperplasia gusi), nistagmus (pergerakan bola mata yang cepat), sulit bicara dan ruam kulit, yang timbul pada pemakaian fenitoin.
- c. Nasihatkan klien yang memakai fenitoin bahwa pengobatan yang diberikan akan menyebabkan urin berwarna merah muda, merah atau coklat kemerahan. Perubahan warna ini tidak berbahaya.
- d. Peringatkan klien wanita yang memakai antikonvulsi dan bermaksud untuk hamil untuk memeriksakan diri ke dokter karena beberapa antikonvulsi, fenitoin, dan asam valproat, dapat mempunyai efek teratogenik pada janin. Selama kehamilan, serangan kejang sering bertambah akibat meningkatnya laju metabolisme, dan kadar fenitoin serum harus diawasi dengan ketat. Antikonvulsi digolongkan ke dalam kategori kehamilan D.
- e. Beritahu klien bahwa alcohol dan penekan SSP lainnya dapat menyebabkan efek depresi tambahan pada tubuh dan harus dihindari.
- f. Nasihatkan klien untuk mendapatkan kartu dan gelang atau label pertanda yang menunjukkan masalah kesehatan dan pengobatan yang sedang dipakai.
- g. Beritahu klien untuk tidak menghentikan regimen antikonvulsi secara mendadak, tetapi dengan bertahap menghentikan obat yang diresepkan untuk mencegah rebound serangan kejang (kekambuhan serangan kejang).
- h. Beritahu klien untuk menjaga hygiene mulut dengan baik selama memakai fenitoin. Beritahu klien untuk menggunakan sikat gigi yang lembut untuk mencegah iritasi dan perdarahan gusi.
- i. Ajari klien untuk tidak mengobati diri sendiri dengan obat bebas tanpa terlebih dahulu memberitahu dokter.
- j. Periksa keluaran urin harus lebih dari 600 ml/hari. Kebanyakan antikonvulsi diekskresikan oleh ginjal. Keluaran urin yang tidak mencukupi setiap harinya merupakan petunjuk adanya gangguan ginjal yang dapat menimbulkan akumulasi obat dan toksitas obat. Periksa nilai-nilai laboratorium yang berkaitan dengan fungsi ginjal dan hati. Jika kadar nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin meningkat, maka harus dicurigai adanya gangguan ginjal. Enzim-enzim hati dan serum yang meningkat, seperti ALP, ALT atau SGPT, gama glutamil transferase (GGT), dan/atau 5'-nukleotidase (5'-NT) menunjukkan adanya gangguan hati. Obat-obat dimetabolisme oleh enzim hati yang penting untuk ekskresi obat.
- k. Beritahu klien penderita diabetes untuk memantau kadar glukosa serum lebih sering dari biasa karena fenitoin dapat menghambat pelepasan insulin, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa.
- l. Beritahu klien untuk memakai antikonvulsi yang sama setiap hari bersama makanan atau susu. Jika menggunakan bentuk cair, kocoklah terlebih dahulu sebelum meminum obat.
- m. Beritahu klien untuk memberitahu dokter atau perawat jika terjadi hal-hal berikut ini: gejala-gejala kekambuhan atau memburuk, inkoordinasi otot-otot, gerakan involunter dari bola mata, pusing, sulit bicara (slurred speech), mual, muntah, anoreksia, diare, atau konstipasi, atau kekacauan mental atau penglihatan kabur.

## Latihan

- 1) Jelaskan tahap-tahapan tidur serta kegunaan masing-masing tahap tidur!
- 2) Apa yang dapat Anda sarankan sebagai ahli madya farmasi bila ada klien yang mengeluh sukar tidur?
- 3) Apa keuntungan dari pemakaian hipnotik benzodiazepine dibandingkan dengan barbiturate untuk gangguan tidur?
- 4) Bilamana diresepkan kloral-hidrat sebagai hipnotik?
- 5) Secara teoritis, apa bedanya grand-mal dengan petit-mal.
- 6) Sebutkan penyebab naiknya keterangsangan neuron yang menyebabkan konvulsi!
- 7) Mengapa penggunaan fenitoin perlu diawasi kadar obat dalam serumnya?
- 8) Apa yang dimaksud dengan hiperplasia gingiva? Sebutkan obat yang dapat menimbulkan hal tersebut?
- 9) Apa interaksi obat-obat antara fenitoin dan obat-obat lain? Berikan contoh-contohnya?
- 10) Apa penyuluhan yang dapat Anda sampaikan pada klien yang menggunakan fenitoin?

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Tahap-tahapan tidur serta kegunaan masing-masing tahap tidur: Tiap malam terdiri dari 4-5 siklus tidur @ 1,5 jam dg 2 tahap tidur, yaitu **Tidur non-REM (tidur ortodoks)**; aktivitas EEG: denyut jantung, pernapasan, TD teratur, relaksasi otot tanpa gerakan otot muka/mata; 1 jam, 4 fase, fase 1 = kantuk, fase 2 = tidur ringan, fase 3 = cukup dalam dan fase 4 = fase tidur dalam, makin pagi makin dangkal; Fase 3-4 untuk **pertumbuhan dan restorasi jaringan tubuh (GH)** disusul tahap **Tidur REM (tidur paradoks)**: aktivitas EEG mirip keadaan sadar dan aktif, ciri: gerakan mata cepat kesatu arah; pertama 5-15' → 20-30', MIMPI; **restorasi jaringan otak (GH)**.
- 2) Kepada klien yang mengeluh sukar tidur disarankan metode non-farmakologik, yaitu ...
- 3) Keuntungan dari pemakaian hipnotik benzodiazepine dibandingkan dengan barbiturate untuk gangguan tidur adalah benzodiazepin dapat menekan tahap 4 dari tidur NREM yang mengakibatkan timbulnya mimpi yang jelas dan mimpi buruk, tetapi obat ini tidak memengaruhi tidur REM. Barbiturat harus dibatasi penggunaannya hanya untuk jangka waktu pendek (2 minggu atau kurang) karena banyak efek sampingnya, yaitu ...
- 4) Kloralhidrat dipakai untuk memulai tidur dan mengurangi terbangun pada malam hari, efektif pada orang lanjut usia dan dapat diberikan kepada mereka yang mengalami gangguan hati ringan.
- 5) Bedanya grand-mal dengan petit-mal serangan kejang tonik klonik, atau **grand-mal**: bentuk serangan kejang yang paling sering. Pada fase tonik, otot rangka berkontraksi atau mengencang dalam bentuk spasme, berlangsung 3-15 detik. Pada fase klonik terjadi, terdapat kontraksi otot disirkuler, atau kedutan pada tungkai dan lengan, berlangsung 2-4 menit. Serangan kejang absence, atau **petit-mal**: kehilangan kesadaran singkat, berlangsung kurang dari 10 detik. Kurang dari tiga gelombang tajam pada hasil EEG. Biasanya terjadi pada anak-anak.

- 6) Penyebab naiknya keterangsangan neuron yang menyebabkan konvulsi: 1. Pengaruh pada pompa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> akibat **defisiensi energi** (hipoglikemia, hipoksia, inhibitor enzim); 2. Turunnya potensial membran akibat gangguan elektrolit; 3. Depolarisasi membran sel akibat: naiknya neurotransmitter eksitasi atau turunnya neurotransmitter inhibisi atau gagalnya sinaps inhibitorik.; 4. Kerusakan mekanik: trauma kepala, luka lahir, tumor serebri, vaskular tidak normal; 5. Infeksi SSP: meningitis, ensefalitis-herpes; 6. Gejala putus obat: alkohol, antipsikotik, anti-depresi, anti-epilepsi; 7. Idiopatik (tidak diketahui sebabnya): tinggi pada anak-anak.
- 7) Penggunaan fenitoin perlu diawasi kadar obat dalam serumnya karena: 1. Fenitoin mempunyai batas terapeutik yang sempit, yaitu 10-20 mikrogram/mL. 2. Dosis berbeda tergantung umur karena bayi baru lahir, orang dengan penyakit hati atau lanjut usia membutuhkan dosis yang lebih rendah akibat berkurangnya metabolisme yang mengakibatkan lebih banyak kadar obat didalam darah, sedangkan anak-anak serta orang dewasa muda usia pertengahan mempunyai laju metabolisme yang meningkat 3. Manfaat antikonvulsi akan jelas jika kadar obat serum berada dalam batas terapeutik; bila kadar obat serum berada dibawah batas yang diinginkan, berarti klien tidak menerima dosis obat yang dibutuhkan untuk mencegah serangan kejang, dan sebaliknya bila kadar obat serum berada diatas batas yang diinginkan, maka dapat terjadi toksitas obat.
- 8) Hiperplasia gingiva adalah pertumbuhan jaringan gusi yang berlebihan (gusi berwarna merah dan mudah berdarah) pada penggunaan fenitoin.
- 9) Interaksi obat-obat antara fenitoin dan obat-obat lain: Fenitoin bersaing dengan obat-obat lain dalam berikatan dengan protein, seperti antikoagulan dan aspirin, sehingga lebih banyak obat bebas dan meningkatkan aktivitasnya. Obat-obat, seperti sulfonamide dan simetidin, dapat meningkatkan kerja fenitoin dengan menghambat metabolisme hati, yang perlu untuk ekskresi obat. Absorpsi fenitoin akan berkurang dengan adanya antasida, preparat kalsium, dan obat antikanker.
- 10) Penyuluhan yang dapat Anda sampaikan pada klien yang menggunakan fenitoin adalah beritahu klien untuk tidak mengendarai kendaraan atau menjalankan mesin karena rasa mengantuk sering timbul, memberitahukan perawat dan dokter jika terjadi reaksi yang merugikan, seperti gingivitis (hiperplasia gusi), nistagmus (pergerakan bola mata yang cepat), sulit bicara dan ruam kulit, pengobatan yang diberikan akan menyebabkan urin berwarna merah muda, merah atau coklat kemerahan, wanita yang bermaksud untuk hamil untuk memeriksakan diri ke dokter karena fenitoin dan asam valproat, dapat mempunyai efek teratogenik pada janin.

## **Ringkasan**

Tidur yang berkualitas adalah tidur yang lengkap tahap-tahapannya, baik tidur NREM maupun tidur REM. Sebelum menggunakan hipnotik, kita dapat menggunakan metode-metode non-farmakologis untuk menimbulkan tidur. Barbiturat dapat menimbulkan depresi pernapasan, hal yang tidak terjadi pada pemakaian benzodiazepin. Paralisis medular merupakan tahap anestesi yang harus dihindari.

Anestetik umum adalah obat yang dapat menimbulkan keadaan depresi umum bbrp pusat SSP reversible (seperti pingsan) contohnya: **anestetik inhalasi** (gas tertawa, halotan, enfluran, isofluran) dan **Anestetik intravena** (thiopental, diazepam danmidazolam, ketamin, propofol). Anestetik local adalah obat yang pada penggunaan lokal merintangi secara reversibel penerusan impuls-impuls saraf ke SSP menghilangkan/mengurangi rasa nyeri, gatal-gatal, rasa panas/dingin. Contohnya adalah benzokain, prokain, lidokain, bupivakain, dan lain-lain.

Perilaku farmakologik dari antikonvulsi tertentu diringkaskan dalam Tabel 4.2.4, yang dapat dipakai untuk membandingkan antikonvulsi dan untuk keperluan referensi.

## Tes 2

- 1) Pernyataan yang benar mengenai tidur REM adalah ....
  - A. denyut jantung, pernapasan, TD teratur, relaksasi otot tanpa gerakan otot muka/mata
  - B. merestorasi jaringan otak
  - C. terdiri dari 4 fase
  - D. untuk pertumbuhan danrestorasi jaringan tubuh
- 2) Rasa mengantuk yang tersisa yang mengakibatkan gangguan waktu beraktivitas merupakan salah satu efek samping penggunaan hipnotika. Efek samping ini disebut dengan ....
  - A. hang-over
  - B. rem rebound
  - C. toleransi
  - D. ketergantungan
- 3) Untuk menimbulkan tidur bagi mereka yang sulit jatuh tertidur digunakan klasifikasi barbiturate dengan masa kerja ....
  - A. panjang
  - B. sedang
  - C. singkat
  - D. sangat singkat
- 4) Salah satu contoh barbiturate kerja panjang adalah ....
  - A. amobarbital
  - B. fenobarbital
  - C. pentobarbital
  - D. natrium tiopental

- 5) Zat yang menurunkan metabolisme sehingga meningkatkan kerja flurazepam adalah ....
  - A. Kloralhidrat
  - B. zopiclon
  - C. simetidin
  - D. fenobarbital
- 6) Reaksi yang merugikan dari penggunaan barbiturate adalah ....
  - A. Mual
  - B. diare
  - C. pusing
  - D. depresi pernapasan
- 7) Salah satu penyebab terjadinya konvulsi (kejang) adalah naiknya keterangsangan neuron karena ....
  - A. naiknya potensial membrane akibat gangguan elektrolit
  - B. infeksi saraf perifer
  - C. gejala putus obat
  - D. sepolarisasi membrane sel mengakibatkan menurunnya neurotransmitter eksitasi
- 8) Obat yang mencegah konvulsi berdasarkan mekanisme kerja penghambatan pelepasan glutamate adalah ....
  - A. vigabatrin dan gabapentin
  - B. etosuksimid dan klonazepam
  - C. karbamazepin, valproat, dan felbamat
  - D. fenitoin, lamotrigin, fenobarbital
- 9) Interaksi obat akibat persaingan ikatan dengan protein terjadi pada fenitoin dengan ....
  - A. antikoagulan
  - B. simetidin
  - C. sulfonamide
  - D. antasida
- 10) Pada status epileptikus dapat diberikan ....
  - A. asam valproate dan vigabatrin
  - B. etosuksimid dan trimetadion
  - C. fenitoin dan gabapentin
  - D. fenobarbital dan klonazepam

## Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) A
- 2) C
- 3) D
- 4) B
- 5) A
- 6) A
- 7) B
- 8) D
- 9) C
- 10) D

Tes 2

- 1) B
- 2) A
- 3) C
- 4) B
- 5) C
- 6) D
- 7) C
- 8) D
- 9) A
- 10) D

## Daftar Pustaka

Gunawan SG. 2007. *Farmakologi dan Terapi. Edisi 5.* Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI.

Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Diterjemahkan oleh Irawati Setiawan dkk. ed 9.* Jakarta: EGC.

Katzung BG. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik ed VI.* Jakarta: EGC.

Lullmann H, et al. 2000. *Color Atlas of Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed.* Georg Thieme Verlag: Stuttgart.

Tan HT, Rahardja K. 2007. *Obat-obat penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya. Edisi ke-6.* Jakarta: Elex Media Komputindo.

## BAB V

# OBAT SSO

Sujati Woro Indijah

### PENDAHULUAN

Setelah menyelesaikan Bab 5, Anda diharapkan mampu menjelaskan susunan saraf otonom, menjelaskan farmakokinetik, farmakodinamik, efek samping dari obat adrenergik dan penghambat adrenergic, obat kolinergik dan antikolinergik, menjelaskan farmakokinetik, farmakodinamik, efek samping dari obat untuk kelainan neuromuscular: parkinsonisme, miastenia gravis, dan spasme otot.

Materi pembelajaran disusun dalam 2 topik, yaitu: Topik I terdiri dari susunan saraf otonom dan obat adrenergic serta Topik II terdiri dari obat kolinergik dan obat untuk kelainan neuromuscular: parkinsonisme, miastenia gravis, dan spasme otot.

## Topik 1

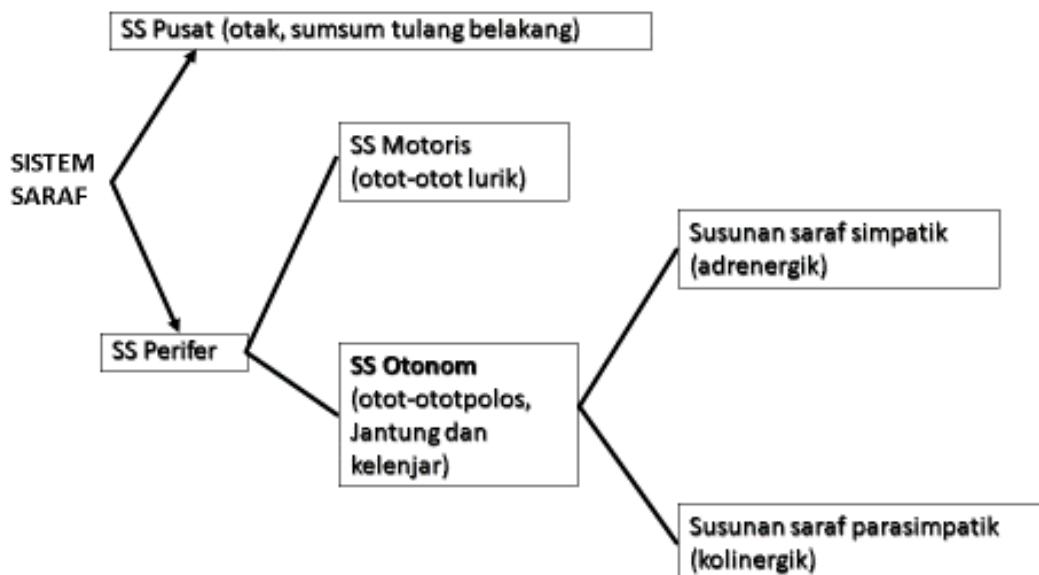
# Susunan Saraf Otonom dan Obat Adrenergik

### A. SUSUNAN SARAF OTONOM

Sistem saraf pusat (SSP) yang terdiri dari otak dan medulla spinalis merupakan sistem saraf utama dari tubuh. Sistem saraf tepi terletak diluar otak dan medulla spinalis, terdiri dari dua bagian: otonom dan somatic. Setelah ditafsirkan oleh SSP, sistem saraf tepi menerima rangsangan dan memulai respons terhadap rangsangan itu.

Sistem saraf otonom (SSO), juga disebut sebagai sistem visceral, bekerja pada otot polos dan kelenjar. Fungsi dari SSO adalah mengendalikan dan mengatur jantung, sistem pernapasan, saluran gastrointestinal (GI), kandung kemih, mata dan kelenjar. SSO bekerja pada otot polos, tetapi SSO merupakan sistem saraf involunter yang kita tidak atau sedikit bisa kendalikan. Kita bernapas jantung kita berdenyut, dan peristaltic terjadi tanpa kita sadari. Tetapi, tidak seperti sistem saraf otonom, sistem saraf somatic merupakan sistem saraf volunteer yang mempersarafi otot rangka, yang dapat kita kendalikan.

Dua perangkat neuron dalam komponen otonom pada sistem saraf perifer adalah: (1) neuron aferen, atau sensorik dan neuron eferen, atau motorik. Neuron aferen mengirim impuls ke SSP, dimana impuls itu diinterpretasikan. Neuron eferen menerima impuls (informasi) dari otak dan meneruskan impuls itu melalui medulla spinalis ke sel-sel organ efektor. Impuls dihantarkan dari neuron ke neuron oleh neurotransmitter. Jalur eferen dalam SSO dibagi menjadi dua cabang: simpatis dan parasimpatis, yang keseluruhannya disebut sebagai sistem saraf simpatis dan sistem saraf parasimpatis (Gambar 5.1.1).



Gambar 5.1.1  
Pembagian sistem saraf

Sistem saraf simpatis dan sistem saraf parasimpatis bekerja pada organ-organ yang sama, tetapi menghasilkan respons yang berlawanan agar tercapainya homeostasis (keseimbangan) (Gambar 5.1.2). Kerja obat-obat pada sistem saraf simpatis dan parasimpatis dapat berupa respons yang merangsang dan menekan.

JARINGAN/ ORGAN TUBUH	RESPONS SIMPATIS*	RESPONS PARASIMPATIS
Mata	Dilatasi pupil	Konstriksi pupil
Paru-Paru	Dilatasi bronkiolus	Konstriksi bronkiolus dan sekresi bertambah
Jantung	Denyut jantung meningkat	Denyut jantung menurun
Pembuluh darah	Konstriksi pembuluh darah	Dilatasi pembuluh darah
Gastrointestinal	Relaksasi otot-otot polos dari saluran gastrointestinal	Peristaltik meningkat
Kandung kemih	Relaksasi otot kandung kemih	Kontraksi kandung kemih
Uterus	Relaksasi otot uterus	
Kelenjar saliva		Salivasi bertambah

\*Sistem saraf simpatis dan parasimpatis mempunyai respons yang berlawanan pada jaringan dan organ tubuh.

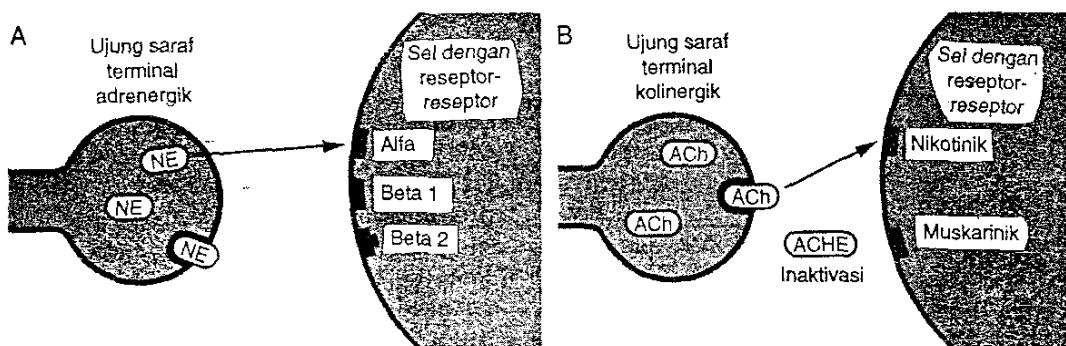
Gambar 5.1.2  
Efek simpatis dan parasimpatis pada organ tubuh

### 1. Sistem Saraf Simpatis

Sistem saraf simpatis juga dikenal sebagai sistem saraf **adrenergik** karena menggunakan adrenalin atau noradrenalin (**norepinefrin, NE**) sebagai neurotransmitternya. Obat-obat yang menyerupai efek dari norepinefrin disebut sebagai obat adrenergik, atau

**simpatomimetik.** Obat-obat itu juga dikenal dengan nama **agonis adrenergik** karena *memulai* respons pada tempat reseptor adrenergik. Obat-obat yang menghambat efek norepinefrin disebut sebagai penghambat adrenergik, atau **simpatolitik**. Obat ini dikenal juga dengan nama **antagonis adrenergik** karena *mencegah* respons pada tempat reseptor.

Ada tiga jenis sel-sel organ reseptor adrenergik: alfa, beta-1 dan beta-2 (Gambar 5.1.3). NE dilepaskan dari ujung saraf adrenergik dan merangsang reseptor sel untuk menghasilkan suatu respons.



Gambar 5.1.3  
Transmitter dan reseptor simpatis dan parasympatis

## 2. Sistem Saraf Parasimpatis

Sistem saraf parasimpatis juga dikenal sebagai sistem kolinergik karena neurotransmitter yang terdapat pada ujung neuron yang mempersarafi otot adalah **asetilkolin (AK)**. Obat-obat yang menyerupai efek dari setilkolin disebut sebagai obat kolinergik, atau **parasimpatomimetik**. Obat-obat itu juga dikenal dengan nama **agonis kolinergik** karena *memulai* respons kolinergik.

Obat otonom adalah obat yang pengaruhnya penerusan impuls dalam SSO dengan cara mengganggu sintesis, penimbunan, pembebasan atau penguraian NT atau memengaruhi kerjanya atas reseptor khusus. Berikut adalah contoh untuk tiap mekanisme kerja obat otonom:

### a. Sintesis transmitter

- Metiltirosin melalui penghambatan tirosin hidroksilase, metildopa menghambat dopa dekarboksilase → memblok sintesis NE.
- Hemikolinium menghambat ambilan kolin kedalam ujung saraf → hambat sintesis ACh.

### b. Pelepasan transmitter

- Toksin botulinus/tetanus menghambat pelepasan Ach, guanetidin, dan bretilium menghambat pelepasan NE.
- Racun laba-laba *black-widow* menyebabkan pelepasan Ach (eksositosis) disusul dengan blokade.

### c. Ikatan dengan reseptor

- Agonis dan antagonis adrenergik dan kolinergik.

d. Hambatan destruksi transmitter

- Kokain dan antidepresi trisiklik menghambat ambilan kembali NE.
- Fisostigmin hambat asetilkolinesterase → hambat destruksi Ach.
- Tranilsipromin menghambat MAO → hambat destruksi NE.

Obat-obat yang menyerupai NE atau AK menghasilkan respons yang saling berlawanan pada organ yang sama. Contohnya, suatu obat adrenergik (simpatomimetik) meningkatkan denyut jantung, sedangkan obat kolinergik (parasimpatomimetik) menurunkan denyut jantung (lihat Gambar 5.2) Tetapi, suatu obat yang menyerupai sistem saraf simpatik dan obat yang menghambat sistem saraf parasimpatis dapat menghasilkan respons yang serupa pada organ, contohnya adalah obat-obat simpatomimetik dan parasimpatolitik, keduanya meningkatkan denyut jantung. Penghambat adrenergik dan obat kolinergik keduanya menurunkan denyut jantung.

Banyak klasifikasi nama yang diberikan untuk obat-obat yang menyerupai atau menghambat sistem saraf simpatik dan sistem saraf parasimpatis (Tabel 5.1.1). Anda perlu mengetahui nama-nama tersebut. Nama-obat dan kerja spesifiknya akan dibicarakan dalam materi selanjutnya dalam topik ini.

Tabel 5.1.1  
Respons organ efektor terhadap perangsangan saraf otonom

Organ	S. simpatis	Efek stimulasi		
		R	S. parasimpatis	R
Mata				
Pupil	Dilatasi		Konstriksi	
Otot siliaris	Relaksasi ringan	β	digiatkan	M3
Kelenjar keringat jantung	Sekresi banyak	M	-	
	Kontr. & Frek. ↑	β	Kontr. & Frek. ↓	M2
Pembuluh drh sist. Abdomen	Konstriksi	α	-	
Otot kulit	Dilatasi	β2	-	
	konstriksi	α	-	
Paru-paru				
Bronkhia	Dilatasi	β2	Kontraksi	M3
Pembuluh darah usus	Konstriksi ringan		-	
Iumen sfingter	Peristaltic & tonus ↓	α2, β2	Peristaltic & tonus ↑	M3
	Tonus ↑	α1	relaksasi	M3
Kelenjar gastrointestinalis	-		Sekresi encer, banyak, berisi banyak enzim	M3
Hepar	Pelepasan glukosa ↑	α, β2	-	
ginjal	Lipolisis	β3		
	rilis renin	β1	-	
Kantong kemih korpus	Relaksasi	β2	kontraksi	M3
sfingter	kontraksi	α2	relaksasi	M3
Penis	ejakulasi	α	ereksi	M
Aktifitas mental	naik	α	-	

Keterangan: R= reseptor

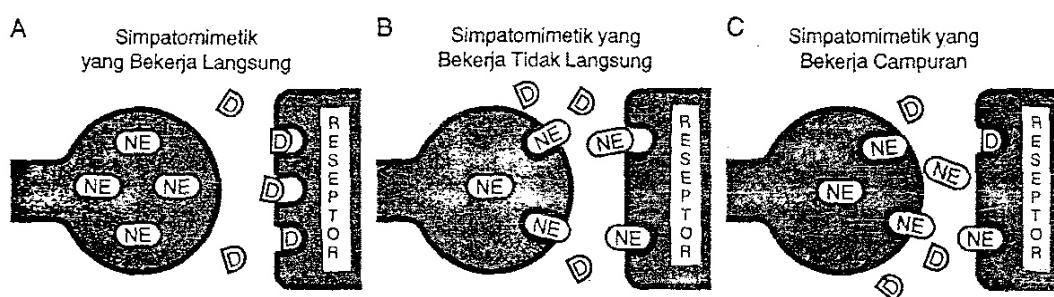
## B. OBAT-OBAT ADRENERGIK DAN PENGHAMBAT ADRENERGIC

Dua kelompok obat yang memengaruhi sistem saraf simpatis, adrenergik (**simpatomimetik**), adrenergic dan penghambat adrenergic (**parasimpatomimetik**), dibicarakan dalam topik ini, berikut daftar obat-obat adrenergic dan penghambat adrenergic, dosis serta pemakaianya.

### Adrenergik

Obat-obat yang merangsang sistem saraf simpatis disebut dengan adrenergic, agonis adrenergic atau simpatomimetik karena obat-obat ini menyerupai neurotransmitter simpatis (norepinefrin dan epinefrin). Obat-obat ini bekerja pada satu tempat atau lebih dari **reseptor adrenergic** yang terdapat pada sel-sel otot polos, seperti pada jantung, dinding bronkiolus, saluran GI, kandung kemih dan otot siliaris pada mata. Ada empat reseptor adrenergic: alfa-1, alfa-2, beta-1 dan beta-2, yang menjadi perantara respons utama, seperti yang dijelaskan pada Gambar 5.1.4A dan Gambar 5.1.4B.

Obat-obat simpatomimetik yang merangsang reseptor adrenergic diklasifikasikan ke dalam 3 golongan berdasarkan efeknya pada sel-sel organ: (1) simpatomimetik yang bekerja langsung, yang langsung merangsang reseptor adrenergic (contoh epinefrin atau norepinefrin), (2) simpatomimetik yang bekerja tidak langsung, yang merangsang pelepasan norepinefrin dari ujung saraf terminal (contoh, amfetamin) dan (3) simpatomimetik yang bekerja campuran (baik langsung maupun tidak langsung), yang merangsang reseptor adrenergic dan merangsang pelepasan norepinefrin dari ujung saraf terminal (Gambar 5.1.4).



Gambar 5.1.4

Simpatomimetik yang (A) bekerja langsung, (B) bekerja tidak langsung (C) bekerja campuran, Kunci: D: obat simpatomimetik; NE: Norepinefrin

**Katekolamin** adalah struktur kimia dari suatu senyawa (baik endogen maupun sintetik) yang dapat menghasilkan respon simpatomimetik. Contoh-contoh dari katekolamin endogen adalah E, NE dan dopamine. Katekolamin sintetik adalah isoproterenol dan dobutamin. Ada juga nonkatekolamin (contoh fenilefrin, metaproterenol, dan albuterol) yang merangsang reseptor adrenergic. Kebanyakan nonkatekolamin mempunyai masa kerja

lebih panjang daripada katekolamin endogen atau sintetik. Terminasi kerja katekolamin adalah ambilan kembali ke dalam ujung saraf dan metabolisme oleh enzim COMT dan MAO.

**Epinefrin.** Banyak obat-obat adrenergic merangsang lebih dari satu tempat reseptor adrenergic. Salah satu contohnya adalah epinefrin (adrenalin), yang bekerja pada tempat reseptor adrenergic alfa-1, beta-1 dan beta-2. Respons dari tempat-tempat ini adalah meningkatkan tekanan darah, dilatasi pupil, meningkatkan denyut jantung (takikardia), dan bronkodilatasi. Pada syok jenis-jenis tertentu (yaitu: kardiogenik, anafilaktik), epinefrin adalah obat yang berguna karena meningkatkan tekanan darah, denyut jantung dan aliran udara melalui paru-paru melalui bronkodilatasi. Karena epinefrin mempengaruhi 3 reseptor adrenergic yang berbeda, maka epinefrin tidak mempunyai selektivitas, dengan kata lain dianggap nonselektif terhadap satu reseptor. Efek samping terjadi jika dihasilkan lebih banyak respons daripada yang diinginkan.

**Farmakokinetik.** Pada pemberian oral Epi tidak mencapai dosis terapi karena di rusak oleh enzim COMT (Catekolamin-o-metil-transferase) dan MAO (Monoamin-oksidase) yang banyak terdapat pada dinding usus dan hati. Pada penyuntikan SK absorpsi lambat karena vasokonstriksi local, dapat dipercepat dengan memijat tempat suntikan. Absorpsi yang lebih cepat terjadi dengan penyuntikan IM. Pada pemberian lokal secara inhalasi, efeknya terbatas terutama pada saluran napas, tetapi efek sistemik dapat terjadi terutama bila digunakan dosis besar. Epinefrin dimetabolisme oleh hati dan diekskresikan ke dalam urin.

**Farmakodinamik.** Epinefrin sering digunakan Dalam keadaan gawat darurat untuk mengatasi anafilaksis, yang merupakan respons alergik yang mengancam nyawa. Obat ini merupakan inotropik (daya kontraksi otot) kuat, menimbulkan konstriksi pembuluh darah, meningkatkan denyut jantung, dan dilatasi saluran bronchial.

**Efek samping.** Dosis tinggi dapat mengakibatkan aritmia jantung, oleh karena itu perlu dipantau dengan elektrokardiogram (EKG). Epinefrin juga menyebabkan vasokonstriksi ginjal, sehingga mengurangi perfusi ginjal dan keluaran urin. Mula kerja dan waktu untuk mencapai konsentrasi puncak adalah cepat. Pemakaian dekongestan dengan epinefrin mempunyai efek aditif. Jika epinefrin diberikan bersama digoksin, maka dapat terjadi aritmia jantung. Penghambat beta dapat menyebabkan menurunnya kerja epinefrin.

Isoproterenol hidroklorida, suatu obat adrenergic, mengaktivasi reseptor beta-1 dan beta-2. Obat ini lebih spesifik daripada epinefrin, karena bekerja pada dua reseptor adrenergic, tetapi tidak sepenuhnya selektif. Respons terhadap perangsangan beta-1 dan beta-2 adalah meningkatkan denyut jantung dan bronkodilatasi. Jika seorang klien memakai isoproterenol untuk mengendalikan asma dengan dilatasi bronkus, maka terjadi juga peningkatan denyut jantung akibat perangsangan beta-1. Jika isoproterenol dipakai secara berlebihan, maka dapat terjadi takikardia yang berat.

**Albuterol sulfat** adalah selektif untuk reseptor adrenergic beta-2, sehingga responsnya hanya bronkodilatasi. Seorang klien penderita asma dapat memberikan respons lebih baik jika menggunakan albuterol dibanding isoproterenol karena kerja utamanya adalah reseptor beta-2. Dengan menggunakan simpatomimetik yang selektif, maka lebih sedikit respons yang

tidak diinginkan (efek samping). Tetapi, dosis tinggi dari albuterol dapat memengaruhi reseptor beta-1, sehingga menyebabkan peningkatan denyut jantung.

**Farmakokinetik.** Albuterol sulfat baik diabsorpsi melalui saluran gastrointestinal dan dimetabolisme oleh hati. Waktu paruh dari obat sedikit berbeda-beda tergantung dari rute pemberian.

**Farmakodinamik.** Penggunaan utama albuterol adalah untuk mencegah dan mengobati bronkospasme. Dengan inhalasi, mula kerja dari albuterol lebih cepat daripada pemberian per-oral, meskipun lama kerjanya sama untuk preparat oral maupun inhalasi.

**Efek samping.** Tremor, gelisah, dan gugup dapat terjadi bila memakai obat dengan dosis tinggi, efek samping yang kemungkinan besar adalah efek beta-1. Jika albuterol dipakai bersama penghambat MAO, dapat terjadi krisis hipertensi. Penghambat beta dapat menghambat kerja albuterol.

**Klonidin dan metildopa** adalah obat-obat adrenergic alfa-2 selektif yang terutama dipakai untuk mengobati hipertensi. Teori yang telah diterima mengenai obat-obat alfa-2 adalah obat-obat ini mengatur pelepasan dari norepinefrin dengan menghambat pelepasannya. Obat-obat alfa-2 juga diduga menghasilkan penekanan kardiovaskular dengan merangsang reseptor alfa-2 pada SSP, sehingga terjadi penurunan tekanan darah.

*Efek samping dan reaksi yang merugikan* Efek samping sering timbul jika dosis obat dinaikkan atau obat bersifat nonselektif. Efek samping yang sering timbul pada obat-obat adrenergic adalah hipertensi, takikardi, palpitasi, aritmia, tremor, pusing, kesulitan berkemih, mual dan muntah.

Penyuluhan kepada klien

- a. Beritahu klien untuk membaca label dari semua obat bebas untuk gejala-gejala flu dan pil diet. Banyak di antaranya mengandung obat-obat simpatik dan tidak boleh dipakai jika klien menderita hipertensi atau diabetes, aritmia jantung atau penyakit arteri koroner.
- b. Beritahu klien dan keluarganya bagaimana memberikan obat-obat flu dengan semprotan atau tetesan pada lubang hidung. Obat semprot harus dipakai dengan kepala pada posisi tegak. Pemakaian semprot hidung pada posisi berbaring dapat menyebabkan absorpsi sistemik. Perubahan warna dari semprot dan tetes hidung mungkin menunjukkan adanya kerusakan obat.
- c. Beritahu klien untuk tidak menggunakan semprot bronkodilator secara berlebihan. Jika klien memakai obat adrenergic nonselektif yang memengaruhi reseptor beta-1 dan beta-2, maka dapat terjadi takikardia.
- d. Jelaskan kepada klien bahwa pemakaian semprot atau tetes hidung yang terus-menerus yang mengandung simpatomimetik dapat menimbulkan rebound dari kongesti hidung (peradangan dan kongesti jaringan hidung).
- e. Beritahu ibu-ibu untuk tidak memakai obat simpatomimetik sewaktu menyusui. Obat-obat ini dapat masuk ke dalam ASI.

## Penghambat adrenergic

Obat-obat yang menghambat efek neurotransmitter adrenergic disebut sebagai **Penghambat adrenergic**, atau simpatolitik. Obat-obat ini merupakan antagonis terhadap agonis adrenergic dengan menghambat tempat-tempat reseptor alfa dan beta. Kebanyakan dari penghambat adrenergic menghambat reseptor alfa atau beta. Obat-obat ini menghambat efek neurotransmitter secara langsung dengan menempati reseptor alfa atau beta, atau tidak langsung dengan menghambat pelepasan neurotransmitter, NE atau E. Ketiga reseptor simpatolitik adalah alfa-1, beta-1 dan beta-2. Hubungan reseptor dengan respons penghambat adrenergic dapat dilihat pada Tabel 5.1.2.

Tabel 5.1.2  
Respons penghambat adrenergic

<b>Reseptor</b>	<b>Respons-respons</b>
Alfa-1	Vasodilatasi: menurunkan tekanan darah. Dapat terjadi refleks takikardia. Miosis: kontraksi pupil. Menekan ejakulasi.
Beta-1	Menurunkan denyut jantung.
Beta-2	Kontraksi bronkiolus. Kontraksi uterus.

### 1. Penghambat Adrenergik Alfa

Obat-obat yang menghambat respons pada tempat reseptor adrenergic alfa disebut sebagai penghambat adrenergic alfa, atau lebih sering disebut sebagai **penghambat alfa**. Penghambat alfa menimbulkan vasodilatasi, sehingga mengakibatkan penurunan tekanan darah. Jika vasodilatasi berlangsung terus, maka dapat terjadi hipotensi ortostatik. Pusing juga dapat merupakan salah satu gejala penurunan tekanan darah. Dengan menurunnya tekanan darah, denyut nadi biasanya meningkat untuk mengkompensasi tekanan darah yang rendah dan aliran darah yang tidak memadai. Penghambat alfa dapat **dipakai untuk mengobati penyakit pembuluh darah tepi**, seperti penyakit Raynaud. Dengan terjadinya vasodilatasi, maka akan lebih banyak darah mengalir ke anggota gerak.

### 2. Penghambat Adrenergik Beta

Penghambat adrenergik beta, seringkali disebut sebagai penghambat beta, menurunkan denyut jantung, biasanya akan diikuti dengan penurunan tekanan darah. Kebanyakan dari penghambat beta bersifat nonselektif, menghambat baik reseptor beta-1 maupun beta-2. Bukan hanya terjadi penurunan denyut nadi akibat penghambatan beta-1, tetapi terjadi juga bronkokonstriksi. Penghambat beta nonselektif sudah pasti tidak boleh dipakai oleh penderita penyakit paru obstruktif menahun (PPOM) atau asma yang berat. Jika efek yang diinginkan adalah menurunkan denyut nadi dan tekanan darah, maka dapat dipakai penghambat beta-1 selektif, seperti metoprolol tartrat.

**Propanolol HCl** adalah penghambat beta pertama yang diresepkan untuk mengobati angina, aritmia jantung, dan hipertensi. Meskipun sampai kini masih dipakai, obat ini mempunyai banyak efek samping, sebagian karena respons nonselektifnya dalam

menghambat baik reseptor beta-1 maupun beta-2. Obat ini merupakan kontraindikasi bagi klien penderita asma, atau blok jantung derajat dua atau tiga.

**Farmakokinetik** Propanolol diabsorpsi dengan baik melalui saluran GI. Obat ini menembus sawar darah otak dan plasenta, dan ditemukan dalam ASI. Obat ini dimetabolisme oleh hati, mengalami first-pass hepatic sehingga hanya sejumlah kecil yang mencapai sirkulasi sistemik. Mempunyai waktu paruh yang singkat, yaitu 3-6 jam.

**Farmakodinamik** Dengan menghambat kedua jenis reseptor beta, propanolol menurunkan denyut jantung dan tekanan darah. Obat ini juga menyebabkan konstriksi saluran bronchial dan kontraksi uterus. Obat ini tersedia dalam bentuk oral tablet, kapsul sustained release dan untuk pemakaian intravena. Mula kerja, waktu mencapai kadar puncak dan lama kerja formula preparat sustained release lebih lama daripada tablet. Bentuk ini efektif untuk pemberian dosis satu kali sehari, khususnya untuk pasien yang tidak patuh dengan dosis beberapa kali sehari.

**Interaksi obat** Banyak obat berinteraksi dengan propanolol. Fenitoin isoproterenol, NSAID, barbiturate, dan santin (kafein, teofilin) mengurangi efek obat propanolol. Jika propanolol dipakai bersama digoksin atau penghambat kalsium, maka dapat terjadi blok jantung atrio-ventrikular (AV). Tekanan darah dapat diturunkan jika propanolol diberikan bersama dengan antihipertensi lain (ini mungkin merupakan efek yang diinginkan).

**Indikasi** Penghambat beta berguna untuk mengobati aritmia jantung, hipertensi ringan, takikardia ringan, dan angina pectoris. Tabel 5.1.3 memuat daftar penghambat alfa dan beta, dosis, pemakaian dan pertimbangan pemakaianya.

Tabel 5.1.3  
Penghambat alfa dan beta, dosis dan pertimbangan pemakaian

PENGHAMBAT ADRENERGIK	RESEPTOR	DOSIS	PEMAKAIAN DALAM KLINIS
Tolazolin (Proscoline)	Alfa	D: IM: IV: 25 mg, q.i.d. Bayi baru lahir: IV: 1-2 mg/kg selama 10 menit	Gangguan pembuluh darah tepi, hipertensi
Fentolamin (Regitine)	Alfa	D: IM: IV: 5 mg A: IM: IV: 1 mg	Gangguan pembuluh darah perifer, hipertensi Antidot untuk infiltrasi dopamin
Prazosin (Minipress)	Alfa	D: PO: 1-5 mg, t.i.d.; tidak melebihi 20 mg/hari	Hipertensi
Propanolol (Inderal)	Beta <sub>1</sub> , beta <sub>2</sub>	D: PO: 10-20 mg, t.i.d. atau q.i.d.; dosis dapat berbeda-beda D: IV: 1-3 mg, dapat diulang jika perlu	Hipertensi, aritmia, angina pektoris, pasca infark miokardium
Nadolol (Corgard)	Beta <sub>1</sub> , beta <sub>2</sub>	D: PO: 40-80 mg/hari, tidak melebihi 240 mg/hari	Hipertensi, angina
Pindolol (Visken)	Beta <sub>1</sub> , beta <sub>2</sub>	D: PO: 5-30 mg/hari dalam dosis terbagi	Hipertensi
Timolol (Blocadren)	Beta <sub>1</sub> , beta <sub>2</sub>	D: PO: 10-20 mg, b.i.d., tidak melebihi 60 mg/hari	Hipertensi, pasca infark miokardium
Metoprolol (Lopressor)	Beta <sub>1</sub>	D: PO: 100-450 mg, q.i.d.; q rata-rata 50 mg b.i.d.	Hipertensi, angina, pasca infark miokardium
Atenolol (Tenormin)	Beta <sub>1</sub>	D: PO: 50-100 mg/hari	Hipertensi, angina
Asebutolol (Sectral)	Beta <sub>1</sub>	D: PO: 200 mg, b.i.d.	Hipertensi, aritmia ventrikel

KUNCI: D: dewasa; PO: melalui mulut; IV: intravena; IM: intramuskular.

**Efek samping dan reaksi yang merugikan** Efek samping umum dari penghambat adrenergic alfa adalah aritmia, flushing, hipotensi, dan takikardia refleks. Efek samping yang sering timbul pada penghambat beta adalah bradikardia, pusing hipotensi, sakit kepala, hiperglikemi, bertambah beratnya hipoglikemi, dan granulositosis. Biasanya efek samping berkaitan dengan dosis.

### 3. Penghambat Neuron Adrenergik

Obat-obat yang menghambat pelepasan NE dari neuron terminal simpatis disebut sebagai **Penghambat neuron adrenergic**, yang diklasifikasikan sebagai penghambat adrenergic. Pemakaian dalam klinik dari penghambat neuron (adrenergic) adalah untuk menurunkan tekanan darah. Guanetidin dan guanadrel adalah contoh-contoh dari penghambat neuron adrenergic, yang merupakan agen antihipertensi yang kuat. Guanetidin bekerja terhadap bagian post-ganglioner dari saraf simpatis dengan cara mencegah pelepasan katekolamin, digunakan untuk glaukoma tertentu.

Penyuluhan kepada klien

- a. Beritahu klien bagaimana menghindari hipotensi ortostatik, seperti perlahan-lahan bangkit dari posisi berbaring atau duduk ke posisi berdiri.
- b. Nasihatkan klien yang mendapat terapi insulin bahwa tanda-tanda awal dari hipoglikemi akan tertutup oleh obat-obat penghambat beta (yaitu, takikardia, gugup). Pastikan bahwa klien dengan seksama memantau gula darah mereka dan mengikuti aturan diet.
- c. Beritahu klien dan keluarga akan kemungkinan terjadinya perubahan mood sewaktu menggunakan penghambat beta. Perubahan mood dapat berupa depresi, mimpi buruk, dan bahkan percobaan bunuh diri. Jika terjadi efek samping demikian, dosis obat perlu disesuaikan.
- d. Nasihatkan klien pria bahwa penghambat beta tertentu, seperti propanolol, metoprolol, pindolol dan penghambat alfa, seperti prazosin, dapat menyebabkan impotensi. Biasanya masalah ini berkaitan dengan dosis. Mungkin perlu dilakukan penyesuaian dosis.
- e. Anjurkan klien untuk berbicara dengan dokter sebelum menghentikan pemakaian penghambat beta. Penghentian penghambat beta yang tiba-tiba dapat menyebabkan hipertensi rebound, takikardia rebound, atau serangan angina.

## Latihan

- 1) Bagaimana pembagian dari sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi? Apa hubungan antara ke dua sistem itu?
- 2) Apa yang dikendalikan dan diatur oleh sistem saraf otonom? Apa yang diatur dan dikendalikan oleh sistem saraf somatic?
- 3) Obat-obat yang menyerupai dan menghambat sistem saraf simpatis dan parasimpatis mempunyai efek yang berlawanan dan menyerupai pada jaringan organ. Jelaskanlah fenomena ini!

- 4) Apa yang dimaksud dengan reseptor-reseptor adrenergik? Apa respons fisiologis utama dari masing-masing reseptor itu?
- 5) Apa perbedaan antara obat-obat adrenergik selektif dengan obat-obat adrenergik nonselektif? Berikan contohnya masing-masing.
- 6) Apa efek samping utama dari obat-obat adrenergik? Apa implikasi terhadap pengajaran kepada klien?
- 7) Obat apa yang merupakan penghambat adrenergik selektif dan nonselektif? Apa manfaat dari penghambat alfa dan penghambat beta?
- 8) Apa efek samping dari penghambat adrenergik?
- 9) Mengapa guanetidin digolongkan ke dalam penghambat adrenergic? Sebutkan indikasi (penggunaan) guanetidin!
- 10) Mengapa penghentian penggunaan penghambat beta tidak boleh tiba-tiba?

#### Petunjuk Jawaban Latihan

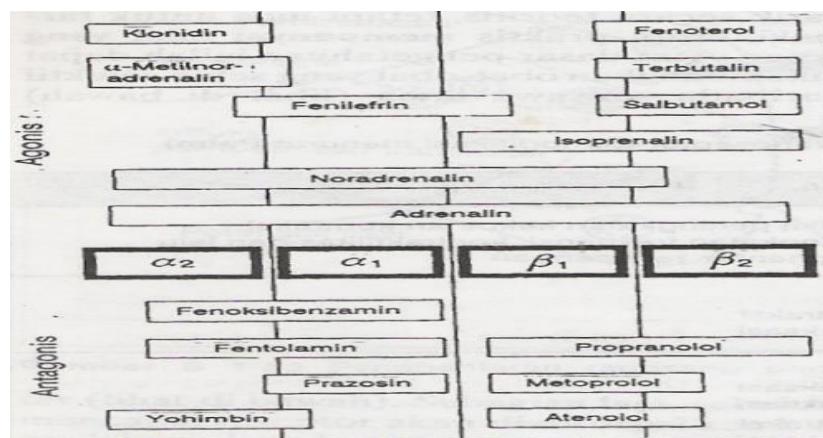
- 1) Sistem saraf pusat (SSP) terdiri dari otak dan medulla spinalis merupakan sistem saraf utama dari tubuh.. Sistem saraf tepi terletak di luar otak dan medulla spinalis, terdiri dari dua bagian: otonom dan somatic. Setelah ditafsirkan oleh SSP, sistem saraf tepi menerima rangsangan dan memulai respons terhadap rangsangan itu.
- 2) SSO mengendalikan dan mengatur alat-alat visceral (jantung, sistem pernapasan, saluran GI, kandung kemih, mata dan kelenjar) yang tidak/sedikit dapat kita kendalikan. SISTEM saraf somatic merupakan sistem saraf volunteer yang mempersarafi otot rangka, yang dapat kita kendalikan.
- 3) Obat-obat yang menyerupai NE atau AK menghasilkan respons yang saling berlawanan pada organ yang sama. Contohnya, suatu obat adrenergik (simpatomimetik) meningkatkan denyut jantung, sedangkan obat kolinergik (parasimpatomimetik) menurunkan denyut jantung (lihat Gambar 5.1.2)Tetapi, suatu obat yang menyerupai sistem saraf simpatik dan obat yang menghambat sistem saraf parasimpatik dapat menghasilkan respons yang serupa pada organ, contohnya adalah obat-obat simpatomimetik dan parasimpatolitik, keduanya meningkatkan denyut jantung. Penghambat adrenergik dan obat kolinergik keduanya menurunkan denyut jantung.
- 4) Reseptor adrenergic adalah tempat obat adrenergic bekerja dan terletak pada sel-sel otot polos, seperti pada jantung, dinding bronkiolus, saluran GI, kandung kemih dan otot siliaris pada mata.Terdiri dari empat jenis reseptor: alfa-1, alfa-2, beta-1 dan beta-2. Reseptor: **alfa-1**, meningkatkan kekuatan kontraksi jantung. Vasokonstriksi: meningkatkan tekanan darah. Midriasis: dilatasi pupil mata. Kelenjar (saliva): mengurangi sekresi; **alfa-2**, menghambat pelepasan norepinefrin, dilatasi pembuluh darah, dan menimbulkan hipotensi. Dapat memperantara kontraksi arteriolar dan vena;**beta-1**, meningkatkan denyut jantung dan kekuatan kontraksi dan **beta-2**, mendilatasi bronkiolus. Meningkatkan relaksasi GI dan uterus.
- 5) Obat-obat adrenergik selektif adalah obat yang hanya mempengaruhi satu jenis reseptor saja, contoh albuterol yang selektif pada reseptor adrenergik beta-2. Obat-obat adrenergik nonselektif mempengaruhi lebih dari satu jenis reseptor adrenergic, misalnya epinefrin memengaruhi reseptor adrenergic alfa-1, beta-1 dan beta-2.

- 6) Efek samping yang sering timbul pada obat-obat adrenergic adalah hipertensi, takikardi, palpitas, aritmia, tremor, pusing, kesulitan berkemih, mual dan muntah. Pengajaran kepada klien: laporkan efek samping tadi, periksa keluaran urin, ajari klien membaca label obat bebas untuk flu, beritahu cara memakai obat flu semprotan dst.
- 7) Penghambat adrenergik selektif adalah penghambat adrenergic yang hanya menghambat tempat reseptor alfa-1 atau beta-1 atau beta-2 saja. Penghambat adrenergik nonselektif adalah penghambat adrenergic yang menghambat lebih dari satu jenis reseptor adrenergic. Manfaatnya, Penghambat alfa dapat **dipakai untuk mengobati penyakit pembuluh darah tepi**, seperti penyakit Raynaud. Penghambat beta berguna untuk mengobati aritmia jantung, hipertensi ringan, takikardia ringan, dan angina pectoris.
- 8) Efek samping umum dari penghambat adrenergic alfa adalah aritmia, flushing, hipotensi dan takikardia refleks. Efek samping yang sering timbul pada penghambat beta adalah bradikardia, pusing hipotensi, sakit kepala, hiperglikemi, bertambah beratnya hipoglikemi, dan granulositosis.
- 9) Guanetidin menghambat adrenergic dengan mencegah pelepasan katekolamin sehingga tidak terjadi penerusan rangsang ke post-ganglion. Guanetidin diindikasikan sebagai antihipertensi dan glaucoma tertentu.
- 10) Penghentian penghambat beta yang tiba-tiba dapat menyebabkan hipertensi rebound, takikardia rebound, atau serangan angina.

## Ringkasan

Obat otonom adalah obat yang pengaruhinya penerusan impuls dalam SSO dengan cara mengganggu sintesis, penimbunan, pembebasan atau penguraian NT atau memengaruhi kerjanya atas reseptor khusus. Obat-obat yang menyerupai NE atau AK menghasilkan respons yang saling berlawanan pada organ yang sama. Keselektifan relatif terhadap reseptor dari agonis dan antagonis adrenoseptor tergambar pada Gambar 5.1.5 berikut.

$\alpha_2$	$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_2$
<i>Hambat -pelepasan NA → TD ↓ -pelepasan Ach usus → 154etabolis m154 ↓, insulin ↓</i>	<i>Vasokonstriksi -otot polos → contoh 154etabo bradikardia -mukosa</i>	<i>-Frek &amp; kontr jantung ↑ (nodus SA &amp; AV, otot, sist. Konduksi) -Renin ↑, -Sekresi ADH ↑</i>	<i>Bronkhodilatas i &amp; stimulasi 154etabolism glikogen &amp; lemak</i>



Gambar 5.1.5  
Hubungan reseptor-respons agonis dan antagonis adrenergik

## Tes 1

- 1) Sistem saraf simpatik dan sistem saraf parasimpatis bekerja pada organ-organ yang sama, tetapi menghasilkan respons yang berlawanan agar tercapainya homeostasis. Termasuk respons simpatik terhadap adalah ....
  - A. kontraksi pembuluh darah
  - B. bertambahnya salivasi
  - C. kontraksi pupil
  - D. kontraksi kandung kemih
- 2) Berikut adalah pasangan neurotransmitter dengan reseptornya, yaitu ...
  - A. NE dengan muskarinik
  - B. ACh dengan nikotinik
  - C. ACh dengan alfa
  - D. NE dengan nikotinik
- 3) Amfetamin yang bekerja dengan merangsang pelepasan NE dari ujung saraf terminal termasuk golongan obat ....
  - A. adrenolitik
  - B. adrenergic bekerja langsung
  - C. simpatomimetik kerja campuran
  - D. simpatomimetik bekerja tidak langsung
- 4) Berikut pernyataan yang benar mengenai epinefrin adalah epinefrin ....
  - A. termasuk zat selektif
  - B. dapat digunakan per oral

- C. meningkatkan denyut jantung
  - D. tidak dirusak oleh MAO
- 5) Adrenergik yang selektif pada reseptor beta-2 sehingga digunakan untuk obat asma adalah ....
- A. isoproterenol
  - B. albuterol
  - C. klonidin
  - D. metildopa
- 6) Penyuluhan yang benar kepada klien yang menggunakan adrenergic adalah obat simpatomimetik ....
- A. aman untuk ibu menyusui
  - B. tidak berbahaya bagi penderita diabetes
  - C. nonselektif pada dosis tinggi sebabkan takikardia
  - D. bentuk tetes hidung boleh digunakan terus-menerus
- 7) Pernyataan dibawah ini adalah benar untuk pasangan reseptor dengan respons penghambat adrenergic, yaitu ....
- A. Beta-2 kontraksi bronkiolus
  - B. Beta-2 merangsang ejakulasi
  - C. Alfa-1 meningkatkan tekanan darah
  - D. Beta-1 meningkatkan denyut jantung
- 8) Untuk pasien yang tidak patuh, pemberian propranolol sebaiknya diberikan dalam bentuk ....
- A. tablet
  - B. injeksi
  - C. sirup
  - D. kapsul sustained release
- 9) Penghambat alfa dan beta yang di-indikasikan sebagai obat angina adalah ....
- A. tolazolin
  - B. fentolamin
  - C. nadolol
  - D. asebutolol
- 10) Agen hipertensi yang kuat yang bekerja dengan cara mencegah pelepasan katekolamin pada ujung saraf simpatis adalah ....
- A. prazosin
  - B. guanetidin
  - C. metoprolol
  - D. atenolol

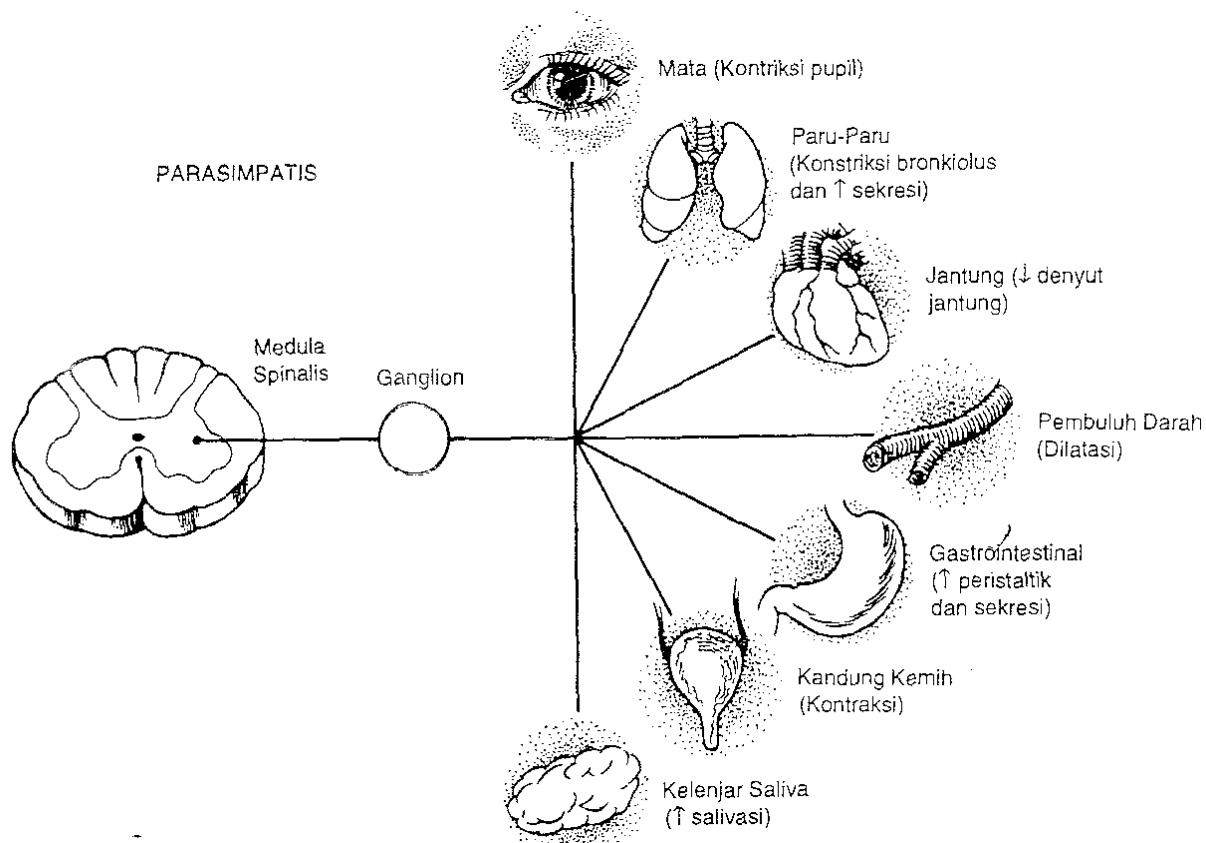
## Topik 2

### Obat Kolinergik

Dua kelompok obat yang memengaruhi sistem saraf parasimpatis adalah (1) kolinergik (parasimpatomimetik) dan (2) antikolinergik (parasimpatolitik).

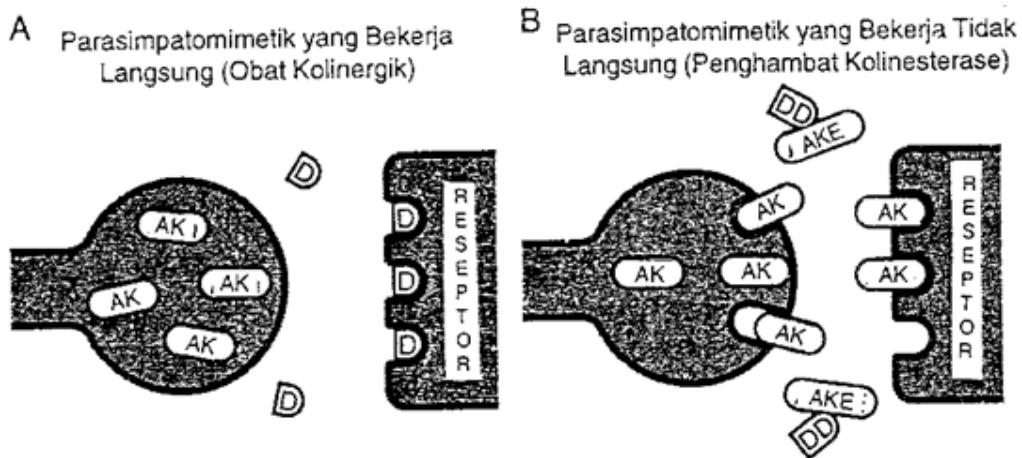
#### 1. Obat Kolinergik

Obat-obat yang merangsang sistem saraf parasimpatis disebut sebagai obat-obat kolinergik, atau parasimpatomimetik, karena mereka menyerupai neurotransmitter parasimpatis, asetilkolin. Obat-obat kolinergik juga dikenal dengan kolinomimetik, perangsang kolinergik, atau agonis kolinergik. Asetilkolin (AK) adalah neurotransmitter yang terdapat pada ganglion dan ujung saraf terminal parasimpatis dan mempersarafi reseptor-reseptor pada organ, jaringan dan kelenjar. Ada dua jenis reseptor kolinergik: (1) **reseptor muskarinik** yang merangsang otot polos dan memperlambat denyut jantung dan (2) **reseptor nikotinik** (neuromuscular) yang memengaruhi otot rangka. Banyak dari obat-obat kolinergik bersifat nonselektif karena mereka memengaruhi baik reseptor muskarinik maupun reseptor nikotinik. Obat-obat kolinergik pada SSO selektif untuk reseptor muskarinik dan tidak memengaruhi reseptor nikotinik. Gambar 5.2.1. memperlihatkan respons organ terhadap rangsang parasimpatis atau kolinergik.



Gambar 5.2.1  
Respons parasimpatis

Ada obat-obat kolinergik yang bekerja langsung dan ada juga obat-obat kolinergik yang bekerja tidak langsung. Obat kolinergik **yang bekerja langsung** bekerja pada reseptor yang mengaktifasi respons jaringan (Gambar 5.2.2A). Obat kolinergik yang bekerja tidak langsung menghambat kerja enzim kolinesterase (asetilkolinesterase). Asetilkolin diakhiri kerjanya oleh penguraian enzim asetilkolinesterase menjadi asam asetat dan kolin. Suatu obat yang menghambat kolinesterase disebut sebagai penghambat kolinesterase, atau obat antikolinesterase. Kolinesterase dapat merusak asetilkolin sebelum ia mencapai reseptor atau sesudah asetilkolin menempel pada tempat reseptor. Dengan menghambat atau merusak enzim kolinesterase, maka lebih banyak asetilkolin tersedia untuk merangsang reseptor dan menempel lebih lama. (Gambar. 5.2.2B).



Kunci: D: obat kolinergik; DD: penghambat kolinesterase (antikolinesterase); AKE: asetilkolinesterase atau kolinesterase; AK: asetilkolin.

Gambar 5.2.2.  
Parasimpatomimetik yang bekerja (A) langsung dan (B) tidak langsung

Penghambat kolinesterase dapat dibagi menjadi penghambat reversible dan penghambat ireversibel. Penghambat reversible berikatan dengan enzim, kolinesterase selama beberapa menit sampai jam, dan penghambat ireversibel berikatan dengan enzim secara menetap. Efek yang ditimbulkan berbeda-beda tergantung dari lamanya kolinesterase berikatan. Respons utama dari obat-obat kolinergik adalah merangsang tonus kandung kemih dan GI, kontraksi pupil mata (miosis), dan meningkatkan transmisi neuromuscular. Efek lain dari obat-obat kolinergik adalah menurunkan denyut jantung dan tekanan darah dan menambah salivasi, sekresi GI dan kelenjar bronkus. Table 5.2.1. memuat fungsi dari obat-obat kolinergik yang bekerja langsung dan yang bekerja tidak langsung.

Table 5.2.1.  
Efek-efek obat-obat kolinergik

JARINGAN TUBUH	RESPONS
Kardiovaskular*	Menurunkan denyut jantung, menurunkan tekanan darah akibat vasodilatasi, dan memperlambat konduksi nodus AV.
Gastrointestinal†	Meningkatkan tonus dan motilitas otot polos dari lambung dan usus halus. Peristaltik ditingkatkan dan otot-otot sphincter relaksasi.
Genitourinarius	Kontraksi otot-otot kandung kemih, meningkatkan tonus ureter, dan relaksasi otot-otot sphincter kandung kemih. Merangsang berkemih.
Mata†	Menambah konstriksi pupil, atau miosis (pupil mengecil), dan menambah akomodasi (menipis atau menebalnya lensa mata untuk penglihatan jauh atau dekat).
Kelenjar	Menambah salivasi, berkeringat, dan air mata.
Bronki (paru-paru)*	Merangsang kontraksi otot polos bronkial dan menambah sekresi bronkial.
Otot lirik†	Meningkatkan transmisi neuromuscular dan mempertahankan kekuatan dan tonus otot.

\* Jaringan berrespons terhadap dosis tinggi dari obat-obat kolinergik.

† Jaringan utama berresponses terhadap dosis normal dari obat-obat kolinergik.

### Kolinergik yang bekerja langsung

Banyak obat dalam kelompok ini terutama selektif untuk reseptor muskarinik, tetapi nonspesifik karena reseptor muskarinik berada dalam otot polos saluran GI dan genitourinarius, kelenjar dan jantung. Betanekol, suatu obat kolinergik yang bekerja langsung, bekerja pada reseptor muskarinik (kolinergik) dan terutama dipakai untuk meningkatkan berkemih.

*Farmakokinetik* Betanekol diabsorpsi dengan buruk melalui saluran GI. Persentase dari pengikatan pada protein dan waktu paruhnya tidak diketahui. Obat ini kemungkinan besar diekskresikan ke dalam urin.

*Farmakodinamik* Pemakaian utama dari betanekol adalah untuk menambah miksturisi (berkemih) dengan merangsang reseptor kolinergik muskarinik untuk meningkatkan keluaran urin. Klien mengeluarkan urin kira-kira 30 menit sampai 1,5 jam setelah meminum satu dosis betanekol. Betanekol juga meningkatkan peristaltic saluran GI. Obat harus diminum dalam keadaan lambung kosong, dan tidak boleh diberikan intramuscular atau intravena. Betanekol dapat diberikan subkutan, dan berkemih biasanya terjadi dalam waktu 15 menit. Lama kerja dari pemberian oral adalah 4-6 jam, dan pada rute subkutan adalah 2 jam.

Pilocarpin adalah suatu obat kolinergik yang bekerja langsung mengkontraksi pupil mata, sehingga membuka kanalis schlemm untuk menambah aliran humor aqueus (cairan). Obat ini dipakai untuk mengobati glaucoma dengan menurunkan tekanan cairan (intraocular) dalam bola mata. Pilocarpin juga bekerja pada reseptor nikotinik, juga karbakol.

### Kolinergik yang bekerja tidak langsung

Obat-obat kolinergik yang bekerja tidak langsung tidak bekerja pada reseptor, tetapi mereka menghambat enzim kolinesterase, sehingga memungkinkan asetilkolin menumpuk pada tempat reseptor (lihat gambar 5.2.2). Karena cara kerjanya demikian, maka obat ini

juga dikenal dengan nama penghambat kolinesterase, atau **antikolinesterase**, yang mempunyai dua jenis, yaitu: reversible dan ireversibel.

*Penghambat kolinesterase reversible.* Penghambat-penghambat ini dipakai untuk menimbulkan kontraksi pupil dalam pengobatan glaucoma dan untuk meningkatkan kekuatan otot pada klien dengan miastenia gravis (suatu kelainan neuromuscular). Efek-efek obat menetap selama beberapa jam. Obat-obat yang dipakai untuk meningkatkan kekuatan otot pada mistenia gravis adalah neostigmin (masa kerja singkat), piridostigmin bromida (masa kerja sedang), ambenonium klorida (masa kerja panjang), dan edrofonium klorida (masa kerja singkat untuk tujuan diagnosis). Obat-obat ini akan dibahas lebih perinci pada materi akhir topik ini.

*Penghambat kolinesterase irreversible.* Penghambat-penghambat ireversibel adalah agen yang kuat karena efek jangka panjangnya. Enzim kolinesterase harus diregenerasi sebelum efek obat menghilang, suatu proses yang dapat memakan waktu berhari-hari atau berminggu-minggu. Obat-obat ini dipakai untuk menghasilkan kontraksi pupil dan untuk pembuatan insektisida organofosfat. Contoh-contoh dari semua jenis obat-obat kolinergik, dosis standar, dan pemakaian umum terdapat dalam Table 5.2.2.

*Efek samping dan reaksi yang merugikan* Efek samping umum dari obat-obat kolinergik adalah mual, muntah, diare, kejang abdomen, bradikardia, banyak berkeringat, salivasi dan sekresi bronchial. Hipotensi dapat terjadi pada dosis tinggi.

Tabel 5.2.2.  
Obat-obat kolinergik

OBAT-OBAT KOLINERGIK NAMA-NAMA OBAT	DOSIS	PEMAKAIAN DAN PERTIMBANGAN PEMAKAIAN
Bekerja Langsung Betanekol (Urecholine)	D: PO: 10-50 mg, b.i.d.-q.i.d.	Untuk meningkatkan berkemih, dapat merangsang motilitas lambung
Karbakol (Carcholin, Miostat)	0,75-3%, 1 tetes	Untuk menurunkan tekanan intraokular, miosis
Pilocarpin (Pilocar)	0,5-4%, 1 tetes	Untuk menurunkan tekanan intraokular, miosis
Bekerja Tidak Langsung, Antikolinesterase Reversibel		
Fisostigmin (Eserine)	0,25-0,5%, 1 tetes, q.d.-q.i.d.	Untuk menurunkan tekanan intraokular, miosis, masa kerja singkat
Neostigmin (Prostigmin)	D: PO: mulai-mula 15 mg, t.i.d., dosis maksimum: 50 mg, t.i.d.	Untuk menambah kekuatan otot pada miastenia gravis, masa kerja singkat
Piridostigmin (Mestinon)	D: PO: 50-120 mg, t.i.d. atau q.i.d.	Untuk menambah kekuatan otot, masa kerja sedang
Ambenonium (Mytelase)	D: PO: 2,5-5 mg, t.i.d. atau q.i.d.	Untuk menambah kekuatan otot, masa kerja panjang
Edrofonium (Tensilon)	D: IM: 10 mg; IV: 1-2 mg	Untuk mendiagnosa miastenia gravis, masa kerja sangat singkat
Bekerja Tidak Langsung, Antikolinesterase Ireversibel		
Demekarium (Iumorsol)	0,125-0,25%, 1 tetes, q 12-48 jam	Untuk menurunkan tekanan intraokular pada glaukoma, miotikum masa kerja panjang
Ektiofot (Fostolin)	0,03-0,06%, 1 tetes, q.d. atau b.i.d.	Untuk menurunkan tekanan intraokular, miotikum masa kerja panjang
Isofluorofat (F.oropryl)	ointment 0,25%, q 8-72 jam	Untuk mengobati glaukoma. Kenakan pada sakus konjungtiva

KUNCI: D: dewasa; PO: per oral; IM: intramuscular; IV: intravena.

### Penyuluhan kepada klien

Bekerja langsung

- Beritahu klien untuk melaporkan efek samping yang berat, seperti sangat pusing atau menurunnya denyut nadi sampai di bawah 60.
- Beritahu klien untuk bangkit dari posisi berbaring dengan perlahan-lahan untuk menghindari rasa pusing.
- Anjurkan klien untuk menjaga kebersihan mulut jika terjadi salivasi berlebihan.

Bekerja tidak langsung

- Beritahu klien dengan diagnosis mistenia gravis untuk memakan obat pada waktunya untuk menghindari kekambuhan dari gejala-gejala, seperti kelemahan otot pernapasan.
- Beritahu klien untuk menilai perubahan dalam kekuatan ototnya. Penghambat kolinesterase (antikolinesterase) meningkatkan kekuatan otot.

## 2. Obat Antikolinergik

Obat-obat yang menghambat kerja asetilkolin dengan menempati reseptor-reseptor asetilkolin disebut dengan **antikolinergik** atau parasimpatolitik. Nama lain untuk antikolinergik adalah **agen-agen penghambat kolinergik**, agen-agen antiparasimpatis, agen-agen antimuskarinik, atau antispasmodic. Jaringan tubuh dan organ utama yang dipengaruhi oleh kelompok obat antikolinergik ini ialah jantung, saluran pernapasan, saluran GI, kandung kemih, mata dan kelenjar eksokrin. Dengan menghambat saraf-saraf parasimpatis, sistem saraf simpatik (adrenergic) menjadi dominant. Obat-obat antikolinergik dan adrenergic menghasilkan banyak respons yang sama.

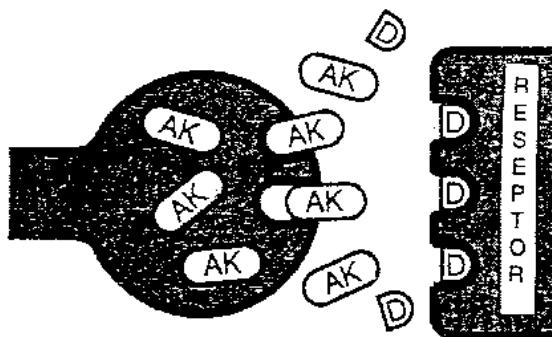
Obat-obat antikolinergik dan kolinergik mempunyai efek yang berlawanan. Respon utama dari antikolinergik adalah menurunkan motilitas GI, mengurangi salivasi, dilatasi pupil mata (midriasis), dan meningkatkan denyut nadi. Efek-efek lain dari antikolinergik adalah menurunkan kontraksi kandung kemih, yang mengakibatkan retensi urin, dan mengurangi rigiditas dan tremor yang berkaitan dengan eksitasi neuromuscular. Antikolinergik juga dapat bekerja sebagai antidote terhadap toksisitas yang disebabkan oleh penghambat kolinesterase serta minum organofosfat. Berbagai efek dari antikolinergik dijelaskan dalam Table 5.2.3

Tabel 5.2.3.  
Efek-efek obat antikolinergik

JARINGAN TUBUH	RESPONS-RESPONS
Kardiovaskular	Meningkatkan denyut jantung pada dosis tinggi. Dosis rendah dapat mengurangi denyut jantung.
Gastrointestinal	Merelaksasi tonus otot polos saluran gastrointestinal, mengurangi motilitas dan peristaltik gastrointestinal. Mengurangi sekresi lambung dan usus halus.
Saluran kemih	Merelaksasi otot detrusor kandung kemih dan meningkatkan konstriksi spinkter internal. Dapat timbul retensi urin.
Mata	Dilatasi pupil mata (midriasis) dan paralisis otot siliaris (sikloplegia), mengakibatkan kurangnya akomodasi
Kelenjar	Mengurangi salivasi, berkeringat, dan sekresi bronkial
Paru-Paru	Dilatasi bronkus dan mengurangi sekresi bronkial
Sistem saraf pusat	Mengurangi tremor dan rigiditas otot. Mengantuk, disorientasi, dan halusinasi dapat terjadi akibat dosis tinggi.

Reseptor-reseptor muskarinik, yang merupakan reseptor kolinergik, berperan dalam respons jaringan dan organ terhadap antikolinergik, karena antikolinergik menghambat kerja asetilkolin dengan menempati tempat reseptor-reseptor ini. Gambar 5.2.3. menggambarkan kerja obat-obat antikolinergik tersebut. Obat-obat antikolinergik dapat menghambat efek parasimpatomimetik yang bekerja langsung, seperti betanekol dan pilokarpin, dan dapat menghambat parasimpatomimetik yang bekerja tidak langsung, seperti fisostigmin dan neostigmin.

Parasimpatolitik yang Bekerja Langsung  
(Obat Antikolinergik)



Gambar 5.2.3.

Respon antikolinergik. Obat antikolinergik menempati tempat reseptor sehingga menghambat asetilkolin

Atropin sulfat, turunan pertama dari tanaman beladon (*Atropa belladonna*) dan dimurnikan pada tahun 1831, merupakan obat antikolinergik klasik, diikuti oleh skopolamin. Atropin dan skopolamin bekerja pada reseptor muskarinik, tetapi hanya sedikit memengaruhi reseptor nikotinik. Atropin berguna sebagai pengobatan prabedah untuk mengurangi sekresi salivasi, sebagai obat antispasmodic untuk mengobati tukak peptic karena merelaksasi otot-otot polos saluran GI dan mengurangi peristaltic, dan untuk meningkatkan denyut jantung bila terjadi bradikardia. Tetapi, jika seorang klien sedang memakai atropine atau obat yang menyerupai atropine (antihistamin) untuk jangka panjang, maka dapat terjadi efek samping.

Obat-obat antikolinergik sintetis juga dipakai sebagai antispasmodik untuk mengobati tukak peptic dan spasme usus halus. Salah satu contoh dari obat yang demikian adalah propantelin bromide, yang digunakan untuk mengurangi sekresi lambung dan GI. semenjak diperkenalkannya penghambat histamine ( $H_2$ ), agen-agen antikolinergik, seperti, propantelin, tidak lagi sering dipakai untuk mengurangi sekresi lambung.

*Farmakokinetik* Propantelin sebagian diabsorpsi melalui saluran GI, meskipun sebagian dari obat ini diaktivasi di dalam saluran usus halus. Efek pengikatan pada protein dan waktu paruhnya tidak diketahui. Obat ini diekskresi ke dalam empedu dan urin.

*Farmakodinamik* Propantelin menghambat efek muskarinik dari asetilkolin pada tempat reseptor (reseptor postganglionic muskarinik). Akibatnya timbul penurunan sekresi lambung dan kurangnya spasme. Mula kerjanya adalah 0,5 -1 jam, , waktu untuk

mencapai konsentrasi puncak 2-4 jam, dan lama kerjanya 6 jam. Propantelin banyak mempunyai efek samping yang sama dengan obat-obat antikolinergik lain, yaitu mulut kering, meningkatnya denyut jantung, konstipasi dan retensi urin.

Tabel 5.2.4.  
Obat-obat antikolinergik

NAMA OBAT	DOSIS	PEMAKAIAN DAN PERTIMBANGAN
<b>Gastrointestinal</b>		
Atropin	D: IM: 0,4 mg D: IV: 0,5-2 mg	Prabedah untuk mengurangi salivasi dan sekresi bronkial. Meningkatkan denyut jantung dengan dosis $\geq 0,5$ mg
Disiklomin (Bentyl)	D: PO: 10-20 mg, t.i.d. atau q.i.d.	Sebagai antispasmodik untuk <i>irritable bowel syndrome</i>
Glikopirolat (Robinul)	D: PO: 1-2 mg, b.i.d. atau t.i.d. IM: 0,1 mg (prabedah)	Prabedah untuk mengurangi sekresi dan untuk tukak peptik
Propantelin (Pro-Banthine)	D: PO: 7,5-15 mg, t.i.d. atau q.i.d.	Sebagai antispasmodik untuk tukak peptik dan <i>irritable bowel syndrome</i>
Skopolamin (Hyoscine)	D: PO: 0,5-1 mg, t.i.d. atau q.i.d. D: IM: 0,3-0,6 mg	Obat praanestesi, <i>irritable bowel syndrome</i> , mabuk perjalanan
Isopropamid (Darbid)	D: PO: 5 mg, b.i.d.	Tukak peptik dan <i>irritable bowel syndrome</i>
Mepenzolat (Cantil)	D: PO: 25-50 mg. q.i.d.	Tukak peptik, <i>irritable bowel syndrome</i>
Oksifenonium (Antrenyl)	D: PO: 5-10 mg, b.i.d.	Tukak peptik dan <i>irritable bowel syndrome</i>
<b>Mata</b>		
Homatropin (Isopto Homatropine)	Lar. 2-5%, 1-2 tetes	Midriasis dan siklopegia (paralisis otot siliaris sehingga akomodasi hilang) untuk pemeriksaan mata
Siklopentolat (Cyclogyl)	Lar. 0,5-2%, 1-2 tetes	Midriasis dan siklopegia untuk pemeriksaan mata
Tropikanmid (Mydracyl)	Lar. 0,5-1%, 1-2 tetes	Midriasis dan siklopegia untuk pemeriksaan mata
<b>Neuromuskular (Agen seperti atropin: Obat-Obat anti parkinsonisme)</b>		
Benztropin (Cogentin)	D: PO: 0,5-6 mg/hari dalam dosis terbagi	Penyakit Parkinson. Untuk mengobati efek samping fenotiazin dan agen antipsikotik lainnya.
Biperiden (Akineton)	D: PO: 2 mg, b.i.d.- q.i.d.	Penyakit Parkinson, sama seperti di atas.
Prosiklidin (Kemadrin)	D: PO: 2,5-5 mg, t.i.d.	Penyakit Parkinson, sama seperti di atas.
Triheksifinidil (Artane)	D: PO: 1 mg/hari, dapat dinaikkan sampai 5-15 mg/hari, dalam dosis terbagi	Penyakit Parkinson, sama seperti di atas.

KUNCI: D: dewasa; PO: per ora;  $\geq$ : lebih besar atau sama dengan; IV: intravena; LAR: larutan.

### Obat-obat antikolinergik-antiparkinsonisme

Atropin pernah diberikan kepada klien dengan penyakit Parkinson untuk mengurangi salivasi dan berliur. Ternyata ditemukan bahwa atropine juga mempunyai efek terhadap manifestasi motorik dari penyakit ini dengan mengurangi tremor dan rigiditas. Penyelidikan lebih lanjut menunjukkan bahwa agen-agen antikolinergik (antimuskarinik) juga memengaruhi SSP selain sistem saraf parasimpatis. Obat-obat antikolinergik ini memengaruhi SSP dengan menekan tremor dan rigiditas otot dari parkinsonisme, tetapi hanya sedikit menimbulkan efek pada mobilitas dan kelemahan otot. Akibat dari penemuan ini, maka dikembangkan beberapa obat antikolinergik, seperti triheksifinidil, prosiklidin, biperiden, dan benztropin, untuk pengobatan penyakit Parkinson. Kini obat-obat tersebut dapat dipakai dengan kombinasi dengan levodopa untuk mengendalikan parkinsonisme atau

dipakai tunggal untuk mengobati pseudoparkinsonisme akibat efek samping dari fenotiazin dalam obat-obat antipsikotik.

*Farmakokinetik* Triheksifidil diabsorpsi dengan baik dalam saluran GI. Pengikatan pada protein dan waktu paruhnya tidak diketahui. Obat ini diekskresikan ke dalam urin.

*Farmakodinamik* Triheksifidil mengurangi pergerakan invulunter dan menghilangkan tanda-tanda dan gejala-gejala tremor dan rigiditas otot yang terjadi pada penyakit parkinson dan pseudoparkinsonisme. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet, eliksir dan kapsul sustained release. Lama kerja preparat sustained release dua kali lebih lama daripada bentuk oral dan eliksir. Alkohol, narkotik, fenotiazin dan antihistamin dapat meningkatkan efek triheksifidil. Efek sampingnya serupa dengan obat-obat antikolinergik lain.

#### *Antihistamin untuk mengobati mabuk jalan*

Efek antikolinergik pada SSP menguntungkan klien yang peka terhadap mabuk perjalanan. Salah satu contoh dari antikolinergik yang demikian, diklasifikasikan sebagai antihistamin untuk mabuk perjalanan, adalah skopolamin. Obat ini tersedia dalam bentuk topical sebagai skin-patch (Transdermcop) yang dipakai di belakang telinga. Skopolamin transdermal dilepaskan selama 3 hari dan sering kali diresepkan untuk kegiatan yang menyangkut penerbangan, perjalanan laut atau perjalanan darat. Obat-obat lain yang diklasifikasikan ke dalam antihistamin untuk mabuk perjalanan adalah dimenhidrinat, siklizin, dan meklizin. Kebanyakan dari obat ini dapat dibeli bebas kecuali Transdermcop.

Contoh-contoh dari obat antikolinergik dan dosisnya, serta pemakaiannya yang sering dimuat dalam Table 5.2.4. Dosis dapat bervariasi tergantung dari umur, jenis kelamin dan berat badan. Oleh karena obat-obat antikolinergik dapat meningkatkan tekanan intraocular, maka obat-obat ini tidak boleh diberikan kepada klien dengan diagnosis glaucoma.

#### *Efek samping dan reaksi yang merugikan*

Efek sampingnya meliputi mulut kering, gangguan penglihatan (terutama penglihatan kabur karena dilatasi pupil), konstipasi sekunder akibat berkurangnya peristaltic GI, retensi urin akibat berkurangnya tonus kandung kemih, dan takikardia (dosis tinggi).

#### *Penyuluhan kepada klien*

- Beritahu klien penderita glaucoma untuk menghindari obat-obat yang, seperti atropine. Obat antikolinergik menyebabkan midriasis dan meningkatkan tekanan intraocular. Klien harus waspada untuk memeriksa label obat bebas untuk menentukan apakah obat-obat tersebut merupakan kontraindikasi terhadap glaucoma. Obat antikolinergik juga merupakan kontraindikasi terhadap klien penderita asma, retensi urin atau obstruksi GI.
- Sarankan untuk mengunyah permen keras, batu es atau permen karet dan memelihara kebersihan mulut jika mulut klien terasa kering. Antikolinergik mengurangi salivasi.
- Beritahu klien yang mengalami midriasis pada pemeriksaan mata untuk menggunakan kacamata pelindung matahari dalam keadaan terang karena adanya fotofobia (intoleransi terhadap sinar terang).

- Nasihatkan klien akan efek samping yang sering dari pemakaian antikolinergik jangka panjang, seperti mulut kering, berkurangnya berkemih, dan konstipasi.
- Nasihatkan klien untuk menghindari alcohol, rokok kretek, kafein, aspirin dan susu pada jam tidur untuk mengurangi keasaman lambung.
- Anjurkan klien untuk menggunakan airmata artificial (tetes mata) untuk mata kering akibat berkurangnya laktasi (keluarnya airmata).
- Beritahu klien untuk menghindari lingkungan yang panas dan kegiatan fisik yang berlebihan. Meningkatnya suhu tubuh dapat terjadi akibat berkurangnya aktivitas kelenjar keringat.

#### *Obat untuk kelainan neuromuscular*

Tiga jenis kelainan neuromuscular, dan obat-obat yang dipakai untuk mengobatinya akan dibahas pada akhir materi topik ini, yaitu: parkinsonisme (penyakit Parkinson), miastenia gravis, dan spasme otot.

**Parkinsonisme**, suatu kelainan neurologis kronis yang memengaruhi traktus motor piramidalis (yang mengendalikan postur, keseimbangan, dan kemampuan untuk bergerak), dianggap merupakan suatu sindroma (kombinasi gejala-gejala) karena ada tiga ciri utamanya: **rigiditas** (meningkatnya tonus otot), **bradikinesia** (pergerakan yang lamban), dan **tremor**. Rigiditas akan bertambah dengan adanya pergerakan. Perubahan postur akibat rigiditas dan bradikinesia meliputi dada dan kepala yang menjulur ke depan dengan lutut dan paha yang fleksi, langkah yang terseret-seret, dan hilangnya ayunan lengan. Gejala khas lainnya adalah wajah yang seperti topeng (tidak ada ekspresi wajah), tremor involunter dari kepala dan leher, dan gerakan tangan, seperti yang membuat pil. Tremor dapat lebih jelas pada keadaan istirahat.

**Miastenia gravis**, tidak adanya impuls saraf dan respons otot pada persambungan mioneural (ujung saraf pada otot), menyebabkan rasa letih dan kelemahan otot sistem pernapasan, otot wajah dan ekstremitas. Dengan terlibatnya saraf cranial, maka terjadi ptosis (jatuhnya kelopak mata) dan kesulitan mengunyah dan menelan. Henti pernapasan dapat terjadi akibat kelumpuhan otot pernapasan. Miastenia gravis disebabkan oleh tidak memadainya sekresi AK karena bertambahnya enzim kolinesterase, yang merusak AK pada sambungan mioneural.

Spasme otot memiliki berbagai sebab, yaitu cedera atau gangguan neuron motor, sehingga timbul keadaan, seperti serebral palsi, sclerosis multiple, cedera medulla spinalis (paraplegia, kelumpuhan tungkai), dan gangguan pembuluh darah otak (stroke) atau hemiplegia (kelumpuhan satu sisi tubuh). Spasme otot dapat dikurangi dengan pelepasan otot rangka.

#### *Parkinsonisme*

Sebab dari parkinsonisme adalah ketidakseimbangan dari neuromuscular, dopamine dan asetilkolin. Rupanya penderita parkinsonisme tidak memiliki dopamine dalam jumlah yang cukup dan memiliki terlalu banyak asetilkolin pada basal ganglia pada traktus motor ekstrapiramidalis. Dalam keadaan normal dopamine mengendalikan asetilkolin dan

mengendalikan respons eksitasinya. Obat-obat yang dipakai untuk mengobati parkinsonisme dibagi kedalam dua kelompok, yaitu: (1) antikolinergik, yang menghambat reseptor kolinergik dan (2) dopaminergik, yang merangsang reseptor dopamine.

### *Antikolinergik*

Obat-obat antikolinergik mengurangi rigiditas dan sebagian dari tremor yang merupakan ciri khas dari parkinsonisme, tetapi efeknya sedikit pada bradikinesia. Antikolinergik adalah parasimpatolitik yang menghambat pelepasan asetilkolin. Antikolinergik masih tetap dipakai untuk mengobati parkinsonisme akibat obat (**pseudoparkinsonisme**), suatu efek samping dari kelompok obat antipsikotik, fenotiazin. Contoh-contoh dari antikolinergik yang dipakai untuk parkinsonisme adalah triheksifidil, benztrapin, biperiden, etopropazin dan prosiklidin. Tabel 5.2.5. memuat antikolinergik, dosis, pemakaian dan pertimbangan pemakaian untuk obat Parkinson.

Tabel 5.2.5.  
Obat-obat parkinson

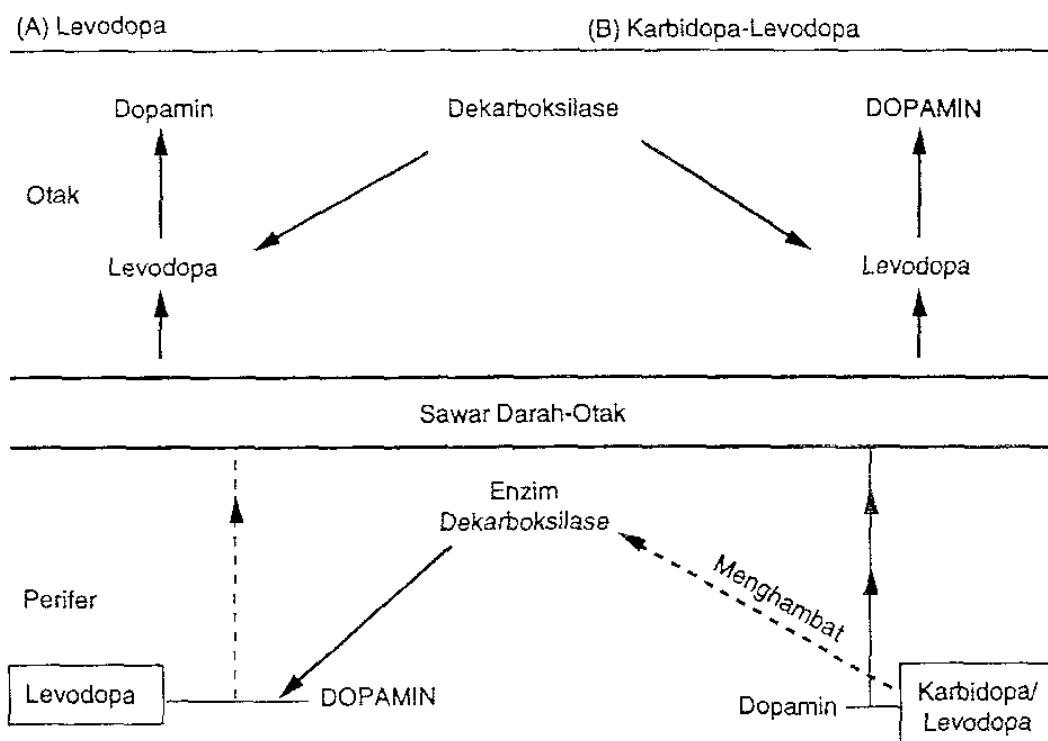
OBAT	DOSIS	PEMAKAIAN DAN PERTIMBANGAN
<b>Obat-Obat Antikolinergik</b>		
Benztrapin (Cogentin)	D: PO: 0,5-1,0 mg; R: 0,5-6 mg/hari dalam dosis terbagi	Untuk parkinsonisme dan parkinsonisme akibat obat untuk mengurangi distonia. Dapat dipakai bersama obat antiparkinsonisme lain. Kategori kehamilan C.
Biperiden (Akineton)	D: PO: 2 mg; t.i.d. atau q.i.d. IM: IV: 2 mg, setiap 30 menit sampai 4 dosis	Untuk parkinsonisme dan parkinsonisme akibat obat. Pada pemakaian jangka panjang dapat terjadi toleransi obat. Kategori kehamilan C.
Prosiklidin (Kemadrin)	D: PO: 2,5-5,0 mg, t.i.d.	Untuk parkinsonisme dan parkinsonisme akibat obat. Dapat dipakai bersama obat antiparkinsonisme lain. Kategori kehamilan C.
Triheksifidil (Artane)	D: PO: M: 1 mg/hari, naikkan dosis secara bertahap sampai 5-15 mg/hari dalam dosis terbagi	Untuk semua jenis parkinsonisme. Merupakan obat antiparkinsonisme yang paling banyak dipakai. Kategori kehamilan C.
Etopropazin (Parsidol)	D: PO: M: 50 mg q.d., b.i.d., sesuaikan berdasarkan keperluan dan toleransi; maksimum 600 mg/hari dalam dosis terbagi 3-4	Untuk semua jenis parkinsonisme. Merupakan suatu derivat fenotiazin dengan efek antikolinergik. Kategori kehamilan C.
Orfenadrin (Disipal, Norflex)	D: PO: 50 mg, t.i.d.	Untuk parkinsonisme. Merupakan suatu antihistamin dengan beberapa efek antikolinergik. Sedikit merangsang SSP dan dapat menyebabkan euforia.
<b>Dopaminergik</b>		
Levodopa (L-dopa, DOPAR, Larodopa)	D: PO: 0,5-1 g, b.i.d. sampai q.i.d., naikkan dosis secara bertahap R: 3-6 g/hari, dalam dosis terbagi	Untuk parkinsonisme. <i>Tidak</i> untuk parkinsonisme akibat obat. Dapat menyebabkan rasa tidak enak pada gastrointestinal; obat harus dimakan bersama makanan. Banyak mempunyai efek samping.
Karbidopa-levodopa (Sinemet)	D: PO: rasio 1:10 M: 10 karbidopa: 100 levodopa, t.i.d. dan naikkan secara bertahap. R: 25:100 mg, 25-250 mg, t.i.d.	Untuk parkinsonisme. Lebih banyak levodopa yang mencapai otak; karbidopa menghambat dopa dekarboksilase di perifer. Diperlukan levodopa dalam dosis lebih rendah.
Agonis Dopamin Amantadin (Symmetrel)	D: PO: 100 mg, b.i.d.	Untuk parkinsonisme yang mula penyakitnya dini, parkinsonisme akibat obat, dan influensa karena virus pernapasan A. Efektif untuk rigiditas dan bradikinesia; kurang efektif untuk mengurangi tremor. Dapat dipakai tersendiri atau dalam kombinasi.
Bromokriptin (Parlodel)	D: PO: M: 1,25 mg/hari, dosis dinaikkan secara bertahap R: 10-40 mg/hari	Untuk parkinsonisme atau pencegahan laktasi. Responsnya lebih baik daripada amantadin. Dapat dipakai sebagai tambahan untuk levodopa atau karbidopa-levodopa.

*KUNCI:* D: dewasa; PO: per oral; IM: intramuskular; IV: intravnea; M: dosis mula-mula; R: dosis rumatan.

### Dopaminergik:

**Levodopa** Obat dopaminergik pertama adalah levodopa (L-dopa), tahun 1961. Oleh karena dopamine tidak dapat menembus sawar darah otak, maka dikembangkan levodopa, suatu precursor dopamine yang dapat menembus sawar darah otak. Enzim dopa dekarboksilase mengubah levodopa menjadi dopamine di dalam otak. Tetapi, enzim ini juga terdapat di sistem saraf tepi sehingga 99% dari levodopa diubah menjadi dopamine sebelum mencapai otak. Karena hanya sekitar 1% dari levodopa yang diubah menjadi dopamine di otak, maka diperlukan obat dalam dosis lebih besar untuk dapat mencapai respons farmakologik. Banyak **efek samping** yang terjadi akibat dosis tinggi ini, yaitu mual, muntah, diskinesia, hipotensi ortostatik, aritmia jantung, dan psikosis. Levodopa mempunyai waktu paruh yang singkat (1-2 jam) sehingga obat harus dipakai 3-4 kali sehari. Obat ini mula-mula diberikan dalam dosis rendah selama seminggu dan secara bertahap ditingkatkan dalam beberapa minggu. Biasanya diperlukan waktu 2-4 bulan untuk mencapai efek maksimum dari obat.

**Karbidova-levodopa** Karena efek samping dari levodopa dan kenyataan bahwa begitu banyak levodopa yang dimetabolisme sebelum mencapai otak, maka dikembangkan suatu obat alternatif, yaitu karbidopa yang menghambat enzim dopa dekarboksilase. Dengan menghambat enzim ini di perifer, maka lebih banyak levodopa yang sampai ke otak. Karbidopa dikombinasi dengan levodopa dalam perbandingan 1 bagian karbidopa dengan 10 bagian levodopa. Gambar 5.2.4. meringkaskan perbandingan kerja levodopa dengan karbidopa-levodopa.



Gambar 5.2.4.  
Levodopa dan karbidopa-levodopa

Keuntungan-keuntungan dari kombinasi levodopa dengan karbidopa adalah:

- i    *lebih banyak dopamine sampai ke basal ganglia;*
- ii    *cukup dengan pemberian dosis tunggal per hari;*
- iii    *dibutuhkan dosis levodopa yang lebih rendah untuk mencapai efek yang diinginkan.*

Kerugian dari kombinasi karbidopa-levodopa adalah dengan adanya lebih banyak levodopa, maka lebih banyak juga efek sampingnya, yaitu mual, muntah, **pergerakan distonik** (pergerakan involunter abnormal), dan perilaku psikotik. Obat biasanya tidak diresepkan untuk parkinsonisme akibat obat. Efek samping perifer dari levodopa tidak begitu sering, tetapi dapat terjadi aritmia jantung, palpitasi, dan hipotensi ortostatik.

**Farmakokinetik** Levodopa dan karbidopa-levodopa (Sinemet) diabsorpsi dengan baik melalui saluran GI. Karbidopa dalam karbidopa-levodopa berikatan dengan protein sebanyak 36%; persentase pengikatan protein pada levodopa tidak diketahui. Waktu paruh untuk Sinemet pendek (1 jam untuk levodopa dan 1-2 jam untuk karbidopa). Obat ini diekskresikan sebagai metabolit dalam urin.

**Farmakodinamik** Karbidopa-levodopa meningkatkan kadar dopamine dari obat di otak. Karbidopa mula kerjanya cepat, waktu untuk mencapai kadar puncak adalah sedang, dan lama kerja dapat diperpanjang, lama kerja tergantung dosis dan individual.

#### *Agonis dopamine*

Agonis dopamine yang lain merangsang reseptor dopamine. Contohnya amantadin HCl. adalah suatu obat antivirus dan bekerja pada reseptor dopamine. Ini dapat dipakai sebagai obat tunggal untuk parkinsonisme atau dipakai dalam kombinasi dengan levodopa atau suatu obat antikolinergik. Amantadin dapat dipakai untuk parkinsonisme akibat obat.

Bromokriptin mesilat adalah suatu ergot yang dipakai untuk menekan laktasi, tetapi obat ini bekerja langsung pada reseptor dopamine pada SSP, sistem kardiovaskuler dan saluran GI. Bromokriptin lebih efektif daripada amantadin dan antikolinergik, tetapi tidak seefektif levodopa dalam menghilangkan gejala-gejala parkinsonisme. Klien yang tidak dapat mentoleransi levodopa sering kali diberikan bromokriptin. Diperkirakan bahwa reseptor dopamine yang dipengaruhi bromokriptin berbeda dengan reseptor yang dipengaruhi oleh levodopa. Bromokriptin dapat diberikan bersama-sama dengan levodopa atau karbidopa-levodopa (lihat Table 5.2.5.)

**Efek samping dan reaksi yang merugikan** Efek samping yang sering pada **antikolinergik** adalah mulut kering, retensi urin, konstipasi, penglihatan kabur, dan bertambahnya denyut nadi. Efek pada mental, seperti gelisah dan bingung, dapat terjadi pada orang lanjut usia. Banyak efek samping dari **levodopa**. Gangguan GI sering terjadi karena dopamine merangsang daerah pemicu kemoreseptor (CTZ = chemoreseptor trigger zone) pada medulla, yang merangsang pusat muntah. Mual dan muntah dapat dikurangi dengan memakan obat bersama makanan atau pada jam makan, tetapi makanan dapat memperlambat laju absorpsi. **Diskinesia** (pergerakan volunteer yang terganggu) dapat terjadi pada pemakaian levodopa dosis tinggi. Efek samping kardiovaskular meliputi hipotensi ortostatik dan bertambahnya denyut jantung pada awal pemakaian levodopa. Aritmia

jantung dapat terjadi sewaktu dosis levodopa dinaikkan. Psikosis (paranoia) dan meningkatnya libido merupakan efek samping tambahan dari peningkatan dosis levodopa.

**Amantadin** sedikit memiliki efek samping, tetapi dapat bertambah berat jika obat dikombinasikan dengan obat parkinsonisme yang lain. Hipotensi ortostatik, bingung, retensi urin dan konstipasi merupakan efek samping yang sering terjadi pada amantadin.

Efek samping **bromokriptin** lebih sering terjadi daripada amantadin dan mencakup gangguan GI (mual), hipotensi ortostatik, palpitasi, nyeri dada, edema pada ekstremitas bawah, mimpi buruk, delusi, dan bingung. Jika bromokriptin dipakai bersama levodopa, biasanya dosis dikurangi dan efek samping serta toleransi juga berkurang.

**Kontraindikasi** Antikolinergik atau obat lain yang mempunyai efek antikolinergik merupakan kontraindikasi pada penderita glaucoma, Orang dengan penyakit jantung, ginjal atau gangguan jiwa yang berat harus menghindari obat-obat levodopa karena adanya reaksi yang merugikan. Klien dengan penyakit paru-paru obstruktif menahun, seperti emfisema dapat mengalami sekresi mucus yang kering, kental pada pemakaian antikolinergik dosis tinggi.

**Interaksi obat-obat** Piridoksin (vitamin B6), meningkatkan kerja dopa dekarboksilase, yang memetabolisme levodopa pada sistem saraf perifer menjadi dopamine. Makanan yang kaya akan piridoksin, seperti kacang-kacangan (jogo, lima, navy) dan biji-bijian (sereal) tertentu harus dihindari. Obat-obat antipsikotik menghambat reseptor dopamine. Levodopa yang dipakai bersama antidepresi penghambat MAO dapat menyebabkan krisis hipertensi.

### Penyuluhan kepada klien

#### Levodopa

- Beritahu klien jika memakai levodopa bersama makanan akan mengurangi rasa tidak enak pada lambung. Makanan akan memperlambat laju absorpsi obat.
- Nasihatkan klien bahwa warna urin dapat berubah dan akan menjadi lebih gelap jika terkena udara. Keringat juga akan berwarna lebih gelap. Jelaskan bahwa keduanya tidak berbahaya, tetapi dapat menodai baju.
- Nasihatkan klien untuk menghindari vitamin-vitamin yang mengandung vitamin B6 dan makanan yang kaya akan vitamin B6, seperti kacang-kacangan dan biji-bijian yang mengandung vitamin tersebut.
- Nasihatkan klien untuk tidak menghentikan pengobatan secara mendadak. Rebound parkinsonisme dapat terjadi.
- Beritahu klien untuk melaporkan efek samping dan gejala-gejala diskinesia. Jelaskan kepada klien bahwa mungkin akan makan waktu berminggu-minggu atau berbulan-bulan sebelum gejala-gejala dapat dikendalikan.
- Nasihatkan klien yang menderita diabetes bahwa gula darah harus diperiksa dengan hemastix dan tidak melalui pemeriksaan urin. Dengan Clinitest, dapat terjadi hasil positif palsu, dan dengan tes-tape atau Clinistix dapat terjadi negative palsu.

### Amantadin dan bromokriptin

- Sarankan klien yang memakai amantadin untuk melaporkan tanda-tanda lesi pada kulit, serangan kejang, atau depresi. Riwayat masalah kesehatan ini harus dilaporkan ke dokter.
- Nasihatkan klien yang memakai bromokriptin untuk melaporkan gejala-gejala kepala terasa ringan ketika berubah posisi (suatu gejala hipotensi ortostatik).
- Nasihatkan klien untuk memeriksa denyut jantung dan melaporkan perubahan kecepatan dan ketidakaturannya. Klien harus mengetahui denyut jantung dasar.
- Beritahu klien untuk tidak menghentikan pengobatan secara mendadak tanpa terlebih dahulu memberitahu dokter. Setiap reaksi yang merugikan harus segera dilaporkan.

### *Miastenia gravis*

Miastenia gravis timbul akibat kurangnya asetilkolin (AK) yang mencapai reseptor kolinergik. Masalah kesehatan ini ditandai dengan kelemahan atau keletihan otot-otot rangka di atas pinggang. Satu sebab yang mungkin dari berkurangnya AK adalah enzim asetilkolinesterase (AKE), merusak AK. Kelompok obat yang dipakai untuk mengendalikan miastenia gravis adalah penghambat AKE yang juga dikenal sebagai penghambat kolinesterase atau antikolinesterase, yang menghambat kerja enzim tersebut. Akibat kerja dari obat ini adalah, lebih banyak AK yang mengaktifkan reseptor kolinergik dan memulai kontraksi otot. Penghambat AKE dikelompokkan sebagai parasimpatomimetik.

### *Penghambat asetilkolin esterase*

Obat pertama yang dipakai untuk mengatasi miastenia gravis adalah neostigmin. Obat ini merupakan penghambat AKE yang bekerja langsung dengan waktu paruh 0,5-1 jam. Obat ini diberikan tiap 2-4 jam dan harus diberikan pada waktunya untuk mencegah kelemahan otot. Penghambat AKE piridostigmin bromide, mempunyai masa kerja yang sedang dan diberikan setiap 3-6 jam. Ambenonium klorida merupakan penghambat AKE dengan masa kerja panjang dan biasanya diresepkan jika klien tidak berespons terhadap neostigmin atau piridostigmin.

**Farmakokinetik** Piridostigmin diabsorpsi dengan buruk melalui saluran GI. 50% dari kapsul sustained release diabsorpsi dengan cepat dan sisanya sedikit diabsorpsi. Waktu paruh dari piridostigmin oral adalah 3,5-4 jam, dan pada pemberian IV adalah 2 jam. Karena waktu paruhnya pendek maka obat ini harus diberikan sehari beberapa kali. Obat ini dimetabolisme oleh hati dan diekskresikan ke dalam urin.

**Farmakodinamik** Piridostigmin meningkatkan kekuatan otot klien dengan kelemahan otot akibat miastenia gravis. Mula kerja dari preparat oral adalah 0,5-1 jam. Kapsul sustained release lebih lama masa kerjanya. Satu per tiga puluh (1/30) dari dosis oral piridostigmin dapat diberikan secara IV. Piridostigmin dalam takar layak dapat menyebabkan timbulnya tanda-tanda dan gejala-gejala **krisis kolinergik** (bertambahnya salivasi, air mata, keringat dan miosis); sehingga harus disediakan antidotum atropine sulfat. Krisis ini membutuhkan intervensi medis darurat.

**Edrofonium klorida** adalah suatu obat untuk mendiagnosis miastenia gravis. Obat ini merupakan penghambat AKE dengan masa kerja sangat singkat yang meningkatkan kekuatan otot selama masa kerjanya (5-20 menit). Jika ptosis segera diatasi setelah pemberian obat ini, maka diagnosis yang sangat mungkin adalah miastenia gravis. Tabel 5.2.6 memuat penghambat AKE.

Table 5.2.6  
Penghambat Asetilkolinesterase

OBAT	DOSIS	PEMAKAIAN DAN PERTIMBANGAN
Edrofonium (Tensilon)	D: IV: 1-2 mg selama 30 detik; kemudian 8 mg jika tidak ada respon; IM: 10 mg	Untuk mendiagnosis miastenia gravis. Ptosis harus hilang dalam waktu 1-5 menit. Merupakan obat dengan masa kerja sangat singkat.
Neostigmin (Prostigmin)	D: PO: 150 mg/hari, dalam dosis terbagi (batas: 15-375 mg/hari) IM: IV: 0,5-2 mg	Untuk mengendalikan miastenia gravis. Harus diberikan tepat pada waktunya untuk mencegah krisis miastenia. Rute parenteral dilakukan jika terdapat gangguan mengunyah, menelan, dan bernapas.
Piridostigmin (Mestinon, Regonol)	D: PO: 60-120 mg, t.i.d. atau q.i.d.	Untuk miastenia gravis. Juga dipakai untuk memulihkan kelumpuhan otot pascabedah akibat penghambat neuromuskular.
Ambenonium (Mytelase)	D: PO: 15-100 mg/hari, dalam dosis terbagi	Untuk miastenia gravis. Merupakan suatu penghambat AKE dengan masa kerja panjang.

KUNCI: D: dewasa; PO: per oral; IM: intramuskular; IV: intravena.

Takar layak dan dosis yang kurang dari penghambat AKE mempunyai gejala-gejala yang mirip, seperti kelemahan otot, dyspnea (kesulitan bernapas), dan disfagia (kesulitan menelan). Gejala-gejala tambahan yang mungkin timbul pada takar layak adalah bertambahnya salivasi, (berliur), bradikardia, kramp abdomen, dan bertambahnya air mata serta keringat. Semua dosis penghambat AKE harus diberikan *tepat pada waktunya* karena pemberian obat yang terlambat dapat menyebabkan kelemahan otot.

*Efek samping dan reaksi yang merugikan* Efek samping dan reaksi yang merugikan dari penghambat AKE adalah gangguan GI (mual, muntah, diare, kejang abdomen), bertambahnya salivasi dan air mata, miosis dan mungkin hipertensi.

## PELEMAS OTOT RANGKA

Pelemas otot meredakan spasme dan nyeri otot akibat traumatic dan gangguan pada penyakit berat yang kronik, seperti sclerosis multiple, stroke (gangguan pembuluh darah otak = CVA = cerebrovascular accident), serebral palsi, dan cedera medulla spinalis. Spastisitas timbul karena bertambahnya tonus otot akibat hiperekstabilitas (perangsangan yang berlebihan) dari neuron yang disebabkan oleh meningkatnya stimulasi dari neuron-neuron serebral atau tidak adanya penghambatan pada medulla spinalis atau pada otot-otot rangka. Pelemas otot dibagi ke dalam dua kelompok utama: yang bekerja pada sentral dan yang bekerja pada perifer. Pelemas otot yang bekerja sentral menekan aktivitas neuron pada medulla spinalis atau otak, dan pelemas otot yang bekerja perifer bekerja langsung pada otot-otot rangka.

### *Pelemas otot yang bekerja sentral*

Pelemas otot yang bekerja sentral dipakai untuk mengobati spasme akut akibat trauma otot. Kecuali diazepam dan baklofen, obat-obat dari kelompok pelemas otot ini tidak seefektif pelemas otot yang bekerja perifer dalam mengatasi gangguan neurologik kronik. Contoh-contoh pelemas otot yang bekerja sentral adalah: karisoprodol, klorfenesin karbamat, klorzoksazon, siklobenzaprin, metaksalon, metokarbamol, orfenadrin sitrat, dan baklofen. Baklofen adalah suatu agen baru yang bekerja pada medulla spinalis. Obat-obat ini mirip cara kerjanya, efek sampingnya, dan juga reaksi yang merugikan yang ditimbulkannya. Pemilihan obat-obat ini biasanya tergantung dari pribadi.

Pelemas otot yang bekerja sentral mengurangi nyeri dan menambah batas pergerakan. Obat-obat ini memiliki efek sedasi dan tidak boleh dipakai bersamaan dengan penekan SSP, seperti barbiturate, narkotik dan alcohol. Pelemas otot yang bekerja sentral dijelaskan dalam Table 5.2.7. Dua anti ansietas, diazepam dan meprobamat, dapat efektif dalam mengurangi spasme otot akibat cedera trauma akut atau gangguan neurologist kronik. Diazepam dapat juga dipakai sebagai agen tambahan untuk melegakan spasme otot.

Table 5.2.7  
Pelemas otot

OBAT	DOSIS	PEMAKAIAN DAN PERTIMBANGAN
<b>Pelemas Otot yang Bekerja Sentral</b>		
Baklofen (Lioresal)	D: PO: M: 5 mg, t.i.d. R: 10-20 mg, t.i.d. atau q.i.d.	Untuk spasme otot akibat sklerosis multipel dan cedera medula spinalis. Overdosis dapat menyebabkan depresi SSP.
Karisoprodol (Soma)	D: PO: 350 mg, q.i.d.	Untuk spasme otot. Tersedia dalam bentuk campuran dengan aspirin dan aspirin dengan kodein.
Kloefenisin (Maolate)	D: PO: 800 mg, t.i.d. atau 400 mg, q.i.d.	Untuk spasme otot. Untuk pengobatan spasme akut jangka pendek.
Klorzoksazon (Paraflex)	D: PO: 250-750 mg, t.i.d. atau q.i.d.	Untuk spasme otot yang akut atau berat. Diminum bersama makanan untuk mengurangi rasa tidak enak pada gastrointestinal.
Siklobenzaprin (Flexeril)	D: PO: 10 mg, b.i.d. atau t.i.d.	Untuk pengobatan spasme otot jangka pendek. Diminum bersama makanan atau susu untuk mengurangi rasa tidak enak pada gastrointestinal.
Metaksalon (Skelaxin)	D: PO: 800 mg, t.i.d.	Untuk spasme otot akut.
Metokarbamol (Robaxin)	D: PO: 1 g, q.i.d.	Untuk spasme otot akut; obat dipakai untuk pengobatan tetanus.
Orfenadrin (Norflex)	D: PO: 100 mg, b.i.d.	Untuk spasme otot akut. Dapat bersifat toksik pada overdosis yang ringan. Dipakai dalam kombinasi dengan aspirin dan kafein (Norgesic).
<b>Antiansietas</b>		
Diazepam (Valium)	D: PO: 2-10 mg, t.i.d. atau q.i.d.	Untuk spasme otot akut dan kronik.
Meprobamat (Equanil)	D: PO: 400 mg-1,2 g/hari dalam dosis terbagi	Untuk spasme otot.
<b>Pelemas Otot yang Bekerja Perifer</b>		
Dantrolen (Dantrium)	D: PO: M: 25 mg/hari, dan naikkan secara bertahap R: 100 mg, b.i.d., q.i.d.	Untuk gangguan neurologis yang menyebabkan spasme otot. Mulai dengan dosis rendah dan naikan setiap 4-7 hari.

*KUNCI:* D: dewasa; PO: per oral; M: dosis mula-mula; R: dosis rumatan.

### Pelemas otot yang bekerja perifer

Dantrolen sodium, suatu pelemas otot yang bekerja perifer, bekerja pada otot-otot secara langsung dan efeknya sedikit pada SSP. Obat ini paling efektif untuk spastisitas atau kontraksi otot akibat gangguan neurologist (sclerosis multiple, CVA). Pelemas otot yang bekerja sentral yang baru, baklofen, juga efektif dalam mengobati spasme otot akibat sclerosis multiple. Tetapi, dosis tinggi dantrolen dapat menyebabkan hepatotoksitas, sehingga perlu dilakukan pemantauan dengan pemeriksaan darah untuk enzim hati.

**Farmakokinetik** Karisoprodol diabsorpsi dengan baik melalui saluran GI, tetapi hanya 35% dari dantrolen yang diabsorpsi. Baik karisoprodol maupun dantrolen mempunyai waktu paruh yang sedang. Waktu paruh dantrolen IV lebih pendek daripada preparat oralnya. Presentase pengikatan pada protein untuk karisoprodol tidak diketahui dan untuk dantrolen adalah 90%. Tanda-tanda dan gejala-gejala akumulasi obat dari dantrolen harus diperiksa. Kedua obat ini dimetabolisme oleh hati dan diekskresikan ke dalam urin. **Farmakodinamik** Karisoprodol menghilangkan spasme otot akibat keadaan musculoskeletal yang nyeri dan akut. Dantrolen bekerja langsung pada otot-otot rangka dan mengurangi pelepasan kalsium, sehingga membantu dalam pengurangan spastisitas otot. Kedua obat ini mempunyai interaksi obat yang serupa. Jika obat ini dipakai bersama alcohol, sedative-hipnotik, barbiturate atau antidepresi trisiklik, maka terjadi penambahan dari depresi SSP.

Mula kerja, waktu untuk mencapai kadar puncak, dan lama kerja dari karisoprodol lebih singkat daripada dantrolen. Dantrolen dapat diberikan IV maupun per oral, dan mula kerja serta waktu untuk mencapai kadar puncaknya berlangsung dengan cepat lihat (Table 5.2.6.).

**Efek samping dan reaksi yang merugikan** Efek samping pelemas otot yang bekerja sentral adalah mengantuk, pusing, kepala terasa ringan, dan kadang-kadang mual, muntah, diare dan rasa tidak enak pada abdomen. Siklobenzaprin dan orfenadrin mempunyai efek antikolinergik.

Efek samping dari pelemas otot yang bekerja perifer adalah toksitas hati (meningkatnya enzim-enzim hati), mengantuk, fotosensitisas, dan kadang-kadang anoreksia, mual dan muntah. Hindari pemakaian obat ini jika klien memiliki riwayat kanker payudara karena dapat terjadikekambuhan keganasan kanker payudara.

### Penyuluhan kepada klien

- Nasihatkan klien untuk tidak mengendarai kendaraan atau menjalankan mesin yang berbahaya ketika memakai pelemas otot. Obat-obat ini mempunyai efek sedasi dan dapat menyebabkan rasa mengantuk.
- Beritahu klien bahwa kebanyakan dari pelemas otot yang bekerja sentral untuk spasme akut biasanya dipakai tidak lebih lama dari 3 Minggu.
- Nasihatkan klien untuk menghindari alkohol dan penekan SSP. Jika pelemas otot dipakai bersama obat-obat ini, depresi SSP akan bertambah berat.
- Nasihatkan klien untuk memakan pelemas otot bersama makanan untuk mengurangi rasa tidak enak pada GI.

- Beritahu klien untuk tidak secara mendadak menghentikan pemakaian obat-obat ini; harus dilakukan secara bertahap untuk menghindari rebound dari spasme.
- Beritahu klien bahwa obat-obat ini tidak boleh dipakai sewaktu hamil atau oleh ibu yang sedang menyusui. Tanyakan ke dokter.

## Latihan

- 1) Bagaimana kerja dari obat-obat kolinergik? Bedakan antara obat kolinergik yang bekerja langsung dan yang bekerja tidak langsung?
- 2) Sebutkan efek samping penggunaan obat kolinergik!
- 3) Jelaskan bagaimana mekanisme kerja dari propantelin serta sebutkan efek sampingnya!
- 4) Mengapa antikolinergik dapat digunakan sebagai antidotum keracunan kolinergik?
- 5) Selain digunakan sebagai antiparkinson, sebutkan khasiat lain dari triheksifidil!
- 6) Mengapa obat mabuk perjalanan yang dijual bebas tidak boleh digunakan klien glaucoma, berikan contoh obat dijual bebas tersebut!
- 7) Seorang pria berusia 66 tahun baru saja didiagnosis menderita parkinsonisme. Apa empat ciri fisik pada parkinsonisme?
- 8) Sebutkan keuntungan dan kerugian kombinasi levodopa-karbidopa!
- 9) Pria ini diberikan levodopa 3 dd 250 mg. Pada jam-jam berapa sebaiknya obat dimakan? Apa tiga efek samping dari obat ini? Mengapa vitamin B6 (piridoksin) harus dihindari dari makanan dan suplemen vitamin?
- 10) Penghambat AKE dipakai dalam pengobatan miastenia gravis. Bagaimana cara kerjanya?

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Obat kolinergik pada susunan saraf otonom bekerja pada reseptor muskarinik. Neurotransmisi kolinergik adalah asetilkolin yang diakhiri kerjanya dengan penguraian oleh enzim kolinesterase menjadi asetat dan kolin. Asetilkolin-esterase bekerja baik pada obat kolinergik yang sedang berada di reseptor, maupun yang di luar reseptor. Obat kolinergik yang bekerja langsung artinya obat kolinomimetik langsung duduk di reseptor kolinergik. Obat kolinergik tak langsung berarti menghambat asetilkolinesterase sehingga asetilkolin tetap berikatan dengan reseptornya yang berakibat memperlama kerjanya.
- 2) Efek samping umum dari obat-obat kolinergik adalah mual, muntah, diare, kejang abdomen, bradikardia, banyak berkeringat, salvias, dan sekresi bronchial. Hipotensi dapat terjadi pada dosis tinggi.
- 3) Propantelin menghambat efek muskarinik dari asetilkolin pada tempat reseptor (reseptor postganglionic muskarinik). Akibatnya timbul penurunan sekresi lambung dan berkurangnya spasme. ES: mulut kering, meningkatnya denyut jantung, konstipasi dan retensi urin.

- 4) Antikolinergik menduduki reseptor kolinergik sehingga baik kolinergik kerja langsung maupun kerja tidak langsung tidak dapat berikan dengan reseptornya yang berakibat tidak ada efek kolinergik.
- 5) Mengobati pseudoparkinsonisme akibat efek samping dari fenotiazin dalam obat-obat antipsikotik.
- 6) Obat mabuk perjalanan tidak boleh digunakan penderita glaucoma karena termasuk golongan antikolinergik yang akan meningkatkan tekanan intra-okular. Contoh obatnya: dimenhidrinat, siklizin dan meklizin.
- 7) Rigiditas, bradikinesia, tremor dan wajah yang seperti topeng (tidak ada ekspresi wajah).
- 8) **Keuntungan:** lebih banyak dopamine sampai ke basal ganglia, cukup dengan pemberian dosis tunggal per hari dan dibutuhkan dosis levodopa yang lebih rendah untuk mencapai efek yang diinginkan. **Kerugian** dari kombinasi karbidopa-levodopa adalah dengan adanya lebih banyak levodopa, maka lebih banyak juga efek sampingnya, yaitu mual, muntah, pergerakan distonik (pergerakan involunter abnormal), dan perilaku psikotik.
- 9) Tiap 8 jam (jam6-14-22). 3 efek samping: Gangguan GI sering terjadi karena dopamine merangsang daerah pemicu kemoreseptor (CTZ = chemoreseptor trigger zone) pada medulla, yang merangsang pusat muntah, **Diskinesia** (pergerakan volunter yang terganggu) dapat terjadi pada pemakaian levodopa dosis tinggi serta gangguan kardiovaskular meliputi hipotensi ortostatik dan bertambahnya denyut jantung pada awal pemakaian levodopa. Aritmia jantung dapat terjadi sewaktu dosis levodopa dinaikkan. Vitamin B6 meningkatkan kerja dopa dekarboksilase sehingga makin sedikit levodopa sampai ke SSP.
- 10) Penghambat AKE menghambat kerja enzim tersebut. Akibat kerja dari obat ini adalah, lebih banyak AK yang mengaktifasi reseptor kolinergik dan memulai kontraksi otot.

## Ringkasan

Obat kolinergik digunakan antara lain untuk: Atonia otot polos akibat peningkatan aktivitas adrenergic pasca bedah (prostigmin dan neostigmine), Miotikum sesudah pemberian atropin pada funduskopi (fisostigmin), memperlancar aliran cairan intraokuler (glaukoma) (pilocarpin), miastenia gravis (antikolinesterase: prostigmin, piridostigmin, dan edrofonium).

Antikolinergik digunakan untuk: Spasmolitikum (atropine, pirenzepin, klidinium dan disiklomin), rinitis akut, bronkitis kronis dan medikasi preanestesia untuk mengurangi sekresi lendir hidung dan saluran napas (atropine), midriatikum dan melumpuhkan akomodasi (atropine, homatropin, tropikamid), anti mabuk jalan (skopolamin), parkinsonisme (triheksifidil, biperiden, orfenadrin, prosiklidin) serta antidotum keracunan Ach (atropine).

Pelemas otot meredakan spasme dan nyeri otot akibat cedera traumatic dan gangguan pada penyakit berat yang kronik, seperti sclerosis multiple, stroke (gangguan pembuluh darah otak = CVA = cerebrovascular accident), serebral palsi, dan cedera medulla spinalis.

Pelemas otot yang bekerja sentral antara lain baclofen, karisoprodol dan yang bekerja perifer adalah dantrolen.

## Tes 2

- 1) Efek perangsangan parasimpatis adalah ....
  - A. kontraksi kandung kemih
  - B. peningkatan denyut jantung
  - C. dilatasi pupil mata
  - D. kontriksi pembuluh darah
- 2) Obat kolinergik ada yang bekerja langsung dan tidak langsung. Yang bekerja tidak langsung terbagi menjadi yang reversibel dan irreversibel. Contoh obat kolinergik kerja tidak langsung yang reversibel adalah ....
  - A. pilokarpin
  - B. fisostigmin
  - C. karbachol
  - D. parathion
- 3) Obat antikolinergik sintetis yang berkhasiat antispasmodik serta digunakan untuk mengurangi sekresi asam lambung dan penggunaannya sudah banyak digantikan oleh penghambat histamin (H<sub>2</sub>) adalah ....
  - A. atropine
  - B. propantelin
  - C. homatropin
  - D. tropikamid
- 4) Obat antikolinergik sintetis yang pada pra-bedah digunakan untuk mengurangi salivasi dan sekresi bronkhial adalah ....
  - A. atropine
  - B. mepenzolat
  - C. siklopentolat
  - D. prosiklidin
- 5) Triheksifendil adalah antikolinergik yang berkhasiat ....
  - A. antispasmodic
  - B. antiasma
  - C. antiparkinson
  - D. antitukak

- 6) Antikolinergik yang dijual bebas untuk obat anti mabuk jalan harus diwaspadai oleh klien yang menderita glaukoma karena ....
  - A. menyebabkan fotofobia
  - B. mengurangi keasaman lambung
  - C. meningkatkan tekanan intra-okular
  - D. mengurangi aktivitas kelenjar keringat
- 7) Penderita parkinsonisme memiliki .... pada basal ganglia traktus motor ekstrapiramidalis
  - A. dopamine terlalu sedikit
  - B. asetilkolin terlalu sedikit
  - C. epinefrin terlalu sedikit
  - D. asetilkolinesterase terlalu banyak
- 8) Diperlukan kombinasi karbidova-levodopa pada penderita parkinson karena ....
  - A. dopamine dapat melewati sawar darah otak
  - B. levodopa hanya 1% melewati sawar darah otak
  - C. karbidova menghambat enzim dekarboksilase
  - D. B dan C
- 9) Suatu ergot yang dipakai untuk menekan laktasi, tetapi obat ini bekerja langsung pada reseptor dopamine pada SSP sehingga digunakan untuk mengatasi klien Parkinson yang tidak dapat toleransi levodopa. Obat itu adalah ....
  - A. amantadin
  - B. karbidova
  - C. bromokriptin
  - D. dopamine
- 10) Untuk mendiagnosis adanya miastenia gravis digunakan suatu obat dengan masa kerja sangat singkat dan menghilangkan ptosis dalam tempo 1-5 menit, yaitu ....
  - A. edrofonium
  - B. neostigmine
  - C. piridostigmin
  - D. piridoksin

## Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) A
- 2) B
- 3) D
- 4) C
- 5) B
- 6) C
- 7) A
- 8) D
- 9) C
- 10) B

Tes 2

- 1) A
- 2) B
- 3) B
- 4) A
- 5) C
- 6) C
- 7) A
- 8) D
- 9) D
- 10) A

## Daftar Pustaka

Ascobat P, Suherman SK. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI.

Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Diterjemahkan oleh Irawati Setiawan dkk. ed 9*. Jakarta: EGC.

<http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/cetrorel.pdf>, diakses tanggal 8-7-11.

Tan HT, Rahardja K. 2007. *Obat-obat penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya. Edisi ke-6*. Jakarta: Elex Media Komputindo.

Lullmann H, et al. 2000. *Color Atlas of Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.

Katzung BG. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik ed VI*. Jakarta: EGC.

Mutschler, Dinamika Obat, ed 5, 1999;252-256.

## BAB VI

# OBAT PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH

Sujati Woro Indijah

### PENDAHULUAN

Selamat berjumpa kembali sejawat asisten apoteker, kita sudah sampai Bab 6 nih. Pertama-tama kami ucapkan selamat pada Anda karena telah menyelesaikan Bab 5 tentang obat otonom. Ayo semangat kita lanjutkan ke Bab 6 yang berjudul:

#### ***OBAT PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH***

Bab 6 mewakili obat-obat penyakit jantung dan pembuluh (PJP). Obat-obat PJP dapat dibagi dalam beberapa golongan, yaitu: diuretika, vasodilator, antihipertensi, antilipemika dan obat-obat jantung. Dari sekian golongan obat PJP untuk Bab 6 dipilih 2 golongan, yaitu antihipertensi dan obat-obat jantung.

Setelah menyelesaikan Bab 6, Anda diharapkan mampu menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik pada BAB 1 obat antihipertensi dan BAB 2 obat-obat jantung.

Secara lebih perinci, Anda diharapkan dapat menjelaskan hal-hal sebagai berikut.

1. Antihipertensi tentang tekanan darah (tensi), batas tensi normal, regulasi tekanan darah, faktor peningkat tekanan darah, gejala hipertensi, tindakan umum, prinsip pengobatan hipertensi, tahapan terapi hipertensi, pilihan obat dan penggolongan obat.
2. Obat-obat jantung tentang fisiologi jantung, gangguan jantung penting dan terapinya/obat-obatnya:
  - a. angina pektoris: vasodilator koroner, penghambat beta, dan antagonis kalsium;
  - b. aritmia: zat penstabil membran (kelompok kinidin, lidokain, dan propafenon), beta-blockers, penghambat kanal kalium, antagonis kalsium;
  - c. infark jantung, gagal jantung, syok jantung.

Bab ini akan bermanfaat bagi Anda ketika melaksanakan pelayanan kefarmasian di unit kerja serta meningkatkan pengetahuan tentang obat-obat penyakit jantung dan pembuluh (PJP).

## Topik 1

# Obat AntiHipertensi

Tahu kan hipertensi? Itu nama lain dari tekanan darah tinggi.

### A. TEKANAN DARAH (TD, TENSI)

Jantung kita sering kali diibaratkan dengan suatu pompa yang menyalurkan darah melalui pembuluh darah ke organ dan kemudian kembali. Bila jantung menguncup (kontraksi) darah dengan pesat dipompa ke dalam pembuluh nadi besar (aorta) dengan tekanan agak tinggi. Selanjutnya melalui arteri dan arteriole tekanan akan semakin berkurang. Tekanan ini perlu agar darah dapat mencapai seluruh organ dan jaringan dan kemudian untuk bisa kembali ke jantung melalui vena.

Tekanan darah terhadap dinding arteri dapat diukur dengan manometer air raksa, tensi yang diperoleh biasanya dinyatakan dalam mm Hg (air raksa). TD sistolis adalah tekanan pada dinding arteriol sewaktu jantung menguncup (systole). TD diastolis adalah tekanan pada dinding arteriol sewaktu jantung mengendur kembali (diastole). Maka TD sistolis selalu lebih tinggi dari TD diastolis.

TD bervariasi antara batas-batas tertentu sepanjang hari dan yang terendah terjadi pada malam hari sewaktu tidur. Pagi hari sewaktu bangun tidur TD berangsurg-angsur mulai naik dan mencapai puncaknya pada siang hari selama bertugas dengan banyak kemungkinan akan situasi yang penuh stress. Oleh karena itu, untuk menentukan dengan pasti adanya hipertensi diperlukan minimal 3 pengukuran pada waktu yang berlainan (berselang minimal 1 minggu). Pengulangan ini perlu untuk meniadakan faktor yang dapat meningkatkan tensi, seperti stress, emosi, letih dan sebagainya.

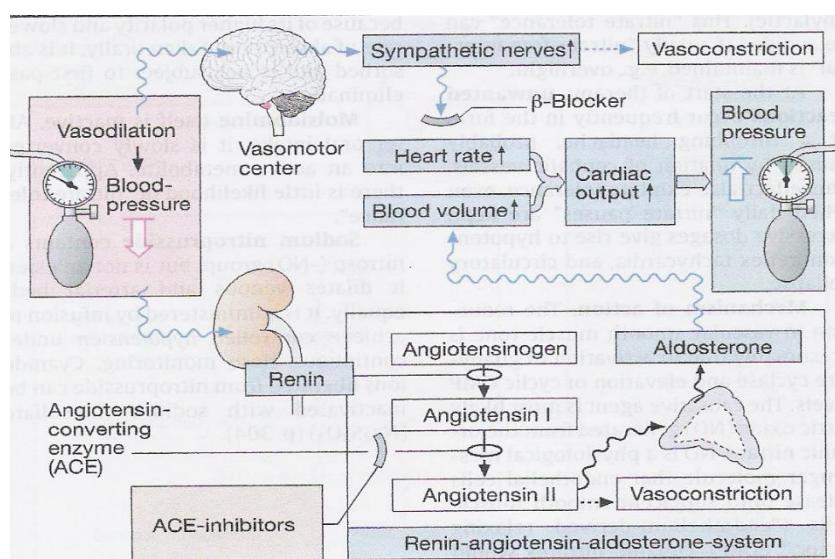
Beberapa faktor fisiologi yang dapat memengaruhi TD adalah sebagai berikut.

- a. **Regulasi normal tekanan darah oleh RAAS yang sinergis dengan sistem saraf simpatik**
- Ginjal memegang peranan penting pada pengaturan tingginya TD yang berlangsung melalui Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (**RAAS**). Bila volume darah yang mengalir melalui ginjal berkurang dan TD di glomeruli ginjal menurun, misalnya karena penyempitan arteri setempat, maka ginjal dapat membentuk dan melepaskan enzim proteolitis **renin**. Dalam plasma renin menghidrolisa protein angiotensinogen (yang terbentuk dalam hati) menjadi angiotensin I (**(AT I)**). Zat ini diubah oleh enzim *Angiotensin Converting Enzyme (ACE*, yang disintesis antara lain di paru-paru) menjadi zat aktif angiotensin II (**AT II**). AT II ini antara lain berdaya vasokonstriktif kuat dan menstimulasi sekresi hormone aldosterone oleh anak ginjal dengan sifat retensi garam dan air. Akibatnya, volume darah dan TD naik lagi menjadi normal.

Sistem saraf simpatik melepas neurotransmitter adrenalin dan nor-adrenalin, bersifat antara lain menciutkan arteri perifer hingga TD naik. Keadaan ini terjadi terutama pada

waktu emosi hebat (gelisah, takut, marah dan sebagainya) atau selama olahraga bertenaga. Stres dan merokok juga dapat meningkatkan pelepasan noradrenalin.

- b. **Volume pukulan jantung.** Ini adalah jumlah darah yang pada setiap kontraksi dipompa keluar jantung. Semakin besar volume, ini semakin tinggi TD. Beberapa zat, misalnya garam dapur ( $\text{NaCl}$ ), hormon pria/wanita (pil antihamil) dan kortikosteroid dapat mengikat air, sehingga volume darah total meningkat. Sebagai efeknya, tekanan atas dinding arteri meningkat dan jantung harus memompa lebih keras untuk menyalurkan volume darah yang bertambah. Hasilnya TD akan naik.
- c. **Kelenturan dinding arteri.** Pembuluh yang dindingnya sudah mengeras karena endapan kolesterol dan kapur (*atheroma*) mengakibatkan TD lebih tinggi dibandingkan dinding yang masih elastis.



Gambar 6.1.1  
Regulasi tekanan darah (Lullmann, Color Atlas of Pharmacology)

Nah kira-kira bisa dipahami kan bagaimana tekanan darah manusia sehat itu dapat selalu normal. Berapa angka TD yang normal dan berapa bila hipertensi?

Untuk mengetahui itu kita dapat melihat klasifikasi tekanan darah berdasarkan *Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure* (JNC) VII, 2003 yang dapat dilihat pada Table 6.1.1.

Tabel 6.1.1  
Klasifikasi tekanan darah untuk usia 18 tahun atau lebih berdasarkan JNC VII, 2003

<i>Klasifikasi</i>	<i>Sistole (mmHg)</i>	<i>Diastol (mmHg)</i>
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi		
Tingkat 1	140-159	90-99
Tingkat 2	>160	>100

## B. HIPERTENSI

Hipertensi adalah suatu kelainan, gejala dari gangguan pada regulasi TD. Berdasarkan etiologinya hipertensi dibagi menjadi hipertensi esensial dan hipertensi sekunder.

Hipertensi esensial atau hipertensi primer atau idiopatik yang merupakan lebih dari 90% kasus hipertensi, adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologi yang jelas. Penyebabnya merupakan faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetic merupakan kepekaan terhadap natrium, stress, reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, resistensi insulin dan lain-lain. Faktor lingkungan yang berperanan antara lain diet, merokok, stress emosi, obesitas dan lain-lain.

Hipertensi sekunder meliputi 5-10% kasus hipertensi. Termasuk dalam kelompok ini antara lain disebabkan karena **penyakit ginjal** (hipertensi renal, misalnya stenosis arteri renalis, glomerulonephritis, pielonefritis, nefropati diabetic, dan lain-lain), **hipertensi endokrin** (hiperaldosteronisme primer, sindrom cushing, tumor medulla adrenal/feokromositoma, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, dan lain-lain), **kelainan saraf pusat** (tumor otak, ensefalitis), **obat-obatan** (efedrin, fenilpropanolamin, fenilefrin, amfetamin, kokain, siklosporin, eritropoetin), dan lain-lain.

### **Gejala dan risiko hipertensi**

Gejala dapat berupa nyeri kepala pagi dan hilang setelah bangun, baru terasa setelah beberapa tahun dan dikenali dengan pengukuran tekanan darah.

Risiko hipertensi yang tidak diobati dapat menyebabkan kerusakan pada antara lain jantung, otak dan mata. TD yang terlalu tinggi menyebabkan jantung memompa lebih keras yang akhirnya mengakibatkan gagal-jantung (decompensatio) dengan rasa sesak dan udema di kaki. Pembuluh juga akan lebih mengeras guna menahan TD yang meningkat. Pada umumnya risiko terpenting adalah serangan otak (stroke, dengan kelumpuhan separuh tubuh) akibat pecahnya suatu kapiler dan mungkin juga infark jantung, cacat pada ginjal dan pembuluh mata yang dapat mengakibatkan kemunduran penglihatan.

### **Prinsip pengobatan hipertensi**

1. Tujuan pengobatan: menurunkan TD serendah mungkin yang tidak mengganggu fungsi ginjal, otak, jantung dan kualitas hidup.
2. Modifikasi pola hidup (terapi non-farmakologi).
3. Terapi farmakologi.

### **Modifikasi pola hidup (terapi non-farmakologi)**

Modifikasi pola hidup berguna untuk menurunkan TD pada penderita dan meningkatkan efek antihipertensi, mencegah peningkatan TD pada yang normal tinggi serta mengurangi risiko kardiovaskular secara keseluruhan

*Modifikasi pola hidup dilakukan dengan cara:*

1. turunkan BB;
2. kurangi garam;

3. diet kolesterol: mengurangi risiko aterosklerosis, perbanyak serat nabati;
4. berhenti merokok, minum kopi (kofein mengkonstriksi pembuluh darah), alcohol (meningkatkan tensi diastole);
5. cukup istirahat, tidur, latihan relaksasi mental (yoga, chi kung) dan mengurangi stres;
6. gerak badan (meningkatkan aktivitas parasimpatis/vasodilatasi dibanding sistem simpatik): 3 x/minggu jalan (agak) cepat.

### C. TERAPI FARMAKOLOGI

Pengobatan dengan antihipertensi harus selalu dimulai dengan dosis rendah agar TD tidak menurun terlalu drastis dengan mendadak. Kemudian setiap 2 minggu dosis dinaikkan sampai tercapai efek yang diinginkan. Begitu pula penghentian terapi harus secara berangsur pulsa untuk mencegah bahaya meningkatnya TD dengan kuat (*rebound effect*). Antihipertensiva hanya menghilangkan gejala TD tinggi dan tidak penyebabnya. Maka obat pada hakikatnya harus diminum seumur hidup, tetapi setelah beberapa waktu dosis pemeliharaan pada umumnya dapat diturunkan.

#### 1. Pilihan Obat

Untuk penanganan hipertensi WHO menganjurkan 5 kelompok obat dengan daya hipotensif dan efektivitas kurang lebih sama, yaitu: diuretic tiazid, penghambat beta, antagonis kalsium, ACE-*inhibitor* dan ATII-*receptorblockers*. Terapi kombinasi ternyata sangat efektif karena dapat menurunkan dosis masing-masing obat dan meningkatkan kepatuhan bila satu sediaan obat mengandung kombinasi 2-3 obat yang harus diminum satu kali sehari. Dianjurkan untuk langsung dimulai dengan 2 kombinasi obat pada penderita dengan TD lebih tinggi dari 140/90 mmHg. Pilihan obat hipertensi dengan gangguan lain dan beberapa kombinasi yang dianjurkan:

- a. **anti-hipertensi tunggal atau kombinasinya** dimulai dari pilihan pertama diuretic atau  $\beta$ -blockers, atau kombinasinya. Pilihan kedua adalah ACE inhibitors
- b. **Hipertensi dengan diabetes tipe 2:** kombinasi di atas dapat mencetuskan resistensi insulin dalam hal ini sebaiknya digunakan suatu penghambat ACE atau  $\beta$ -blockers selektif, bila terdapat Kontra Indikasi (KI) : baru pakai  $\alpha$ -blockers dan antagonis-Ca *long acting*.
- c. **Hipertensi dengan gagal jantung:** diuretika, beta-blockers atau ACE-*inhibitor*.
- d. **Hipertensi dengan angina pectoris:** beta-blockers atau antagonis-Ca
- e. **Hipertensi dengan etinopati diabetis:** ACE-*inhibitor* atau ATII-*receptorblockers*.
- f. **Hipertensi setelah infark jantung:** beta-blockers atau ACE-*inhibitor*.
- g. **Krisis hipertensi** adalah kondisi yang bercirikan kenaikan mendadak tensi dengan gejala *ensefalopati* akut (sakit kepala hebat, gangguan kesadaran, serangan epilepsi). Pengobatan dilakukan dengan injeksi i.v. nifedipin, enalapril, labetalol, fentolamin ( $\alpha$ -blocker), dan ketanserin dan (5HT<sub>2</sub>-blocker).

## 2. Penggolongan Obat

Obat-obat yang digunakan dalam terapi hipertensi dapat digolongkan dalam beberapa kelompok, yaitu:

- a. Diuretika;
- b. Alfa-reseptor bloker;
- c. Beta reseptor bloker;
- d. Obat-obat SSP;
- e. Antagonis kalsium;
- f. Penghambat ACEI;
- g. AT-II reseptor bloker;
- h. Vasodilator.

## 3. Mekanisme Kerja Obat Antihipertensi:

- a. Meningkatkan pengeluaran air dari tubuh : diuretik.
- b. Memperlambat kerja jantung:  $\beta$ -blokers.
- c. Memperlebar pembuluh: vasodilator langsung (hidralazin, minoksidil), antagonis kalsium, ACEI, dan AT-II blokers.
- d. Menstimulasi SSP :  $\alpha$ -2 agonis sentral (klonidin, metildopa, guanfasin, reserpin).
- e. Mengurangi pengaruh SSO terhadap jantung dan pembuluh:
  - 1)  $\alpha$ -1 blokers (prazosin, doxazosin, terazosin, ketanserin, urapidil).
  - 2)  $\alpha$ -1 dan  $\alpha$ -2 blokers : fentolamin.
  - 3)  $\beta$ -blokers : propanolol, atenolol, metoprolol, pindolol.
  - 4)  $\alpha, \beta$ -blokers : labetolol dan karvedilol.

## 4. Efek Samping (ES) Obat Antihipertensi

**ES umum:** hidung mampat (akibat vasodilatasi mukosa), mulut kering, bradikardia (kecuali vasodilator langsung: justru tachycardia), rasa letih dan lesu, gangguan penglihatan, gangguan lambung usus (mual, diare) dan adakalanya impotensi (terutama obat-obat sentral). ES ini sering bersifat sementara, hilang dalam 1-2 minggu, dapat dihindari dengan dosis rendah yang berangsur-angsur dinaikkan. Sebaiknya obat diminum sesudah makan (p.c.) agar kadar obat dalam plasma jangan mendadak mencapai puncak tinggi (dengan akibat hipotensi kuat).

### ES khusus

- a. Hipotensi ortostatis, yakni turunnya TD lebih kuat bila tubuh tegak (= ortho, Latyn) daripada dalam keadaan berbaring. Prevalensi pada lansia 5-60%.
- b. Depresi (obat yang bekerja sentral): reserpin dan metildopa juga pada  $\beta$ -blokers yang bersifat lipofil (propranolol, alprenolol, dan metoprolol).
- c. Retensi garam dan air menyebabkan bertambahnya berat badan atau udema (antagonis Ca, reserpin, hidralazin, metildopa). ES ini dapat diatasi dengan kombinasi bersama suatu diuretik.
- d. Penurunan ratio HDL: LDL (tiazid, klortalidon, dan  $\beta$ -blokers).
- e. Batuk kering (ACEI).

Nah teman-teman AA, gimana sudah mengantuk?

Coba Anda jelaskan mengapa pengguna ACEI sering mendapat efek samping batuk!

Lihatlah di bawah ini sudah kami sediakan rangkuman obat-obat antihipertensi yang akan memudahkan Anda belajar.

## 5. Obat Antihipertensi

Berikut adalah ringkasan profil obat antihipertensi yang dapat dilihat pada Table 6.1.2.

Tabel 6.1.2  
Ringkasan profil obat antihipertensi

Antihipertensi	Mekanisme kerja	Efek samping
Diuretik tiazid	Menurunkan volume darah	Hipokalemia, hiperglikemia,
Alfa-blockers fentolamin Prazosin, doxazosin, terazosin, alfuzosin, bunazosin	Mengurangi pengaruh SSO terhadap jantung dan pembuluh Non selektif Selektif α1	Hipotensi orthostatic
β-blockers Acebutolol Atenolol Alprenolol, pindolol, propranolol labetolol	Memperlambat kerja jantung B1, lipofil B1, non lipofil Non selektif (β1, β2), lipofil Non selektif (α1, β1), lipofil	Hipotensi orthostatic depresi depresi depresi depresi
Zat dengan kerja pusat Klonidin, metildopa, guanfasin, reserpine	Menstimulasi SSP (α2 agonis sentral)	depresi
Ca-entry blockers Nifedipin, nikardipin, amlodipine, verapamil, diltiazem	Vasodilator perifer dan koroner	Retensi garam dan air (berat badan naik, udema)
Vasodilator Hidralazin, minoksidil	Memperlebar pembuluh darah	Tachycardia, pusing, nyeri kepala, retensi garam dan air
Penghambat RAAS 7a. Penghambat ACE (ACEI) Kaptopril, perindopril, benazepril, cilazapril	Memperlebar pembuluh darah	Gangguan fungsi ginjal, hyperkalemia, hipotensi orthostatis, sesak napas, batuk kering, hilang rasa, alergi pada kulit, keluhan lambung-usus, pusing, nyeri kepala
7b. ATII-blockers Losartan, valsartan, ibesartan	Memperlebar pembuluh darah	pusing, hipotensi orthostatis, hyperkalemia dan batuk lebih ringan dari ACEI

Keterangan tabel:

- a. ES batuk kering pada ACEI disebabkan ACEI menghambat perombakan bradikinin dan prostaglandin (dirombak oleh ACE) di saluran napas dan paru-paru sehingga terakumulasi di situ. Bradikinin merangsang kemoreseptor pada saluran napas → rasa tergelitik dan gatal → refleks batuk akan terangsang.
- b. Antagonis Ca → hambat ion Ca masuk intrasel → penyaluran impuls dan kontraksi miokard dan dinding pembuluh ↓ → vasodilatasi.
- c. Penghambat RAAS menurunkan TD dengan menghambat pembentukan ATII atau menduduki reseptor ATII sehingga vasokonstriksi tidak terjadi.

## Latihan

- 1) Mengapa garam, stress, merokok, pil antihamil, hormon pria dan kortikosteroid dapat meningkatkan tekanan darah?
- 2) Sebut dan jelaskan singkat tindakan umum/modifikasi cara hidup yang dianjurkan untuk menurunkan tekanan darah!
- 3) Sebutkan mekanisme kerja obat antihipertensi serta berikan golongan-golongan obat yang bekerja pada mekanisme tersebut!
- 4) Jelaskan singkat mengapa beta blockers diindikasikan untuk pengobatan hipertensi?
- 5) Jelaskan efek terpenting obat golongan antagonis kalsium dalam kerja penurunan tekanan darah!
- 6) Jelaskan obat anti hipertensi dengan titik kerja penghambat RAS serta berikan contohnya!
- 7) Mengapa Captopril mempunyai efek samping batuk kering?
- 8) Jelaskan pembagian hipertensi berdasarkan etiologinya!
- 9) Jelaskan risiko hipertensi jika tidak diobati!
- 10) Bagaimana model obat hipertensi dengan diabetes?

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Karena garam, pil antihamil, hormon pria dan kortikosteroid (meningkatkan volume darah dengan menarik air ekstravaskuler), stress dan merokok (menyebabkan vasokonstriksi).
- 2) Modifikasi cara hidup yang dianjurkan untuk menurunkan tekanan darah: turunkan BB, kurangi garam, diet kolesterol: mengurangi risiko aterosklerosis, perbanyak serat, nabati, berhenti merokok, minum kopi (kofein mengkonstriksi pemb darah), alcohol (meningkatkan tensi diastole), cukup istirahat, tidur, latihan relaksasi mental (yoga, chi kung) dan mengurangi stress, gerak badan (meningkatkan aktivitas parasimpatis/vasodilatasi dibanding sistem simpatis) : 3 x/minggu jalan (agak) cepat.
- 3) Mekanisme kerja obat antihipertensi serta berikan golongan-golongan obat yang bekerja pada mekanisme tersebut.
  - a) Meningkatkan pengeluaran air dari tubuh: diuretika
  - b) Memperlambat kerja jantung:  $\beta$ -blokers

- c) Memperlebar pembuluh: vasodilator langsung (hidralazin, minoksidil), antagonis kalsium, ACEI, dan AT-II blokers
  - d) Menstimulasi SSP:  $\alpha$ -2 agonis sentral (klonidin, metildopa, guanfasin, reserpin)
  - e) Mengurangi pengaruh SSO terhadap jantung dan pembuluh:
    - (1)  $\alpha$ -1 blokers (prazosin, doxazosin, terazosin, ketanserin, urapidil)
    - (2)  $\alpha$ -1 dan  $\alpha$ -2 blokers: fentolamin
    - (3)  $\beta$ -blokers: propanolol, atenolol, metoprolol, pindolol
    - (4)  $\alpha,\beta$ -blokers: labetolol dan karvedilol
- 4) Beta blockers diindikasikan untuk pengobatan hipertensi karena memperlambat kerja jantung sehingga mengurangi volume sekuncup sehingga menurunkan TD arteri.
- 5) Efek terpenting obat golongan antagonis kalsium dalam kerja penurunan tekanan darah: Antagonis Ca  $\rightarrow$  hambat ion Ca masuk intrasel  $\rightarrow$  penyaluran impuls dan kontraksi miokard dan dinding pembuluh  $\downarrow \rightarrow$  vasodilatasi.
- 6) Penghambat RAAS menurunkan TD dengan menghambat pembentukan ATII atau menduduki reseptor ATII sehingga vasokonstriksi tidak terjadi  
Contohnya ACEI: kaptopril dll, ATII-blocker: valsartan dan lain-lain.
- 7) Captopril menghambat perombakan bradikinin dan prostaglandin (dirombak oleh ACE) di saluran napas dan paru-paru sehingga terakumulasi di situ. Bradikinin merangsang kemoreseptor pada saluran napas  $\rightarrow$  rasa tergelitik dan gatal  $\rightarrow$  refleks batuk akan terangsang.
- 8) Berdasarkan etiologinya hipertensi dibagi menjadi hipertensi esensial (lebih dari 90% kasus hipertensi, adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologi yang jelas) dan hipertensi sekunder (organic, misalnya renal dst).
- 9) Hipertensi yang tidak diobati dapat menyebabkan kerusakan pada antara lain jantung, otak dan mata.
- 10) Hipertensi dengan diabetes tipe 2: kombinasi diuretic atau  $\beta$ -blockers dapat mencetuskan resistensi insulin dalam hal ini sebaiknya digunakan suatu penghambat ACE atau  $\beta$ -blockers selektif, bila terdapat Kontra Indikasi (KI): baru pakai  $\alpha$ -blockers dan antagonis-Ca *long acting*.

## Ringkasan

Hipertensi adalah suatu kelainan, gejala dari gangguan pada regulasi TD. Secara etiologi dibagi menjadi hipertensi esensial dan hipertensi sekunder (organic). Risiko hipertensi yang tidak diobati dapat menyebabkan kerusakan pada antara lain jantung, otak dan mata. Dapat di-manage melalui pengaturan sistem RAAS, volume pukulan jantung dan kelenturan dinding arteri. Selain dengan obat hipertensi dapat dicegah dengan modifikasi cara hidup. Ada 5 golongan utama obat hipertensi, yaitu: diuretic tiazid, penghambat beta, antagonis kalsium, ACE-inhibitor dan ATII-receptorblockers.

## Tes 1

- 1) Faktor penyebab hipertensi sekunder adalah ....
  - A. tumor otak
  - B. merokok
  - C. kepekaan terhadap natrium
  - D. reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor
- 2) Kelebihan garam dapat menyebabkan hipertensi karena garam menyebabkan ....
  - A. vasokonstriksi
  - B. menambah volume darah
  - C. vasodilatasi
  - D. penghambatan ACE
- 3) Hipertensi dengan gagal jantung secara teoritis diobati dengan ....
  - A. penghambat ACE atau  $\beta$ -blockers selektif
  - B. beta-blockers atau antagonis-Ca
  - C. diuretika, beta-blockers atau ACE-inhibitor
  - D. ACE-inhibitor atau ATII-receptorblockers
- 4) Terapi kombinasi obat dapat menyebabkan ....
  - A. obat lebih murah
  - B. pasien dapat makan obat bila perlu
  - C. dosis ditingkatkan
  - D. meningkatkan kepatuhan
- 5) Obat antihipertensi yang termasuk golongan penghambat reseptor AT II adalah ....
  - A. terazosin
  - B. ibesartan
  - C. HCT
  - D. carvedilol
- 6) Ketika terjadi penurunan tekanan darah di glomeruli maka ginjal akan melepaskan enzim proteolitis ....
  - A. ACE
  - B. angiotensinogen
  - C. renin
  - D. angiotensin II
- 7) Obat anti hipertensi yang bersifat alfa-blockers tak selektif adalah ....
  - A. yohimbin
  - B. prazosin
  - C. pindolol
  - D. fentolamin

- 8) Alfa-2 agonis sentral menyebabkan efek samping ....
  - A. mual
  - B. depresi
  - C. mialgia
  - D. flatulen
- 9) Obat antihipertensi yang digolongkan sebagai penghambat sistem rennin angiotensin (RAAS) adalah ....
  - A. kaptopril dan diltiazem
  - B. losartan dan nicardipin
  - C. enalapril dan losartan
  - D. hidralazin dan minoksidil
- 10) Retensi garam dan air dengan akibat meningkatnya berat badan atau udema merupakan efek samping khusus dari obat antihipertensi golongan ....
  - A. simpatolitika
  - B. antagonis kalsium
  - C. ATII-blockers
  - D. diuretika

## Topik 2

# Obat-obat Jantung

Hai, apa kabar? Fine. Yes!

Apa sih jantung dan siapa yang tidak tahu jantung ada dimana?  
Rekan Asisten Apoteker pasti sudah pernah melayani obat digoksin.  
Obat dengan kelas terapi apa itu?

Obat jantung atau cardiotonics adalah obat-obat yang secara langsung dapat memulihkan fungsi otot jantung ke keadaan normal.

### A. FISIOLOGI JANTUNG

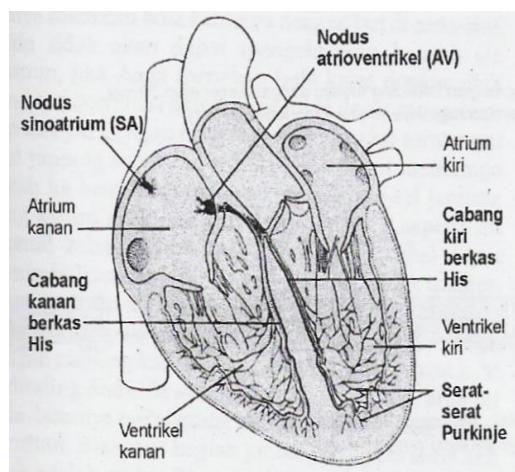
Jantung adalah organ berotot berongga dengan ukuran sekepalan. Jantung dapat diibaratkan suatu pompa ganda yang terdiri dari bagian kanan dan kiri. Bagian kanan memompa darah dari tubuh ke paru-paru, sedangkan bagian kiri memompa darah dari paru-paru ke tubuh. Setiap bagian terdiri dari 2 kompartimen: di atas serambi (*atrium*) dan di bawah bilik (*ventriculus*). Antara serambi dan bilik terdapat katup, begitu juga antara bilik dan aorta. Fungsi keempat katup adalah untuk menjamin darah hanya mengalir ke satu jurusan. Melalui sirkulasi kecil (jantung-paru-paru-jantung) darah mengambil oksigendan melepas karbondioksida. Melalui sirkulasi besar (jantung-seluruh tubuh-jantung) darah membagikan oksigen yang diperlukan bagi metabolisme seluruh tubuh.

**Aktivitas listrik jantung.** Berbeda dengan sel saraf dan sel otot rangka yang membrannya tetap berada dalam potensial istirahat kecuali jika sel dirangsang, sel-sel otoritmik jantung tidak memiliki potensial istirahat. Sel-sel tersebut memperlihatkan aktivitas pemacu (*pace-maker activity*).

Jantung berkontraksi atau berdenyut secara berirama akibat potensial aksi yang ditimbukannya sendiri, suatu sifat yang dikenal sebagai otoritmatisitas. 99% sel otot jantung adalah sel kontraktil yang melakukan kerja mekanis, yaitu memompa. Sel-sel pekerja ini dalam keadaan normal tidak menghasilkan sendiri potensial aksi (kita sebut sebagai gerbong yang ditarik lokomotif). Sisanya (1%) sel jantung yang mampu mengalami otoritmik ditemukan pada nodus sinoatrium (SA), nodus atrioventrikel (AV), berkas his (berkas atrioventrikel) dan serat purkinye. Kecepatan depolarisasi nodus SA adalah 70-80 potensial aksi/menit (berdenyut 70 kali/menit), nodus AV 40-60 potensial aksi/menit (berdenyut 50 kali/menit) dan berkas purkinye 20-40 potensial aksi/menit (berdenyut 30 kali/menit). Kecepatan depolarisasi nodus SA yang terbesar menyebabkan dia menjalankan bagian jantung lainnya dengan kecepatannya (berlaku sebagai lokomotif yang menarik 2 lokomotif (nodus AV dan serat purkinye) yang lebih lambat dan gerbong sel otot jantung lainnya yang tidak mempunyai kecepatan. Karena itu, nodus SA disebut sebagai pemacu (*pace-maker*).

Penyebaran eksitasi (rangsang) di jantung dikoordinasi untuk memastikan agar pemompa anefisien. Rangsang yang dimulai di nodus SA di atrium kanan, menyebar ke atrium kiri lalu ke seluruh atrium, kemudian atrium berkontraksi. Lalu rangsang dilanjutkan

melalui nodus AV yang merupakan satu-satunya titik kontak atrium dengan ventrikel. Atrium dan ventrikel secara struktural dihubungkan oleh jaringan ikat yang tidak dapat mengantar listrik. Potensial aksi diantar relative lebih lambat melalui nodus AV, menyediakan waktu pengisian ventrikel sempurna. Impuls tertunda sekitar 0,1 detik (perlambatan nodus AV, *AV nodal delay*) yang memungkinkan atrium kontraksi sempurna dan mengosongkan isinya ke ventrikel sebelum ventrikel berkontraksi. Setelah perlambatan tersebut, impuls dengan cepat berjalan melalui berkas his ke seluruh ventrikel melalui serat-serat purkinye dan memastikan bahwa ventrikel akan berkontraksi sebagai satu kesatuan. Sistem pengantar khusus pada jantung dapat dilihat pada Gambar 6.2.1.



Gambar 6.2.1

Sistem pengantar khusus pada jantung (Sherwood LL. Fisiologi Manusia, 2001)

Keterangan gambar: Kecepatan hantar serat purkinye = 5x serat jantung biasa

Apabila terjadi kerusakan pada nodus SA maka lokomotif diambil alih oleh nodus AV yang lebih lambat. Maka ventrikel akan berkontraksi sesuai kecepatan nodus AV. Apabila terjadi kerusakan pada nodus AV, maka masing-masing serambi (kecepatan nodus SA) dan bilik (kecepatan serat purkinye) berdenyut dengan kecepatan masing-masing. Keadaan ini disebut blok jantung total (*complete heart block*). Kecepatan ventrikel 30 kali per minit hanya dapat menopang gaya hidup yang santai.

## B. GANGGUAN JANTUNG PENTING DAN TERAPINYA

Penyakit jantung terpenting yang dapat diobati dengan cardiac adalah *infark jantung* (serangan jantung, *heart attack*), angina pectoris, *aritmia*, dekompensasi (gagal jantung, *heart failure*), dan *shock* jantung.

### 1. Infark Jantung (*heart attack*)

Melemahnya daya pompa jantung secara akut akibat sumbatan akut (misalnya, oleh kolesterol-kapur, *atherosclerosis*) pada salah satu arteri utama otot jantung yang berakibat bagian jantung yang bersangkutan tidak bisa lagi menerima darah, gizi, dan oksigen dan

dalam 6-12 jam berangsur-angsurnya mati. Di jaringan mati terbentuk parut, terutama parut besar dapat mengganggu fungsi pompa jantung. Bila daerah infark kecil, sisa otot jantung yang sehat memiliki cukup tenaga cadangan untuk menanggulangi kehilangan tersebut. Sebaliknya jika infark terlalu luas, detak jantung akan berhenti total.

Gejala: nyeri mendadak yang hebat sekali di belakang tulang dada, menyebar ke dua sisi dada dan lamanya lebih dari 1/2 jam. Biasanya disertai berkeringat, sesak napas, muka memburu, rasa gelisah dan takut mati, tachycardia, juga tidak mampu menggerakkan kakinya. Berlainan dengan angina pectoris serangan nyeri pada infark sering kali timbul dalam keadaan istirahat dan bertahan lebih lama (sampai beberapa jam), juga bersifat lebih hebat dan tidak dapat diatasi dengan nitroglycerin.

Ditetapkan dengan pemeriksaan darah (kreatinkinase dan myoglobin meningkat) dan ECG. Komplikasi gawat sering kali menyusul infark antara lain aritmia, dekompensasi jantung dan shock.

#### Pengobatan:

- *Trombolitika : Streptokinase, Alteplase, Urokinase, Antitrombotik (heparin)*
  - *Antiaritmika : Lidokain, amiodaron, sotalol*
  - *Analgetik narkotik : Morfin, petidin, fentanil dan tranquilizer (diazepam, droperidol)*
- Post medikasi:** untuk menghindari infark kedua digunakan:
- *Antikoagulansia (zat pengencer darah): asenokumarol, warfarin, dan penghambat thrombin*
  - *Antitrombotik (merintangi penggumpalan trombosit): asetosal, indobufen*
  - *Beta blockers: propanolol, metoprolol, timolol*
  - *Penghambat ACE*
  - *Antilipemika (dianjurkan pada pasien dengan kolesterol tinggi): atorvastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin*

## 2. Angina Pektoris

**Gejala:** Serangan nyeri hebat di bawah tulang dada (region jantung) yang sering kali menjalar ke dua bahu, ada kalanya ke leher dan rahang atau ke lengan yang dirasakan sangat berat. Terutama timbul bila berjalan (naik tangga, bukit) atau mengeluarkan tenaga lain segera sesudah makan. Lamanya serangan umumnya antara 5 dan 30 menit.

**Penyebabnya:** Penciutan satu atau lebih arteri koroner sampai penyaluran darah ke otot jantung berkurang, juga akibat kejang yang terjadi selama atau sesudah mengeluarkan tenaga (exertion) atau emosi. Juga terdapat pola tertentu mengenai sakit dan frekuensi serangannya. Kekurangan oksigen otot jantung, terjadi pada pembebanan fisik atau emosional.

#### Jenis-jenis angina:

**Angina stabil.** Merupakan angina yang paling umum ditemukan dan terjadi akibat penciutan arteri jantung (*stenosis*) yang terjadi sesudah mengeluarkan tenaga atau emosi. Juga terdapat pola tertentu mengenai sakit dan frekuensi serangannya.

**Angina tidak stabil.** Serangan angina berulang dengan frekuensi dan lama serangan yang progresif, serangan infark jantung akut dan kematian yang mendadak (kematian terjadi dalam 1 jam sejak timbulnya gejala). Serangan terjadi baik waktu kerja fisik maupun waktu istirahat.

**Angina varian atau angina Prinzmetal.** Serangan angina yang terjadi saat istirahat dan diikuti dengan peningkatan segmen ST pada EKG karena vasospasme koroner

**Tindakan Umum:** Yang perlu sekali dilakukan untuk membantu mengurangi serangan angina (dan akhirnya menghindari infark jantung) adalah untuk menurunkan kegiatan jantung dan dengan demikian kebutuhannya akan oksigen. Tindakan dan cara hidup tersebut di bawah ini juga berlaku bagi calon/pasien infark jantung, yakni:

- a. berhenti merokok;
- b. membatasi minum kopi dan alcohol sampai masing-masing 2-3 cangkir dan 2-3 konsumsi;
- c. meniadakan overweight atau diet lemak dan kolesterol;
- d. menghindari beban berat, mental (stress, emosi) maupun fisik, terutama setelah makan atau mandi air panas;
- e. berjalan 0,5-1 jam sehari atau 3-5 kali seminggu, secara bertenaga (agak cepat) atau berlari santai guna memperbaiki sirkulasi jantung;
- f. mengobati hipertensi bila ada.

**Pengobatan:** Keadaan kekurangan darah pada angina dapat diatasi dengan sejumlah obat, yaitu:

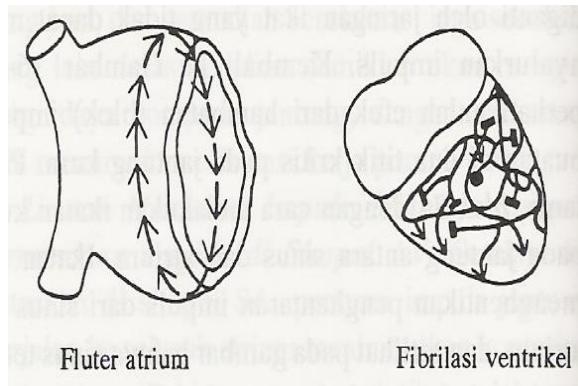
- a. Nitrat organic: amil nitrit, nitrogliserin, penta eritritol tetranitrat, isosorbid dinitrat, eritritil tetranitrat. Merupakan pro drug yang setelah dimetabolisme mengeluarkan zat aktif NO yang menyebabkan relaksasi otot polos. Mekanisme kedua nitrat organic adalah bersifat *endothelium-dependent*, yang berakibat dilepasnya prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) dari endothelium yang bersifat vasodilator. Pada keadaan endothelium mengalami kerusakan, seperti aterosklerosis dan iskemia, efek ini hilang. Sediaan: tablet oral, sublingual, salep, transdermal, lepas lambat (bukal), dan intravena.
- b. Betabloker: asebutolol, atenolol, bisoprolol, nadolol, propranolol, dan lain-lain. Menurunkan penggunaan oksigen otot jantung dengan cara menurunkan frekuensi denyut jantung (efek kronotrop negatif, blok reseptor  $\beta_1$ ), tekanan darah dan kontraktilitas. Suplai oksigen meningkat karena penurunan frekuensi denyut jantung sehingga perfusi koroner membaik saat diastole. **Efek samping:** Blokade reseptor  $\beta_2$  dapat menimbulkan bronkhospasme pada pasien dengan penyakit paru sehingga  $\beta$ -blockers dikontra indikasikan dengan pasien asma.  $\beta$ -blockers juga menimbulkan vasokonstriksi perifer. Dapat diatasi dengan pemberian  $\beta_1$ -blocker (selektif).
- c. Antagonis Ca (diltiazem dan verapamil) menghambat masuknya kalsium ke dalam sel sehingga terjadi relaksasi otot vaskuler, menurunnya kontraksi otot jantung dan menurunnya kecepatan nodus SA serta konduksi AV (kronotrop negatif). Semua penghambat kanal Ca menyebabkan relaksasi otot arterial, tetapi kurang terhadap pembuluh darah vena sehingga kurang memengaruhi beban preload. Efek samping. **Efek samping:** hipotensi, reflex takikardia.

- d. Terapi kombinasi: meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping misalnya. Contoh terapi kombinasi:
- 1) nitrat organic dan beta-blocker:  $\beta$ -blocker dapat menghambat reflex takikardia dan inotropic positif oleh nitrat organik;
  - 2) penghambat kanal kalsium dan beta-blocker:  $\beta$ -blocker dapat mengurangi reflex takikardia yang disebabkan oleh penghambat kanal kalsium;
  - 3) penghambat kanal kalsium dan nitrat organic: bersifat aditif;
  - 4) penghambat kanal kalsium, beta-blocker dan nitrat organic: bila serangan angina tidak membaik dengan 2 kombinasi obat.

### 3. Aritmia

**Aritmia** adalah gangguan ritme yang dapat berupa kelainan dalam frekuensi denyut jantung, dimana serambi atau bilik berdenyut lebih cepat atau lebih lambat dari normal. Begitu pula penyaluran impuls dapat terganggu karena hipertensi atau kebocoran katup jantung dengan antara lain kemungkinan terjadinya AV Block.

Aritmia sering kali berlangsung dengan selang seling (*intermittent*) dan tidak selalu dirasakan oleh pasien. Untuk diagnosanya selalu diperlukan analisis ECG (*electrocardiogram*). Gambar 6.2.2 memperlihatkan gambaran gangguan ritme jantung akibat rangsang tidak sampai ke bilik, tetapi hanya berputar di serambi karena terjadi blok AV. Terlihat impuls tidak menyebar dengan baik di ventrikel sehingga saling berlawanan dan juga terjadi impuls abnormal yang dapat menimbulkan kekacauan.



Gambar 6.2.2

Fluter atrium dan fibrilasi ventrikel (Guyton AC. Fisiologi Kedokteran)

- a. Yang termasuk aritmia (gangguan ritme) diantaranya adalah:
- 1) Fibrilasi atrium (serambi)
- Bercirikan kontraksi tidak teratur, sehingga pengisian bilik dengan darah kurang baik dan terjadi pembendungan darah. Bilik tidak dipengaruhi banyak oleh "kekacauan" di serambi dan hanya berdenyut sedikit kurang teratur dengan setiap denyut jumlah darah yang dipompanya tidak sama. Keadaan ini dirasakan sangat tidak nyaman oleh pasien, tetapi tidak membahayakan jiwanya.

Pengobatan dapat dilakukan dengan beta-blocker metoprolol atau flekainida yang menghambat penerusan impuls melalui simpul AV.

2) Fibrilasi ventrikel (bilik)

Sering kali timbul sesudah suatu infark terjadi dan bersifat sangat membahayakan, karena darah tidak dipompa lagi ke organ tubuh dengan layak. Bila tidak diobati dengan segera (misalnya, dengan lidokain), lazimnya berakhir fatal.

Ciri-cirinya:

- a) Terlalu mudah digatiakn.
- b) Kerusakan pada sistem purkinye (AV blok).
- c) Ventrikel membesar sekali.

3) Heartblock (AV block)

Adalah sejenis aritmia dimana kontraksi bilik berlangsung terlalu lambat atau hilang sama sekali, akibat terganggunya penyaluran impuls listrik dari serambi ke bilik. Keadaan ini dapat terjadi antara lain pada infark jantung. Terapinya tidak dilakukan dengan obat, melainkan dengan *pacemaker*, suatu alat kecil yang mengirimkan impuls listrik ke jantung guna menormalisasi ritme kontraksinya.

4) Tachycardia dan Bradycardia

Adalah kerja jantung yang abnormal cepat atau abnormal lambat dengan frekuensi masing-masing untuk tachycardia  $> 100 \text{ x / menit}$  dan bradycardia  $< 60 \text{ x /menit}$ .

Penanganan aritmia dapat dengan cara tanpa obat, seperti *pembedahan* dan *implantasi pacemaker* (alat pacu jantung yang memberikan impuls ritmis buatan pada jantung). Pengobatan gangguan ritme yang bertalian dengan infark jantung dilakukan segera dengan antiaritmia, karena kalau tidak sering kali berakibat fatal.

b. Antiaritmia

Gangguan irama jantung dapat ditimbulkan oleh pembentukan impuls jantung atau/dan daya penyaluran impuls abnormal. Kerja antiaritmika berdasarkan penurunan frekuensi jantung (efek kronotrop negatif) yang mencegah atau meniadakan gangguan tersebut dengan jalan menormalisasi frekuensi dan ritme pukulan jantung.

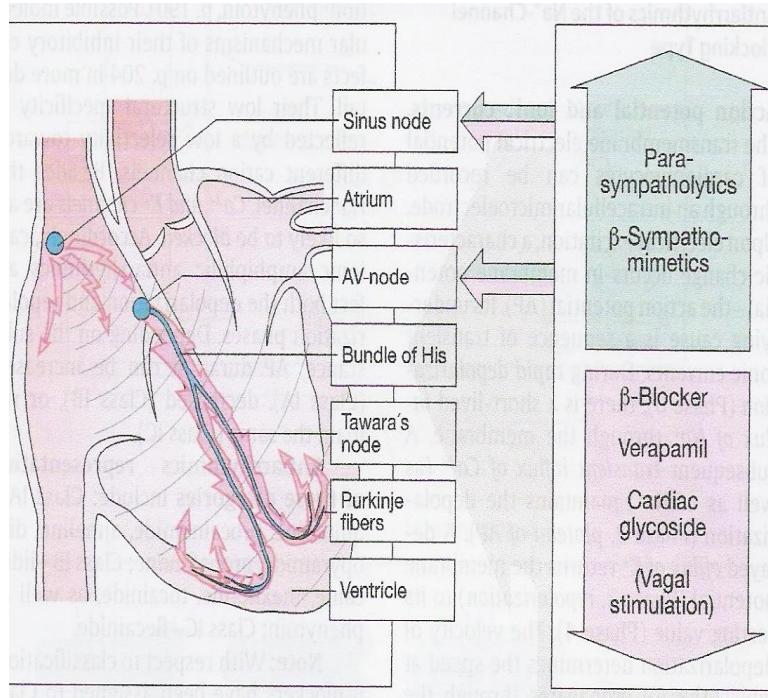
Penggolongan antiaritmika dilakukan menurut klasifikasi Vaughn William yang berdasarkan sifat elektrofisiologisnya (diukur di sel-sel myocard tertentu):

1) Obat kelas I: zat stabilitasi membran dengan efek kinidin, yaitu zat anestetik lokal Dibagi menjadi 3 kelompok:

- a) Kelompok kinidin: memperpanjang masa refrakter dan aksipotensial sel-sel myocard contoh: kinidin, disopiramida, dan prokainamida.
- b) Kelompok lidocain: bekerja mempersingkat masa refrakter dan aksipotensial sel-sel myocard. Contoh: lidokain, mexiletin, fenitoin, aprindin (Fiboran®), dan tocainide (Tonocard®). Obat epilepsi fenitoin khusus digunakan pada aritmia akibat keracunan digoxin.

- c) Kelompok propafenon: memperpanjang sedikit masa refrakter dan aksipotensial. Contoh: propafenon dan flecainida (Tambocor®).
- 2) Obat kelas II  $\beta$ -blockers: Mengurangi (hiper) aktivitas adenergik di myocard dengan penurunan frekuensi dan daya kontraktsinya. Contoh: atenolol, metoprolol, asebutolol, bisoprolol, nadolol, carteolol, dan lain-lain. Propanolol, metoprolol, dan timolol digunakan profilaksis setelah infark untuk mencegah infark kedua atau menghindari fibrilasi ventrikuler.
- 3) Obat kelas III (K-channels blockers): akibat blokade saluran kalium, masa refrakter dan lamanya aksipotensial diperpanjang. Contoh: amiodaron, sotalol, ibutilide (Convert®) dan dofetilide (Tikosyn®). Amiodaron efektif terhadap aritmia serambi dan bilik, sotalol hanya terhadap aritmia bilik.
- 4) Obat kelas IV (antagonis kalsium): akibat penghambatan pemasukan ion Ca, yaitu memperlambat penyaluran impuls atrio ventrikuler (AV) dan memperpanjang masa refrakter. Contoh: verapamil dan diltiazem.
- 5) Obat lainnya: adenosin dan digoksin.

Gambar 6.2.3 memperlihatkan kerja golongan obat antiaritmia terhadap bagian dari jantung. Yang berwarna merah muda (panah arah ke bawah) bersifat menghambat, sedangkan panah arah ke atas bersifat merangsang, misalnya betablocker menghambat penyaluran nodus AV.



Gambar 6.2.3  
Obat antiaritmia (Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000  
Thieme, halaman 135)

**Efek samping umum** antiaritmia yang dapat terjadi:

- a. dekompensasi, sedikit banyak dimiliki antiaritmika khususnya kinidin dan sopiramid yang dapat diinduksi dan diperburuk akibat efek inotrop negatif;
- b. efek aritmogen, menimbulkan atau memperburuk aritmia bilik, khususnya zat-zat kelas I dan II (flekainida);
- c. gangguan penerusan impuls (AV block) dan bradycardia;
- d. gangguan lambung-usus: nausea, mual, diare, anoreksia, dan lain-lain;
- e. efek neurologis: neuropati perifer, tremor, nyeri kepala, lelah, suka tidur, impian, khayal, dan lain-lain.

Pada umumnya obat-obat dari kelompok Ic digunakan untuk terapi penderita dengan struktur jantung normal, sedangkan kelompok III bagi penderita dengan jantung abnormal.

Untuk wanita hamil dan menyusui tidak dianjurkan menggunakan antiaritmika kecuali lidokain yang dianggap aman selama masa hamil tapi sedikit mencapai air susu ibu.

#### 4. **Gagal Jantung (*Decompensatio cordis*)**

Penyebab penting dekompensasi antara lain adalah infark, kerusakan katup, gangguan ritme dan hipertensi.

##### **Gejala**

Terpenting berupa sesak napas(*dyspnoe*), yang semula pada waktu mengeluarkan tenaga, tetapi dalam kasus yang lebih berat, juga pada saat istirahat (berbaring). Begitu pula udema di pergelangan kaki dengan vena memuoi, karena darah balik terlambat kembalinya ke jantung.

##### **Penanganan**

Keadaan insufisiensi ini umumnya dilakukan dengan 3 tindakan untuk meniadakan kelebihan cairan, yakni:

- a. banyak istirahat untuk meringankan beban jantung;
- b. pembatasan asupan garam;
- c. pengobatan dengan diuretika untuk memperbesar ekskresi cairan.

##### **Pengobatan**

- a. **Diuretika** mengeluarkan kelebihan cairan sehingga pembebanan jantung berkurang, untuk ini banyak digunakan diuretikum kuat furosemida (oral 3-4dd 800-500mg), atau untuk efek cepat intravena 500mg i.v. Bila furosemida tidak menghasilkan efek secukupnya (*resistensi diuretika*), maka dapat ditambahkan thiazida.
- b. **Glikosida jantung (digoksin)** memperkuat daya-kontraksi jantung yang lemah, sehingga memperkuat fungsi pompa. Sering kali diuretika dikombinasikan dengan digoksin, yang juga berdaya mengatasi resistensi diuretika dengan jalan memperbaiki Volume-menit jantung. Zat-zat inotrop positif lainnya, seperti dopaminergika (dopamin, ibopamin, dan lain-lain, tidak di anjurkan. Penghambat fosfodiesterase pun tidak di anjurkan berhubung efek buruknya terhadap sel-sel jantung.

- c. **Penghanbat ACE.** ACEI (enalapril, lisinopril, dan lain-lain) dan AT-II-blockers (losartan, valsartan, irbesartan, dan lain-lain) banyak digunakan pada gagal jantung kronis, juga setelah infark pada pasien tertentu. Obat-obat ini berkasiat vasodilatasi perifer dan mengurangi preload maupun afterload darah yakni beban darah masing-masing sebelum dan sesudah mencapai jantung.
- d. **Vasodilator Koroner** juga berefek mengurangi beban jantung, seperti nitroprusida (i.v), prazosin, dan hidralazin. Obat-obat ini menurunkan afterload dengan jalan vasodilatasi arteri. Nitrat sebagai dilator vena mengurangi preload darah. Mengenai penggunaan antagonis-Ca tidak dapat kesepakatan berhubung dengan efek inotrop negatifnya.

## 5. Shock Jantung

Komplikasi infark jantung ini sangat ditakuti, karena sering kali fatal. Kekurangan pemasukan darah ke jaringan bergejala kulit pucat dan gelisah, denyut jantung cepat dan lemah, lalu pingsan. Shock dapat pula diakibatkan oleh antara lain tachycardia hebat dan radang otot jantung (myocarditis).

Pengobatan dilakukan dengan zat-zat vasopresor/inotrop (dopamin, dobutamin, ibopamin) yang menaikkan volume-menit jantung dan tekanan darah. Adakalanya dianjurkan pula pemberian kortison dalam dosis tinggi.

## 6. Kardiotonika

Kardiotonika adalah obat-obat dengan khasiat memperkuat kontraktilitas otot jantung (efek inotrop positif) terutama digunakan pada gagal jantung (dekompensasi) untuk memperbaiki fungsi pompanya. Kelompok kardiotonika terdiri dari: glikosida jantung (digoksin, metildigoksin, dan digitoksin), dopaminergika (dopamin, ibupamin, dan dobutamin) dan penghambat fosfodiesterase (amrinon dan milrinon).

### a. Glikosida Jantung

Semua obat ini berasal dari tumbuhan dan yang terpenting adalah digitalis (fox glove), sedangkan strofantus (strofantin) sudah menjadi obsolet. Dalam homeopati banyak digunakan tumbuhan antara lain Thevetia Neriifolia (sejenis Oleander). Semua glikosida jantung memiliki rumus steroida, seperti hormon kelamin dan anak ginjal, kolestrol dan vitamin D.

Sediaan galenika, seperti Tingtur digitalis dan strofanti dulu banyak digunakan, tetapi susunannya tidak konstan dan standarisasinya sulit. Pada saponin dalam tingtur dapat menimbulkan iritasi lambung-usus dan memengaruhi resorpsi zat aktif.

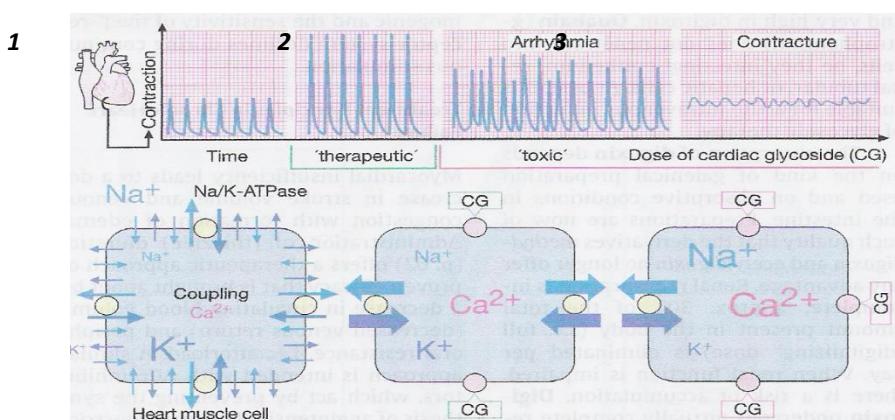
#### Digoksin: Lanoxin

Digoksin dan digitoksin terdapat dalam daun tumbuhan *Digitalis purpurea* dan *D.lanata* sebagai aglukon dari glikosida, di mana rumus kimianya terdiri dari inti steroid dengan rantai samping cincin lakton tak jenuh. Khasiat terpenting yang dimiliki adalah efek inotrop-positif, dimana volume pukulan, menit dan diuresis diperbesar serta jantung yang membesar mengecil lagi. Frekuensi denyutpun diturunkan akibat stimulasi nervus vagus dimana sifat ini bertentangan dengan banyak zat inotrop positif (adrenalin, derivat xantin, glucagon, dan lain-lain). Di samping itu, zat ini menghambat

penyaluran impuls AV, yang penting pada gangguan ritme serambi (efek dromotrop negatif). Penggunaannya terutama pada dekompensasi jantung dan fibrilasi serambi dengan ritme bilik pesat. Efek samping berupa gangguan lambung-usus: anoreksia, mual, muntah, diare, dan nyeri perut. Efek sentral yang ditimbulkan: pusing, lemah-otot, gelisah, dan konvulsi. Digoksin sering kali mengakibatkan aritmia jantung, khususnya ekstrasistole dan fibrilasi bilik berbahaya yang dapat mengakibatkan shock fatal.

Mekanisme kerjanya berdasarkan kompetisi antara digoksin dan ion-ion kalium untuk reseptor pada bagian luar dari membran sel otot. Efek samping dapat ditanggulangi dengan penghentian pemberian obat, memberikan suplemen kalium dan obat-obat anti aritmia dan wanita hamil diperbolehkan memakai digoksin dalam dosis normal. Interaksi: kinidin memperlambat eliminasi digoksin sampai lebih kurang 45%. Dosis: Digitalisasi oral 0,25-0,75 mg sehari a.c selama 1 Minggu pemeliharaan 1 dd 0,125-0,5 mg a.c

Metildigoksin (Lanitop) adalah derivat metil semi-sintesis dengan resorpsi lebih baik melampaui 90%. Di dalam hati zat ini dirombak menjadi digoksin. Mula kerja cepat, setelah 20 menit dan bertahan sampai 6 hari ( $t_{1/2}$  42 jam). Gambar 6.2.4 memperlihatkan mekanisme kerja cardiotonika digitalis pada dosis terapeutik memperkuat otot dengan berikatan dengan pompa Na-K ATP-ase sehingga pertukaran Na-Ca dan Na-K untuk mencapai repolarisasi terhambat dengan akibat kadar Ca di dalam tinggi sehingga meningkatkan kontraksi otot jantung.



Gambar 6.2.4

Mekanisme kerja digitalis Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme, halaman 131

Keterangan gambar:

- 1) Normal kerja Na/K- ATP-ase (enzim): intrasel K, Na, Ca~Na
  - 2) CG dosis <, mengikat enzim: intrasel K, Na↑, Ca~Na, kekuatan kontraksi ↑, (terapi)
  - 3) CG dosis >, mengikat > banyak enzim: intrasel K, Na↑↑, Ca↑ ~Na → aritmia → otot resisten → henti kontraksi
- CG = cardiaka glukosida = digitalis

b. Dopaminergika.

Dopamin adalah neurotransmitter sentral yang dipakai sebagai precursor adrenalin. Di jaringan perifer terdapat dua jenis reseptor, yakni reseptor DA<sub>1</sub> dan DA<sub>2</sub>. Stimulasi reseptor oleh dopaminergika menghasilkan efek yang sama dengan khasiat dopamine. Reseptor DA<sub>1</sub> terutama berada di otot polos jantung, otak, dan ginjal. Aktivasi menimbulkan vasodilatasi, memperkuat kontraktilitas jantung, menderaskan penyaluran darah, ekskresi Na, dan diuresis. Dopaminergika DA<sub>1</sub> yang menstimulasi reseptor DA<sub>1</sub> adalah dopamin, dobutamin, dan ibopamin yang khusus digunakan pada dekompensasi dan shock jantung.

Reseptor DA<sub>2</sub> terdapat disaraf dan ganglia simpatis juga dalam jantung dan kulit. Aktivasinya mengakibatkan penghambatan pelepasan adrenalin. Pada kulit anak ginjal stimulasi pelepasan aldosteron. Stimulasi reseptor DA<sub>2</sub> di adenohipofisis dan chemotigger zone (CTZ) menghambat pelepasan prolaktin dan menginduksi muntah. Dopaminergika DA<sub>2</sub> menstimulasi reseptor DA<sub>2</sub> antara lain bromokriptin serta cabergolin yang digunakan untuk menekan laktasi postpartum atau setelah abortus.

1) Dopamin

Neurotransmitter yang merupakan precursor langsung dari adrenalin dan noradrenalin yang diinaktivkan oleh MAO. Pada dosis rendah bekerja langsung terhadap reseptor DA<sub>1</sub> dengan efek vasodilatasi dan penderasan sirkulasi darah ginjal. Pada dosis sedang menstimulasi reseptor β<sub>1</sub> adrenerg dengan efek inotrop positif dan peningkatan volume-menit jantung. Pada dosis tinggi bekerja secara tak langsung terhadap reseptor α<sub>1</sub> adrenergik dengan efek vasokonstriksi dan meningkatnya TD. Dopamin digunakan pada keadaan shock, antara lain sesudah infark jantung dan bedah jantung terbuka. Efek sampingnya berupa gangguan ritme, nyeri kepala, muntah, dan rasa sesak. Dosis yang digunakan pada infus IV pada shock 1-5mcg/kg/menit, pada dekompensasi semula 0,5-1mcg/kg/menit. Dobutamin adalah derivat sintetis yang primer bekerja memperkuat daya kontraksi jantung akibat stimulasi reseptor β<sub>1</sub>-nya.

2) Ibopamin

Khusus bekerja terhadap reseptor DA dengan vasodilatasi perifer. Digunakan khusus pada dekompensasi ringan dan dikombinasikan dengan diuretikum. Efek samping yang dihasilkan antara lain debar jantung, tachycardia, gangguan ritme dan lambung usus, nyeri kepala dan pusing, hipotensi dan hipertensi. Interaksi antagonis dopamin dapat memperlemah efek ibopamin. Adrenolitika dapat memperkuat vasokonstriksi alfa-adrenerg. Dosis yang biasa digunakan oral 3 dd 100 mg a.c atau 2 dd 200 mg a.c bersama thiazida.

c. Penghambat Fosfodiesterase.

Obat-obat ini berkhasiat inotrop positif dan vasodilatasi. Mekanisme kerja menghambat phosphodiesterase type-3(PDE-3) di myocard dan pembuluh hingga kadar cAMP intraseluler dinaikkan. Hal ini mengakibatkan peningkatan resorpsi kalsium dalam sel myocard dengan efek perbaikan kontraktilitas jantung. Di jaringan otot polos, kadar cAMP yang meningkat dapat menurunkan penyerapan kalsium

dengan efek vasodilatasi. Penggunaannya terbatas hanya pada klinik untuk terapi singkat dari bentuk hebat dekompensasi bila obat-obat lain kurang efektif. Obat yang digunakan antara lain amrinon dan milrinon, sedangkan dipiridamol tidak digunakan pada dekompensasi melainkan pada angina pectoris. Zat ini juga berkhasiat menghambat agregasi.

#### **Amrinon**

Obat ini terutama digunakan untuk penanganan singkat (maksimal 48 jam) dekompensasi kronis yang sukar dikendalikan dengan obat lain. Efek timbul setelah 10 menit dan tergantung dosis bertahannya antara 0,5-2jam. Plasma t  $\frac{1}{2}$  lebih kurang 3,6 jam.

**Efek samping** yang ditimbulkan berupa gangguan lambung-usus, demam, hipotensi, dan aritmia.

Dosis: infus i.v 5-10 mcg/kg/menit.

Adapun milrinon adalah derivat karbonitril dengan khasiat dan penggunaan sama. Dosis yang biasa digunakan, yaitu infus i.v 0,375-0,75 mcg/kg/menit.

## **Latihan**

- 1) Mengapa nodus SA adalah pemacu jantung?
- 2) Apa bedanya serangan infark jantung dengan angina pectoris?
- 3) Mengapa pasien infark jantung diberikan streptokinase?
- 4) Apa bedanya angina stabil disbanding angina varian?
- 5) Sebutkan golongan obat yang diberikan pada pengobatan angina serta apa tujuannya?
- 6) Mengapa AV block dapat menyebabkan aritmia?
- 7) Mengapa pada aritmia diberikan zat penstabil membrane?
- 8) Sebutkan efek samping umum obat antiaritmia!
- 9) Mengapa pada dekompensasi diberikan furosemide?
- 10) Jelaskan golongan obat yang termasuk kardiotonika!

#### **Petunjuk Jawaban Latihan**

- 1) Karena di antara ke-3 sel otoritmik jantung nodus SA mempunyai kecepatan depolarisasi tertinggi, yaitu 70-80 potensial aksi/menit (berdenyut 70 kali/menit).
- 2) Serangan nyeri pada infark sering kali timbul dalam keadaan istirahat dan bertahan lebih lama (sampai beberapa jam), juga bersifat lebih hebat dan tidak dapat diatasi dengan nitroglycerin.
- 3) Streptokinase adalah trombolitika yang melarutkan thrombus yang menyumbat arteri otot jantung penyebab infark.
- 4) Serangan angina stabil terjadi sesudah mengeluarkan tenaga atau emosi. Juga terdapat pola tertentu mengenai sakit dan frekuensi serangannya. Serangan angina varian terjadi spontan dalam keadaan istirahat dan kebanyakan malam hari.
- 5) Obat angina pectoris:

- a) nitrat organic: menghasilkan NO yang merelaksasi otot polos vaskuler serta melepaskan PGI<sub>2</sub> yang bersifat vasodilator coroner;
  - b) beta-blockers: Menurunkan penggunaan oksigen otot jantung dengan cara menurunkan frekuensi denyut jantung (efek kronotrop negatif, blok reseptor β1), tekanan darah dan kontraktilitas;
  - c) antagonis Ca (diltiazem dan verapamil) menghambat masuknya kalsium ke dalam sel sehingga terjadi relaksasi otot polos vaskuler, menurunnya kontraksi otot jantung dan menurunnya kecepatan nodus SA serta konduksi AV (kronotrop negatif).
- 6) Jantung memompa darah dengan kontraksi bergantian bilik dan serambi secara berirama. Kontraksi dimulai dari pace maker nodus SA di serambi. Nodus AV adalah satu tempat di mana impuls dari serambi (nodus SA) dapat menjalar ke bilik, karena bilik dan serambi dipisah oleh isolasi (jaringan ikat) yang tidak dapat mengantar listrik. Bila nodus AV rusak maka bilik dan serambi berdenyut dengan iramanya sendiri2 sehingga timbul yang disebut aritmia.
- 7) Pada aritmia bias terjadi takikardia artinya peningkatan frekuensi kontraksi jantung sampai di atas 100 denyut permenit. Hal itu berarti sel otot jantung sangat mudah terangsang. Zat penstabil membrane adalah anestetik lokal yang mengurangi kepekaan membran sel jantung untuk rangsangan akibat pemasukan ion-Na ke membran dan memperlambat depolarisasinya.
- 8) Dekompensasi, Efek aritmogen, AV block, Gangguan lambung-usus: nausea, mual, diare, anoreksia, Efek neurologis: neuropati perifer, tremor, nyeri kepala, lelah, suka tidur, impian, khayal, dan lain-lain.
- 9) Furosemid adalah diuretic yang akan mengeluarkan kelebihan cairan pada udem yang merupakan gejala dekompensasi.
- 10) Kardiotonika terdiri dari:
- a) Glikosida jantung: efek inotrop-positif, dimana volume pukulan, menit dan diuresis diperbesar serta jantung yang membesar mengecil lagi serta merangsang nervus vagus sehingga frekwensi denyutpun diturunkan.
  - b) Dopaminergik: aktivasi reseptor DA1 (otot polos jantung, otak, dan ginjal) → vasodilatasi, inotrop  $\oplus$  ( $\beta$ 1), menderaskan penyaluran darah, ekskresi Na, dan diuresis.
  - c) Penghambat fosfodiesterase: berkhasiat inotrop positif dan vasodilatasi. Mekanisme kerja menghambat phosphodiesterase type-3(PDE-3) di myocard dan pembuluh hingga kadar cAMP intraseluler dinaikkan. Hal ini mengakibatkan peningkatan resorpsi kalsium dalam sel myocard dengan efek perbaikan kontraktilitas jantung. Di jaringan otot polos, kadar cAMP yang meningkat dapat menurunkan penyerapan kalsium dengan efek vasodilatasi.

## Ringkasan

Ada beberapa gangguan jantung, yaitu *infark jantung* (serangan jantung, *heart attack*), angina pectoris, *aritmia*, dekompensasi (gagal jantung, *heart failure*), dan *shock* jantung. Semua pengobatan gangguan itu berdasarkan menormalkan fungsi jantung, misalnya pada infark dihilangkan sumbatan arteri koronernya dengan trombolitika serta dicegah kambuhnya dengan antitrombotik. Pada angina pectoris terjadi penyempitan koroner maka obatnya adalah vasodilator antara lain nitrat organic dan penghambat kalsium. Pada aritmia terjadi tidak beriramanya denyut jantung, misalnya takikardia, fibrilasi ventrikel/atrium, obatnya denyut jantung dilambatkan dengan zat anestetik local. Pada dekompensatio kordis dihilangkan udemnya dengan diuretic dan diistirahatkan untuk meringankan beban jantung serta diberikan kardiotonika untuk menguatkan jantung.

## Tes 2

- 1) Efek yang mempercepat kontraksi jantung disebut efek ....
  - A. kronotrop positip
  - B. inotrop positip
  - C. dromotrop negatif
  - D. masa refrakter
- 2) Penciutan satu atau lebih arteri koroner dapat menyebabkan penyakit ....
  - A. emfisema
  - B. infark jantung
  - C. gagal jantung
  - D. angina pectoris
- 3) Obat yang digolongkan sebagai vasodilator koroner pada pengobatan angina pectoris adalah ....
  - A. labetolol
  - B. nitrogliserin
  - C. verapamil
  - D. diltiazem
- 4) Contoh zat penstabil membrane yang digunakan pada penderita aritmia adalah ....
  - A. amiodaron
  - B. bretilium
  - C. lidokain
  - D. verapamil

- 5) Digoksin sebagai kardiotonika akan menjadi lebih toksik jika diberikan pada keadaan ....
  - A. hiponatremia
  - B. hipouricemia
  - C. hipoglikemia
  - D. hipokalemia
- 6) Obat antiaritmia yang berkhasiat sebagai K-channels blockers adalah ....
  - A. nitroglycerin
  - B. diltiazem
  - C. kinidin
  - D. amiodaron
- 7) Fibrilasi serambi dan fibrilasi bilik termasuk golongan penyakit jantung ....
  - A. angina pektoris
  - B. shock jantung
  - C. aritmia
  - D. emfisema
- 8) Anti-aritmia golongan antagonis kalsium adalah ....
  - A. verapamil
  - B. dipiridamol
  - C. flekainida
  - D. nitroglycerin
- 9) Dobutamin adalah contoh obat dopaminergika dalam kelompok ....
  - A. obat angina pektoris
  - B. antiaritmika
  - C. kardiotonika
  - D. anestetika
- 10) Pada post medikasi infark jantung diberikan ....
  - A. antitrombotik
  - B. trombolitika
  - C. antiaritmia
  - D. analgetik narkotik

## Kunci Jawaban Tes

### Test 1

- 1) A
- 2) B
- 3) C
- 4) D
- 5) B
- 6) C
- 7) D
- 8) B
- 9) C
- 10) B

### Test 2

- 1) A
- 2) D
- 3) B
- 4) C
- 5) D
- 6) D
- 7) C
- 8) A
- 9) C
- 10) A

## Daftar Pustaka

Gunawan SG. 2007. *Farmakologi dan Terapi. Edisi 5.* Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, 341-372.

Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Diterjemahkan oleh Irawati Setiawan dkk. ed 9.* Jakarta: EGC.

Handoyo Y. *Atlas Fisiologi.* 1995:166.

Katzung BG. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik ed VI.* Jakarta: EGC.

Lullmann H, et al. 2000. *Color Atlas of Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed.* Georg Thieme Verlag: Stuttgart.

Sherwood L. 2001. *Fisiologi Manusia. Edisi 2. Alih bahasa Brahm U Pendit.* Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 267.

Tan HT, Rahardja K. 2007. *Obat-obat penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya. Edisi ke-6.* Jakarta: Elex Media Komputindo, 538-567.

## BAB VII

# OBAT SALURAN PERNAPASAN

Sujati Woro Indijah

### PENDAHULUAN

Selamat berjumpa kembali sejawat asisten apoteker, sudah sampai Bab 7 nih. Pertama-tama kami ucapkan selamat pada Anda karena telah menyelesaikan Bab 6 tentang obat hipertensi dan obat jantung. Ayo semangat kita lanjutkan ke Bab 7 yang berjudul:

### ***OBAT SALURAN PERNAPASAN***

Bab 7 mewakili obat saluran pernafasan yang akan dipilih topik obat antihistamin dan obat asma. Antihistamin di sini dimasukkan ke dalam obat saluran pernafasan karena antihistamin merupakan salah satu obat asma.

Setelah menyelesaikan Bab 7 Anda diharapkan mampu menjelaskan aspek biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik pada BAB 1 obat antihistamin dan BAB 2 obat asma.

Sesudah menyelesaikan bab ini, Anda diharapkan dapat menjelaskan:

1. Obat antihistamin: a. histamine, b. reaksi alergi, c. penggolongan reaksi alergi, d. gangguan alergi atas dasar IgE, e. antihistaminika, f. penggunaan, g. efek samping, h. penggolongan antihistamin.
2. Obat asma: a. **Gangguan ventilasi** (Asma bronchial, Bronkhitis kronis, Emfisema paru), b. **Pencegahan asma**, c. **Pengobatan asma** (Serangan asma akut, Terapi pemeliharaan), d. **Obat asma**: Anti alergika, Bronkhodilator, Kortikosteroida, Mukolitik, dan ekspektoransia, Antihistamin, Zat antileukotrien.

Bab 7 ini akan bermanfaat bagi Anda ketika melaksanakan pelayanan kefarmasian di unit kerja serta meningkatkan pengetahuan tentang obat-obat saluran pernafasan, khususnya obat antihistamin dan obat asma.

## Topik 1

# Obat Antihistamin

Aduh gatel nih ..... pakai antihistamin ..... aduh radang nih, bengkak nyeri lagi ..... pakai antihistamin. Sehari-hari itulah yang kekerjakan kalau terkena gatel atau bengkak. Sejawaat AA apa kabar nih, apa sama seperti aku tindakannya? Ayuk kita ingat-ingat lagi, kenapa gatal, nyeri, bengkak bias juga sembuh pakai antihistamin.

### A. HISTAMINE

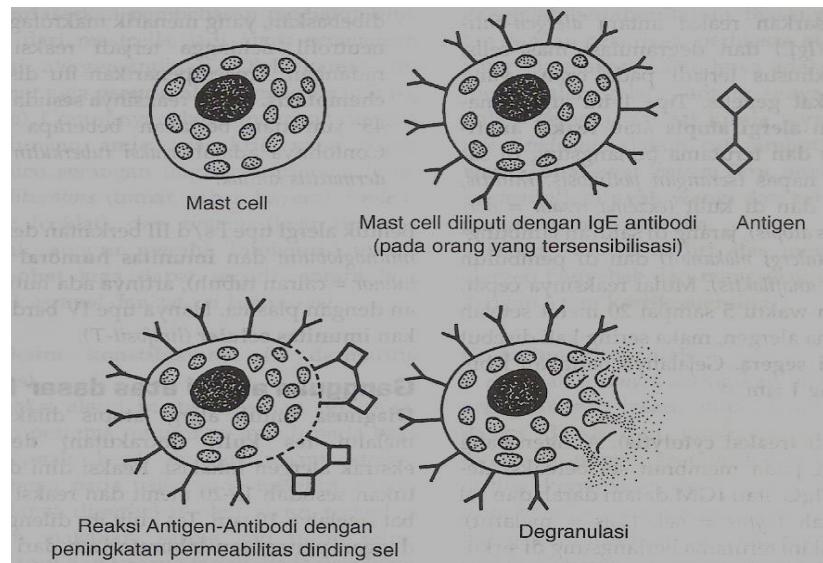
Histamin dihasilkan bakteri yang mengkontaminasi ergot. Pada awal abad ke-19, histamine dapat diisolasi dari jaringan hati dan paru-paru. Histamin juga ditemukan pada berbagai jaringan tubuh, oleh karena itu disebut histamine (*histos* = jaringan).

Meskipun didapat perbedaan diantara spesies, pada manusia histamine merupakan mediator yang penting pada reaksi alergi tipe segera (*immediate*) dan reaksi inflamasi. Selain itu, histamine memiliki peran penting dalam sekresi asam lambung, berfungsi sebagai suatu neurotransmitter dan neuromodulator.

Histamin merupakan 2-(4-imidazolil) etilamin yang terdapat baik pada tanaman maupun jaringan hewan serta merupakan komponen dari beberapa racun dan secret sengatan binatang. Histamin dibentuk dari asam amino L-histidin dengan cara dekarboksilasi oleh enzim histidin dekarboksilase, dan memerlukan piridoksal fosfat sebagai kofaktor.

Hampir semua jaringan memiliki histamine dalam keadaan terikat dan inaktif, terutama terdapat dalam ‘mast cells’ (Inggris. *mast* = menimbun) yang penuh dengan histamine dan zat-zat mediator lain. Mast-cells banyak ditemukan di bagian tubuh yang bersentuhan dengan dunia luar, yaitu di kulit, mukosa mata, hidung, saluran nafas (bronkhia, paru-paru), usus. Dalam keadaan bebas aktif juga terdapat dalam darah dan otak. Di luar tubuh manusia histamine terdapat dalam bakteri, tanaman (bayam, tomat), dan makanan (keju tua).

Histamin dapat dibebaskan dari mast-cells oleh bermacam-macam faktor, misalnya oleh suatu reaksi alergi (penggabungan antigen-antibody, Gambar 7.1.1) dari zat-zat kimia dengan daya membebaskan histamine (*histamine liberators*), misalnya racun ular/tawon, enzim proteolitis dan obat-obat tertentu (morphin dan kodein, tubokurarin, klordiazepoksida), kecelakaan dengan cedera serius dan sinar uv dari matahari.



Gambar 7.1.1  
Mast-cell dan reaksi antigen-antibodi (Obat-obat penting, halaman 814)

## B. REAKSI ALERGI

Reaksi alergi (Latyn, alergi = berlaku berlainan) atau dengan kata lain disebut hiper sensitivitas pada 1906 dicetuskan oleh Von Pirquet yang menggambarkan reaktivitas khusus dari tuan rumah (*host*) terhadap suatu unsur eksogen, yang timbul pada kontak ke dua kali atau berikutnya. Reaksi hiper sensitivitas ini meliputi sejumlah peristiwa auto-imun dan alergi serta merupakan *kepekaan berbeda* terhadap suatu *antigen eksogen* atas dasar proses imunologi. Pada hakikatnya reaksi imun tersebut, walaupun bersifat “merusak”, berfungsi melindungi organisme terhadap zat-zat asing yang menyerang tubuh.

Gambar 7.1.1 memperlihatkan bila suatu protein asing (antigen) masuk ke dalam darah seseorang yang berbakat thipersensitif, maka limfosit-B akan membentuk antibodies dari tipe IgE (disamping IgG dan IgM). IgE ini juga disebut regain, mengikat diri pada membran mast-cells tanpa menimbulkan gejala. Apabila antigen (elergen) yang sama atau yang mirip rumus bangunnya memasuki darah lagi, maka IgE akan mengenalinya dan mengikat padanya. Hasilnya adalah suatu reaksi alergi akibat pecahnya membran mast-cell (degranulasi). Sejumlah sel perantara (*mediator*) dilepaskan, yaitu histamine beserta serotonin, bradikinin dan asam arakidonat (yang kemudian diubah menjadi prostaglandin dan leukotriene). Zat-zat itu menarik makrofag dan netrofil ke tempat infeksi untuk memusnahkan penyerbu. Di samping itu, juga mengakibatkan gejala vasodilatasi pembuluh darah dan peningkatan permeabilitas membran (pembengkakan), berakibat lekosit mudah bergerak. Salah satu ciri peradangan adalah demam (latyn, *calor*), yang mengakibatkan perbanyaknya organisme menurun serta aktivitas sel tangkis meningkat. Mediator tersebut secara langsung atau melalui saraf otonom menimbulkan bermacam-macam penyakit alergi penting seperti asma, rhinitis alergica (*hay-fever*), dan eksim.

Dalam keadaan gawat dapat timbul suatu reaksi anafilaksis (Yun. Ana = tanpa, phylaxis = perlindungan). Pada shock-anafilaksis masuknya antigen yang pertama kali menyebabkan tubuh tanpa perlindungan terhadap masuknya antigen berikutnya. Kadar histamine dapat meningkat dengan drastic, seperti pada peristiwa kecelakaan dengan banyak kehilangan darah atau cedera bakar hebat.

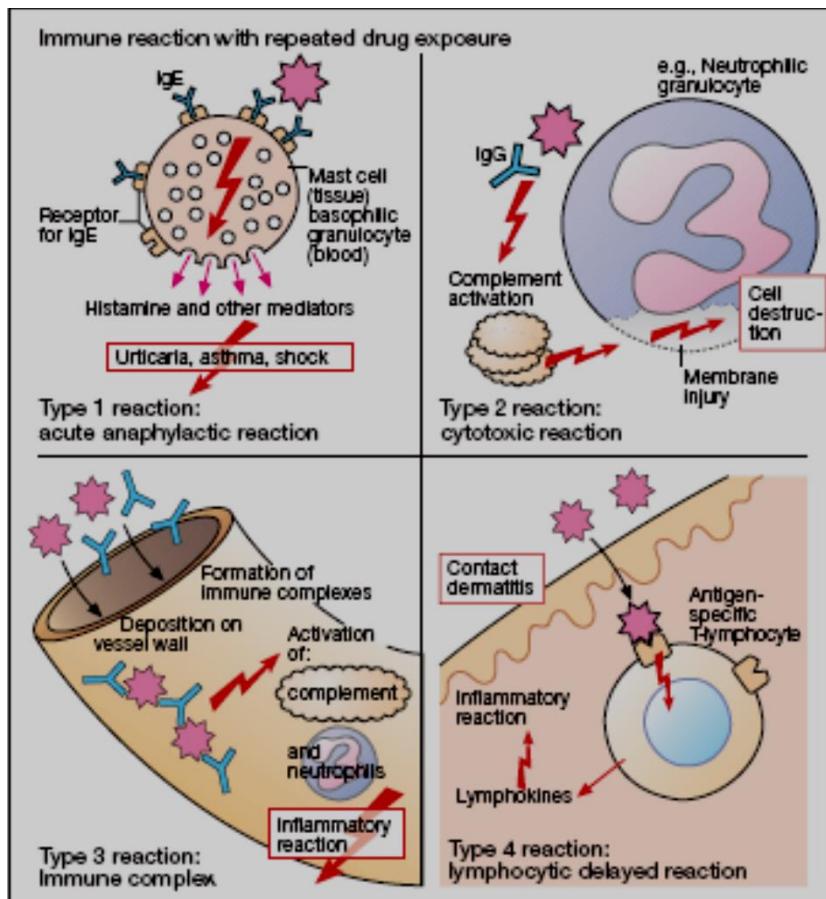
Nah khan bisa sejawat maklumi kenapa kita mudah terkena serangan histamine karena tempatnya banyak dan mudah dicapai. Tapi sebetulnya kita beruntung punya histamine yang dengan reaksi peradangannya, memberi tahu bahwa kita terkena sengatan lebah atau digigit nyamuk, sakit atau gatal, sehingga kita bisa mengambil tindakan penyembuhan lebih awal.

### C. PENGGOLONGAN REAKSI ALERGI

Reaksi alergi dapat digolongkan berdasarkan prinsip kerjanya dalam 4 tipe hipersensitivitas, yaitu:

Tipe I: gangguan alergi (reaksi segera, "immediate") berdasarkan reaksi *allergen-antibody* (IgE), disebut juga alergi atopis atau reaksi anafilaksis, terutama berlangsung di saluran napas (serangan *polinosis*, *rhinitis*, asma) dan di kulit (*eksim resam* = *dermatitis atopis*) jarang di saluran cerna (alergi makanan) dan di pembuluh darah (*shock-anafilaksis*). Mulai reaksinya cepat, dalam waktu 5-20 menit setelah terkena allergen. Gejalanya bertahan lebih kurang 1 jam.

Tipe II, autoimunitas (reaksi sitolitis). Antigen yang terikat pada membrane sel bereaksi dengan IgG atau IgM dalam darah, komplek IgG-antigen menyebabkan komplement aktif yang menyebabkan sel musnah (*cytos* = sel, *lysis* = melarut). Reaksi terutama berlangsung di sirkulasi darah. Contohnya gangguan autoimun akibat obat, misalnya anemia hemolitis (akibat penisilin), agranulositosis (akibat sulfonamide), arthritis rheumatic, SLE (systemic lupus erythematoses) akibat hidralazin atau prokainamida. Reaksi autoimun jenis ini umumnya sembuh dalam waktu beberapa bulan setelah obat dihentikan. Timbulnya penyakit autoimun adalah bila sistem imun tidak mengenali jaringan tubuhnya sendiri dan menyerangnya. Gangguan ini bercirikan terdapatnya auto-antibodies atau sel-sel T autorekatif dan lazimnya dibagi dalam 2 kelompok berdasarkan organ spesifik (anemia perniciosa, Addison's disease) dan nonorgan spesifik (mis SLE, MS dan rema).



Gambar 7.1.2  
Empat tipe reaksi alergi (Lullmann, Color Atlas of Farmakologi, halaman 73)

Tipe III, gangguan imun-kompleks (reaksi Arthus). Pada peristiwa ini, antigen dalam sirkulasi bergabung terutama dengan IgG menjadi suatu imun kompleks, yang diendapkan pada endotel pembuluh. Di tempat itu sebagai respons terjadi peradangan, yang disebut penyakit serum yang bercirikan *urticaria*, demam, dan nyeri otot serta sendi. Reaksinya dimulai 4-6 jam setelah terpapar dan lamanya 6-12 hari. Obat-obat yang dapat menginduksi reaksi ini adalah sulfonamide, penisilin, dan iodide. Imun kompleks dapat terjadi di jaringan yang menimbulkan reaksi local (*Arthus*) atau dalam sirkulasi (gangguan sistemik).

Tipe IV (reaksi lambat, 'delayed'). Antigen terdiri dari suatu kompleks hapten + protein, yang bereaksi dengan T-limfosit yang sudah disensitisasi. Limfokin tertentu (= sitokin dari limfosit) dibebaskan, yang menarik makrofag dan netrofil sehingga terjadi reaksi peradangan. Proses penarikan ini disebut kemotaksis. Mulai reaksinya sesudah 24-48 jam dan bertahan beberapa hari. Contohnya adalah reaksi tuberculin dan dermatitis kontak.

Hanya tipe IV berdasarkan imunitas seluler. Tipe I-III berkaitan dengan immunoglobulin dan imunitas humoral (Lat. *humor* = cairan tubuh). Tabel 7.1.1 meringkaskan penggolongan reaksi alergi.

Table 7.1.1  
Penggolongan reaksi alergi

tipe	Reaksi imunologik	Antibody atau agen	Contoh/penampilan
<i>Reaksi segera (imunitas humoral)</i>			
I	Anafilaktik/atopik/tipe reagin	IgE (reagin)	Serangan polinosis, rhinitis, asma, eksim
II	sitotoksik	IgG, IgM	Anemia hemolitis, agranulositosis
III	Pembentukan kompleks imun yang disebut arthus	IgG, IgM	Urtikaria/biduran, demam, nyeri otot, dan sendi
<i>Reaksi Lambat (imunitas seluler) → setelah 24-48 jam, selama bbrp hari</i>			
IV	Dermatitis kontak	Limfosit yang disensibilasi	Reaksi tuberkulin

#### D. GANGGUAN ALERGI ATAS DASAR IgE

Gangguan alergi dan penyebabnya:

1. Alergi makanan: ikan, udang, kerang, daging babi, putih telur, dan susu sapi, zat-zat tambahan.
2. Eksim terdiri dari 2 jenis:
  - a. atopis (= dermatitis atopis, timbul pada individu yang berdasarkan keturunan terdisposisi), misalnya alergi makanan, muncul pada bayi, lalu membaik dengan bertambahnya usia, dapat muncul lagi pada usia dewasa dalam bentuk asma, rhinitis atau alergi makanan. Contoh allergen: putih telur, kacang tanah, susu sapi. Pengobatan: salep/krem mengandung Liquor Carbonis Detergens yang berkhasiat antiradang dan anti gatal, kalau perlu digunakan krim kortikosteroid (hidrokortison 1-2%, triamcinolone 0,05-0,1%).
  - b. kontak (alergi lambat): berdasarkan reaksi alergi lambat (Tipe IV) berkaitan dengan pekerjaan, perhiasan atau benda yang digunakan perhiasan, zat kimia (formaldehid, cat rambut, zat warna), obat (perubalsem, kloramfenikol), minyak wangi dan zat pengawet dalam kosmetika. Penanganan: menghindari allergen penyebab dan mengobati gejalanya dengan krim kortikosteroida.
3. Asthma bronchiale: peningkatan jumlah granulosit eosinofil dalam darah dan ludahnya. Pernapasan dipersulit oleh penyempitan bronkhia akibat reaksi antigen-IgE dan terlepasnya mediator dengan efek bronkhokonstriksi, pembengkakan mukosa, banyak dahak dan kejang-kejang. Lihat obat-obat asma.
4. Rhinitis alergika (demam merang = hay fever) adalah radang mukosa hidung yang paling sering terjadi, sering kali disertai radang selaput ikat mata (conyunctivitis). Gejalanya: selesma berat, banyak ingus dan air mata, bersin, hidung mampat, dan gatal-gatal di sekitar mata dan hidung. Umumnya gejala bertahan lebih dari 4 Minggu atau sering kambuh. Terutama diderita pada 5-45 tahun da sesudahnya dapat

berkurang atau hilang dengan sendirinya. Penyebabnya: polen, debu rumah, tungau, spora jamur, serpihan kulit binatang atau bahan makanan.

Pencegahannya:

1. Jauhkan alergen inhalasi.
2. Bersihkan rumah dari debu.
3. Ganti kasur kapuk dengan busa.
4. Cegah degranulasi mast-cells dg kromoglikat dan nedokromil.
5. Hiposensibilisasi (desensitisasi): suntikan s.k. alergen (ekstrak pollen, tungau, debu rumah, serpihan kulit binatang dan racun tawon: dicapai dengan hasil baik) dalam jumlah meningkat berguna mengurangi kepekaan pada allergen tertentu. Mengurangi respons dari IgE dan mengalihkannya menjadi IgG.
6. Pengobatan dengan: Antihistaminika-H<sub>1</sub>, dekongestiva (mengurangi pengembangan mukosa, adrenergika ksilometazolin dan oksimetazolin dalam bentuk tetes hidung atau oral), kortikosteroida inhalasi.

## E. ANTIHISTAMINIKA

Antihistamin adalah zat yang dapat mengurangi atau menghalangi efek histamine terhadap tubuh dengan jalan memblok reseptor histamine (penghambatan saingan). Terdapat 2 reseptor histamine, yaitu reseptor-H<sub>1</sub> dan reseptor-H<sub>2</sub>. Perangsangan pada reseptor histamine akan berefek:

**Reseptor H<sub>1</sub>:**

1. kontraksi otot polos bronchi, usus dan rahim.
2. vasodilatasi vaskular → penurunan TD dan peningkatan denyut jantung.
3. Peningkatan permeabilitas kapiler cairan dan protein berakibat udema.
4. hipersekresi ingus dan airmata, ludah, dan dahak .
5. stimulasi ujung saraf menyebabkan eritema dan gatal.

**Reseptor H<sub>2</sub>: hipersekresi asam lambung**

Berdasarkan itu maka antihistamin dibagi menjadi 2 golongan, yaitu antagonis reseptor-H<sub>1</sub> (H<sub>1</sub>-blockers atau antihistamin) dan antagonis reseptor-H<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>-blockers atau zat penghambat asam).

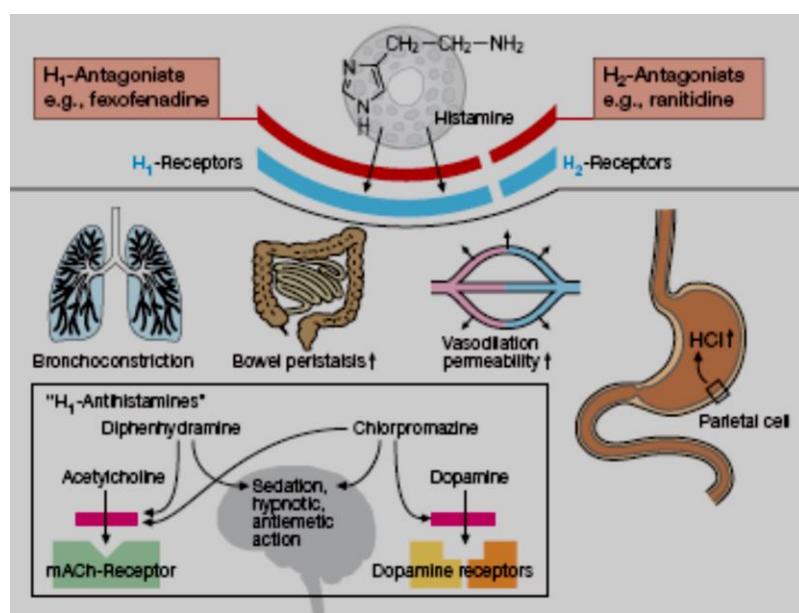
### 1. H<sub>1</sub>-blockers

H<sub>1</sub>-blockers (antihistaminika klasik) mengantagonis histamine dengan jalan memblok reseptor-H<sub>1</sub> di otot licin dinding pembuluh, bronchi dan saluran cerna, kandung kemih, dan Rahim. Begitu pula melawan efek histain di kapiler dan ujung saraf (gatal). Efeknya adalah simtomatis, antihistaminika tidak dapat menghindarkan timbulnya alergi.

Antihistaminika dibagi menjadi 2 kelompok atas dasar kerjanya terhadap SSP, yaitu:

- a. Obat generasi ke-1 yang berkhasiat sedative terhadap SSP dan kebanyakan memiliki efek antikolinergis: prometazin, oksomemazin, tripelenamin,

- klorfeniramin, difenhidramin, klemastin, siproheptadin, azelastin, sinarizin, meklozin, hidroksizin, ketotifen, dan oksatomida.
- b. Obat generasi ke-2: bersifat hidrofil dan sukar mencapai CCS (cairan cerebro spinal) maka pada dosis terapeutis tidak bekerja sedative. Plasma T<sub>1/2</sub>-nya lebih panjang sehingga dosisnya cukup 1-2 kali sehari. Efek anti alerginya selain berdaya antihistamin juga berdaya menghambat sintesis mediator radang, seperti prostaglandin, leukotriene, dan kinin. Contoh obat generasi ke-2: astemizol, terfenadin, fexofenadine, akrivastin, setirizin, loratidin, levokabastin, dan emedastin.
2. H<sub>2</sub>-blockers (penghambat asam)
- Obat-obat ini menghambat secara selektif sekresi asam-lambung yang meningkat akibat histamine, dengan jalan persaingan terhadap reseptor H<sub>2</sub> di lambung. Efeknya adalah berkurangnya hipersekresi asam klorida, juga mengurangi vasodilatasi dan tekanan darah menurun. Senyawa ini banyak digunakan pada terapi tukak lambung-usus untuk mengurangi sekresi HCl dan pepsin juga sebagai pelindung tambahan pada terapi dengan kortikosteroid. Lagi pula sering kali bersama suatu zat stimulator motilitas lambung (cisaprida) pada penderita refluks. Penghambat asam yang banyak digunakan adalah: simetidin, ranitidine, famotidine, nizatidin, dan roksatidin. Gambar 7.1.3 memperlihatkan perangsangan reseptor H<sub>1</sub> dan H<sub>2</sub> histamin terhadap organ serta diperlihatkan sifat hipnotik, antikolinergik, dan anti-emetiknya.



Gambar 7.1.3  
Perangsangan reseptor H<sub>1</sub> dan H<sub>2</sub> histamin beserta zat antihistamin  
(Lullmann, Color Atlas of Farmakologi, halaman 115)

## F. PENGGUNAAN

Lazimnya dengan antihistaminika selalu dimaksudkan dengan H<sub>1</sub>-blockers. Selain bersifat antihistamin, obat-obat ini juga berkhasiat antikolinergis, antiemetis, daya menekan SSP (sedative), antiserotonin, dan local anestetik.

1. Asma: cegah degranulasi mast-cells: ketotifen dan oksatomida.
2. Urticaria → kerja antiserotonin + sedativ + anestetik lokal: alimemazin, azatadin, dan oksatomida.
3. Stimulasi nafsu makan\*) → antiserotonin: siproheptadin, pizotiven, azatadin, dan oksatomida. \*) Merupakan efek samping yang dimanfaatkan.
4. Sedativum → menekan SSP → menekan rangsang batuk: prometazin dan difenhidramin.
5. Antiparkinson → daya antikolinergis: difenhidramin.
6. Mabuk jalan dan pusing → efek antiemetik dan antikolinergik: siklizin, meklizin, dan dimenhidrinat.
7. Antivertigo: sinarizin (penghambat kanal kalsium).
8. Preparat kombinasi selesma: CTM.

## G. EFEK SAMPING

1. Efek sedatif-hipnotis: prometazin dan difenhidramin kecuali generasi ke-2.
2. Interaksi obat ketokonazol dengan eritrosin (inductor enzim) menyebabkan kadar ketokonazol meningkat mengakibatkan aritmia berbahaya.
3. Efek sentral lain: pusing, gelisah, letih-lesu, dan tremor, pada Over Dosis dapat menyebabkan konvulsi dan koma.
4. Gangguan saluran cerna: mual, muntah, diare, anoreksia, dan sembelit atasi dengan penggunaan sesudah makan (pc).
5. Efek antikolinergis: mulut kering, gangguan akomodasi, dan sal.cerna, retensi kemih, hati-hati pada pasien glaukoma dan hipertrofi prostat.
6. Efek antiserotonin: nafsu makan dan Berat Badan meningkat. Dikontraindikasikan dengan penderita obesitas.
7. Sensibilisasi: pada dosis tinggi, menyebabkan penurunan daya stabilisasi membrane, memperlihatkan efek paradoksal (sebaliknya) berakibat merusak membran dan menjadi bersifat histamin liberator.

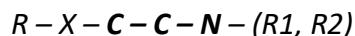
Perhatian:

**AMAN bagi wanita hamil dan menyusui:** sinarizin, hidroksizin, siklizin, meklozin, ketotifen, mebhidrolin, dan siproheptadin.

**Masuk ke dalam ASI:** terfenadin, setirizin dan loratadin.

## H. PENGGOLONGAN ANTIHISTAMIN

Menurut struktur kimia histamine yang mengandung etilamin maka rumus dasar Antihistamin:



Yang juga terdapat pada asetil kolin: CH<sub>3</sub> – CO - O – C – C – N – (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Epinefrin/katekolamin: 3,4-di-OH-fenil-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCH<sub>3</sub>.

Tabel 7.1.2 dst menunjukkan golongan berdasarkan rumus kimianya, keterangan khasiat dan-lain-lain serta kadar/dosis dalam bentuk sediaannya.

Tabel 7.1.2  
Zat antihistamin dalam golongannya, khasiat serta kadar bentuk sediaannya

Derivat	Keterangan	Dosis tunggal oral (mg)
<b>1. Etanolamin</b>	Antikolinergis dan sedative agak kuat + spasmolitis, antiemetis,	
Difenhidramin	antivertigo, antiparkinson	25-50
b. Dimenhidrina	Mabuk jalan dan muntah kehamilan	50-100
c. Klorfenoksamin	Antiparkinson	20-40
d. karbinoksamin	Hay-fever	4
<b>2. Etilendiamin</b>	Sedativ lebih ringan	
Antazolin	Alergi pada mata dan selesma, kombinasi nafazolin	50-100
Tripelenamin	Krim : alergi s.m., sengatan serangga	2%
klemizol	Salep/supp. antiwasir	
<b>3. Propilamin</b>	Antihistamin kuat	
Feniramin	Meredakan batuk	25-50
Klorfeniramin	Ker. 10x feniramin	4
triprolidin	Lama kerja 24 jam	10
<b>4. Piperazin</b>	Long acting (LK >10 jam)	
a. homoklorsiklizin	antipruritus	10
b. oksatomida	+ antiserotonin, antileukotrien, stabilisasi mast-cells → asma dan hay-fever, stimulasi nafsu makan	30
c. hidroksizin	+ sedative, anxiolitis, spasmolitis, anti-emetic, antikolinergis → urticaria dan gatal-2	50
d. setirizin	hidrofil → urticaria dan rhinitis	10
<b>5. Fenotiazin</b>	Khasiat neuroleptik. ES: hipotensi, fotosensibilisasi, hipotermia, efek terhadap darah (leucopenia, agranulositosis)	
a. Prometazin	Vertigo dan sedativum	25-50

Derivat	Keterangan	Dosis tunggal oral (mg)
b. oksomemazin	Idem	10
c. fonazin	Antiserotonin dan migraine	10
d. isotipendil	Kerja lebih singkat dari prometazin	4-8
e. mequitazin	Kerja lebih panjang dari prometazin	5
<b>6. Trisiklis</b>	Antiserotonin kuat, untuk stimulasi nafsu makan	
a. siproheptadin	Pernah sebagai obat nafsu makan, sekarang hanya sbg.antihistamin	4
b. azatadin	Derivat long acting siproheptadin	1
c. ketotifen	Tanpa efek antiserotonin, stabilisasi mast-cells sebagai anti asma	1-2
d. loratadin	Tanpa efek sedative dan antikolinergis, rhinitis alergis, konyunctivitis alergis dan urticaria	10
e. azelaztin	Antihis, antileukotrien, antiserotonin, stabilisasi mastcells → rhinitis alergi. T1/2 metab.aktif = 50 jam	2
<b>7. Zat-2 non sedativ</b>		
a. terfenadin	1997 ditarik d peredaran oleh FDA	Rhinofed-DM
b. astemizol	1999 idem karena Interaksi Obat: eritromisin, klaritromisin, ketokonazol, itrakonazol → gangguan ritme dan henti jantung	Comaz Combi
c. levocabastin	antihistamin kuat non sentral, tetes mata dan spray hidung	0,05%
<b>8. Lain-lain</b>		
a. mebhidrolin	Pruritus	50
b. dimetinden	Pruritus	1-2
c. na-kromoglikat	Stabilisasi membrane → profilaksis hayfever, antiasma	20 – inhal pulv
d. nedokromil	= kromoglikat untuk prevensi asma	4 - erosol

## Latihan

- 1) Apa yang dimaksud dengan histamine secara kimia dan mengapa dia penting bagi tubuh manusia?
- 2) Jelaskan apa yang dimaksud dengan reaksi alergi!
- 3) Reaksi alergi tipe apa saja termasuk imunitas humorai?
- 4) Apa yang dimaksud dengan eksim kontak dan bagaimana mengobatinya?
- 5) Mengapa antihistamin dapat mengurangi efek histamine?
- 6) Jelaskan efek histamine terhadap organ!
- 7) Jelaskan penggolongan antihistamin berdasarkan atas dasar kerjanya terhadap SSP!
- 8) Sebutkan penggunaan antihistamin dan berikan contoh obatnya!
- 9) Sebutkan efek samping antihistamin!
- 10) Mengapa salah satu efek samping antihistamin adalah sedative?

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Histamin merupakan 2-(4-imidazolil) etilamin. Histamin dibentuk dari asam amino L-histidin dengan cara dekarboksilasi oleh enzim histidin dekarboksilase, dan memerlukan piridoksal fosfat sebagai kofaktor. Penting bagi manusia karena merupakan mediator yang penting pada reaksi alergi tipe segera (*immediate*) dan reaksi inflamasi. Selain itu, histamine memiliki peran penting dalam sekresi asam lambung, dan berfungsi sebagai suatu neurotransmitter dan neuromodulator.
- 2) Reaksi alergi terjadi jika suatu protein asing (antigen) masuk ke dalam darah seseorang yang berbakat hipersensitif, maka limfosit-B akan membentuk antibodies dari tipe IgE (disamping IgG dan IgM). IgE ini juga disebut regain, mengikat diri pada membrane mast-cells tanpa menimbulkan gejala. Apabila antigen (alergen) yang sama atau yang mirip rumus bangunnya memasuki darah lagi, maka IgE akan mengenalinya dan mengikat padanya. Hasilnya adalah suatu reaksi alergi akibat pecahnya membran mast-cell (degranulasi). Sejumlah sel perantara (*mediator*) dilepaskan, yaitu histamine beserta serotonin, bradikinin dan asam arakidonat (yang kemudian diubah menjadi prostaglandin dan leukotriene). Zat-zat itu menarik macrofag dan netrofil ke tempat infeksi untuk memusnahkan penyerbu.
- 3) Termasuk reaksi imunitas humorai adalah: reaksi tipe I, II dan III.
- 4) Adalah eksim yang berkaitan dengan pekerjaan, perhiasan atau benda yang digunakan perhiasan, zat kimia (formaldehid, cat rambut, zat warna), obat (perubalsem, kloramfenikol), minyak wangi dan zat pengawet dalam kosmetika. Penanganan: menghindari allergen penyebab dan mengobati gejalanya dengan krem kortikosteroida.
- 5) Karena dapat memblok reseptor histamine (penghambatan saingen).
- 6) Efek histamine pada **reseptor H<sub>1</sub>**:
  - a) kontraksi otot polos bronchi, usus, dan rahim;
  - b) vasodilatasi vaskular mengakibatkan penurunan TD dan peningkatan denyut jantung;
  - c) peningkatan permeabilitas kapiler cairan dan protein berakibat udema;
  - d) hipersekresi ingus dan airmata, ludah, dan dahak;
  - e) stimulasi ujung saraf menyebabkan eritema dan gatal;  
**Reseptor H<sub>2</sub>: hipersekresi asam lambung.**
- 7) Antihistaminika dibagi menjadi 2 kelompok atas dasar kerjanya terhadap SSP, yaitu:
  - a) Obat generasi ke-1 yang berkhasiat sedative terhadap SSP dan kebanyakan memiliki efek antikolinergis.
  - b) Obat generasi ke-2: bersifat hidrofil dan sukar mencapai CCS (cairan cerebro spinal) maka pada dosis terapeutis tidak bekerja sedative. Plasma T<sub>1/2</sub> nya lebih panjang sehingga dosisnya cukup 1-2 kali sehari. Efek anti alerginya selain berdaya antihistamin juga berdaya menghambat sintesis mediator radang, seperti prostaglandin, leukotriene, dan kinin.
- 8) Penggunaan antihistamin:
  - a) Asma: cegah degranulasi mast-cells: ketotifen dan oksatomida.

- b) Urticaria → kerja antiserotonin + sedativ + anestetik lokal: alimemazin, azatadin dan oksatomida.
  - c) Stimulasi nafsu makan\*) → antiserotonin: siproheptadin, pizotiven, azatadin, dan oksatomida. \*) Merupakan efek samping yang dimanfaatkan.
  - d) Sedativum → menekan SSP → menekan rangsang batuk: prometazin dan difenhidramin.
  - e) Antiparkinson → daya antikolinergis: difenhidramin.
  - f) Mabuk jalan dan pusing → efek antiemetik dan antikolinergik: siklizin, meklizin, dan dimenhidrinat.
  - g) Antivertigo: sinarizin (penghambat kanal kalsium).
  - h) Preparat kombinasi selesma: CTM.
- 9) Efek samping antihistamin:
- a) Efek sedativ-hipnotis: prometazin dan difenhidramin kecuali generasi ke-2.
  - b) Interaksi obat ketokonazol dengan eritrosin (inductor enzim) menyebabkan kadar ketokonazol meningkat mengakibatkan aritmia berbahaya.
  - c) Efek sentral lain: pusing, gelisah, letih-lesu dan tremor, pada Over Dosis dapat menyebabkan konvulsi dan koma.
  - d) Gangguan saluran cerna: mual, muntah, diare, anoreksia dan sembelit atas dengan penggunaan sesudah makan (pc).
  - e) Efek antikolinergis: mulut kering, gangguan akomodasi dan sal.cerna, retensi kemih, hati-hati pada pasien glaukoma dan hipertrofi prostat.
  - f) Efek antiserotonin: nafsu makan dan Berat Badan meningkat. Dikontraindikasikan dengan penderita obesitas.
- 10) Karena antihistamin yang larut dalam lemak akan masuk ke SSP sehingga dapat mendepresi SSP.

## **Ringkasan**

Antihistamin adalah zat yang memblok reseptor histamine sehingga menghilangkan efeknya atas organ, yaitu:

1. Pada reseptor H<sub>1</sub>: kontraksi otot polos bronchi, usus dan rahim; vasodilatasi vaskular mengakibatkan penurunan TD dan peningkatan denyut jantung; peningkatan permeabilitas kapiler cairan dan protein berakibat udema; hipersekresi ingus dan airmata, ludah dan dahak dan stimulasi ujung saraf menyebabkan eritema dan gatal.
2. Pada reseptor H<sub>2</sub>: hipersekresi asam lambung  
Antihistamin memiliki rumus molekul yang mirip dengan asetilkolin, dopamine dan serotonin sehingga ia memiliki efek anti-serotonin (menambah nafsu makan), antikolinergik (mengeringkan ludah) dan antidopamin (anti-emetik).

## Tes 1

- 1) Hal-hal yang dapat membebaskan histamine adalah ....
  - A. Reaksi alergi
  - B. Enzim glukosidase
  - C. parasetamol
  - D. tidur siang
- 2) Tes tuberkulin termasuk reaksi alergi ....
  - A. Tipe I
  - B. Tipe II
  - C. Tipe III
  - D. Tipe IV
- 3) Efek histamin berlebihan yang menyebabkan udema adalah ....
  - A. kontraksi otot polos bronkhi
  - B. vasodilatasi pembuluh darah
  - C. hipersekresi kelenjar eksokrin
  - D. peningkatan permeabilitas membran kapiler
- 4) Pada pembebasan histamin berlebihan yang menyebabkan syok-anafilaktik perlu diberikan ....
  - A. dekongestan inhalasi
  - B. adrenalin i.m.
  - C. diuretika per-oral
  - D. anestetik lokal
- 5) Efek samping antihistamin berupa mulut kering, gangguan akomodasi dan retensi kemih merupakan efek samping antihistamin yang bersifat ....
  - A. sentral
  - B. antikolinergis
  - C. antiserotonin
  - D. gangguan saluran cerna
- 6) Antihistamin yang juga diindikasikan sebagai obat migren adalah ....
  - A. azelastin
  - B. ketotifen
  - C. pizotifen
  - D. prometazin
- 7) Antihistamin yang aman digunakan oleh pengemudi mobil adalah ....
  - A. loratadin
  - B. difenhidramin
  - C. karbinoksamin
  - D. dimenhidrinat

- 8) Antihistamin yang bekerja dengan menghambat pembebasan histamin adalah ....
  - A. prometazin
  - B. nedokromil
  - C. mebhidrolin
  - D. homoklorsiklizin
- 9) Chlortrimeton (CTM) termasuk antihistamin golongan derivat ....
  - A. etanolamin
  - B. propilamin
  - C. piperazin
  - D. trisiklis
- 10) Antihistamin golongan derivat propilamin dengan bentuk sediaan tablet 4 mg adalah ....
  - A. difenhidramin
  - B. klorfeniramin maleas
  - C. antazolin hidroklorida
  - D. mebhidrolin nafadisilat

## Topik 2

### Obat Asma

Hai sejawat AA

Asyik deh selesai belajar antihistamin ya. Mari kita lanjutkan ke obat-obat asma ....

Bronkhokonstriksi yang terjadi pada serangan asma dapat diredakan melalui pemakaian agonis  $\beta_2$ -adrenergik, antikolinergik serta derivate xanthin yang menyebabkan bronkhodilatasi; antialergi, antihistamin, kortikosteroid, mukolitik, dan zat antileukotrien. Bab 7 kegiatan 2 juga membahas tentang obat batuk karena batuk merupakan salah satu mekanisme perlindungan tubuh untuk mengeluarkan zat yang tidak diinginkan (dahak). Sebagai pengantar dibahas dulu bermacam penyakit gangguan pernapasan sehingga dapat jelas ke mana obat akan bekerja.

#### A. GANGGUAN VENTILASI (ASMA BRONCHIAL, BRONKHITIS KRONIS, EMFISEMA PARU)

Istilah Chronic Aspecific Respiratory Affections (CARA) mencakup semua penyakit saluran napas yang bercirikan penyumbatan (obstruksi) bronchi disertai pengembangan mukosa (udema) dan sekresi dahak (sputum) berlebihan. Penyakit-penyakit tersebut meliputi berbagai bentuk penyakit beserta peralihannya yakni asma, bronchitis kronis dan emfisema paru yang gejala klinisnya saling menutupi. Gejala terpentingnya antara lain sesak napas saat mengeluarkan tenaga atau selama istirahat dan/atau sebagai serangan akut, juga batuk kronis dengan pengeluaran dahak kental.

Karena gangguan tersebut mempunyai mekanisme pathofisiologi yang berbeda sehingga membutuhkan penanganan yang tidak sama. Maka dilakukan pemisahan antara asma dan Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) yang terdiri dari bronchitis kronis dan emfisema. Dalam praktik, pembedaan ini sering tidak mudah dilakukan namun sebetulnya memiliki konsekwensi langsung untuk cara pengobatan. Asma adalah steroidresponsif, artinya keadaan dapat diperbaiki dengan terapi kortison, terutama karena dasar dari penyakit ini adalah proses peradangan eosinophil. Penggunaan steroid inhalasi tidak memengaruhi fungsi paru walau jangka waktu pemburukan dari gejalanya (*exacerbatio*) dapat berkurang.

Penyumbatan bronchi dengan sesak napas yang merupakan sebab utama asma dan COPD, diperkirakan terjadi menurut mekanisme berikut, yaitu berdasarkan *hiperreaktivitas bronchi* (HRB), reaksi alergi (Reaksi alergi sudah dibahas pada Bab 7 KB 1) atau infeksi saluran napas.

**Hiperreaktivitas bronchi** (HRB), terdapat pada semua penderita asma dan COPD. HRB adalah meningkatnya kepekaan bronchi, dibandingkan saluran napas normal, terhadap zat-zat merangsang spesifik dan tak-spesifik (stimuli) yang dihisap dari udara atau lingkungan. HRB aspesifik selalu timbul bersamaan reaksi peradangan di saluran napas.

**Stimuli.** Ikatan stimuli pada reseptor sensoris di selaput lendir dan otot, serta/atau stimulasi dari sistem kolinergis maka terjadi suatu reaksi kejang dengan obstruksi (penyumbatan) umum pada saluran napas. Ada beberapa jenis stimuli, yaitu rangsangan:

1. fisis: perubahan suhu, dingin dan kabut;
2. kimiawi: polusi udara (gas-gas pembuangan, sulfurioksida, ozon, asap rokok);
3. fisik: exertion, hiperventilasi;
4. psikis: emosi dan stress;
5. farmakologis: histamine, serotonin, asetilkolin, beta-blockers, asetosal, dan NSAIDs lainnya, termasuk histamine liberators, seperti morfin, kodein, klordiazepokside, dan polimiksin.

Infeksi saluran pernapasan dapat menyebabkan gejala radang dengan perubahan di selaput lendir yang pada pasien asma dan COPD memperkuat HRB dan bronkhokonstriksi serta mempermudah penetrasi allergen.

Nah kira-kira sejauh dapat membedakan kenapa dulu disebut CARA dan sekarang ada istilah COPD?

### **Asma (Asthma bronchiale)**

Asma atau bengkak adalah suatu penyakit alergi yang bercirikan peradangan steril kronis yang disertai dengan sesak nafas akut secara berkala, mudah sengal-sengal dan batuk (dengan bunyi khas), udem dinding bronkus dan hipersekresi dahak yang biasanya lebih parah pada malam hari dan meningkatnya HRB terhadap rangsangan alergis maupun non-alergis. Terdapat faktor genetis dan faktor lingkungan yang berperan terhadap timbulnya gejala-gejala tersebut. Berlainan dengan COPD, obstruksi saluran napas pada asma umumnya bersifat **reversible**, serangan berlangsung beberapa menit sampai beberapa jam, diantara dua serangan, pasien tidak menunjukkan gejala apapun.

**Status asthmaticus** adalah serangan asma hebat, bertahan lebih dari 24 jam, takhirka dan tak bisa berbicara lancar karena nafas tersengal-sengal.

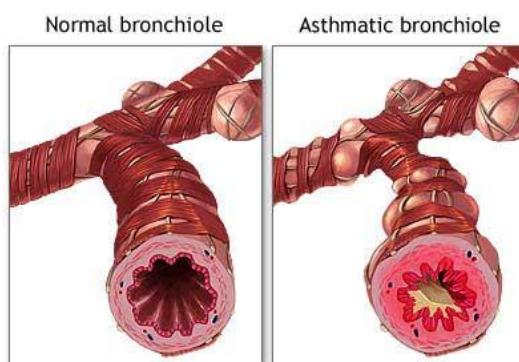
**Asma alergik** pada umumnya sudah dimulai sejak kanak-kanak, didahului gejala alergi lain khususnya eksim, faktor keturunan dan konstitusi tubuh berperan pada terjadinya asma ini (lihat Bab 7 KB 1). Pasien asma memiliki kepekaan terhadap infeksi saluran napas, kebanyakan terhadap virus yang berakibat peradangan bronchi yang juga menimbulkan serangan asma. Bronchitis asmatis demikian biasanya menyerang manula.

### **Penyebab:**

1. Peradangan steril kronis dari sal pernafasan dengan mast-cells dan granulosit eosinophil sebagai pemeran penting.
2. HRB terhadap berbagai stimuli: allergen (poleen, spora jamur, partikel tinja dari tungau), zat perangsang (debu, asap rokok, hawa dingin), emosi, kelelahan, infeksi virus (rhinovirus, virus para-influenza) serta obat-obat tertentu (asetosal,  $\beta$ -blockers, NSAIDs), bahan kimia ditempat kerja (*occupational asthma*).
3. Pada serangan hebat, penyaluran udara dan oksigen ke darah menjadi sedemikian lemah, sehingga penderita membiru kulitnya (cyanosis). Sebaliknya pengeluaran napas

dipersulit dengan meningkatnya kadar CO<sub>2</sub> dalam darah, yang memperkuat perasaan engap dan kecemasan.

4. **Peranan leukosit.** Makrofag dan limfosit banyak terdapat di membran mukosa saluran napas. Makrofag: berperan penting dalam pengikatan pertama allergen dan “penyajiannya” kepada limfosit, dapat melepaskan mediator peradangan (prostaglandin, tromboksan, leukotriene dan platelet activating factor/**PAF**). PAF dan LTB<sub>4</sub> berdaya menstimulir kemotaksis yang menarik granulosit ke tempat peradangan.
5. **T-helper cells** (melepaskan sitokinnya, antara lain interleukin IL-3 dan IL-5, yang mungkin berperan CD4+) penting pada migrasi dan aktivasi mast-cells dan granulosit. IL-4 mendorong limfosit-B untuk membentuk IgE. Aktivitas makrofag dan limfosit tersebut dihambat oleh kortikosteroida, tetapi tidak oleh adrenergika.
6. **Mast-cells.** Pada penderita asma mast-cells bertambah banyak di sel-sel epitel serta mukosa dan melepaskan mediator vasoaktif kuat (histamine, serotonin dan bradikinin) yang mencetuskan reaksi asma akut, dikuti pembentukan prostaglandin dan leukotriene. Pada waktu udara dingin, pelat darah bias menggumpal yang berakibat terbentuknya IgE (atau IgM). Gambar 7.2.1 menunjukkan fisik dari normal (kiri) yang lebar dan ototnya relaksasi serta bronchus asmatis (kanan) yang sempit dan ototnya berkontraksi.



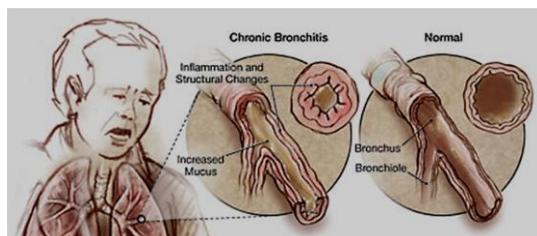
Gambar 7.2.1  
Bronchiolus normal dibanding bronchiolus asmatik (internet)

#### *Diagnosa*

HRB pada gangguan asma berperan penting, diukur dengan peningkatan peak expiratory flow (PEF). PEF ditentukan dengan suatu tabung khusus berdiameter 4 cm dan berskala, berisi suatu piston yang dapat bergerak keluar masuk. Pasien meniup ke dalam tabung sehingga piston didorong ke depan yang lalu pada dinding tabung dapat dibaca volume hembusan napasnya. Pada asma ringan, variabilitas PEF nya adalah kurang dari 20%, sedangkan pada asma berat menunjukkan nilai sampai 30%.

## COPD

### Bronchitis kronis



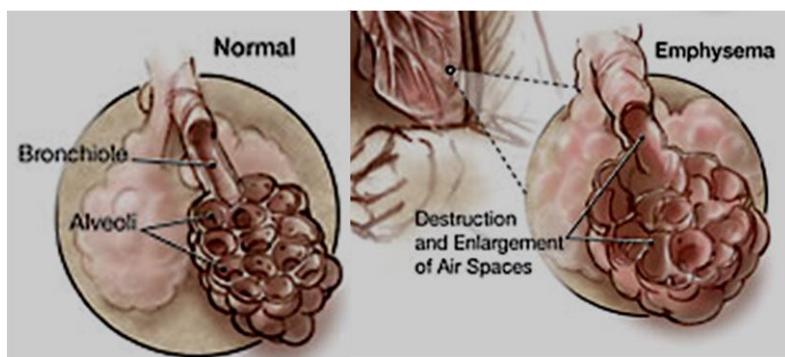
Gambar 7.2.2 Bronchitis kronis (internet)

Bronchitis kronis bercirikan batuk produktif menahun dengan pengeluaran banyak dahak, tanpa sesak napas atau hanya ringan. Faktor penyebab antara lain infeksi akut saluran pernafasan oleh virus yang mudah disupra-infeksi oleh bakteri, terutama *H. influenza*, *S. pneumonia* dan *B. catarrhalis*. Gambar 7.2.2 memperlihatkan produksi dahak yang banyak pada bronchitis kronis.

### Emfisema paru

Emfisema paru bercirikan dilatasi dan destruksi jaringan paru yang mengakibatkan sesak nafas terus-menerus dan menghebat waktu mengeluarkan tenaga. Gelembung alveoli terus mengembang dan dindingnya yang berpembuluh darah semakin tipis dan sebagian akhirnya rusak. Dengan demikian permukaan paru yang tersedia bagi penyerapan oksigen dapat berkurang sampai di bawah 30%, sehingga jantung harus bekerja lebih keras untuk memenuhi kebutuhan akan oksigen. Tonus di cabang-cabang batang nadi (aorta) bertambah dan tekanan darah di arteriole paru-paru meningkat. Pembebanan ini dapat menimbulkan hipertrofi ventrikel kanan jantung dan terjadilah *cor-pulmonale* (jantung membesar).

**Penyebab** utama **emfisema paru** adalah bronkhitis kronis dengan batuk bertahun-tahun dan asma. Emfisema dapat dianggap sebagai fase terakhir dari asma dan bronchitis yang tidak dapat disembuhkan lagi (*irreversible*). Faktor utama **penyebab COPD** adalah **merokok**. Asap rokok mengakibatkan hipertrofi sel-sel pembentuk mucus di saluran pernapasan.



Gambar 7.2.3 dan Gambar 7.2.4  
Alveoli normal dan emfisema (internet)

Asap rokok mengandung banyak oksidan, seperti radikal bebas, NO, radikal hidroksil dan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Lekosit perokok membentuk lebih banyak oksidansia dibanding dengan non-

smokers. Juga mengandung zat-zat pendorong enzim elastase yang merombak serat elastin gelembung paru sehingga kekenyalannya menurun. Akhirnya terjadi kelainan irreversible dalam bentuk fibrosis dan destruksi dari dinding tersebut di mana terdapat pembuluh darah, sehingga fungsi paru-paru terganggu secara permanen. Gambar 7.2.3 memperlihatkan alveoli yang membesar dan bergabung sehingga jumlahnya lebih sedikit dari alveoli normal (Gambar 7.2.4).

### 1. Pencegahan Asma

Tindakan umum, yaitu mencegah reaksi antigen-antibodi dan serangan asma dengan menurunkan kegiatan HRB:

- a. Sanitasi: binatang, debu, perubahan suhu, asap, histamin liberator.
- b. Berhenti merokok.
- c. Fisioterapi: expektoran dan latihan pernafasan dan relaksasi.
- d. Hiposensibilisasi: meningkatkan IgG dan IgA.
- e. Prevensi infeksi viral (vaksin) dan bakteri (antibiotika).

### 2. Pengobatan Asma (Serangan asma akut, Terapi pemeliharaan)

- a. Serangan asma akut
  - 1) Spasmolitik inhalasi: salbutamol, terbutalin.
  - 2) Suppos aminofilin.
  - 3) Efedrin dan isoprenalin tablet.
  - 4) Injeksi iv: aminofilin dan atau salbutamol, kalau perlu + hidrokortison/prednison iv.
  - 5) Injeksi adrenalin.
- b. Terapi pemeliharaan
  - 1) Asma **ringan** (serangan kurang dari 1x/bulan): salbutamol, terbutalin 1-2 inhalasi/minggu.
  - 2) Asma **sedang** (serangan kurang dari 1-4x/bulan): inhalasi kortikosteroid dan nedokromil, anak-anak: oral ketotifen, oksatomida.
  - 3) Asma **agak serius** (serangan lebih dari 1-2x/minggu): kortikosteroida dosis lebih besar +  $\beta$ 2 adrenergik, antikolinergik.
  - 4) Asma **serius** (serangan lebih dari 3x/minggu): kortikosteroida dosis lebih besar lagi + malam long acting  $\beta$ 2 adrenergik, kalau perlu + teofilin slow release.

### 3. Obat Asma dan COPD

Berdasarkan mekanisme kerjanya obat asma dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu zat-zat yang menghindari degranulasi mast-cells (anti-alergika) dan zat-zat yang meniadakan efek mediator (bronchodilator, antihistaminika dan kortikosteroida).

#### a. Anti alergika

Anti alergika adalah zat-zat yang berkhasiat menstabilisasi mast-cells sehingga tidak pecah dan mengakibatkan terlepasnya histamine dan mediator peradangan lainnya. Yang terkenal adalah kromoglikat dan nedokromil, antihistaminika (**ketotifen**,

**oksatomida)** dan  $\beta_2$ -adrenergika (lemah). Obat ini sangat berguna untuk mencegah serangan asma dan rhinitis alergis (*hay fever*).

Penggunaan: Kromoglikat sangat efektif sebagai pencegah serangan asma dan bronchitis yang bersifat alergis. Untuk profilaksis yang layak obat ini harus diberikan 4 kali sehari dan efeknya baru nyata sesudah 2-4 minggu. Penggunaannya tidak boleh dihentikan dengan tiba-tiba berhubung dapat memicu serangan. Pada serangan akut kromolin tidak efektif karena tidak memblok reseptor histamine.

b. Bronkhodilator

1)  **$\beta_2$  adrenergika:** stabilisasi membran dan bronkhodilatasi dan praktis tidak bekerja terhadap reseptor- $\beta_1$  (stimulasi jantung). Obat dengan efek terhadap kedua receptor sebaiknya jangan digunakan lagi berhubung efeknya terhadap jantung, seperti efedrin, isoprenalin, dan orsiprenalin. Pengecualian adalah adrenalin (reseptor  $\alpha$  dan  $\beta$ ) yang sangat efektif dalam keadaan kemelut.

**Mekanisme kerjanya adalah:** melalui stimulasi reseptor  $\beta_2$  yang banyak di trachea dan bronchi, yang menyebabkan aktivasi dari adenilat siklase. Enzim ini memperkuat pengubahan adenosine trifosfat (ATP) menjadi siklik adenosine monofosfat (c-AMP) dengan pembebasan energy yang digunakan untuk proses-proses dalam sel. Meningkatnya c-AMP dalam sel menyebabkan beberapa efek melalui enzim fosfokinase, antara lain bronchodilatasi dan penghambatan pelepasan mediator oleh mast-cells (stabilisasi membrane).

Contoh: salbutamol, terbutalin, tretoquinol, fenoterol, rimiterol, prokaterol, klenbuterol, isoprenalin,. Kerja panjang: salmeterol dan formoterol.

Efek samping: kelainan ventrikel, palpitasi, mulut kering

2) **Antikolinergika:** bronkhodilatasi. Di dalam sel-sel otot polos terdapat keseimbangan antara sistem kolinergis dan adrenergic. Bila karena sesuatu hal reseptor  $\beta_2$  dari sistem adrenergic terhambat, maka sistem kolinergis akan berkuasa dengan akibat bronchokonstriksi. Antikolinergik memblok reseptor muskarin dari saraf kolinergis di otot polos bronchi, hingga aktivitas saraf adrenergis menjadi dominan dengan efek bronchodilatasi.

**Penggunaan:** Ipatropium dan tiotropium khusus digunakan sebagai inhalasi, kerjanya lebih panjang daripada salbutamol. Kombinasi dengan  $\beta_2$ -mimetika sering digunakan karena menghasilkan efek aditif. Deptropin berdaya mengurangi HRB, tetapi kerja spasmolitisnya ringan, sehingga diperlukan dosis tinggi dengan risiko efek samping lebih tinggi. Senyawa ini masih digunakan pada anak kecil dengan hipersekresi dahak yang belum mampu diberikan terapi inhalasi.

Contoh: Ipratropium, tiazinamium, deptropin

Efek samping: mengentalkan dahak, takikardia, mulut kering, obstipasi, sukar berkemih, penglihatan kabur akibat gangguan akomodasi.

3) **Derivat xantin:** blokade reseptor adenosin dan seperti kromoglikat mencegah meningkatnya HRB sehingga berkhasiat profilaktif. Penggunaannya secara terus-

menerus pada terapi pemeliharaan ternyata efektif mengurangi frekwensi serta hebatnya serangan. Pada status asmatikus diperlukan aminofilin dosis muat 5 mg/kg BB infus selama 20-40menit dilanjutkan dosis pemeliharaan 0,5 mg/kg BB/jam untuk dewasa normal bukan perokok. Anak di bawah 12 tahun dan dewasa perokok diperlukan dosis lebih tinggi, yaitu 0,8-0,9 mg/kgBB/jam. Pemberian infus tidak boleh melebihi 6 jam.

Kombinasi dengan  $\beta_2$ -adrenergik sangat meningkatkan efek bronchodilatasi teofilin sehingga dapat digunakan dosis dengan risiko efek samping lebih kecil.

Contoh: Teofilin, aminofilin, kolinteofilinat (partikel size 1-5 micron)

Perhatian: harus banyak minum karena brefek diuretic. Luas terapeutik sempit : Pada pasien asma diperlukan kadar terapi teofilin sedikitnya 5-8 mcg/mL, efek toksik mulai terlihat pada kadar 15mcg/mL, lebih sering pada kadar di atas 20 mcg/mL, maka pengguna harus diperiksa kadarnya dalam plasma.

Efek samping: mual, muntah, pada OD efek sentral, gangguan pernafasan, efek kardiovaskuler.

c. Kortikosteroida

Berdaya antiradang karena memblok enzim fosfolipase-A2 sehingga pembentukan mediator peradangan prostaglandin dan leukotriene dari asam arachidonat tidak terjadi, juga pelepasan asam arachidonat oleh mast-cells juga dirintangi, (lihat Gambar 7.2.4), meningkatkan kepekaan reseptor  $\beta_2$  hingga efek  $\beta$ -mimetika diperkuat.

**Penggunaan:** bermanfaat pada serangan asma akibat infeksi virus juga pada infeksi bakteri untuk melawan reaksi peradangan. Juga efektif pada reaksi alergi tipe IV (lambat). Untuk mengurangi HRB, zat ini dapat diberikan per-inhalasi atau per-oral. Pada kasus gawat obat ini diberikan secara IV (per infus), kemudian disusul dengan pemberian oral. Penggunaan peroral-lama: menekan fungsi anak ginjal dan menyebabkan osteoporosis. Maka hanya diberikan untuk satu kur singkat. Lazimnya pengobatan dimulai dengan dosis tinggi yang dalam waktu 2 minggu dikurangi sampai nihil. Bila diperlukan, kur singkat demikian dapat diulang lagi (lihat Bab 8 KB2, tentang kortikosteroid).

Contoh: hidrokortison, prednison, deksametason, inhalasi: beklometason, flutikason, budesonida.

d. Mukolitik dan ekspektoransia

Contoh: asetilsistein, bromheksin, ambroksol, KI dan ammonium klorida

Semua zat ini mengurangi kekentalan dahak, mukolitik dengan merombak mukoproteinnya dan ekspektoransia dengan mengencerkan dahak sehingga pengeluarannya dipermudah. Kalium iodide sebaiknya jangan digunakan untuk jangka waktu lama berhubung efek sampingnya (udema, urticarial, acne).

Penanganan simptomatis dengan menghirup uap air panas dapat membantu pencairan dahak yang kental sehingga lebih mudah dikeluarkan.

e. Antihistamin

Obat-obat ini memblok reseptor histamine (H1-receptor blockers) dan dengan demikian mencegah bronchokontriksi. Efeknya pada asma terbatas karena tidak melawan bronchokontraksi dari mediator lain yang dilepaskan mast-cells. Banyak antihistamin juga berdaya sedative dan antikolinergis, mungkin inilah sebabnya mengapa kini masih agak banyak digunakan pada terapi pemeliharaan. **Ketotifen dan oksatomida** berdaya menstabilkan mast-cells, oksatomida bahkan berdaya antiserotonin dan antileukotrien

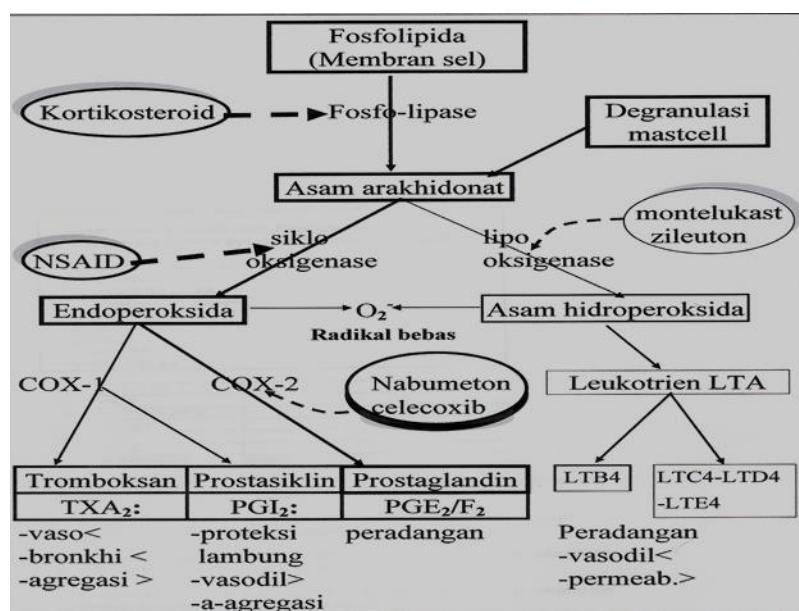
f. Zat antileukotrien (anti-Lt)

Pada pasien asma leukotriene turut menimbulkan bronchokontriksi dan sekresi mucus. Zat antagonis-leukotrien bekerja spesifik dan efektif pada terapi pemeliharaan terhadap asma. Kerja anti-leukotrien berdasarkan penghambatan sintesis Lt atau memblok reseptor Lt.

Contoh Lt-blokers: zileuton, setirizin, loratadin, azelastin, ebastin.

Contoh Lt-reseptor blokers: zafirlukast, pranlukast, montelukast.

Gambar 7.2.5 memperlihatkan kerja anti leukotriene berdasarkan penghambatan sintesa LT dengan jalan blockade enzim lipoksgenase atau berdasarkan penempatan reseptor Lt dengan LTC4/D4-blockers.



Gambar 7.2.5  
Pembentukan Leukotrien, LTB4 dan titik-kerja montelukast dan zileuton

*Obat-obat batuk*

Batuk adalah reflex fisiologi protektif yang bermanfaat untuk mengeluarkan dan membersihkan saluran pernapasan dari dahak, debu, zat perangsang asing yang dihirup, partikel-partikel asing dan unsur-unsur infeksi. Orang sehat hamper tidak batuk sama sekali

berkat mekanisme pembersihan dari bulu getar di dinding bronchi yang berfungsi menggerakkan dahak keluar dari paru-paru menuju batang tenggorok.

#### 4. Penyebab Batuk

Pada banyak gangguan saluran napas, batuk merupakan gejala penting yang ditimbulkan oleh terpicunya reflex batuk. Misalnya, pada alergi (asma), peradangan akibat infeksi virus (selesma, influenza dan cacar air di hulu tenggorokan) yang merusak mukosa saluran pernapasan sehingga menciptakan "pintu masuk" untuk infeksi sekunder oleh bakteri, misalnya Pneumococci dan Hemophylus. Batuk dapat menjalarkan infeksi dari satu bagian paru ke yang lain dan merupakan beban tambahan bagi pasien yang menderita penyakit jantung. Penyebab lain adalah peradangan dari jaringan paru (pneumonia), tumor dan juga efek samping dari obat (penghambat ACE), gejala terpenting penyakit kanker paru, gejala lazim penyakit tifus dan dekompensasi jantung terutama pada manula, penyakit cacing (cacing gelang), dan keadaan psikis (kebiasaan atau "tic").

#### 5. Jenis Batuk

Dapat dibedakan 2 jenis batuk, yakni batuk produktif (dengan dahak) dan batuk non-produktif (kering).

##### a. Batuk produktif

Batuk ini pada hakikatnya tidak boleh ditekan oleh obat pereda. Tetapi, dalam praktik sering kali batuk yang hebat mengganggu tidur dan meletihkan pasien ataupun berbahaya, misalnya setelah pembedahan. Untuk meringankan dan mengurangi frekuensi batuk umumnya dilakukan terapi simtomatis dengan obat-obat batuk (antitussive), yakni zat pelunak, ekspektoransia, mukolitik dan pereda batuk.

##### b. Batuk non-produktif

Misalnya, pada batuk rejan (pertussis, kinkhoest), atau juga karena pengeluarannya memang tidak mungkin, seperti pada tumor. Batuk menggelitik ini tidak ada manfaatnya, menjengkelkan dan sering kali mengganggu tidur. Bila tidak diobati, batuk demikian akan berulang terus karena pengeluaran udara cepat pada waktu batuk akan merangsang kembali mukosa tenggorok dan farynx.

#### 6. Obat Batuk

Antitussiva digunakan untuk pengobatan batuk sebagai gejala dan dapat dibagi dalam sejumlah kelompok dengan mekanisme kerja yang sangat beraneka ragam, yaitu:

##### a. Zat pelunak batuk (emolliensia): yang memperlunak rangsangan batuk, melumas tenggorok agar tidak kering dan melunakkan mukosa yang teriritasi.

Contoh: Sirup thymi, permen, pastiles (succus liq) yang akan memperbanyak ludah.

##### b. Ekspektoransia: zat ini memperbanyak produksi dahak yang encer dan dengan demikian mengurangi kekentalannya sehingga **mempermudah pengeluarannya** dengan batuk. Mekanisme kerjanya adalah merangsang reseptor di mukosa lambung yang kemudian meningkatkan kegiatan kelenjar sekresi di saluran lambung usus dan

sebagai reflex memperbanyak sekresi dari kelenjar yang berada di saluran napas. Kegiatan ekspektoransia juga dipicu dengan meminum banyak air.

Contoh: Minyak atsiri, guaiakol, radix ipeca (dalam tablet Doveri), NH4Cl (dalam OBH).

- c. Mukolitik: memutus gugus sulfhidril (-SH) makromolekul mukopolisakarida (dahak) sehingga viskositasnya dikurangi dan pengeluarannya diper mudah. Mukolitik digunakan dengan efektif pada batuk dengan dahak yang kental sekali, seperti pada bronchitis, emfisema dan mucofiscidosis (=cystic fibrosis). Umumnya zat ini tidak berguna bila gerakan bulu getar terganggu, seperti pada perokok atau akibat infeksi.

Contoh: asetilsistein, bromheksin, ambroksol.

- 1) Zat pereda: Obat-obat dengan kerja sentral ini ampuh sekali pada batuk kering yang menggelitik. Contoh: kodein, noskapin, dektrometorfán, dan pentoksiverin.
- 2) Antihistaminika: Efektif berdasarkan efek sedativnya dan menekan perasaan menggelitik di tenggorok. Contoh: prometazin, oksomemazin, difenhidramin, CTM.
- 3) Anestetik lokal: Obat ini menghambat penerusan rangsang batuk ke pusat batuk (SSP). Contoh: pentoksiverin.

Penggolongan lain dari antitussiva dapat dilakukan menurut titik kerjanya, yaitu dalam otak (SSP) atau di luar SSP, yakni zat-zat sentral dan zat-zat perifer.

- 1) Zat-zat sentral, bekerja dengan menekan pusat batuk di sum-sum lanjutan dan mungkin juga bekerja terhadap pusat saraf yang lebih tinggi (di otak) dengan efek menenangkan. Dengan demikian zat-zat ini menaikkan ambang bagi impuls batuk. Dapat dibedakan menjadi
  - a) Zat adiktif: memiliki sebagian sifat narkotika, yaitu ketagihan (Lihat analgetik narkotik, Bab 4). Contoh: kodein.
  - b) Zat non-adiktif: tidak termasuk dalam daftar narkotika, bahkan dijual bebas tanpa resep. Contoh: noskapin, dektrometorfán, pentoksiverin, prometazin, dan difenhidramin.
- 2) Zat-zat perifer: obat ini bekerja di luar SSP (di perifer) dan dibagi dalam beberapa kelompok yang sudah diuraikan di atas, yaitu emoliensia, ekspektoran, mukolitik, dan anestetik lokal.

## Latihan

- 1) Klien Anda menggunakan inhaler erosol fenoterol 4 dd untuk mencegah serangan asma. Obat golongan apa albuterol itu? Bagaimana cara kerjanya?
- 2) Obat teofilin diberikan dalam bentuk tablet untuk mencegah serangan asma dan cairan intravena untuk serangan asma akut. Apa efek dari teofilin? Berapa batas serum terapeutiknya? Mengapa kadar serum perlu dipantau?
- 3) Kapan natrium kromoglikat dipakai untuk mengobati asma? Mengapa kromolin tidak boleh dihentikan dengan tiba-tiba?

- 4) S.D. menggunakan 2 inhaler erosol, satu adalah bronkhodilator (Proventil) dan yang kedua adalah glukokortikoid (Vanceril). Apa penyuluhan kepada pasien mengenai pemberian bersama obat-obat ini?
- 5) E.W. sedang mengalami serangan asma. Dokter meresepkan metilprednisolon 4 mg selama 6 hari dengan dosis yang diturunkan selama 6 hari (6 tabl hari ke-1, 5 tabl hari ke-2, 4 tablet hari ke-3 dst). Pertanyaan-2 klien adalah : Apa tujuan dari obat ini dalam mengobati asma? Mengapa saya memakai obat dalam jumlah yang makin berkurang tiap harinya? Mengapa saya perlu memakannya p.c./d.c.?
- 6) Apa yang dimaksud mukolitik? Kapan obat ini digunakan?
- 7) Apa yang dimaksud dengan antitusiv dan ekspektorant? Bagaimana cara pemberiannya?
- 8) Mengapa salah satu kombinasi obat asma adalah antihistamin? Apa bedanya dengan antialergi?
- 9) Jelaskan penggolongan zat antileukotrien sebagai obat asma beserta contohnya masing-masing
- 10) Mengapa antikolinergik dapat mengobati asma?

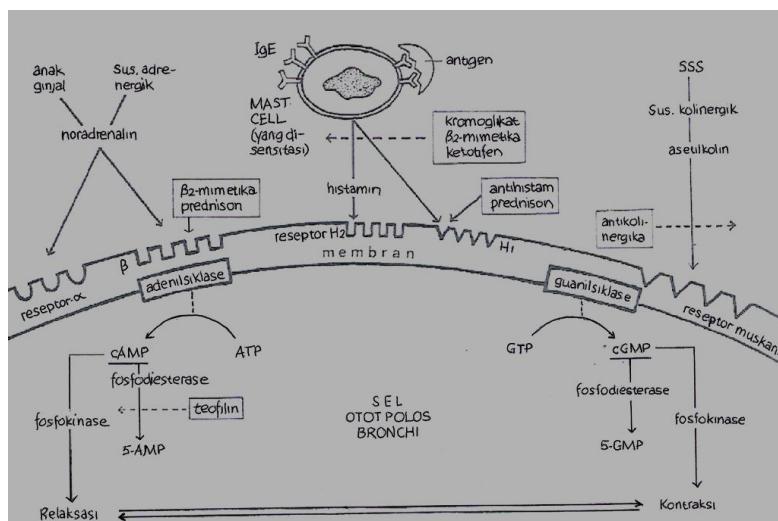
#### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Albuterol =  $\beta_2$  mimetika. Bekerja dengan cara mengaktifkan adenilat siklase → perubahan ATP → c-AMP yang merangsang enzim fosfokinase dengan akibat bronkhodilatasi bronchus.
- 2) Efek teofillin adalah bronkhodilatasi. Batas serum terapeutiknya 5-8 mcg/mL. Kadar serum perlu dipantau karena batas keamanannya sempit: pada kadar 15 mcg/mL sudah tampak efek toksik dan lebih sering terlihat pada kadar 20 mcg/mL.
- 3) Kromoglikat digunakan sebagai pencegah serangan asma dan bronchitis yang bersifat alergis dan tidak efektif pada serangan akut karena tidak memblok reseptor histamine. Penggunaan tidak dapat dihentikan dengan tiba-tiba karena dapat memicu serangan kembali.
- 4) Penyuluhan: Gunakan bronchodilator dulu supaya obat berikutnya (glukokortikoid) dapat masuk karena bronchus sudah dilebarkan.
- 5) Metilprednisolon adalah kortikosteroid yang mengobati asma dengan cara meniadakan efek mediator, seperti peradangan dan gatal-gatal. Daya antiradang ini berdasarkan blockade enzim fosfolipase-A2 sehingga pembentukan mediator peradangan prostaglandin dan leukotriene dari asam arachidonat tidak terjadi, juga menghambat pelepasan asam ini oleh sel mast. Khasiat lainnya adalah meningkatkan kepekaan reseptor  $\beta_2$  sehingga efek  $\beta$ -mimetiknya ditingkatkan. Obat dipakai dalam jumlah berkurang setiap harinya untuk mencegah depresi anak ginjal. Dimakan pc/dc karena penghambatan pembentukan prostaglandin menyebabkan kerusakan mukosa lambung sehingga perlu dilapisi dengan makanan.
- 6) Mukolitik adalah zat yang memutus gugus sulfhidril (-SH) makromolekul mukopolisakarida (dahak) sehingga viskositasnya dikurangi dan pengeluarannya

dipermudah. Mukolitik digunakan dengan efektif pada batuk dengan dahak yang kental sekali, seperti pada bronchitis, emfisema, dan mucofiscidosis.

- 7) Antitusiv adalah obat batuk dengan banyak mekanisme kerja, sedangkan expectorant merupakan salah satu mekanisme kerja obat batuk yang memperbanyak produksi dahak yang encer dan dengan demikian mengurangi kekentalannya sehingga **mempermudah pengeluarannya** dengan batuk.
- 8) Pelepasan histamin karena alergi pada orang asmatis dapat sebabkan bronkhokonstriksi. Antihistamin duduk pada reseptor histamine sehingga tidak timbul reaksi histamine. Antialergi mencegah terjadinya degranulasi mastcells (menstabilkan membrane) sehingga histamine tidak dibebaskan.
- 9) Zat anti leukotriene bekerja dengan menghambat sintesisnya (setirizin, loratadin, azelastin dan ebastin) atau memblok reseptornya (montelukast, zafirlukast, pranlukast).
- 10) Antikolinergik berefek bronkhodilatasi dengan mekanisme sebagai berikut: Didalam sel-sel otot polos terdapat keseimbangan antara sistem kolinergis dan adrenergic. Bila karena sesuatu hal reseptor  $\beta_2$  dari sistem adrenergic terhambat, maka sistem kolinergis akan berkuasa dengan akibat bronchokonstriksi. Antikolinergik memblok reseptor muskarin dari saraf kolinergis di otot polos bronchi, hingga aktivitas saraf adrenergis menjadi dominan dengan efek bronchodilatasi.

## Ringkasan



Gambar 7.2.6

Ringkasan skematis dari berbagai sistem fisiologi yang dapat memengaruhi otot bronchi serta titik-titik kerja obat asma (OOP, halaman 648)

## Tes 2

- 1) Obat yang menghambat penerusan rangsang batuk ke pusat batuk adalah ....
  - A. pentoksiverin
  - B. bromheksin
  - C. noskapin
  - D. prometazin
- 2) Teofilin bekerja sebagai obat asma dengan merelaksasi bronchus akibat ....
  - A. efek antimuskarinik
  - B. penghambatan fosfodiesterase
  - C. stabilitas membran
  - D. aktivasi guanilat siklase
- 3) Radix ipeka dalam pulvis doveri berkhasiat sebagai ....
  - A. ekspektoransia
  - B. mukolitik
  - C. penekan batuk
  - D. emolliensi
- 4) Obat asma yang termasuk golongan antikolinergik adalah ....
  - A. aminofilin
  - B. beklometason
  - C. salbutamol
  - D. ipatropium
- 5) Jenis batuk produktif sebaiknya tidak diobati dengan ....
  - A. asetilsistein
  - B. dekstrometorfan
  - C. sirup thymi
  - D. ammoniumklorida
- 6) Klien Anda menggunakan inhaler aerosol terbutalin (Bricasma). Terbutalin sebagai obat asma dimasukkan dalam golongan ....
  - A. anti alergika
  - B. beta adrenergik
  - C. beta-2 adrenergik
  - D. antikolinergik
- 7) Obat asma yang bekerja dengan menstabilkan mastsel adalah ....
  - A. oksatomida
  - B. heparin
  - C. teofilin
  - D. orsiprenalin

- 8) Penyakit yang termasuk COPD adalah ....
  - A. asma
  - B. emfisema
  - C. batuk
  - D. alergi
- 9) Termasuk stimulus dari reaksi kejang dengan obstruksi pada saluran napas jenis fisik adalah ....
  - A. Udara dingin
  - B. Asap rokok
  - C. Exertion
  - D. stres
- 10) Sel yang banyak mengandung histamine adalah ....
  - A. T-helper cells
  - B. Leukosit
  - C. Granulosit
  - D. Mast-cells

## Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) A
- 2) D
- 3) D
- 4) B
- 5) B
- 6) C
- 7) A
- 8) B
- 9) B
- 10) B

Tes 2

- 1) A
- 2) B
- 3) A
- 4) D
- 5) B
- 6) C
- 7) A
- 8) B
- 9) C
- 10) D

## Daftar Pustaka

Gunawan SG. 2007. *Farmakologi dan Terapi. Edisi 5.* Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, 341-372.

Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Diterjemahkan oleh Irawati Setiawan dkk. ed 9.* Jakarta: EGC.

Katzung BG. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik ed VI.* Jakarta: EGC.

Lullmann H, et al. 2000. *Color Atlas of Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed.* Georg Thieme Verlag: Stuttgart.

Tan HT, Rahardja K. 2007. *Obat-obat penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya. Edisi ke-6.* Jakarta: Elex Media Komputindo, 538-567.

## BAB VIII

# OBAT HORMON

*Sujati Woro Indijah*

### PENDAHULUAN

Kesediaan hormone banyak digunakan sebagai terapi substitusi guna menggantikan kekurangan yang terjadi akibat hipofungsi suatu kelenjar endokrin, misalnya insulin pada penyakit diabetes dan estrogen pada masa setelah menopause. Di klinik jumlah terbanyak yang digunakan sebagai obat pada gangguan yang tidak bersifat endokrin, tetapi berdasarkan kegiatannya yang khas. Misalnya, penggunaan kortikosteroida pada antara lain gangguan yang berkaitan dengan peradangan dan hormone kelamin wanita dalam pil antihamil.

Setelah selesai mempelajari Bab 8 ini, mahasiswa diharapkan mampu menjelaskan tentang beberapa obat hormone. Untuk lebih mudahnya, Bab 8 akan dibagi menjadi 2 topik, yaitu hormone adenohipofisis dan hormone kortikosteroida.

Topik I, yaitu Hormon Adenohipofisis menjelaskan: faal, pengaturan, indikasi, dan kontraindikasi, serta sediaan dari hormon pertumbuhan, prolactin, dan gonadotropin.

Topik II, yaitu Hormon Kortikosteroid menjelaskan: biosintesis, kimia, dan pengaturan sekresi, mekanisme kerja, farmakokinetik, indikasi, efek samping, serta sediaan dari Adrenokortikotropin (ACTH), Adrenokortikosteroid, dan analog sintetiknya, serta zat-zat berkhasiat menghambat kortikosteroid.

## Topik 1

# Hormon Adenohipofisis

### A. PENGANTAR HORMON

Hormon adalah zat aktif yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin, yang masuk ke dalam peredaran darah tanpa saluran untuk memengaruhi jaringan target secara spesifik. Jaringan yang dipengaruhi umumnya terletak jauh dari tempat hormon tersebut dihasilkan, misalnya hormon pemacu folikel (FSH, *folicle stimulating hormone*) yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior hanya merangsang jaringan tertentu di ovarium. Hormon pertumbuhan (GH, *growth hormone*, somatotropin) mempunyai lebih dari satu organ target sebab GH memengaruhi berbagai jenis jaringan dalam badan. Jaringan target suatu hormon sangat spesifik karena sel-selnya mempunyai receptor untuk hormon tersebut.

#### 1. Sumber Hormon

Sumber hormon alami adalah ternak sapi, babi dan biri-biri. Beberapa hormon demikian khas sifatnya sehingga yang berasal dari binatang tidak efektif pada manusia, misalnya GH, FSH dan *luteinizing hormone* (LH). Hormon yang berasal dari hewan dapat menimbulkan reaksi imunologis.

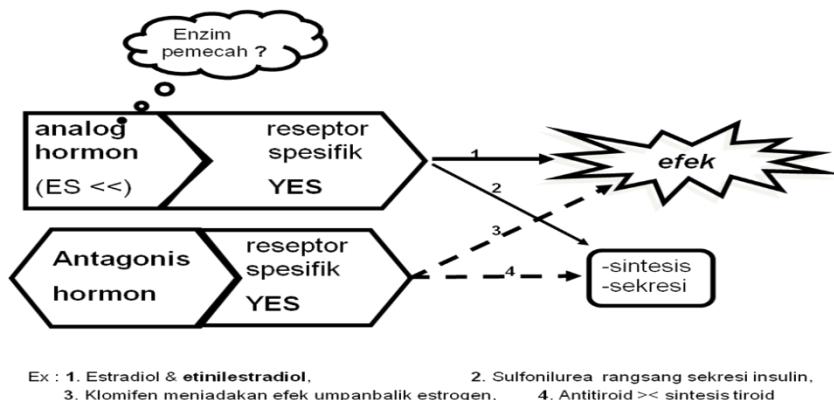
Saat ini untuk menghasilkan hormon alami dipakai cara rekayasa genetika. Melalui rekayasa genetika, dinucleic acid (DNA) mikroba dapat diarahkan untuk memproduksi rangkaian asam amino yang urutannya sesuai dengan hormon manusia yang diinginkan. Dengan cara ini dapat dibuat hormon alami dalam jumlah banyak dan dalam waktu singkat. Hormon hasil rekayasa genetika tidak menimbulkan reaksi imunologis karena sama dengan hormon manusia asli. Cara ini Sangat membantu pengadaan hormon yang di alam ini jumlahnya sangat sedikit, misalnya GH. (Ascobat, 2007, 421)

#### 2. Analog dan Antagonis Hormon

Analog suatu hormon adalah zat sintetik yang berikatan dengan hormon tertentu. Analog hormon Sangat mirip dengan hormon alam dan sering kali arti klinisnya lebih penting daripada hormon alamnya sebab mempunyai beberapa sifat yang lebih menguntungkan. Misalnya, estradiol merupakan hormon alam yang masa kerjanya sangat pendek, sedangkan etinil estradiol adalah analog hormon yang masa kerjanya lebih panjang sehingga lebih berguna di klinik.

Hormon semisintetik didapat dengan mengubah struktur kimia hormon alam secara sederhana. Hormon sintetik dan semisintetik dibuat untuk mendapatkan sifat tertentu yang tidak dimiliki oleh hormon alam, misalnya tahan terhadap enzim pencernaan, masa kerja yang lebih panjang atau efek samping yang lebih ringan. Hal ini dimungkinkan karena analog sintetik dan semisintetik rumus kimianya tak dikenali oleh enzim pemecah, tetapi masih dapat berikatan dengan reseptor spesifik hormon alami.

Beberapa zat dapat memengaruhi sintesis, sekresi maupun kerja hormon pada sel target. Pengaruh ini dapat berupa rangsangan maupun hambatan, dengan hasil akhir berupa peningkatan atau penurunan aktivitas hormon bersangkutan. Antitiroid menghambat sintesis hormon tiroid dan berguna untuk pengobatan penyakit hipertiroidisme. Sulfonilurea merangsang sekresi insulin. Contoh obat yang menghambat kerja obat pada sel target adalah klonifin yang meniadakan umpan balik oleh estrogen sehingga sekresi gonadotropin dari hipofisis tetap tinggi. Obat yang menghambat sintesis, sekresi maupun kerja hormon pada reseptornya disebut antagonis hormon. (Ascobat, 2007, 421)



Gambar 8.1.1  
Analog dan antagonis hormon

### 3. Mekanisme Kerja

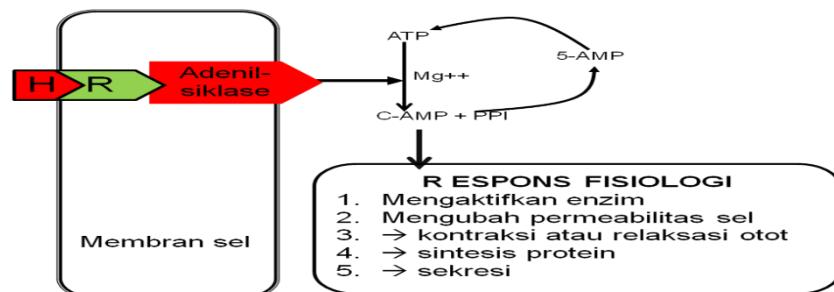
Mekanisme kerja hormon pada taraf selular tergantung jenis hormonnya mengikuti salah satu mekanisme di bawah ini.

#### a. Mekanisme Kerja Hormon Peptida

Reseptor hormon peptida terdapat pada membran plasma sel target. Reseptor ini bersifat spesifik untuk hormon peptida tertentu. Interaksi hormon dengan reseptornya mengakibatkan perangsangan atau penghambatan enzim adenilat siklase yang terikat pada reseptor tersebut. Interaksi hormon reseptor ini mengubah kecepatan sintesis siklik adenosin monofosfat (c-AMP) dari adenosin trifosfat (ATP). Selanjutnya c-AMP berfungsi sebagai mediator intrasel untuk hormon tersebut dan seluruh sistem ini berfungsi sebagai suatu mekanisme spesifik sehingga efek spesifik suatu hormon dapat terjadi.

C-AMP memengaruhi berbagai proses dalam sel, hasil akhirnya tergantung dari kapasitas serta fungsi sel tersebut. C-AMP menyebabkan aktivasi enzim-enzim protein kinase yang terlibat dalam proses fosforilasi pada sintesis protein dalam sel. C-AMP memengaruhi kecepatan proses ini. Metabolisme c-AMP menjadi 5-AMP dikatalisis oleh enzim fosfodiesterase (PDE) yang spesifik. Dengan demikian, zat-zat yang menghambat enzim PDE ini kadang-kadang dapat menyebabkan timbulnya efek mirip hormon (*hormone like effects*).

Hormon yang bekerja dengan cara di atas adalah hormon tropik adenohipofisis, misalnya gonadotropin, melanocyte stimulating hormone (MSH), beberapa releasing hormones dari hipotalamus, glukagon, hormon paratiroid, dan kalsitonin.

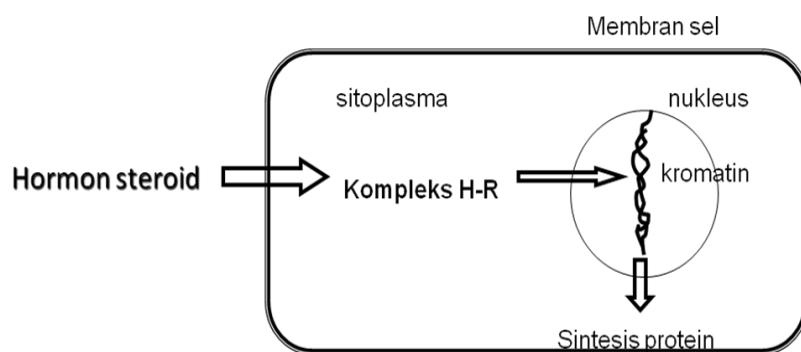


Gambar 8.1.2

Mekanisme c-AMP yang digunakan hormon sewaktu melakukan pengaturan fungsi sel (Guyton, 1997, 1165)

b. Mekanisme Kerja Hormon Steroid

Hormon steroid melewati membran sel masuk ke dalam sitoplasma setiap sel, baik sel target hormon steroid maupun sel lainnya. Tetapi reseptör hormon steroid hanya terdapat di dalam sitoplasma sel target. Bila hormon steroid berikatan dengan reseptör sitoplasma maka kompleks hormon-reseptör tersebut setelah mengalami modifikasi akan ditranslokasi ke tempat kerjanya (*site of action*) di dalam inti sel, yaitu pada kromatin. Selanjutnya terjadilah beberapa hal yang berhubungan dengan peningkatan sintesis protein sesuai dengan fungsi masing-masing sel target. Gambar di bawah ini menggambarkan mekanisme kerja hormon steroid.



Gambar 8.1.3  
Mekanisme Kerja Hormon Steroid

c. Mekanisme Kerja Lain

Hormon pertumbuhan mempunyai mekanisme kerja yang agak kompleks karena juga berkaitan dengan beberapa zat lain.

#### 4. Penggunaan Terapi

Indikasi utama hormon ialah untuk terapi pengganti kekurangan hormon, misalnya pada hipotiroid. Bila mekanisme pengaturan sistem endokrin dipahami, hormon beserta agonis maupun antagonisnya dapat digunakan untuk berbagai keperluan baik pengobatan maupun diagnosis penyakit. Pengaturan sistem endokrin terjadi dalam beberapa tingkatan; sekresi hormon dalam satu tingkatan akan memengaruhi sekresi hormon dalam tingkatan yang lain. Misalnya, sekresi estrogen baru terjadi bila ada sekresi FSH, begitu pula sekresi FSH akan berkurang bila sekresi estrogen atau kadar estrogen berlebihan. Pengaruh estrogen terhadap sekresi FSH ini adalah contoh suatu **mekanisme umpan balik (feedback mechanism)**. Mekanisme ini digunakan dalam klinik, misalnya pada usaha pencegahan ovulasi dalam obat kontrasepsi hormonal, yaitu dengan pemberian hormon estrogen atau progesteron sehingga produksi dan sekresi FSH berkurang dengan akibat tidak ada pematangan folikel dan tidak ada ovulasi.

Penggunaan lain adalah berdasarkan efek farmakologik yang tidak berhubungan dengan efek fisiologiknya. Sebagai contoh adalah penggunaan kortikosteroid dalam berbagai penyakit atas dasar efek antiradang dan efek imunosupresi hormon tersebut.

Antagonis hormon dalam klinik digunakan untuk diagnosis dan terapi. Contohnya, tiourasil digunakan dalam hipertiroidisme, metirapon digunakan untuk membedakan hipofungsi korteks adrenal primer atau sekunder.

Walaupun hormon merupakan zat yang disintesis oleh badan dalam keadaan normal, tidak berarti bahwa hormon bebas dari efek toksik. Pemberian hormon eksogen yang tidak tepat dapat menyebabkan gangguan keseimbangan hormonal dengan segala akibatnya. Terapi dengan hormon yang tepat hanya mungkin dilakukan bila dipahami segala kemungkinan kaitan aksi hormon dalam tubuh pasien. (Ascobat, 2007, 422-423)

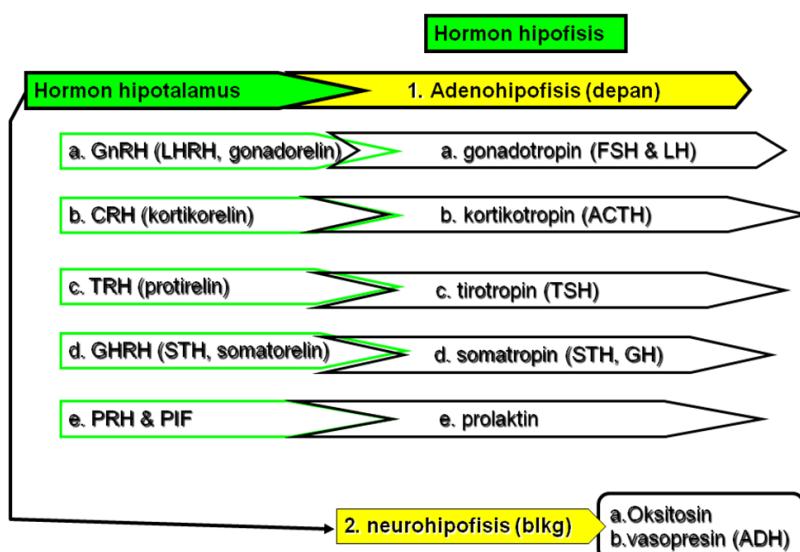
#### B. FAAL, PENGATURAN, INDIKASI, DAN KONTRAINDIKASI, SERTA SEDIAAN DARI HORMON ADENOHIPOFISIS

Sintesis dan sekresi hormon hipofisis anterior (hormon adenohipofisis) selain dikontrol oleh hipotalamus, dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain oleh obat, yaitu hormon alamiah, analog dan antagonis hormon. Hubungan antara hipofisis anterior dengan jaringan perifer yang dipengaruhinya merupakan contoh sempurna mekanisme umpan balik. Hormon hipofisis anterior mengatur sintesis dan sekresi hormon dan zat-zat kimia di sel target; sebaliknya hormon yang disekresi tersebut mengatur juga sekresi hipotalamus dan/atau hipofisis. Konsep ini mendasari penggunaan hormon untuk diagnosis dan terapi kelainan endokrin di klinik. Interaksi berbagai hormon ini juga menjelaskan mekanisme terjadinya efek samping beberapa jenis obat.

Hormon hipofisis anterior sangat esensial untuk pengaturan pertumbuhan dan perkembangan, reproduksi, metabolisme, dan respons terhadap stres.

Hormon-hormon yang dihasilkan oleh hipofisis anterior dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, yaitu:

1. Hormon somatropik yang meliputi hormon pertumbuhan (GH = somatropin), prolaktin (PRL), dan laktogen plasenta (PL);
2. Hormon glikoprotein, yaitu tirotropin (*thyroid stimulating hormone*, TSH), *luteinizing hormone* (LH), hormon pemacu folikel (*folicle stimulating hormone*, FSH), dan gonadotropin plasenta manusia (*human chorionic gonadotropin*, HCG). Hormon glikoprotein terdiri dari dua subunit, yaitu α dan β, yang masing-masing mempunyai gugus karbohidrat dan asam sialat. Spesifitas hormon ini ditentukan oleh subunit β dan gugus karbohidratnya;
3. Kortikotropin (*adenokorticotropin hormon*, ACTH), melanotropin (*melanocyte stimulating hormone*, MSH), lipotropin (LPH), dan hormon-hormon lain.



Gambar 8.1.4  
Hormon hipotalamus dan hipofisis

Susunan asam amino semua hormon hipofisis anterior telah diketahui dan beberapa telah dapat disintesis, sebagian maupun secara keseluruhan. Saat ini telah dapat dibuat agonis dan antagonis hormon sintetik dengan struktur serupa gugus aktif hormon alami.

Pada umumnya hormon hipofisis spesifik untuk tiap spesies, sehingga di masa lalu sumber untuk penggunaan klinis yang memenuhi syarat hanya mungkin didapat dari ekstrak hipofisis manusia *post mortem*. Hormon ini menimbulkan masalah karena terkontaminasi penyebab penyakit Creutzfeld-Jacob dan kini tidak lagi digunakan. Saat ini telah ditemukan cara rekayasa genetik untuk memproduksi hormon pertumbuhan dengan jumlah relatif besar disertai kemungkinan untuk melakukan modifikasi kimiawi dan tidak akan terkontaminasi penyebab penyakit Creutzfeld-Jacob. Dalam Topik I ini hanya akan dibahas mengenai hormon pertumbuhan, prolaktin dan gonadotropin karena hormon-hormon inilah yang sampai sekarang mempunyai kegunaan/implikasi klinik. Kortikotropin dibahas pada Topik II hormon kortikosteroid. Produk adenohipofisis lain, yaitu Tiroid Stimulating Hormon (TSH), tidak dibahas karena yang digunakan dalam klinik adalah produk kelenjar tiroid.

## 1. Somatotropin

Somatotropin adalah hormon pertumbuhan (GH) berupa polipeptida dengan berat molekul besar, yaitu 22.000. Hormon ini merupakan 10% dari berat kelenjar hipofisis kering.

## 2. Faal

GH berfungsi fisiologi terhadap pertumbuhan dan metabolisme. **Efek Terhadap Pertumbuhan.** Defisiensi hormon ini menyebabkan kekerdilan (*dwarfisme*), sedangkan kelebihan hormon ini menyebabkan gigantisme pada anak dan akromegali pada orang dewasa. Disamping hormon pertumbuhan hormon lain juga berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan normal, yaitu hormon tiroid, insulin, androgen dan estrogen. Pemberian GH pada pasien hipopituitarisme menyebabkan pertumbuhan normal apabila pengobatan dimulai cukup dini. Pematangan alat kelamin tidak terjadi tanpa pemberian hormon kelamin atau hormon gonadotropin. Gigantisme dan akromegali tidak pernah dilaporkan terjadi akibat terapi dengan hormon ini.

**Efek Terhadap Metabolisme.** GH terutama memengaruhi metabolisme karbohidrat (KH) dan lemak, dengan mekanisme kerja belum jelas. Hormon lain, yaitu insulin, glukokortikoid, katekolamin, dan glukagon juga berpengaruh terhadap pengaturan zat-zat ini. Pengaruh hormon ini terhadap metabolisme karbohidrat saling berkaitan sehingga sukar dirinci satu persatu. GH memperlhatikan efek antiinsulin, yaitu meninggikan kadar gula darah, tetapi juga berefekseperti insulin, yaitu **menghambat pelepasan asam lemak dan merangsang ambilan asam amino** oleh sel. Efek ini sebagian besar mungkin diperantarai oleh somatomedin C atau **disebut juga IGF-1** (*insulin like growth factor 1*) dan sebagian kecil oleh IGF-2 (*insulin like growth factor 2*).

Hormon pertumbuhan terbukti berpengaruh pada penyakit diabetes melitus (DM). Pasien DM sangat sensitif terhadap terjadinya hiperglikemia oleh GH. Pada pasien non-DM, GH dapat diberikan dalam dosis besar tanpa menyebabkan hiperglikemia, bahkan sebaliknya dapat menyebabkan hipoglikemia pada pemberian akut karena mempermudah glikogenesis.

Pada keadaan lapar GH menyebabkan mobilisasi lemak dari depot lemak untuk masuk ke peredaran darah. GH agaknya mengalihkan sumber energi dari karbohidrat ke lemak.

GH menunjukkan keseimbangan positip untuk N, P, Na K, Ca dan Cl, unsur-unsur terpenting untuk membangun jaringan baru. Nitrogen terutama terdapat dalam asam amino; di bawah pengaruh hormon pertumbuhan jumlah asam amino yang dibawa ke dalam jaringan untuk membentuk protein meningkat, sehingga kadar N dalam darah (urea) menurun, sesuai dengan efek anaboliknya.

Efek GH terhadap pertumbuhan terjadi melalui peningkatan produksi IGF-1 di tulang, tulang rawan, otot dan ginjal. GH merangsang pertumbuhan longitudinal tulang sampai epifisis menutup, hampir saat akhir pubertas. Baik pada anak-anak maupun dewasa GH mempunyai efek anabolik pada otot dan katabolik pada sel-sel lemak sehingga terjadi peningkatan pada otot dan pengurangan jaringan lemak terutama di daerah pinggang. Terhadap metabolisme KH, GH dan IGF-1 mempunyai efek yang berlawanan pada sensitivitas terhadap insulin. GH menurunkan sensitivitasnya terhadap insulin sehingga terjadi hiperinsulinemia. Sebaliknya pada pasien yang tidak sensitif terhadap GH karena

mutasi reseptor, IGF-1 bekerja melalui reseptor IGF-1 dan reseptor insulin mengakibatkan penurunan kadar insulin dan kadar glukosa. (Ascobat, 2007, 425)

### 3. Pengaturan

Sekresi GH secara fisiologis diatur oleh hipotalamus. Hipotalamus menghasilkan faktor pelepas GH (*GHRF = growth hormone releasing factor*) yang merangsang sekresi GH. Selain itu, dalam hipotalamus juga dijumpai **somatostatin** (*GH-RIH = growth hormone releasing inhibitory hormone*) yang menghambat sekresi beberapa hormon antara lain GH. Dengan demikian hipotalamus memegang peran dwifungsi dalam pengaturan GH.

Pada waktu istirahat sebelum makan pagi kadar GH 1-2 ng/mL, sedangkan pada keadaan puasa sampai 60 jam, meningkat perlahan mencapai 8 ng/mL. Kadar ini selalu meningkat segera setelah seseorang tertidur lelap. Pada orang dewasa kadar GH meningkat terutama hanya waktu tidur, sedangkan pada remaja juga meningkat pada waktu bangun. Kadar pada anak remaja lebih tinggi dibanding kadar pada dewasa dan kadar puncak terjadi pada saat remaja. Sekresi GH bervariasi sepanjang kehidupan, bahkan juga dalam 24 jam. Oleh karena itu pemeriksaan kadar GH sesaat tidak berarti untuk menegakkan diagnosis defisiensi dan perlu dilakukan tes provokasi.

Pada anak, hipoglikemia merupakan perangsang yang kuat sehingga menyebabkan kadar GH meningkat. Pada hipoglikemia karena insulin, misalnya kadar GH dapat mencapai 50 ng/mL. Kerja fisik, stres dan rangsangan emosi merupakan perangsangan (stimulus) fisiologis untuk meningkatkan sekresi hormon ini. Beberapa obat dan neurotransmitter dapat memengaruhi sekresi GH, mungkin dengan jalan memengaruhi sekresi/aktivitas zat-zat pengatur GH. Kemungkinan besar inilah salah satu sebab mengapa pemberian glukokortikoid pada anak menghambat pertumbuhan.

Sekresi GH yang berlebihan dapat ditekan dengan pemberian agonis dopamin. Dopamin diketahui merangsang sekresi GH pada orang normal, tetapi pada akromegali dopamin justru menghambat sekresi hormon tersebut. **Bromokriptin**, suatu agonis dopamin derivat ergot, dipakai untuk menekan sekresi GH pada pasien tumor hipofisis. Efek bromokriptin tidak segera terlihat, penurunan kadar hormon dalam darah terjadi setelah pengobatan jangka panjang. Sekresi hormon pertumbuhan kembali berlebihan setelah pemberian bromokriptin dihentikan. Bromokriptin juga menekan sekresi prolaktin berlebihan yang terjadi pada tumor hipofisis.

Antagonis serotonin (5-HT), misalnya siproheptadin dan metergolin, antagonis adrenergic, misalnya fentolamin, juga dapat menghambat sekresi GH, tetapi efeknya lemah dan tidak konsisten. Somatostatin meskipun dapat menghambat sekresi GH, tidak digunakan untuk akromegali terutama karena menghambat sekresi hormon-hormon lain.

### 4. Indikasi

Selama ini indikasi GH hanya dibatasi untuk mengatasi kekerdilan akibat hipopituitarisme. Dengan ditemukannya rekayasa genetika yang dapat memproduksi hormon ini secara mudah dan jumlah besar, ada kemungkinan penggunaannya untuk mengatasi gangguan pertumbuhan yang lebih luas. Efektifitas hormon ini pada defisiensi

partial dan anak pendek yang normal hanya tampak pada awal terapi. Untuk indikasi ini sulit ditentukan siapa yang perlu diobati, kapan pengobatan dimulai dan kapan berakhir. Juga perlu disertai penanganan psikologis, yang akan sangat penting artinya jika terapi gagal.

Berbagai usulan bermunculan dalam 10 tahun terakhir ini, antara lain anjuran penggunaan pada anak pendek yang tingginya di bawah 10% populasi dan berespons terhadap GH yang dicobakan dulu selama 6 bulan. Bagaimanapun penggunaan hormon ini pada kasus tanpa defisiensi hormon berhadapan dengan pertimbangan etis. Perlu pertimbangan manfaat risiko yang lebih luas, yaitu bukan hanya mempertimbangkan risiko efek samping serius, misalnya akromegali, gangguan kardiovaskular, gangguan metabolisme glukosa yang terjadi pada kelebihan hormon endogen; tetapi juga risiko kejiwaan pada kegagalan terapi (perubahan persepsi pendek normal menjadi abnormal).

Dengan dibuatnya hormon ini secara rekayasa genetik keterbatasan pengadaan tidak akan menjadi masalah lagi. Kalau faktor biaya juga tidak menjadi masalah, perlu dipikirkan adanya batasan yang jelas mengenai indikasinya. Saat ini telah ada laporan penggunaan di luar indikasi yang telah jelas, misalnya penyalahgunaan obat atlet untuk mencapai tinggi dan bentuk badan tertentu dan pada orang lanjut usia untuk menghambat proses penuaan. Meskipun penelitian menunjukkan bahwa GH menyebabkan hal-hal yang menguntungkan untuk atlet dan orang lanjut usia, yaitu penurunan jumlah jaringan lemak, peningkatan jaringan otot, peningkatan *basal metabolic rate* (BMR), penurunan total kolesterol, peningkatan kekuatan isometrik dan kemampuan kerja fisik, namun efeknya sebagai anti penuaan tetap dipertanyakan. Pada mencit justru GH dan IGF-1 analog secara konsisten memperpendek umur. Pemakaian GH oleh atlet dilarang oleh komite Olimpiade. Terapi GH telah disetujui di USA untuk pasien yang kekurangan berat (*wasting*) karena AIDS dan terapi ini bermanfaat untuk sebagian pasien tersebut.

Hormon pertumbuhan perlu diberikan 3 kali seminggu selama masa pertumbuhan. Pada saat pubertas perlu ditambahkan pemberian hormon kelamin yang sejalan dengan pertumbuhan tubuh. Evaluasi terapi dilakukan setelah 6 bulan pengobatan. Terapi dinyatakan berhasil jika terlihat pertambahan tinggi minimal 5 cm. Tampaknya pengobatan lebih berhasil pada mereka yang gemuk. Pertumbuhan sangat kecil atau hampir tidak ada pada usia 20-24 tahun. Resistensi yang sangat jarang terjadi, biasanya disebabkan oleh timbulnya antibodi terhadap GH; hal ini dapat diatasi dengan menaikkan dosis. Di masa lalu manfaat GH pada usia dewasa dengan defisiensi GH tidak pernah dibicarakan. Baru belakangan diketahui gejala-gejala obesitas umum, kurangnya masa otot dan curah jantung yang menurun akan berkurang dengan pemberian GH. Tahun 2004, GH diindikasikan untuk *short-bowel syndrome* yang tergantung pada *total parenteral nutrition*. Pemberiannya bersama glutamin, untuk memperbaiki pertumbuhan sel mukosa usus. Tahun 1993 di USA **GH rekombinan** (rhGH) diizinkan digunakan untuk meningkatkan produksi susu oleh sapi, tetapi karena sering terjadi mastitis maka pemakaian antibiotik meningkat dan dikhawatirkan adanya residu antibiotik pada susu dan daging sapi. (Ascobat, 2007, 426)

## 5. Sediaan

Hormon pertumbuhan yang digunakan dalam klinik saat ini adalah hasil rekayasa genetik. Penggunaan hormon hasil rekayasa genetik memperkecil kemungkinan efek samping yang ditimbulkan oleh bahan protein manusia yang belum tentu bebas penyakit. Hal ini menjadi masalah setelah ditemukan kasus penyakit Creutzfeld-jacob, yaitu degenerasi susunan saraf yang disebabkan oleh virus Creutzfeld-jacob yang sulit dideteksi, sehingga kontaminasinya dalam sari hipofisis manusia tidak dapat dihindari. Kasus penyakit yang sangat jarang ini ditemukan pada pasien yang mendapat sediaan GH ekstraksi hipofisis manusia. Karena hal di atas, pada pertengahan 1985 beberapa negara, antara lain USA, telah melarang penggunaan sediaan sari hipofisis manusia.

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

### a. Somatrem

GH yang dihasilkan dengan cara rekayasa genetik ini memiliki satu gugus metionin tambahan pada terminal N. Hal ini mungkin menjadi penyebab timbulnya antibodi dalam kadar rendah terhadap sediaan ini pada ± 30% pasien, adanya antibodi ini tidak memengaruhi perangsangan pertumbuhan oleh hormon. Efek biologisnya sama dengan somatropin. Satu miligram somatrem setara dengan 2,6 IU GH.

**Kegunaan klinik.** Diindikasikan untuk defisiensi GH pada anak. Penggunaan pada defisiensi parsial dan anak pendek normal masih terus diteliti. Suntikan lepas lambat yang melepas obat perlahan-lahan dapat diberikan subkutan sebulan sekali. Ada pula preparat yang diberikan 3-6 kali per minggu. Kadar puncak dicapai dalam 2-4 jam dan kadar terapi bertahan 36 jam. Bila terapi tak berhasil, setelah 6 bulan obat harus dihentikan.

Dosisnya harus disesuaikan kebutuhan perorangan, dan diberikan oleh spesialis. Dosis total seminggu dapat juga dibagi dalam 6-7 kali pemberian, beberapa penelitian menunjukkan bahwa respons lebih baik bila obat diberikan setiap hari. Pengobatan diteruskan sampai terjadinya penutupan epifisis atau bila tak ada lagi respons.

**Efek samping.** Hiperglikemia dan ketosis (diabetogenik) bisa terjadi pada pasien dengan riwayat diabetes melitus (DM).

### b. Somatropin

Secara kimia identik dengan GH manusia, tetapi dibuat dengan rekayasa genetik. Efek biologi sama, satu miligram somatropin setara dengan 2,6 IU GH.

**Kegunaan klinik** sama dengan somatrem

**Efek samping dan interaksi obat.** Pembentukan antibodi hanya pada 2% pasien, antibodi ini juga tidak menghambat efek perangsangan pertumbuhan. Glukokortikoid diduga dapat menghambat perangsangan pertumbuhan oleh GH.

**Cara pemberian.** IM dan SC, seperti somatrem, begitu pula lama pengobatan. Dosis maksimum dibagi 3 kali pemberian dalam seminggu atau 6-7 kali pemberian dalam seminggu. Telah diketahui bahwa umumnya pengobatan dengan GH menunjukkan

respons yang makin lama makin menurun. Suatu penelitian menunjukkan bahwa menaikkan dosis pada saat respons menurun dapat kembali meningkatkan respons, tanpa efek samping pada metabolisme KH dan lipid. Penurunan respons mungkin juga disebabkan oleh penutupan epifisis atau ada masalah lain, misal malnutrisi atau hipotiroidisme. Saat penyuntikan mungkin memengaruhi hasil. Penyuntikan pada malam hari kurang memengaruhi metabolisme (lipid intermediate, serum alanin, laktat) dibandingkan pada pagi hari.

c. Somatomedin C (IGF-1).

Somatomedin ialah sekelompok mediator faktor pertumbuhan yang mula-mula ditemukan pada serum tikus normal. *In vitro*, somatomedin meningkatkan inkorporasi sulfat ke dalam jaringan tulang rawan, karena itu zat ini dulu disebut *sulfation faktor*. Kemudian ternyata masih banyak efek yang dapat ditimbulkannya sehingga zat ini disebut somatomedin.

Somatomedin juga terdapat dalam serum manusia; zat ini bertambah pada akromegali dan menghilang pada hipopituitarisme. *In vitro*, zat ini juga merangsang sintesis DNA, RNA dan protein oleh kondrosis. Ternyata efek somatomedin sangat luas, mencakup berbagai efek GH. Meskipun demikian telah terbukti bahwa tidak semua efek GH diperantarai oleh somatomedin.

Somatomedin dibuat terutama di hepar, selain itu juga di ginjal dan otot. Zat ini disintesis sebagai respons terhadap GH dan tidak disimpan. Somatomedin menghambat sekresi GH melalui mekanisme umpan balik. Sejumlah kecil pasien dengan gangguan pertumbuhan familial tak memiliki cukup somatomedin walaupun kadar GH-nya normal, dan pemberian GH pada pasien ini tidak memperbaiki gangguan pertumbuhan.

## 6. Toksisitas dan Kontra Indikasi

Anak-anak mempunyai toleransi yang tinggi terhadap terapi dengan GH. Jarang terjadi peningkatan tekanan intrakranial dengan gejala sakit kepala, gangguan penglihatan, mual dan muntah. Perlu pemeriksaan tiroid karena pada pengobatan GH dapat muncul hipotiroidisme, pancreatitis, dan ginekomastia.

Pasien dewasa lebih sering menderita gejala-gejala efek samping atau toksisitas misal edema perifer, mialgia, atralgia tangan dan pergelangan yang hilang dengan pengurangan dosis. Sitokrom P450 meningkat aktivitasnya sehingga kadar obat yang dimetabolisme oleh enzim ini menurun.

Suntikan somatropin lepas lambat yang bekerja long-acting menimbulkan *nodul* di tempat suntikan yang bertahan 5-7 hari, edema, atralgia, *transient fatique*, mual, dan sakit kepala. (Ascobat, 2007, 427-428)

## C. PROLAKTIN

Prolaktin pada manusia berperan dalam fungsi fisiologik dan keadaan patologik tertentu. Rumus kimia prolaktin sangat mirip hormon pertumbuhan, sebagian rantai

polipeptidanya identik dengan hormon tersebut, begitu pula mirip laktogen plasenta. Prolaktin burung 80% identik dengan prolaktin manusia yang juga sangat mirip dengan prolaktin biri-biri.

### 1. Faal

Pada manusia, satu-satunya fungsi prolaktin yang jelas adalah dalam laktasi. Prolaktin memengaruhi fungsi kelenjar susu dalam mempersiapkan, memulai dan mempertahankan laktasi. Fungsi laktasi ini juga dipengaruhi oleh kortikosteroid, tiroid dan hormon kelamin yang semuanya tergantung pada hormon tropik hipofisis.

*In vitro* prolaktin melancarkan proliferasi dan diferensiasi saluran dan epitel alveolar kelenjar susu, juga terjadi peningkatan sintesis RNA dan perangsangan sintetis protein serta enzim untuk sintesis laktosa.

Prolaktin pada manusia menghambat sekresi gonadotropin dan kerjanya pada gonad. Hisapan bayi sewaktu menyusu (*suckling*) merupakan perangsang sekresi prolaktin selama masa menyusui. Meningginya kadar prolaktin mengakibatkan hambatan terhadap gonadotropin yang selanjutnya memengaruhi fungsi ovarium. Hal tersebut menjelaskan infertilitas sementara pada ibu yang menyusui.

**Laktogen uri insani** (human placental lactogen, somatomamotropinkorion). Zat ini terdapat dalam urin serta memiliki efek laktogenik dan aktivitas hormon pertumbuhan. Fungsinya pada manusia di duga berhubungan dengan nutrisi fetus, pertumbuhan dan perkembangannya.

### 2. Pengaturan

Pengaruh sekresi prolaktin berada di bawah pengaruh hipotalamus, uniknya faktor penghambat (*Prolactin Release Inhibiting Hormon* = PRIH) lebih berperan daripada faktor perangsang (*Prolactin Releasing Factor* = PRF). Diduga bahwa penghambatan tersebut diperantara oleh zat dopaminergik.

Obat yang dapat memengaruhi kadar prolaktin dalam darah adalah reserpin, haloperidol, imipramin, klorpromazin, dan amitriptilin, yang sebagian merupakan antagonis dopamin. Peningkatan kadar prolaktin dapat disertai galaktore, sedangkan derivat ergot dan l-dopa menghambat sekresi prolaktin. Kadar normal prolaktin dalam darah 5-10 ng/mL, pada pria sedikit lebih rendah. Kadarnya meningkat pada masa hamil dan mencapai puncak pada saat partus (200 ng/mL), juga pada stres fisik dan mental, hipoglikemia dan fluktuasi kadar estrogen.

Pada tikus pemberian prolaktin meningkatkan insidens tumor mama, tetapi kadar prolaktin tidak meningkat pada pasien tumor mama. Pemberian prolaktin terbukti memudahkan terjadinya tumor mama pada tikus yang diberi zat karsinogenik.

### 3. Indikasi

Terdapatnya peningkatan prolaktin pada keadaan patologik tertentu, maka diharapkan penurunan kadar prolaktin pada keadaan tersebut dapat memperbaiki keadaan. Pengendalian prolaktin dapat dilakukan dengan pemberian l-dopa atau bromokriptin.

Bromokriptin lebih efektif untuk tujuan ini dan dapat mengatasi galaktore, amenore sekunder, dan hambatan ovulasi pada pasien tumor hipofisis anterior. Tumor penghasil prolaktin akan tumbuh kembali bila bromokriptin dihentikan.

**Menghentikan laktasi paska persalinan**, yang oleh suatu sebab harus dihentikan. Kadar prolaktin 2-3 minggu paska melahirkan tetap tinggi disertai pembengkakan payudara yang menimbulkan nyeri. Bromokriptin diberikan selama 14 hari, sekresi prolaktin dihambat dan rangsangan isapan bayi tidak ada maka kondisi hormonal yang diperlukan untuk memulai kembali laktasi hilang. (Ascobat, 2007, 429-430)

#### D. GONADOTROPIN

Hipofisis menghasilkan 2 jenis gonadotropin yang mengatur fungsi alat reproduksi, yaitu hormon pemacu folikel (FSH = *folicle stimulating hormone*) dan *luteinizing hormone* (LH). Pada spesies tertentu hipofisis penting selama kehamilan, sedangkan umumnya kehamilan dapat berjalan tanpa hipofisis. Dalam kehamilan plasenta mengeluarkan *hormone chorionic gonadotropin* (HCG) yang mempunyai efek terhadap alat reproduksi juga.

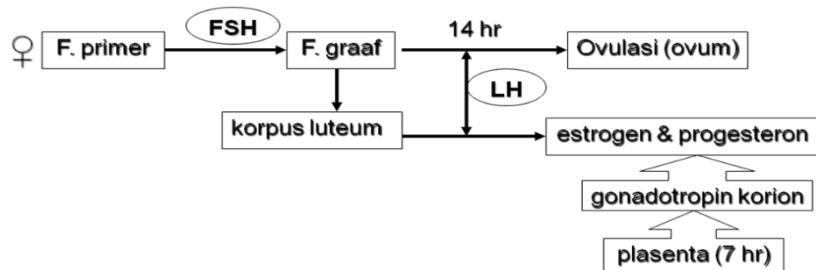
Gonadotropin hipofisis maupun plasenta adalah hormon glikoprotein (peptida) dan hanya efektif jika diberikan dalam bentuk suntikan. Kadar gonadotropin dalam urin dapat diukur dengan *radio-imunoassay* berdasarkan antibodi spesifik terhadap gugus yang membeda-bedakan masing-masing hormon hipofisis. Selain FSH dan LH juga akan disinggung *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) yang mengatur sekresinya.

FSH, LH, HCG dan TSH (*thyroid stimulating hormone*) merupakan kelompok hormon peptida yang berbentuk glikoprotein. Hormon ini terdiri atas subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  yang tidak identik dan tidak terikat secara kovalen. Subunit  $\alpha$  FSH hampir sama dengan subunit  $\alpha$  LH dan TSH, sedangkan subunit  $\beta$  spesifik untuk masing-masing hormon. Aktivitas hormon terletak pada subunit  $\beta$ . Subunit  $\beta$  terdiri dari urutan asam amino yang mirip antara 1 hormon dengan yang lain, tetapi gugus karbohidratnya berbeda.

LH pada pria disebut juga *interstitial cell stimulating hormone* (ICSH), sifat fisik dan kimianya sangat mirip FSH.

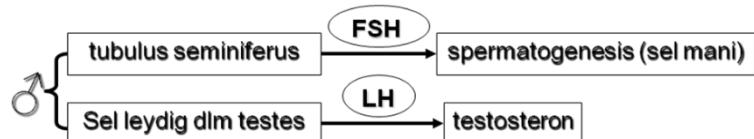
##### 1. Faal

FSH pada wanita menyebabkan perkembangan folikel primer menjadi folikel graaf. Di bawah pengaruh LH, folikel yang telah berkembang akan mensekresi estrogen dan progesteron. LH menyebabkan terjadinya ovulasi dan juga memengaruhi korpus luteum untuk mensekresi estrogen dan progesteron. Proses terakhir dikenal sebagai aktivitas laktogenik, yang pada beberapa spesies berada di bawah pengaruh prolaktin. Pada kehamilan, gonadotropin korion disekresi oleh uri mudinah 7 hari dan diserap ke dalam darah untuk mempertahankan fase luteal, pengaruhnya pada korpus luteum sangat mirip LH.



Gambar 8.1.5  
Pengaruh gonadotropin pada wanita

FSH pada pria berfungsi menjamin terjadinya spermatogenesis, antara lain dengan mempertahankan fungsi tubulus seminiferus. LH merangsang sel Leydig mensekresi testosteron.



Gambar 8.1.6  
Pengaruh gonadotropin pada pria

## 2. Pengaturan

Sintesis dan sekresi gonadotropin diatur oleh hipotalamus melalui hormon pelepas GnRH dan oleh hormon seks steroid melalui mekanisme umpan balik. GnRH telah dapat dimurnikan, diidentifikasi struktur kimianya dan disintesis. GnRH alam cepat terhidrolisis dalam plasma (waktu paruh 4 menit). GnRH sintetik sangat efektif, pemberian 10-100 µg IV menyebabkan peninggian kadar gonadotropin plasma dengan cepat. Hormon ini dapat merangsang ovulasi dan spermatogenesis baik pada hewan percobaan maupun manusia. Keuntungan penggunaan GnRH untuk merangsang ovulasi dan kehamilan pada wanita amenore adalah tidak timbulnya efek samping ovulasi ganda dengan akibat kehamilan ganda, seperti pada perangsangan ovulasi dengan gonadotropin.

Penelitian klinis membuktikan bahwa LHRH dan analognya berguna untuk terapi *criptorkisme* (buah zakar tidak turun ke kantung zakar) maupun induksi pubertas dan induksi ovulasi pada pasien dengan defisiensi LHRH. Sebaliknya, penggunaan jangka panjang menghambat sekresi gonadotropin dan hormone steroid seks, sehingga dapat dimanfaatkan untuk terapi *pubertas prekoks* dan kelainan serupa. Beberapa analog dapat digunakan secara oral, intranasal atau rectal. Pada hewan, LHRH dosis besar dapat menghambat implantasi ovum dan mencegah kehamilan serta menyebabkan atrofi ovarium dan uterus yang semuanya bersifat reversible. Juga pada jantannya, LHRH dapat menghambat sintesis testosterone, bahkan beberapa analog terbukti berefek kontraseptif. Penelitian lain memelajari kemungkinan kegunaannya untuk terapi paliatif karsinoma mamae, karsinoma prostat, dan endometriosis.

### 3. Indikasi

**Infertilitas.** Gonadotropin berguna untuk menginduksi ovulasi pada wanita yang kekurangan gonadotropin, 30% berupa kehamilan ganda. Gonadotropin juga mengembalikan kesuburan pada pria mandul akibat hipopituitarisme, efek baru akan terlihat setelah lebih 12 minggu.

**Kriptorkisme.** Diberikan dosis 500-4000 IU gonadotropin, 2-3 kali seminggu dan pengobatan dihentikan segera setelah efek terapi tercapai. Bila terapi obat tidak sukses, perlu tindakan operasi sebab insidens tumor testis tinggi pada kriptorkisme.

### 4. Sediaan

- a. **Menotropin** (Pergonal) adalah sediaan gonadotropin yang berasal dari urin wanita mati haid/menopause (Human Menopausal Gonadotropin/HMG), mengandung aktivitas FSH dan LH sama banyak. Untuk induksi ovulasi harus bersama HCG masing-masing 75 IU IM/hr selama 9-12 hari diikuti 10000 IU HCG, ulang beberapa siklus sampai berhasil, mungkin perlu dosis yang lebih besar.
- b. **Tes kehamilan** semuanya didasarkan pada adanya HCG dalam kemih dan dikenal tes biologis serta tes imunokimiawi. HCG terbentuk 6 hari sesudah pembuahan. 9-11 hari selesai ovulasi HCG sudah dapat dideteksi dalam urin. Tes kehamilan yang beredar di Indonesia adalah: Testpack Plus, Acon HCG Card dan Sensitif, ketiganya sensitivitas 25 mIU/ml, Plasmatec (UK) dan Trusty (Blue Cross).
- c. **Suntikan gonadotropin korion** (HCG Pregnyl) berasal dari urin wanita hamil, mengandung 1500 unit/mg. Dosis untuk merangsang ovulasi diberikan 5000-10000 IU satu hari setelah pemberian menotropin.
- d. Gonadotropin serum kuda hamil mengandung sekurang-kurangnya 100 unit/mg. Sediaan FSH murni bertujuan untuk mendapatkan ovum sebanyak-banyaknya, misalnya pada proses bayi tabung. Setelah cukup banyak ovum tersedia baru diberikan LH untuk merangsang ovulasi. Contoh sediaannya adalah: ...
- e. Urofollitropin adalah suatu preparat menotropin untuk injeksi yang telah dihilangkan komponen LHnya, jadi hanya mengandung FSH 75 IU. (Ascobat, 2007, 430-431).
- f. Folitropin sk (Puregon, Gonal-F), adalah preparat sel ovarium hamster cina hanya mengandung FSH.
- g. Cetrorelix (Cetrotide, Serono) adalah antagonis LHRH yang bertujuan mencegah terjadinya ovulasi.  
[\(<http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/cetrorel.pdf>, 8-7-11\)](http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/cetrorel.pdf)
- h. Lutrofin-alfa (Luveris), adalah human LH sangat murni yang diperoleh dari sel-sel ovarium hewan hamster China dengan teknologi DNA. Digunakan untuk menunjang produksi estradiol dan menstimulasi pemasakan folikel.

## Latihan

- 1) Mengapa somatropin bisa bekerja di seluruh tubuh?
- 2) Mengapa hormon hasil rekayasa sangat membantu pengadaan hormon?
- 3) Sebutkan target kerja hormon beserta contohnya!
- 4) Mengapa zat penghambat enzim fosfodiesterase (PDE) bersifat *hormone like effects*?

- 5) Jelaskan mekanisme umpan balik dan berikan contoh penggunaan klinisnya!
- 6) Mengapa GH dikontraindikasikan pada pasien DM yang sensitif GH?
- 7) Sebutkan zat-zat yang digunakan untuk menghambat sekresi GH!
- 8) Mengapa penggunaan GH dilarang oleh komite Olimpiade? GH diizinkan untuk penggunaan klinik yang mana?
- 9) Bagaimana Anda menjelaskan ketidaksuburan ibu yang sedang menyusui (BUSUI)?
- 10) Bagaimana modifikasi hormone gonadotropin menunjang program bayi tabung?

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Karena hormon pertumbuhan mempunyai receptor di banyak organ target.
- 2) hasil rekayasa dapat dibuat hormon alami dalam jumlah banyak dan tidak menimbulkan reaksi imunologis.
- 3) Target kerja hormon: menghambat sintesis: Antitiroid hambat sintesis hormon tiroid, merangsang sekresi: sulfonil-urea merangsang sekresi hormon insulin, analog hormon: etinil estradiol adalah analog hormon estradiol dan antagonis hormon: antitiroid adalah antagonis h. Tiroid.
- 4) PDE menyebabkan c-AMP → 5 AMP, c-AMP = mediator intrasel untuk hormon dapat bekerja, penghambat PDE sebabkan kadar c-AMP tinggi.
- 5) Mekanisme umpan balik: sekresi hormon dalam satu tingkatan akan mempengaruhi sekresi hormon dalam tingkatan yang lain. Misalnya, sekresi estrogen baru terjadi bila ada sekresi FSH, begitu pula sekresi FSH akan berkurang bila sekresi estrogen atau kadar estrogen berlebihan. Di klinik hormon estrogen terdapat dalam pil KB yang mencegah terjadinya ovulasi karena estrogen menghambat sekresi FSH
- 6) GH dan IGF-1 mempunyai efek yang berlawanan pada sensitivitas terhadap insulin.
- 7) Kortikosteroid, agonis dopamin (bromokriptin), antagonis serotonin (siproheptadin dan metergoli), antagonis adrenergik (fentolamin).
- 8) Karena GH menyebabkan penurunan jumlah jaringan lemak, peningkatan jaringan otot, peningkatan *basal metabolic rate* (BMR), penurunan total kolesterol, peningkatan kekuatan isometrik dan kemampuan kerja fisik sehingga tidak etis untuk pertandingan Olahraga. GH telah disetujui di USA untuk pasien yang kekurangan berat (*wasting*) karena AIDS dan terapi ini bermanfaat untuk sebagian pasien tersebut.
- 9) BUSUI mempunyai kadar prolaktin yang tinggi → umpan balik hipofisis → FSH tidak disekresi → tidak ada ovulasi → BUSUI tidak subur.
- 10) Berikan FSH murni untuk ... lalu berikan LH murni untuk ....

### Ringkasan

Hormon adalah zat aktif yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin, yang masuk ke dalam peredaran darah tanpa saluran untuk memengaruhi jaringan target secara spesifik, digolongkan menjadi analog dan antagonis hormon serta digunakan terutama untuk terapi pengganti kekurangan hormon.

Sintesis dan sekresi hormon hipofisis anterior (hormon adenohipofisis) selain dikontrol oleh hipotalamus, dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain oleh obat, yaitu hormon alamiah, analog dan antagonis hormon.

Defisiensi hormon somatropin menyebabkan kekerdilan (*dwarfisme*), sedangkan kelebihan hormon ini menyebabkan gigantisme pada anak dan akromegali pada orang dewasa.

Fungsi prolaktin yang jelas adalah dalam laktasi. Prolaktin memengaruhi fungsi kelenjar susu dalam mempersiapkan, memulai dan mempertahankan laktasi. Fungsi laktasi ini juga dipengaruhi oleh kortikosteroid, tiroid dan hormon kelamin yang semuanya tergantung pada hormon tropik hipofisis. Pengendalian prolaktin dapat dilakukan dengan pemberian L-dopa atau bromokriptin. Bromokriptin lebih efektif untuk tujuan ini dan dapat mengatasi galaktore, amenore sekunder dan hambatan ovulasi pada pasien tumor hipofisis anterior.

Gonadotropin digunakan untuk mengatasi infertilitas pada wanita dan pria, terdiri dari FSH dan LH baik analog maupun antagonis hormon.

## Tes 1

- 1) Obat bekerja dengan memengaruhi sintesis, sekresi merangsang atau menghambat kerja hormone pada sel target. Contoh obat yang menghambat kerja hormone pada sel target adalah ....
  - A. Klomifen
  - B. Sulfonil-urea
  - C. Antitiroid
  - D. Etinil-estradiol
- 2) Untuk dapat bekerja hormone mula-mula harus berikatan dengan reseptornya, sesudah itu terjadi perubahan kecepatan pembentukan mediator intrasel. Salah satu mediator intrasel adalah ....
  - A. ATP
  - B. ADP
  - C. C-AMP
  - D. AMP
- 3) Reseptor hormone steroid terletak di ....
  - A. membrane sel
  - B. sitoplasma
  - C. kromatin
  - D. ektoplasma

- 4) Hormon-hormon yang dihasilkan oleh hipofisis anterior dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, yaitu hormon somatropik, hormon glikoprotein dan kortikotropin. Contoh hormone somatropik adalah ....
- TSH
  - LH
  - ACTH
  - PRL
- 5) Kekurangan hormone pertumbuhan (GH) menyebabkan ....
- kekerdilan
  - akromegali
  - gigantisme
  - diabetes melitus
- 6) GH terutama memengaruhi metabolisme karbohidrat (KH) dan lemak. Efek anti insulin GH diperlihatkan dengan ....
- menghambat pelepasan asam lemak
  - merangsang ambilan asam amino
  - meninggikan gula darah
  - mempercepat penutupan epifisis
- 7) Bromokriptin bekerja dengan menghambat .... GH
- sintesis
  - sekresi
  - efek
  - ekskresi
- 8) Selain bromokriptin, obat yang dapat memengaruhi kadar prolactin adalah ....
- estradiol
  - kondrosis
  - somatomedin
  - klorpromazin
- 9) Hormon gonadotropin yang merangsang ovulasi adalah ....
- FSH
  - LH
  - HCG
  - TSH
- 10) Tes kehamilan mengandung hormone ....
- menotropin
  - urofollitropin
  - HCG
  - gonadotropin

## Topik 2

# Acth dan Kortikosteroida

Adrenokortikotropin (ACTH) dan adrenokortikosteroid berasal dari kelenjar yang berlainan, namun dalam bab ini akan dibicarakan bersama karena fungsi fisiologik dan efek farmakologiknya sangat berhubungan. Juga dibahas beberapa analog sintetiknya dan beberapa senyawa yang dapat menghambat biosintesis kortikosteroid.

Fungsi fisiologik kelenjar adrenal yang penting dikenal sejak tahun 1855 ketika Addison melihat gejala klinik pasien dengan kerusakan kelenjar hipofisis dan cortex adrenal, yang kemudian disebut sebagai *Addison disease*.

Foster dan Smith (1926) mengamati bahwa hipofisektomi pada hewan menyebabkan terjadinya atrofi korteks adrenal dan keadaan ini dapat diatasi dengan pemberian ekstrak hipofisis anterior yang dibuktikan dengan pertambahan berat, perubahan kimia dan morfologi korteks adrenal.

Cushing (1932) menemukan gejala hiperkortisisme akibat hipersekresi kortikosteroid atau penggunaan kortikosteroid berlebihan, gejala tersebut dikenal sebagai sindrom Cushing.

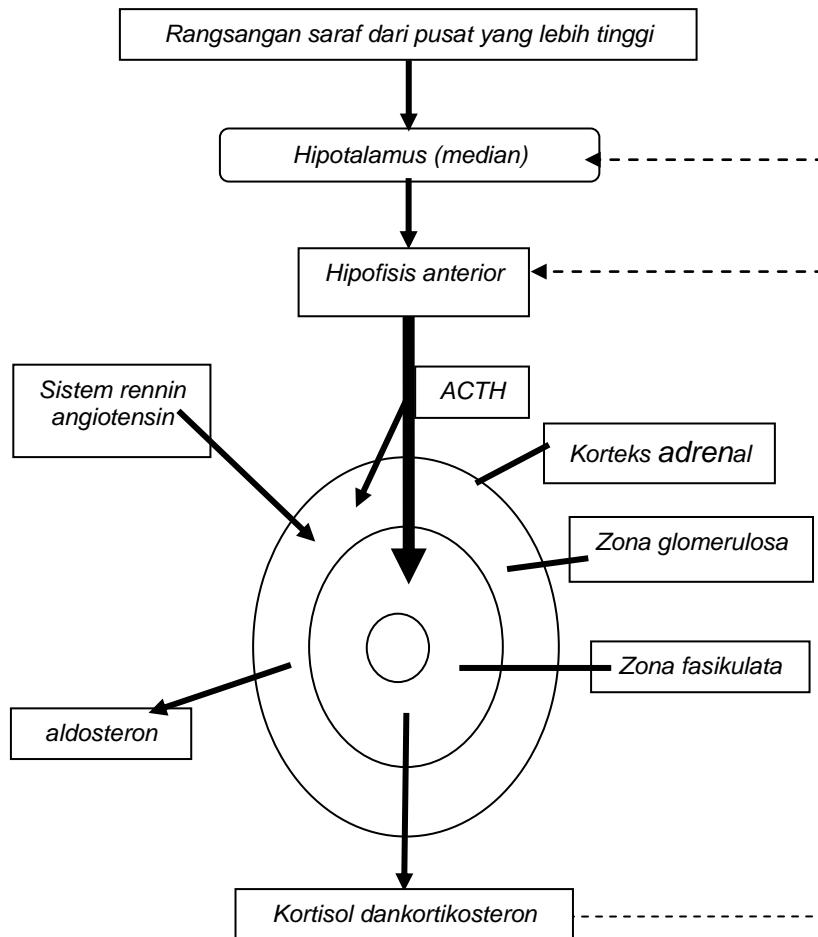
Hench (1949) adalah orang pertama yang berhasil memperlihatkan efek terapi kortison dan ACTH pada artritis rheumatoid. (Suherman, 2007, 496)

### A. ADRENOKORTIKOTROPIN (ACTH)

#### 1. Biosintesis, Kimia dan Pengaturan Sekresi

ACTH terdiri dari rantai lurus polipeptida yang pada manusia terdiri dari 39 asam amino. Pada keadaan basal kecepatan sekresi ACTH diatur oleh mekanisme umpan balik negatif hormone korteks adrenal (terutama kortisol) dalam darah dan oleh corticotrophin releasing hormone (CRH) yang diproduksi di hipotalamus (median eminens). Gambar 8.2.1 memperlihatkan hubungan antara hipotalamus, adenohipofisis dan kelenjar adrenal. Produksi androgen dan aldosteron oleh korteks adrenal hanya sedikit dipengaruhi ACTH dan sebaliknya kedua hormone tersebut tidak memengaruhi sekresi ACTH.

Sekresi ACTH juga dipengaruhi oleh berbagai rangsang saraf yang sampai pada medians eminens hipotalamus melalui serabut aferen dan menyebabkan keluarnya CRH. Sebagai contoh, rangsangan pada reseptor rasa nyeri diteruskan ke saraf aferen perifer dan traktus spinotalamikus, akhirnya sampai pada median eminens hipotalamus dan menyebabkan sekresi CRH yang kemudian dialirkan ke adenohipofisis yang kemudian melepas ACTH. Hal ini dapat menjelaskan mengapa orang yang sering dilanda emosi (takut, marah, cemas) cenderung menderita iritasi lambung, karena pada pemberian hormone kortikosteroid sering ditemukan efek samping iritasi lambung.



Gambar 8.2.1  
Hubungan hipotalamus, hipófisis dan kelenjar adrenal

Kadar kortisol darah dalam keadaan basal mengalami alun (variasi) diurnal, yaitu pada pagi hari paling tinggi, sedangkan malam hari paling rendah. Secara tidak langsung alur diurnal berhubungan dengan aktivitas individu. Pengobatan menggunakan kortikosteroid sekali sehari dilakukan meniru keadaan fisiologis ini, yaitu dengan pemberian obat pada pagi hari. (Suherman, 2007, 497)

## 2. Farmakokinetik

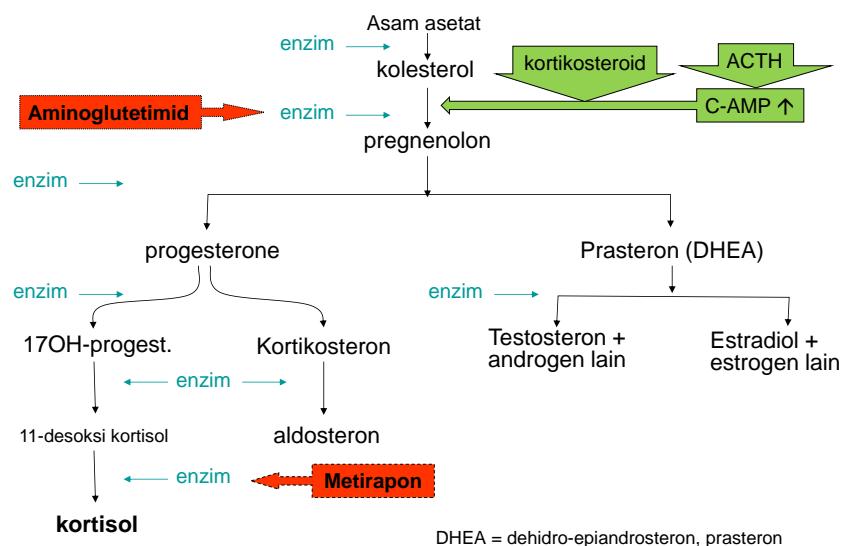
ACTH tidak efektif bila diberikan per-oral karena akan dirusak oleh enzim proteolitik dalam saluran cerna. Pada pemberian IM, ACTH diabsorbsi dengan baik. Pada manusia masa paruhnya kira-kira 15 menit. ACTH yang ditemukan dalam urine tidak mempunyai aktivitas biologis yang berarti, ini menunjukkan bahwa hormon tersebut mengalami inaktivasi di jaringan.

Besarnya efek ACTH pada korteks adrenal tergantung dari cara pemberiannya. Pemberian infuse ACTH 20 unit terus-menerus selama waktu yang bervariasi dari 30 detik sampai 48 jam, menyebabkan sekresi adrenokortikosteroid yang linier sesuai dengan waktu

infuse. Bila ACTH diberikan secara IV cepat, sebagian besar hormone ini tidak akan bekerja pada korteks adrenal. (Suherman, 2007, 499)

### 3. Mekanisme Kerja

Setelah ACTH bereaksi dengan receptor hormon yang spesifik di membran sel korteks adrenal, terjadi perangsangan síntesis adrenokortikosteroid pada jaringan target tersebut melalui peningkatan adenil-siklase sehingga terjadi peningkatan síntesis siklik-AMP (c-AMP). Tempat kerja c-AMP pada steroidogenesis adalah pada proses pemecahan rantai cabang kolesterol dengan oksidasi, proses ini menghasilkan pregnenolon (Gambar 8.2.2). (Tjay, 2007, 723)



Gambar 8.2.2

Metabolisme kolesterol di anak ginjal, sintesis DHEA serta steroida lain dan tempat kerja obat penghambat kortikosteroid

### 4. Indikasi

ACTH banyak digunakan untuk membedakan antara insufisiensi adrenal primer dan sekunder. Pada insufisiensi primer, kelenjar adrenal mengalami gangguan sehingga pemberian ACTH tidak akan menyebabkan peninggian kadar kortisol dalam darah. Sebaliknya, pada insufisiensi sekunder gangguan terletak di kelenjar hipófisis sehingga pemberian ACTH akan menyebabkan peninggian kadar kortisol darah.

Penggunaan ACTH menyebabkan jaringan bukan hanya memperoleh glukokortikoid, tetapi juga mineralokortikoid dan androgen. Karena alasan tersebut di atas, ACTH jarang digunakan untuk pengobatan yang bertujuan mendapatkan efek glukokortikoid. Sekarang ACTH masih digunakan antara lain untuk mengatasi: neuritis optika, miastenia gravis, dan sklerosis multipel.

## 5. Efek Samping

ACTH dapat menyebabkan timbulnya berbagai gejala akibat peningkatan sekresi hormon korteks adrenal. Selain itu, hormon ini dapat pula menyebabkan reaksi hipersensitivitas, mulai dari yang ringan sampai syok dan kematian. Reaksi terhadap kosintropin lebih jarang terjadi. Peningkatan sekresi mineralokortikoid dan androgen menyebabkan lebih sering terjadi alkalosis hipokalemik (akibat retensi Na) dan akne bila dibandingkan dengan pemberian kortisol sintetik.

## 6. Sediaan

Kortikotropin USP, larutan steril untuk pemakaian IM atau IV. Sediaan ini berasal dari hipofisis mamalia. Kortikotropin repositoria, merupakan larutan ACTH murni dalam gelatin untuk suntikan IM atau SK, dengan dosis 40 unit, diberikan sekali sehari. Kortikotropin seng hidroksida USP, suspensi untuk pemberian IM, dengan dosis 40 unit, diberikan sekali sehari. Kosintropin, péptida sintetik yang dapat diberikan IM atau IV, dosis 0,25 mg ekivalen dengan 25 unit. (Suherman, 2007, 499)

## B. ADRENOKORTIKOSTEROID DAN ANALOG SINTETIKNYA

### 1. Biosintesis dan Kimia

Biosintesis kortikosteroid dapat dilihat pada Gambar 8.2.1. Korteks adrenal mengubah asetat menjadi kolesterol yang kemudian dengan bantuan berbagai enzim diubah lebih lanjut menjadi kortikosteroid dengan 21 atom karbon dan androgen lemah dengan 19 atom karbon. Sebagian besar kolesterol yang digunakan untuk steroidogenesis ini berasal dari luar (eksogen), baik pada keadaan basal maupun setelah pemberian ACTH.

Meskipun kelenjar adrenal dapat mensintesis androgen, pada wanita sekitar 50% androgen plasma berasal dari luar kelenjar adrenal. Meskipun demikian, pada kasus hipofungsi korteks adrenal penambahan dehidroepiandrosteron (DHEA) bersama glukokortikoid dan mineralokortikoid akan memperbaiki *well being* dan seksualitas wanita. Pada pria, androgen dari adrenal hanya sebagian kecil dari seluruh androgen plasma. Meskipun androgen adrenal tidak esensial untuk survival, kadar DHEA dan derivate sulfatnya (DHEAS) mencapai kadar puncak pada usia 30 tahunan dan menurun sesudahnya. Pasien dengan penyakit kronispun mempunyai kadar yang amat rendah sehingga muncul hipotesis bahwa pemberian DHEA mungkin akan mengurangi akibat buruk proses penuaan. Meskipun data belum mendukung, saat ini DHEA banyak dijual sebagai suplemen pangan untuk tujuan memengaruhi proses penuaan.

Dalam korteks adrenal, kortikosteroid tidak disimpan sehingga harus disintesis terus-menerus. Bila biosintesis berhenti, meskipun hanya untuk beberapa menit saja, jumlah yang tersedia dalam kelenjar adrenal tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan normal. Oleh karenanya, kecepatan biosintesisnya disesuaikan dengan kecepatan sekresinya. Tabel 8.2.1 menunjukkan kecepatan sekresi dan kadar plasma kortikosteroid terpenting pada manusia.

Tabel 8.2.1  
Kecepatan sekresi dan kadar plasma kortikosteroid utama pada manusia  
(ritme circadian, ritme siang-malam)

	Kecepatan sekresi dalam keadaan optimal (mg/hari)	Kadar plasma ( $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$ )	
		Jam 8.00	Jam 16.00
Kortisol	20	16	4
Aldosteron	0,125	0,01	-

## 2. Pengaturan Sekresi

Fungsi korteks adrenal sangat dipengaruhi oleh ACTH. Sistem saraf tidak mempunyai pengaruh langsung terhadap fungsi sekresi korteks adrenal. Ini terbukti pada percobaan transplantasi kelenjar adrenal di mana fungsi sekresinya tetap normal.

Akibat pengaruh ACTH, zona fasikulata korteks adrenal akan mensekresi kortisol dan kortikosteron. Bila kadar kedua hormone itu dalam darah meningkat, terutama kortisol, maka akan terjadi penghambatan sekresi ACTH. Keadaan tersebut tidak berlaku untuk aldosterone, yang disekresikan oleh zona glomerulosa. Peninggian kadar aldosterone dalam darah tidak menyebabkan penghambatan sekresi ACTH.

Sekresi aldosterone terutama dipengaruhi oleh sistem renin angiotensin dalam darah. Angiotensin II merupakan oktapeptida yang dibentuk dari decapeptida, yaitu angiotensin I (berasal dari globulin plasma). Reaksi yang terakhir ini dikatalisis oleh *converting enzyme* dalam paru-paru. Untuk perubahan ini dibutuhkan rennin yang dihasilkan oleh ginjal. Pengeluaran rennin ini diatur oleh tekanan perfusi ginjal dan sistem saraf yang mekanismenya belum jelas. Penghambatan sekresi rennin tidak dipengaruhi oleh kadarnya dalam darah, tetapi oleh volume darah.

Adanya regulasi sekresi kortisol dan aldosterone yang terpisah, dapat dilihat pada pasien edema, dimana ekskresi metabolit kortisol normal, sedangkan metabolit Aldosterone meningkat.

## 3. Mekanisme Kerja

Kortikosteroid bekerja dengan memengaruhi kecepatan sintesis protein. Molekul hormone memasuki sel melalui membran plasma secara difusi pasif. Hanya di jaringan target hormone ini bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel dan membentuk kompleks reseptor-steroid. Kompleks ini mengalami perubahan konformasi, lalu bergerak menuju nucleus dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini menstimulasi transkripsi RNA dan sintesis protein spesifik. Induksi sintesis protein ini akan menghasilkan efek fisiologik steroid.

Pada beberapa jaringan, misalnya hepar, hormone steroid merangsang transkripsi dan sintesis protein spesifik. Pada jaringan lain, misalnya sel limfoid dan fibroblast hormone steroid merangsang sintesis protein yang sifatnya menghambat atau toksik terhadap sel-sel limfoid, hal ini menimbulkan efek katabolik. (Suherman, 2007, 500)

#### 4. Faal dan Farmakodinamik

Kortikosteroid memengaruhi metabolism karbohidrat, protein, dan lemak, juga memengaruhi fungsi sistem kardiovaskuler, ginjal, otot lurik, sistem saraf, dan organ lain. Korteks adrenal bersifat homeostatic, artinya penting bagi organisme untuk dapat mempertahankan diri dalam menghadapi perubahan lingkungan. Dengan demikian, hewan tanpa korteks adrenal hanya dapat hidup apabila diberikan makanan yang cukup dan teratur, NaCl dalam jumlah cukup banyak dan temperatur sekitarnya dipertahankan dalam batas-batas tertentu.

Efek kortikoid umumnya tergantung dari besarnya dosis, makin besar dosis makin besar efek terapi yang didapat. Disamping itu, juga ada keterkaitan kerja kortikosteroid dengan hormone-hormon lain. Peran kortikosteroid dalam kerja sama ini disebut *permissive effects*, yaitu kortikosteroid diperlukan supaya terjadi suatu efek hormone lain, diduga mekanismenya adalah melalui pengaruh steroid terhadap pembentukan protein yang mengubah respons jaringan terhadap hormone lain. Misalnya, otot polos bronkus tidak akan merespons terhadap katekolamin bila tidak ada kortikosteroid yang dibuktikan dengan pemberian kortikosteroid dosis fisiologis akan mengembalikan respons tersebut. Begitu pula efek lipolitik katekolamin, ACTH, hormone pertumbuhan pada sel lemak akan menghilang bila tidak ada kortikosteroid.

Suatu dosis kortikosteroid dapat memberikan efek fisiologik atau farmakologik, tergantung keadaan sekitar dan aktivitas individu. Misalnya, hewan tanpa kelenjar adrenal yang berada dalam keadaan optimal hanya membutuhkan kortikosteroid dosis kecil untuk dapat mempertahankan hidupnya. Tetapi, bila keadaan sekitarnya tidak optimal, maka dibutuhkan dosis obat yang lebih tinggi untuk mempertahankan hidupnya. Bila dosis obat yang relative tinggi ini diberikan berulang kali pada hewan yang sama dalam keadaan optimal, akan terjadi hiperkortisisme, yaitu gejala kelebihan kortikosteroid. Diduga, adanya variasi aktivitas sekresi kortikosteroid pada orang normal menunjukkan adanya variasi kebutuhan organisme akan hormone tersebut. (Suherman, 2007, 500-501)

Kortisol memiliki banyak kegiatan farmakologi yang baru menjadi nyata **pada dosis yang besar** dan dapat dibagi dalam 2 kelompok, yaitu **efek glukokortikoid** dan **efek mineralokortikoid**.

##### a. Efek glukokortikoid meliputi antara lain:

- 1) **Efek anti-inflamasi.** Penggunaan klinik kortikosteroid sebagai anti-inflamasi merupakan terapi paliatif, yaitu hanya gejalanya yang dihambat, sedangkan penyebab penyakit tetap ada. Misalnya, akibat trauma, infeksi dan alergi ditandai dengan gejala peradangan berupa kemerahan (rubor), rasa sakit (dolor), panas (calor), bengkak (tumor), dan gangguan fungsi (functio laesa). Berkhasiat merintangi terbentuknya cairan peradangan dan udema setempat. Misalnya, selama radiasi sinar X di daerah kepala dan tulang punggung. Hal inilah yang menyebabkan obat ini banyak digunakan untuk berbagai penyakit, bahkan sering disebut *life saving drug*. Namun, hal ini juga yang menyebabkan terjadinya *masking effect* karena gejala peradangan disembunyikan sehingga tampak dari

luar seolah-olah penyakit sudah sembuh. Keadaan ini berbahaya pada kondisi penyakit yang parah, misalnya penggunaan prednisone pada pasien asma yang sebetulnya juga menderita tuberculosis. Efek permisif prednisone menyebabkan bronkhodilatasi sehingga pasien asma lega bernafas namun menyembunyikan gejala inflamasi yang disebabkan oleh penyakit tuberculosis.

- 2) **Daya imunosupresif dan antialergi.** Ada hubungannya dengan kerja anti-radangnya. Reaksi imun dihambat, sedangkan migrasi dan aktivitas limfosit T/B dan makrofag dikurangi.
- 3) **Peningkatan gluconeogenesis dan efek katabol.** Pembentukan hidrat-arang dari protein dinaikkan dengan kehilangan nitrogen, penggunaannya di jaringan perifer dikurangi dan penyimpanannya sebagai glikogen ditingkatkan. Efek katabol merintangi pembentukan protein dari asam amino, sedangkan pengubahannya ke glukosa dipercepat. Sebagai akibat dapat terjadi osteoporosis (tulang menjadi rapuh karena massa dan kepadatannya berkurang), atrofia otot dan kulit dengan terjadinya striae (garis-garis). Anak-anak dihambat pertumbuhannya, sedangkan penyembuhan borok (lambung) dipersukar. Pada seseorang yang diberi kortikosteroid dosis tinggi untuk waktu lama dapat menimbulkan gejala, seperti diabetes mellitus, resistensi terhadap insulin meninggi, toleransi terhadap glukosa menurun, dan mungkin terjadi glukosuria. Glukokortikoid meningkatkan kadar glukosa darah sehingga merangsang pelepasan insulin dan menghambat masuknya glukosa kedalam sel otot. Glukokortikoid juga merangsang lipase yang sensitif dan menyebabkan lipolysis. Peningkatan kadar insulin merangsang lipogenesis dan sedikit menghambat lipolysis sehingga hasil akhirnya adalah peningkatan deposit lemak, peningkatan pelepasan asam lemak dan gliserol ke dalam darah.
- 4) **Pengubahan pembagian lemak.** Yang terkenal adalah penumpukan lemak di atas tulang selangka dan muka yang menjadi bundar ("*moon face*") juga di perut dan di belakang tengkuk ("*buffalo hump*"). Gejala ini mirip dengan *sindroma cushing* yang disebabkan oleh hiperfungsi hipofisis atau adrenal atau juga karena penggunaan kortikosteroid yang terlalu lama.

b. Efek mineralokortikoid

Terdiri dari retensi air dan natrium, sedangkan kalium ditingkatkan ekskresinya.

## 5. Farmakokinetik

Kortisol dan analog sintetisnya pada pemberian oral diabsorbsi cukup baik. Untuk mencapai kadar tinggi dengan cepat dalam cairan tubuh, ester kortisol dan derivat sintetiknya diberikan secara IV. Untuk mendapatkan efek yang lama kortisol dan esternya diberikan secara IM. Perubahan struktur kimia sangat memengaruhi kecepatan absorpsi, mula kerja dan lama kerja karena juga memengaruhi afinitas terhadap reseptor dan ikatan protein. Secara IM laju absorpsi cepat terjadi pada senyawa suksinat dan fosfat yang dapat larut. Suspensi dari asetat dan asetonida yang sukar larut lambat absorbsinya dan bekerja

panjang, lazim untuk penggunaan intra-artikuler dan intrabursal. Misalnya, injeksi asetat memberikan efek antiradang dan analgetik yang dapat bertahan 2 hari sampai 2 bulan (asetonida), rata-rata 10 hari.

Glukokortikoid dapat diabsorpsi melalui kulit, sakus konyungtiva dan ruang synovial. Penggunaan jangka panjang atau pada daerah kulit yang luas dapat menyebabkan efek sistemik, antara lain supresi korteks adrenal.

Absorbsinya secara rectal sangat berbeda-beda, pada umumnya senyawa dinatrium fosfat paling baik penyerapannya, maka banyak digunakan sebagai klisma pada colitis dan radang rectum (*proctitis*). Biasanya digunakan betametason dipropionat dengan kerja local sangat kuat dan efek sistemis agak ringan.

Pada keadaan normal, 90% kortisol terikat pada 2 jenis protein plasma, yaitu globulin pengikat kortikosteroid dan albumin. Afinitas globulin tinggi, tetapi kapasitas ikatnya rendah, sebaliknya afinitas albumin rendah, tetapi kapasitas ikatnya relatif tinggi. Karena itu, pada kadar rendah atau normal, sebagian besar kortikosteroid terikat globulin. Bila kadar kortikosteroid meningkat jumlah hormone yang terikat albumin dan bebas juga meningkat, sedangkan yang terikat globulin sedikit mengalami perubahan. Kortikosteroid berkompetisi sesamanya untuk berikatan dengan globulin pengikat kortikosteroid, kortisol mempunyai afinitas tinggi, sedangkan metabolit yang terkonyugasi dengan asam glukoronat dan aldosteron afinitasnya rendah.

Kehamilan atau penggunaan estrogen dapat meningkatkan kadar globulin pengikat kortikosteroid, kortisol plasma total, dan kortisol bebas sampai beberapa kali. Telah diketahui bahwa hal ini tidak terlalu bermakna terhadap fungsi tubuh.

Biotransformasi steroid terjadi di dalam dan di luar hati. Metabolitnya merupakan senyawa inaktif atau berpotensi rendah. Semua kortikosteroid yang aktif memiliki ikatan rangkap pada atom C<sub>4,5</sub> dan gugus keton pada C<sub>3</sub>. Reduksi ikatan rangkap C<sub>4,5</sub> terjadi di dalam hati dan jaringan ekstra hepatic serta menghasilkan senyawa inaktif. Perubahan gugus keton menjadi gugus hidroksil hanya terjadi di hati. Sebagian besar hasil reduksi gugus keton pada atom C<sub>3</sub> melalui gugus hidrosinya secara enzimatik bergabung dengan asam sulfat atau asam glukoronat membentuk ester yang mudah larut dan kemudian diekskresi. Reaksi ini terutama terjadi di hepar dan sebagian kecil di ginjal.

Oksidasi gugus 11-hidroksil yang reversibel terjadi secara cepat di hepar dan secara lambat di jaringan ekstra hepatic. Untuk aktivitas biologiknya kortikosteroid dengan gugus keton pada atom C<sub>11</sub> harus direduksi menjadi senyawa 11-hidroksil. Contoh kortison melalui proses yang sama menjadi hidrokortison. Pengubahan ini tidak terjadi di kulit, mata, sendi, dan rektum, maka sediaan-sediaan local di tempat itu, perlu digunakan senyawa hidronya.

Kortikosteroid dengan gugus hidroksil pada atom C<sub>17</sub> akan dioksidasi menjadi 17-ketosteroid dalam urin dapat dipakai sebagai ukuran aktivitas hormon kortikosteroid dalam tubuh.

Setelah penyuntikan IV steroid radioaktif sebagian besar dalam waktu 72 jam diekskresi dalam urin, sedangkan di feses dan empedu hampir tidak ada. Diperkirakan paling sedikit 70% kortisol yang diekskresi mengalami metabolisme di hepar. Masa paruh eliminasi

kortisol sekitar 1,5 jam. Adanya ikatan rangkap dan atom C 1-2 atau substitusi atom fluor memperlambat proses metabolismedan karenanya dapat memperpanjang masa paruh eliminasi. (Suherman, 2007, 506-507 dan Tjay, 2007, 727-728)

## 6. Indikasi

Glukokortikoid terutama digunakan berdasarkan berbagai khasiatnya sebagai berikut.

### a. Terapi substitusi

Digunakan pada insufisiensi adrenal, seperti pada penyakit Addison yang bercirikan rasa letih, kurang tenaga dan otot lemah akibat kekurangan kortisol. Dalam hal ini, diberikan hidrokortison karena efek mineralnya paling kuat.

### b. Terapi non spesifik

Berdasarkan khasiat antiradang, daya imunosupresif, daya menghilangkan rasa tidak enak (*malaise*) serta memberikan perasaan nyaman dan segar pada pasien (*sense of well being*). Untuk ini biasanya digunakan predniso(lo)n, triamsinolon, deksametason, dan betametason dengan kerja mineralokortikoid yang dapat diabaikan. Terapi non-spesifik disamping secara oral yang diminum dalam satu dosis pagi hari mengikuti *ritme circadian* dan parenteral juga banyak digunakan secara lokal.

Secara oral dan parenteral glukokortikoid ampuh dalam mengatasi gangguan-gangguan berikut.

- a. Asma hebat yang akut atau kronis, misalnya pada *status asthmaticus*, kerjanya lebih lambat daripada  $\beta_2$ -mimetika. Inhalasi (spray, aerosol) merupakan terapi baku (standar) pada asma kronis, umumnya bersama suatu  $\beta_2$ -mimetikum.
- b. Radang usus akut (*colitis ulcerosa*, *penyakit Crohn*)
- c. Penyakit auto-imun, dimana sistem imun terganggu dan menyerang jaringan tubuh sendiri. Kortikoid menekan reaksi imun dan meredakan gejala penyakit, misalnya pada rema, MS (*multiple sclerosis*), SLE (*systemic lupus erythematosus*), *scleroderma*, *anemia hemolitis*, *colitis* dan *penyakit Crohn*.
- d. Sesudah transplantasi organ, bersama siklosporin dan azatioprin untuk mencegah penolakannya oleh sistem imun tubuh.
- e. Kanker, bersama onkotika dan setelah radiasi X-ray, untuk mencegah pembengkakan dan udema (khususnya deksametason).

Secara local glukokortikoid banyak digunakan pada:

- a. Peradangan mata (*conjunctivitis*, *keratitis*, *blepharitis*). Obat yang digunakan untuk terapi singkat adalah hidrokortison, prednisolon, deksametason, betametason dan fluormetolon. Obat-obat ini memiliki aktivitas relatif lemah dan tidak atau sedikit diserap ke dalam darah. Mengingat risiko dan efek sampingnya (katarak dan glaucoma) maka tidak boleh digunakan pada gangguan mata lain (gatal-gatal, mata merah).
- b. Peradangan telinga (*otitis media* dan *otitis externa* kronis) adakalanya terkombinasi dengan antibiotika.
- c. Peradangan mukosa hidung (*rhinitis*), pilek, dan polip untuk menghambat atau mencegah pertumbuhannya, digunakan dalam bentuk spray hidung.

- d. Pengembangan dan udema bronchi pada asma. Dalam bentuk aerosol-berdosis dengan beklometason, budisonida, dan flutikason disemprotkan ke dalam tenggorok dan berefek local di bronchi.
- e. Rektal pada wasir yang meradang. Dalam bentuk suppositoria biasanya digunakan hidrokortison atau triamsinolon dikombinasi dengan anestetik local umumnya lidokain. Sebagai lavemen/klisma mengandung betametason atau prednisolon, digunakan pada radang usus besar (*colitis ulcerosa*).
- f. Peradangan sendi (*bursitis dan synovitis*), secara intra-artikuler (diantara sendi-sendi) disuntikkan hidrokortison atau triamsinolon guna mencapai efek lokal.
- g. Dermal, berkat efek anti-radang dan antimitotisnya, zat ini dapat menyembuhkan dengan efektif bermacam bentuk eksim, dermatitis, psoriasis (penyakit sisik) dan prurigo (bintil-bintil gatal). Aktivitas kerjanya tergantung pada **kekuatan** obat (triamsinolon lebih kuat dibanding hidrokortison), **kadar** obat (triamsinolon 0,1% lebih kuat dari yang 0,05%), **jenis penyakitnya** (eksim mudah kambuh bila digunakan fluokortikoida khasiat kuat), **daya penetrasi kebagian kulit yang mana** (hidrokortison di kulit lengan bawah diresorpsi 1% dari dosis dibanding 6% bila dioleskan di muka), **basis salep** yang digunakan (salep lebih baik dari krim karena bertahan lebih lama di kulit), **cara penggunaan** (oklusi/tutup kulit dengan plastic 10 kali lebih penetrasi dibanding hanya dioles), serta **adanya zat-zat tambahan** (urea, asam laktat, propilenglikol, asam salisilat) yang bersifat keratolitis atau penghidratisasi selaput tanduk. (Tjay, 2007, 730-731)

## 7. Kontraindikasi

Sebenarnya sampai sekarang tidak ada kontraindikasi absolute kortikosteroid. Pemberian dosis tunggal besar bila diperlukan selalu dapat dibenarkan, keadaan yang mungkin dapat merupakan kontraindikasi relative dapat dilupakan, terutama pada keadaan yang mengancam jiwa pasien. Bila obat akan diberikan untuk beberapa hari atau beberapa minggu, kontraindikasi relative, yaitu diabetes mellitus, tukak peptic/duodenum, infeksi berat, hipertensi atau gangguan sistem kardiovaskular lain patut diperhatikan. Dalam hal yang terakhir ini, dibutuhkan pertimbangan matang antara risiko dan keuntungan sebelum obat diberikan. (Suherman, 2007, 513)

## 8. Efek Samping

Efek samping kortisol terutama tampak pada penggunaan lama dengan dosis tinggi, yakni melampaui 50 mg sehari atau dosis setaraf dengan derivate sintetisnya. Efek ini menyerupai gejala dari suatu gangguan yang disebabkan oleh produksi kortisol faal berlebihan, yakni *sindroma Cushing*. Sindroma Cushing sering kali disebabkan oleh suatu tumor di hipofisis dan hiperproduksi ACTH. Gejala utamanya adalah retensi cairan di jaringan-jaringan yang menyebabkan naiknya berat badan dengan pesat, muka menjadi tembam dan bundar (“muka bulan”), adakalanya kaki-tangan gemuk (bagian atas). Selain itu, terjadi penumpukan lemak di bahu dan tengkuk. Kulit menjadi tipis, lebih mudah terluka, dan timbul garis kebiru-biruan (*striae*).

Ada tiga kelompok efek samping berdasarkan khasiat faali pokoknya, yakni **efek glukokortikoid, efek mineralokortikoid, dan efek umum.**

a. **Efek glukokortikoid** dapat menimbulkan efek samping sebagai berikut.

- 1) **Imunosupresi**, yakni menekan reaksi tangkis tubuh, seperti yang terjadi pada transplantasi organ. Jumlah dan aktivitas limfosit-T/B dikurangi, pada dosis amat tinggi juga produksi antibodies. Efeknya adalah turunnya daya tangkis dan tubuh menjadi lebih peka bagi infeksi oleh jasad-jasad renik. Lagipula gejala klinis dari infeksi tersebut dan peradangan menjadi sulit dibedakan. TBC dan infeksi寄生虫 dapat direaktifkan, begitu pula tukak lambung-usus dengan risiko meningkatnya perdarahan dan perforasi.
- 2) **Atrofia dan kelemahan otot** (myopati steroid), khusus dari anggota badan dan bahu. Lebih sering terjadi pada hidrokortison daripada derivate sintetisnya.
- 3) **Osteoporosis** (rapuh tulang) karena menyusutnya tulang dan risiko besar akan fraktur bila terjatuh. Efek ini terutama pada penggunaan lama dari dosis di atas 7,5 mg prednisone sehari (atau dosis ekivalen dari glukokortikoid lain), seperti pada rema dan asma hebat. Prevensi dapat dilakukan efektif dengan vitamin D3 + kalsium, masing-masing 500 UI dan 1000 mg sehari. Senyawa bisosfonat (prednisolon, risedronat) kini juga sering digunakan.
- 4) **Merintangi pertumbuhan** pada anak-anak, akibat dipercepatnya penutupan epifisis tulang pipa.
- 5) **Atrofia kulit** dengan striae, yakni garis kebiru-biruan akibat perdarahan di bawah kulit, juga luka/borok sukar sembuh karena penghambatan pembentukan jaringan granulasi (*efek katabol*).
- 6) **Diabetogen**. Penurunan toleransi glukosa dapat menimbulkan hiperglikemia dengan efek menjadi manifest atau memperhebatnya diabetes. Penyebabnya adalah stimulasi pembentukan glukosa berlebihan di dalam hati.
- 7) **Gejala Cushing**
- 8) **Antimitotis**, yakni menghambat pembelahan sel (mitose), terutama kortikoida-fluor kuat, yang hanya digunakan secara dermal pada penyakit psoriasis (p.sisik).

b. **Efek mineralokortikoid** dapat menyebabkan efek samping berupa:

- 1) **Hipokalemia** akibat kehilangan kalium dengan kemih, dan
- 2) **Udema dan berat badan meningkat** karena retensi garam dan air, juga resiko hipertensi dan gagal jantung.

c. Efek umum adalah:

- 1) *Efek sentral (atas SSP)* berupa gelisah, rasa takut, sukar tidur, depresi, dan psikosis. Gejala euphoria dengan ketergantungan fisik dapat pula terjadi.
- 2) *Efek androgen*, seperti acne, hirsutisme, dan gangguan haid.
- 3) *Katarak* (bular mata) dan naiknya tekanan intraokuler (*glaucoma*), juga bila digunakan sebagai tetes mata. Risiko glaucoma meningkat.
- 4) *Bertambahnya sel-sel darah*: eritrositosis dan granulositosis.
- 5) *Bertambahnya nafsu makan* dan berat badan.
- 6) *Reaksi hipersensitivitas*.

Pada penggunaan intra-artikuler; iritasi dan sakit di tempat injeksi, abses steril, prednisolon (kesemutan) dan khusus setelah injeksi berulang, destruksi dari sendi.

**Interaksi.** Efek samping ulcerogen dari NSAID's dapat diperkuat. Risiko akan borok lambung usus pada dosis lebih tinggi, penggunaan lebih lama dan pada lansia meningkat. Zat-zat inductor enzim, seperti fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, dan rifampisin dapat menurunkan efek glukokortikoida. Estrogen justru memperkuat daya kerjanya. Efek dari anti-koagulansia dapat diperkuat menyebabkan risiko akan perdarahan meningkat. Wanita hamil harus berhati-hati jika diberikan karena pada binatang percobaan dilaporkan efek-efek teratogen. Metil prednisolone mencapai ASI dalam jumlah kecil yang pada bayi tidak menimbulkan efek buruk. (Tjay, 2007, 729-730)

## 9. Sediaan

Sediaan kortikosteroid dapat diberikan oral, parenteral (IV, IM, intrasinovial dan intraleesi) dan topikal pada kulit atau mata (salep, Krim, losio) atau aerosol melalui jalan nafas. Pada semua cara pemberian topikal kortikosteroid dapat diabsorbsi dalam jumlah cukup untuk menimbulkan efek sistemik dan menyebabkan penekanan adrenokortikosteroid. Pada Tabel 8.2.2 dicantumkan berbagai sediaan kortikosteroid dan cara pemberiannya.

Tabel 8.2.2  
Beberapa sediaan kortikosteroid dan analog sintetiknya

Nama generik	Bentuk oral	Parenteral	Topikal	Topikal pada mata
Desoksi kortikosteron asetat	-	5 mg/mL (minyak)	-	-
Kortisol/hidrokortison	5-20 mg	25, 50 mg/mL (suspensi)	0,1-2% (Krim, salep, losion)	0,2% (sus-pensi, salep)
Kortisol asetat		25 mg/5 mL (suspensi)	0,1-1% (Krim, salep, losion)	1,5% (salep)
Kortisol sipient	2 mg/mL (suspensi)	-	-	-
Kortison asetat	5-25 mg	25, 50 mg/mL (suspensi)	-	-
Prednison	5 mg	-	-	-
Prednisolon	5 mg	-	-	-
Metilprednisolon	4 mg	40 mg/mL	-	-
6-metil prednisolon	4 mg	20, 40, 80 mg/mL (suspensi)	0,25 ; 1%	-
Metilprednisolon Na suksinat		40-1000 mg bubuk	-	-
Deksametason	0,5 mg	4 mg/mL	0,01-0,1%	0,1%
Deksametason asetat	-	2-16 mg/mL (suspensi)	-	-
Deksametason Na-fosfat	-	4-24 mg/mL	0,1%	0,05; 0,1%
Flusinolon asetonid	-	-	0,01-0,2%	-
Flumetason pivalat	-	-	0,025% (Krim)	-
Betametason	0,6 mg	-	-	-
Betametason dipropionat	-	-	0,05; 0,1%	-
Betametason valerat	-	-	0,01; 0,1%	-
Triamsinolon	4 mg	-	-	-
Triamsinolon asetonid	-	40 mg/mL (suspensi)	0,1; 0,5 mg (Krim dll)	-

<b>Nama generik</b>	<b>Bentuk oral</b>	<b>Parenteral</b>	<b>Topikal</b>	<b>Topikal pada mata</b>
Triamsinolon diasetat	2 dan 4 mg/5 ml sirup	25, 40 mg/mL (suspensi)	-	-
Halsinonid	-	-	0,025; 0,1%	-

## Latihan

- 1) Mengapa orang yang sering dilanda emosi (takut, marah, cemas) cenderung menderita iritasi lambung?
- 2) Jelaskan apa yang dimaksud dengan insufisiensi adrenal primer dan mengapa tidak dapat diobati dengan ACTH!
- 3) Jelaskan dan berikan contohnya bahwa sekresi aldosterone tidak diatur oleh ACTH!
- 4) Ada keterkaitan kerja kortikosteroid dengan hormone-hormon lain. Peran kortikosteroid dalam kerja sama ini disebut *permissive effects*. Berikan contoh-contohnya!
- 5) Jelaskan bagaimana seseorang yang menggunakan kortikosteroid dosis besar untuk jangka waktu yang lama dapat memperlihatkan gejala hiperglikemia (diabetes mellitus)!
- 6) Mengapa pada kadar kortikosteroid tinggi jumlah hormone yang terikat albumin dan bebas meningkat?
- 7) Jelaskan faktor-faktor yang memengaruhi aktivitas kerja kortikosteroid pada penggunaan per-dermal serta berikan contohnya!
- 8) Mengapa kortikosteroid dikontraindikasikan dengan penderita infeksi berat, misalnya tukak peptic?
- 9) Mengapa fenobarbital dapat menurunkan efek glukokortikoid?
- 10) Mengapa metirapon tidak dapat digunakan padahiperkortisolisme akibat hipersekresi ACTH pada sindroma Cushing?

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Rangsangan pada reseptor rasa nyeri diteruskan ke saraf aferen perifer dan traktus spinotalamikus, akhirnya sampai pada median eminens hipotalamus dan menyebabkan sekresi CRH yang kemudian dialirkkan ke adenohipofisis yang kemudian melepas ACTH. Efek samping iritasi lambung sering ditemukan pada pemberian hormone kortikosteroid.
- 2) Insufisiensi adrenal primer adalah keadaan gangguan terjadi pada kelenjar adrenal sehingga tidak dapat memproduksi kortikosteroid. ACTH diproduksi di hipofisis anterior dan sekresinya merangsang kelenjar adrenal untuk memproduksi kortikosteroid. Pemberian ACTH tidak akan meningkatkan kadar kortikosteroid.
- 3) Sekresi aldosterone diatur oleh sistem renin angiotensin dalam darah. Peninggian kadar aldosterone dalam darah tidak menyebabkan penghambatan sekresi ACTH. Dapat dilihat pada pasien edema, dimana ekskresi metabolit kortisol normal, sedangkan metabolit Aldosterone meningkat.
- 4) Misalnya, otot polos bronkus tidak akan merespon terhadap katekolamin bila tidak ada kortikosteroid yang dibuktikan dengan pemberian kortikosteroid dosis fisiologis akan

- mengembalikan respons tersebut dan efek lipolitik katekolamin, ACTH, hormone pertumbuhan pada sel lemak akan menghilang bila tidak ada kortikosteroid.
- 5) Glukokortikoid → gluconeogenesis → peningkatan pembentukan karbohidrat dari protein → pelepasan insulin → resistensi insulin meningkat → kadar glukosa darah meningkat → glukosuria.
  - 6) Kortisol terikat pada 2 jenis protein plasma, yaitu globulin pengikat kortikosteroid dan albumin. Afinitas globulin tinggi, tetapi kapasitas ikatnya rendah, sebaliknya afinitas albumin rendah tetapi kapasitas ikatnya relatif tinggi. Karena itu, pada kadar rendah atau normal, sebagian besar kortikosteroid terikat globulin. Bila kadar kortikosteroid meningkat jumlah hormone yang terikat albumin dan bebas juga meningkat, sedangkan yang terikat globulin sedikit mengalami perubahan.
  - 7) Aktivitas kerjanya tergantung pada **kekuatan** obat (triamsinolon lebih kuat dibanding hidrokortison), **kadar** obat (triamsinolon 0,1% lebih kuat dari yang 0,05%), **jenis penyakitnya** (eksim mudah kambuh bila digunakan fluokortikoida khasiat kuat), **daya penetrasi kebagian kulit yang mana** (hidrokortison di kulit lengan bawah diresorpsi 1% dari dosis dibanding 6% bila dioleskan di muka), **basis salep** yang digunakan (salep lebih baik dari krim karena bertahan lebih lama di kulit), **cara penggunaan** (oklusi/tutup kulit dengan plastic 10 kali lebih penetrasi dibanding hanya dioles) serta **adanya zat-zat tambahan** (urea).
  - 8) Efek anti-inflamasi kortikosteroid bersifat paliatif (hanya menghilangkan gejalanya: rubor, kalor, tumor, dolor serta fungsiolaesa). Salah satu gejala tukak peptic adalah rasa sakit. Rasa sakit ini tidak terasa karena penggunaan kortikosteroid sehingga menutupi penyebabnya (tukak peptic), *masking effect*.
  - 9) Fenobarbital = inductor enzim. Enzim memetabolisme obat-obat (fenobarbital dan glukokortikoid). Kadar fenobarbital menurun setelah dimetabolisme. Efek fenobarbital turun.
  - 10) Penurunan kadar kortisol dalam darah akibat metirapon merangsang pengeluaran ACTH, yang selanjutnya merangsang sekresi kortisol yang berada dalam hambatan parsial sehingga kadarnya dalam plasma kembali pada keadaan sebelum metirapon.

## Ringkasan

ACTH dihasilkan oleh hipofisis anterior merangsang kelenjar adrenal untuk memproduksi kortikosteroid. ACTH hanya digunakan untuk diagnosis insufisiensi adrenal primer dan sekunder. ACTH hanya dapat digunakan secara parenteral dan berefek samping hiperkortisolisme, hipersensitivitas dan alkilosia hipokalemik akibat retensi natrium.

Kortikosteroid adalah hormone yang dihasilkan kelenjar adrenal yang terdiri atas glukokortikoid (kortisol) dan mineralokortikoid (aldosterone). ACTH meregulasi glukokortikoid, aldosterone diregulasi oleh sistem renin angiotensin dalam darah. Indikasi glukokortikoid adalah terapi substitusi dan terapi non-endokrin (efek anti-inflamasi).

Pada keadaan kelebihan kortikosteroid atau sindroma cushing diberikan penghambat kortikosteroid, yaitu metirapon dan aminoglutetimid.

## Tes 2

- 1) Insufisiensi adrenal primer diobati dengan agonis hormon yang dihasilkan oleh kelenjar ....
  - A. korteks adrenal
  - B. hipotalamus
  - C. hipofisis anterior
  - D. hipofisis posterior
- 2) Sediaan ACTH yang jarang menimbulkan reaksi hipersensitivitas adalah ....
  - A. kortikotropin USP
  - B. kortikotropin repositoria
  - C. kortikotropin seng hidroksida USP
  - D. kosintropin
- 3) Kecepatan sekresi kortisol dalam keadaan optimal pada jam 8.00 adalah ....  $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$ 
  - A. 20
  - B. 16
  - C. 4
  - D. 0.125
- 4) Sekresi renin dipengaruhi oleh ....
  - A. kadarnya dalam darah
  - B. adanya aldosterone
  - C. volume darah
  - D. adanya angiotensin II
- 5) Penggunaan glukokortikoid dosis besar dan jangka lama menyebabkan terbentuknya atrofia otot dan striae pada kulit disebabkan efek ....
  - A. anti radang
  - B. pengubahan pembagian lemak
  - C. imunosupresif
  - D. katabol
- 6) Untuk aktif kortison harus diubah menjadi hidrokortison. Kortison akan berkhasiat jika digunakan melalui cara per ....
  - A. kulit
  - B. mata
  - C. rektum
  - D. oral
- 7) Secara oral dan parenteral kortikosteroid digunakan sebagai terapi substitusi pada penyakit ....
  - A. addison
  - B. kanker

- C. asma
  - D. multiple sclerosis
- 8) Penggunaan kortikosteroid akan menyebabkan efek samping dibawah ini, kecuali ....
- A. peningkatan berat badan
  - B. atrofia kulit dengan striae
  - C. osteoporosis
  - D. hiponatremia
- 9) Nama generik yang dapat digunakan secara oral, parenteral, topical dan topical pada mata adalah ....
- A. kortisol
  - B. kortisol sipionat
  - C. kortison asetat
  - D. triamsinolon
- 10) Pada penggunaan aminoglutetimid perlu ditambahkan kortisol fisiologik untuk ....
- A. menyebabkan gangguan produksi kortisol, aldosteron, dan seks-steroid
  - B. mengatasi keadaan hiperkortisol akibat tumor adrenal
  - C. menghambat konversi kolesterol menjadi pregnenolon
  - D. mencegah insufisiensi adrenal

## Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) A
- 2) C
- 3) B
- 4) D
- 5) A
- 6) C
- 7) B
- 8) D
- 9) B
- 10) C

Tes 2

- 1) A
- 2) D
- 3) B
- 4) C
- 5) D
- 6) D
- 7) A
- 8) D
- 9) A
- 10) D

## Daftar Pustaka

Ascobat P, Suherman SK. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI.

Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Diterjemahkan oleh Irawati Setiawan dkk. ed 9. Jakarta: EGC.

<http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/cetorel.pdf>, diakses tanggal 8-7-11.

Katzung BG. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik ed VI*. Jakarta: EGC.

Lullmann H, et al. 2000. *Color Atlas of Pharmacology*. 2<sup>nd</sup> ed. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.

Tan HT, Rahardja K. 2007. *Obat-obat penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya. Edisi ke-6*. Jakarta: Elex Media Komputindo.

## BAB IX

# VITAMIN, MINERAL, DAN TOKSIKOLOGI

Sujati Woro Indijah

### PENDAHULUAN

Setiap orang memerlukan berbagai zat gizi, baik bagi anak-anak maupun orang dewasa. Anak-anak sangat membutuhkan nutrisi untuk perkembangannya, sedangkan orang dewasa membutuhkannya untuk menjaga tubuh tetap sehat. Zat gizi adalah bahan-bahan kimia dalam makanan yang memberikan energi bagi tubuh. Zat gizi dibagi menjadi 2 bagian besar, yaitu makronutrisi dan mikronutrisi. Makronutrisi terdiri dari protein, lemak, karbohidrat dan beberapa mineral yang dibutuhkan tubuh setiap hari dalam jumlah yang besar. Mikronutrisi adalah nutrisi yang diperlukan tubuh dalam jumlah sangat sedikit (hanya dalam ukuran miligramsampai mikrogram), seperti vitamin dan mineral.

Toksikologi merupakan ilmu yang lebih tua dari farmakologi. Disiplin ini mempelajari sifat-sifat racun zat kimia terhadap makhluk hidup dan lingkungan. Sedikitnya 100.000 zat kimia, kini digunakan oleh manusia dank arena tidak dapat dihindarkan, maka kita harus sadar tentang bahayanya.

BAB 1 tentang Vitamin dan mineral akan menjelaskan fungsi vitamin, defisiensi vitamin, *recommended daily allowance*, penggunaan vitamin, suplesi vitamin, penggolongan vitamin, yaitu vitamin yang larut dalam air (B, C, dan bioflavonid), vitamin larut lemak, mineral dan elemen spura serta logam alkali.

BAB 2 tentang Toksikologi akan menjelaskan toksikologi eksperimental dan keracunan bahan obat.

## Topik 1

# Vitamin dan Mineral

Vitamin adalah senyawa kimia yang sangat esensial yang walaupun tersedianya dalam tubuh dalam jumlah demikian kecil, diperlukan sekali bagi kesehatan dan pertumbuhan tubuh yang normal. Vitamin berfungsi dalam beberapa tahap reaksi metabolism energy, pertumbuhan, dan pemeliharaan tubuh, pada umumnya sebagai koenzim atau sebagai bagian dari enzim. Sebagian besar koenzim terdapat dalam bentuk apoenzim, yaitu vitamin yang terikat dengan protein. Hingga sekarang fungsi biokimia beberapa jenis vitamin belum diketahui dengan pasti. Vitamin digolongkan menjadi 2 bagian, yaitu vitamin yang larut air dan vitamin yang larut lemak. Vitamin yang larut air, yaitu Vitamin B dan C, sedangkan Vitamin yang larut lemak, yaitu Vitamin A, D, E dan K. Setiap vitamin larut lemak A, D, E dan K mempunyai peranan faali tertentu di dalam tubuh. Sebagian besar vitamin larut lemak diabsorpsi bersama lipida lain. Absorpsi membutuhkan cairan empedu dan pancreas. Vitamin larut lemak diangkut ke hati melalui sistem limfe sebagai bagian dari lipoprotein, disimpan di berbagai jaringan tubuh dan biasanya tidak dikeluarkan melalui urin.

Mineral dalam tubuh dibedakan atas mineral yang terdapat dalam jumlah relative banyak (kalsium, fosfor, magnesium, kalium, natrium, klorida, sulfur) dan trace elements (fluor, seng, selenium, iodium, besi, kromium, kobalt, tembaga, mangan, molybdenum).

### A. VITAMIN

#### 1. Fungsi Vitamin

Fungsi vitamin sangat bervariasi. Banyak vitamin secara biologis tidak aktif, tetapi membutuhkan pengubahan kimia dalam tubuh, misalnya proses fosforilasi (vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, dan B<sub>6</sub>), fungsi metabolismik vitamin dalam bentuk koenzim diantaranya (Tabel 9.1.1), yaitu

- a. Sebagai koenzim bagi enzim tertentu, misalnya vitamin dari kelompok B bekerja sebagai koenzim, yang aktif pada proses metabolisme dan pembentukan energi.
- b. Membantu regulasi zat lain, misalnya vitamin A bekerja untuk pigmen retina rodopsin, yang esensial bagi proses penglihatan dalam keadaan gelap dan kurang cahaya; vitamin K perlu untuk mengaktifkan komponen pembekuan darah; vitamin D dalam bentuk aktifnya penting bagi regulasi kadar Ca dan P dalam jaringan tubuh.

Berperan penting dalam reaksi biokimia, misalnya vitamin C pada sistem reduksi-oksidasi, B<sub>1</sub> dan B<sub>6</sub> dalam proses dekarboksilasi, asam folat dalam proses transfer metil.

Tabel 9.1.1  
Hubungan vitamin dengan koenzim dan kegunaannya

Vitamin	Bentuk koenzim	Fungsi metabolismik
B1 Tiamin	Tiamin pirofosfat	Transfer aldehid, dekarboksilase
B2 Riboflavin	FAD, FMN	Transfer hydrogen
NA Nikotinamid	NAD, NADP	Transfer hydrogen
Asam pantotenat	Koenzim A	Transfer asil & asetil
Biotin	Biotin polipeptid	Transfer karbodioksida
Asam folat	Asam tetra hidrofolat	Transfer C-1
B6 Piridoksin	Piridoksal fosfat	Transaminase, dekarboksilase
B12 Kobalamin	5'-desoksi adenosil kobalamin	Transfer gugus, isomerisasi
C Asam ascorbat	Asam askorbin	Transfer hidrogen

## 2. Defisiensi Vitamin

Kebutuhan vitamin bergantung pada beberapa faktor, seperti usia, jenis kelamin, dan susunan makanan sehari-hari. Defisiensi vitamin terjadi jika kebutuhannya dalam tubuh belum terpenuhi atau kurang. Sejak dahulu dikenal gangguan akibat defisiensi vitamin yang menimbulkan gejala khas, seperti:

- buta malam akibat defisiensi vitamin A;
- beri-beri akibat defisiensi vitamin B<sub>2</sub>;
- pellagra akibat defisiensi vitamin B<sub>6</sub>;
- skorbut atau sariawan akibat defisiensi vitamin C;
- penyakit rachitis akibat defisiensi vitamin D.

## 3. Recommended Daily Allowance (RDA)

RDA merupakan jumlah kebutuhan makanan sehari-hari yang mutlak bertujuan untuk memelihara kesehatan dan sebagai dasar penyusunan pola konsumsi makanan. Rekomendasi mencakup kebutuhan akan unsur gizi yang penting, termasuk fat-soluble vitamin. RDA didasarkan atas diet referensi bagi kelompok penduduk tersebut, dimana untuk setiap komponen ditetapkan jumlah yang sebaiknya dimakan. RDA direvisi secara periodik. Di Indonesia sejak tahun 1978 setiap 5 tahun sekali secara nasional dibuat angka kecukupan gizi rata-rata yang dianjurkan dan disebarluaskan melalui Widya Karya Nasional Pangan dan Gizi. RDA baru di AS memberikan perhatian pada asupan optimal dari zat-zat gizi tersebut, untuk meminimalkan risiko penyakit kronis, seperti kanker dan PJP. Banyak RDA yang telah dinaikkan kegunaannya, misalnya kalsium dinaikkan menjadi 1000 mg yang sebelumnya 700-900 mg.

## 4. Penggunaan Vitamin

Penggunaan vitamin tambahan hanya diperuntukkan untuk orang yang berada pada keadaan kekurangan, misalnya:

- a. Defisiensi akibat kelainan metabolisme bawaan yang sangat jarang terdapat, juga pada malabsorbsi, seperti pada pecandu alkohol (vit B kompleks), anoreksia (asam folat), diet ketat untuk melangsingkan tubuh (multivitamin), juga bagi lansia (multivit) dan bayi "botol".
- b. Lansia, pada orang-orang di atas 60 tahun, semua proses faali dalam tubuh mulai menurun dan berlangsung lebih lambat. Sel-sel sistem imun bekerja kurang efisien dan kurang mampu lagi mereparasi kerusakan.
- c. Bila kebutuhan meningkat, sepertiselbelum dan selama masa kehamilan (asam folat, multivitamin), selama menyusui, pada anak-anak 6 tahun (vit A,D), dan bayi sampai 3 tahun (vit K yang belum dibentuk oleh kuman usu dan kurang terdapat dalam susu ibu), vegetarian (Vit B<sub>12</sub>), diet ketat (multivitamin), perokok dan olahragawan berat (vitamin B kompleks, vit A,C,E akibat stress oksidatif).
- d. Pasien kronis dan pemakai obat. Misalnya pada penderita penyakit kronis, PJP, dan kanker sangat dibutuhkan vitamin dengan antioksidan tinggi (vit A,C, dan E). Menurut beberapa penelitian orang yang banyak mengkonsumsi vitamin akan memiliki risiko lebih kecil terkena kanker.

## 5. Suplesi Vitamin

Sumber makanan atau hayati yang mengandung vitamin dan mineral yang bermanfaat guna memelihara sistem tangkis dan kesehatan yang optimal. Selain itu, suplesi vitamin juga bermanfaat bagi orang yang tidak mampu mengikuti diet ideal karena beberapa hal, terutama bagi orang yang sering menderita gangguan kesehatan ringan.

Di beberapa negara sudah banyak yang menambahkan vitamin dan mineral dalam produk makanan, bahkan sampai penambahan 100%. Namun, penambahan ini juga tetap diperhitungkan toksisitasnya, seperti pada vitamin A, D, dan asam folat, serta mineral, seperti Se, Cu, dan Zn yang dosis toksisnya berdekatan.

## 6. Penggolongan Vitamin

Berdasarkan sifat kelarutan vitamin, vitamin dibedakan menjadi vitamin larut dalam air (hidrofil) dan vitamin larut dalam lemak (lipofil).

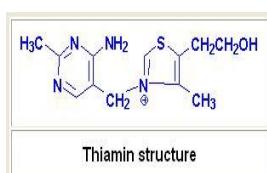
- a. Vitamin larut dalam air (vit B, C, dan flavonoida).
- b. Vitamin larut dalam lemak (Vit A, D, E, dan K).

## B. VITAMIN YANG LARUT DALAM AIR

### 1. Vitamin B

Zat-zat yang tergolong kedalam vitamin B kompleks dikelompokkan karena berasal dari sumber yang sama yakni hati dan ragi. Yang tergolong vitamin B kompleks diantaranya: Thiamin HCl, Ribofavin, Nikotinamid, As Pantotenat, Piridoksin, As Folat, dan Sianokobalamin.

## Vitamin B<sub>1</sub> (thiamin)



Vitamin ini terdapat dalam kulit luar gandum juga dalam daging babi dan organ (hati, ginjal, otak). Dalam tubuh zat ini bekerja sebagai bentuk aktifnya, yakni tiaminpirofosfat (ko-karboksialase) yang berfungsi sebagai ko-enzim dari karboksilase, yakni suatu enzim esensial pada metabolisme karbohidrat dan pembentukan bio-energi dan insulin. Vitamin B<sub>1</sub> dapat ditemukan diantaranya pada telur, biji-bijian, liver (hati), gandum, ragi dan kentang.

### a. Penggunaan

Vitamin B<sub>1</sub> digunakan pada neuralgia (nyeri pada mana urat saraf memegang peranan), sering kali dikombinasi dengan piridoksin dan vit B<sub>12</sub> dalam dosis tinggi, yakni masing-masing 100 mg dan 1mg (neurobion amp.) sediaan oral B<sub>1</sub>-B<sub>6</sub>-B<sub>12</sub> lain adalah Bioneuron® dan Neurofort®. Sementara orang juga menggunakannya bila melewati daerah malaria guna mengusir nyamuk, yang tidak suka baunya yang khas dalam darah.

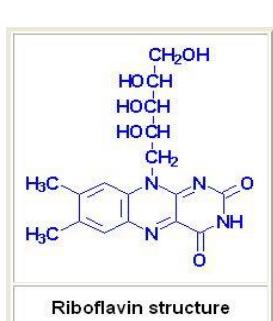
### b. Resorpsi

Maksimal penggunaan oral adalah 8-15 mg sehari. Setelah diserap, tiamin disalurkan ke semua organ dengan konsentrasi terbesar di hati, ginjal, jantung, dan otak. Tiamin dalam dosis tinggi tidak menyebabkan keracunan, karena kelebihannya diekskresikan melalui kemih dalam bentuk utuh atau sebagai metabolitnya. Kebutuhan sehari-hari untuk bayi diperkirakan sekitar 30 mcg/kg berat badan dan untuk dewasa 1-1,5 mg/kg berat badan. Sebagian kebutuhan ini disintesis oleh flora usus.

### c. Dosis

Dosis pada defisiensi 3 dd 5-10 mg, profilaksis 3 dd 2-5 mg (garam HCL). Bisbentiamin (Beston®) adalah derivate tiamin yang lebih mudah diresorpsi dan memberikan kadar yang lebih tinggi dari pada tiamin. Tidak memiliki bau tiamin yang khas pada napas dan keringat. Dosis: untuk pengobatan sehari 5-300 mg bisbentiamin; 100 mg tiamin HCL = 114 mg bisbentiamin.

## Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin)



Vitamin yang berwarna kuning ini terdapat dalam susu, daging, telur, sayur mayur, ragi, dan roti whole grain (padi-padian lengkap). Dalam tubuh riboflavin diubah menjadi 2 ko-enzim, pertama rf-5-fosfat (flavin-mononukleotida, FMN), lalu dalam hati menjadi flavin-adenin-dinukleotida (FAD). Kedua metabolit ini juga disebut flavoprotein, yang sebagai ko-enzim memegang peranan esensial pada sintesis dari antioksidans faal, antara lain dari glutation. Beberapa di antaranya mengandung logam, misalnya mangan dalam xantinoksidase. Vit B<sub>2</sub> juga penting bagi pemeliharaan kesehatan kulit (bibir), mata, otot, dan tulang. Terdapat dalam susu, daging, telur, sayur mayur, ragi, dan roti whole grain (padi-padian lengkap).

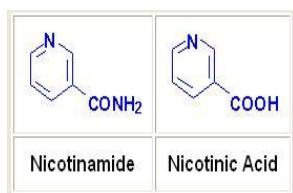
a. Defisiensi

Jarang terjadi karena kebutuhan tubuh hanya sedikit sekali, untuk bayi kurang lebih (k.l.) 60 mcg, dewasa k.l. 1,1 mg dan sewaktu hamil/laktasi 1,8/2,1 mg sehari. Bila pemasukan kalori meningkat, maka kebutuhan akan B<sub>2</sub> juga naik. Penggunaan lama klorpromazin dan antidepresiva trisiklik dapat mengakibatkan kekurangan vitamin B<sub>2</sub>, karena resorpsinya di usus terhambat akibat terganggunya mekanisme transport. Gejala defesiensinya berupa nyeri tenggorok, dan stomatitis, dan pada fase lanjut timbul radang ujung bibir dan radang lidah.

b. Dosis

Dosis: pada defisiensi 5-10 mg sehari, profilaksis 2mg (Na fosfat). 1g riboflavin (rf) = 1,37g rf-Na-fosfat.

### Vitamin B<sub>3</sub> (Nikotinamid)



Vitamin B<sub>3</sub> atau niasinamida merupakan komponen dari dua ko – enzim (antara lain dari dihidrogenase) yang berperan pada banyak proses reduksi-oksidasi (pernapasan sel, glikolisa dan sintesis lipida). Niasiamida juga dapat disintesis oleh tubuh sendiri dengan triptofan dari makanan sebagai bahan pangkalnya, pada mana 60 mg triptofan menghasilkan 1 mg vitamin B<sub>3</sub>. Vitamin B<sub>3</sub> banyak terkandung dalam makanan, seperti daging, hati, ginjal, ayam, ikan, gandum, kacang-kacangan (nuts), dan kopi mengandung asam nikotinat (niasin), yang dalam hati diubah menjadi niasinamida dan zat aktifnya NAD (niasinadenin-dinukleotida).

a. Fungsi Dan Penggunaan

Vitamin B<sub>3</sub> diperlukan untuk pengubahan triptofan menjadi serotonin. Kekurangan vitamin B<sub>3</sub> menimbulkan kelebihan triptofan di otak dengan gejala perubahan suasana jiwa dan perilaku. Pada terapi alternatif dari depresi dan schizophrenia vitamin B<sub>3</sub> sering kali digunakan dengan hasil baik untuk meringankan gejalanya. Disamping itu vitamin B<sub>3</sub> juga merupakan komponen (bersama logam krom), dari GTF (Glucose Tolerance Factor), yang esensial bagi kerja baik insulin. Pada percobaan binatang niasiamida ternyata mampu mencegah diabetes berkat dayanya menghambat sistem imun dan memperbaiki sel-sel-beta yang rusak.

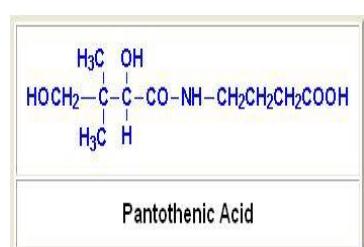
b. Defisiensi

Defisiensi jarang terjadi dan khusus di daerah dimana jagung adalah pangan utama dengan sedikit sekali daging (mengandung triptofan). Gejalanya adalah gangguan kulit (dermatitis), diare dan dementia dengan kelainan perilaku. Kebutuhan seharinya diperkirakan 15 mg untuk dewasa bila diet mengandung cukup protein.

c. Dosis

Dosis; pada pellagra oral 50-300 mg sehari, profilaksis 15-30 mg sehari. Untuk meringankan gejala schizophrenia 3 dd 1-2 g. Juga i.m./i.v.2-5 dd 25-100 mg.

### ✚ Asam Pantotenat (Vitamin B<sub>5</sub>)

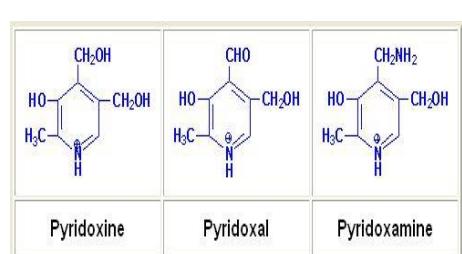


Vitamin ini (1939) terdapat dalam semua jaringan tubuh dan praktis dalam segala macam bahan makanan, tetapi dapat juga disintesis oleh flora usus. Hanya d-isomernya yang aktif dan merupakan bagian dari ko-enzim A, yang terlibat pada banyak reaksi asetilasi, memegang peranan pada sintesis dan perombakan karbohidrat, lemak dan protein, sintesis kolesterol dan hormon steroida. Defisiensi belum pernah dilaporkan.

Kebutuhan sehari-hari diperkirakan 5-10 mg (garam Ca) bagi dewasa dan sedikit lebih banyak bagi anak-anak muda. Air susu ibu mengandung k.l 0,26 mg/100 ml.

Dosis: 5-10 mg sehari (garam Ca). d-Pantotenol (dekspantenol) adalah derivat alkohol dari pantotenat dengan khasiat sama (1944), berkhasiat mempercepat penyembuhan borok. Dosis: 5-10 mg sehari, dalam salep 2-5%.

### ✚ Vitamin B<sub>6</sub> (piridoksin, adermin)



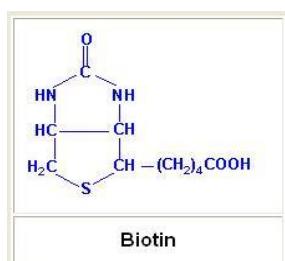
Derivat piridin ini (1939) terdapat dalam daging, hati, ginjal, telur, gandum whole grain, kacang kedele dan biji-biji gandum (wheat germ). Dikenal dalam bentuk alkohol, aldehida dan amin, yakni piridoksin, piridoksal dan piridoksamin. Di dalam hati vitamin B<sub>6</sub> dengan bantuan ko-faktor riboflavin dan magnesium diubah menjadi zat aktifnya piridoksal-5-fosfat (P5P). Zat ini

berperan penting sebagai ko-enzim pada metabolisme protein dan asam-asam amino, antara lain pada pengubahan triptofan melalui okstiptan menjadi serotonin, serta pada sintesis GABA. Juga mempunyai peranan kecil pada metabolisme karbohidrat dan lemak. Defisiensi jarang terjadi, misalnya pada pasien yang menjalani terapi jangka panjang dg INH, hidralazin dan penisilamin yang meniadakan efek piridoksin. Gejalanya berupa gangguan kulit, stomatitis, glossitis, dan efek neurologi (konvulsi, neuropati, dsb), sedangkan pada anak-anak terjadi hambatan pertumbuhan dan anemia. Kebutuhan sehari-hari diperkirakan 0,3 mg utk bayi, 2 mg bagi dewasa (k.l. 20 mcg/gram protein yg dimakan) dan 2,5 mg pada waktu hamil dan laktasi. Air susu ibu mengandung k.l. 10 mcg/100 ml. Penggunaannya selain pada keadaan defisiensi, juga mual-muntah dan pada depresi post-natal dan depresi akibat pil anti-hamil, mungkin karena kekurangan serotonin di otak akibat metabolisme triptofan yang meningkat. Juga digunakan utk menurunkan kadar homosistein yang meningkat, yang merupakan faktor resiko utk PJP, khususnya pada wanita. Efek sampingnya jarang terjadi dan berupa reaksi alergi. Penggunaan lama dari 500 mg/hari dapat mencetuskan ataxia dan neuropati serius.

Dosis: oral selama terapi dg antagonis-piridoksin 10-100 mg (HCl) sehari, profilaksis 2-10 mg, mual hamil 50 mg dan pada depresi akibat pil antihamil 125 mg sehari selama 7 hari sebulan. Pada schizofrenia 1 dd 250-500 mg. Utk menurunkan kadar homosistein yang tinggi 1 dd 250 mg bersama asam folat 5 mg.

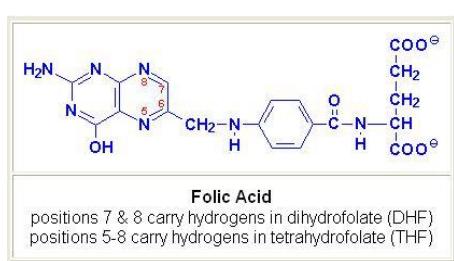
Piridoksal-5-fosfat (PSP, ko-dekarboksilase) adalah zat aktif dari piridoksin dengan penggunaan sama. Kerjanya lebih cepat dan juga lebih efektif. Namun, resorpsinya tak menentu karena sel-sel usus menyengkirkan molekul fosfatnya sebelum dapat diserap. Penggunaannya khusus dianjurkan bagi pasien dengan gangguan fungsi hati, yang tidak mampu mengubah B<sub>6</sub> menjadi PSP.

#### ✚ Vitamin B<sub>7</sub>(Biotin, Vitamin H)



Vitamin ini terdapat dalam banyak makanan, dapat disintesis oleh flora usus. Berfungsi sebagai ko-enzim bagi sejumlah reaksi transkarboksilasi, makan penting pada metabolisme protein, karbohidrat dan lemak. Defisiensi jarang terjadi dan khususnya pada bayi bila air susu ibu mengandung sedikit biotin, yakni kurang dari 0,7 mg/100 ml, dengan ciri radang kulit tertentu (seborrhoeic dermatitis). Putih telur mengandung avidin yang mengikat biotin secara irreversibel, maka orang yang mengkonsumsi terlalu banyak telur mentah juga dapat menderita defisiensi biotin. Gejalanya antara lain berupa rambut rontok dan otot lemah. Kebutuhan sehari-hari diperkirakan 0,1-0,2 mg. Dosis: pada defisiensi 5-10 mg sehari, profilaksis 1,15 mg.

#### ✚ Vitamin B11 (Asam Folat, Folic Acid, Folacin)



Vitamin ini (1947) terdapat dalam gandum whole grain, sayuran hijau yang kaya serat-gizi dan banyak pangan lain spt buncis dan kelapa, daging, ikan, hati, dan ragi. Berkhasiat mencegah spina bifida pada bayi dan berdaya meringankan resiko akan stroke, juga diduga dapat mencegah PJP, khususnya infark jantung, selain itu, memiliki efek protektif terhadap kanker colon, yaitu

pada orang dengan asupan folat tinggi dapat menurunkan resikonya akan kanker colorektal dengan 25%. Sebaliknya folat juga memiliki beberapa efek negatif, yaitu asupan tinggi folat dapat menyelubungi defisiensi vitamin B<sub>12</sub> dan dapat menstimulir perkembangan tumor colon yang sudah ada. Dalam hubungan ini memang sejak puluhan tahun antagonis folat yakni metotreksat sudah digunakan untuk menanggulangi berbagai jenis kanker. Suatu studi resen menunjukkan bahwa folat dapat memperlambat terjadinya ketulian pada lansia, terutama utk nada rendah. Kehilangan pendengaran pada manula sebetulnya adalah normal yang mungkin disebabkan oleh penumpukan homosistein pada usia tinggi; folat mampu menurunkan kadar ini. Penggunaannya pada anemia megaloblastik akibat defisiensi folat dan secara preventif rutin selama kehamilan utk memperkecil risiko spina bifida pada bayi. Juga digunakan selama terapi rematik dengan metotreksat guna mengurangi efek toksis dari antagonis-folat ini.

Efek sampingnya jarang terjadi dan berupa reaksi alergi, juga gangguan lambung-usus dan sukar tidur. Dosis: anemia megaloblastik permulaan 1-2 dd 0,5 mg, pemeliharaan 1 dd 0,1-0,5 mg. Profilaksis spina bifida 0,5 mg dimulai minimal 4 minggu sebelum konsepsi

sampai dengan minggu ke-8 kehamilan. Untuk menurunkan kadar homosistein yang tinggi dan aterosklerosis prematur 1 dd 5 mg bersama vit B<sub>6</sub> 250 mg.

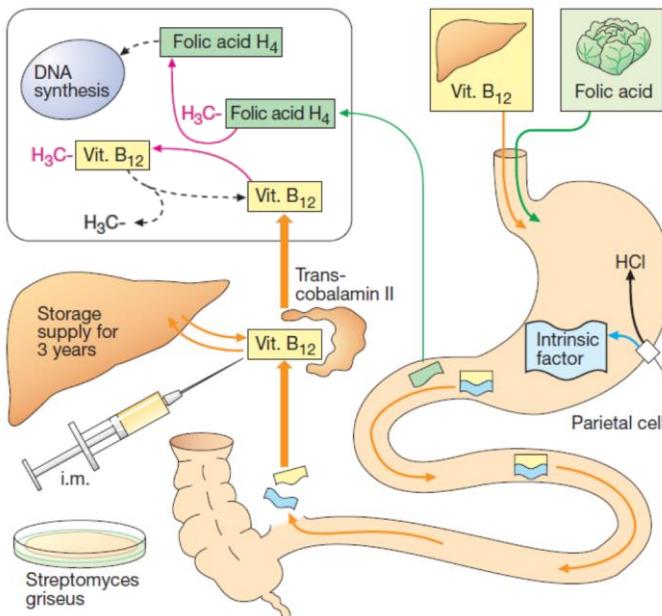
#### *Asam folinat (folinic acid, Leucovorine)*

Adalah metabolit folat yang terbentuk oleh reduksi. Dari campuran rasemis ini hanya bentuk levonya yang aktif. Terutama digunakan sebagai antidotum terhadap toksisitas darah akibat dosis tinggi metotrexat (MTX). Pada pengobatan rema efek samping MTX dikurangi tanpa melemahkan efek antiremanya. Begitu pula digunakan untuk menurunkan efek samping kotrimoksazol terhadap darah. Dalam kombinasi dengan 5-Fluoro-urasil (5-FU), meningkatkan efeknya pada kanker kolorektal yang tersebar. Dosisnya: oral, i.m. atau i.v. 6-100 mg/m<sup>2</sup> tergantung dari pentakaran MTX.

#### **Vitamin B<sub>12</sub> (Sianokobalamin, Extrinsic Factor)**

Vitamin ini terdapat dalam semua produk hewan, terutama dalam daging, hati dan susu. Di dalam dan tubuh vitamin B<sub>12</sub> terutama terdapat sebagai hidrokso-, metil- dan adenosil-kobalamin. Secara kimiawi vitamin B<sub>12</sub> (1950) yang dapat larut dalam air, memiliki rumus cincin besar dengan atom kobal sebagai pusat. Kebutuhan sehari-hari orang sehat adalah 1-5 mcg, tetapi selama kehamilan dan laktasi meningkat sampai masing-masing 3 dan 3,5 mcg. RDA dewasa adalah 2,5 mcg/hari. Penelitian telah mengungkapkan, bahwa 25% dari lansia mengidap kekurangan B<sub>12</sub> dalam tubuhnya, yang dapat menyebabkan kemunduran fungsi otak dan gangguan ingatan, yang akhirnya menjurus ke gangguan neurologis dan anemia. Gambar 9.1.1 memperlihatkan peran vitamin B<sub>12</sub> dalam sintesis DNA yang berhubungan dengan pembelahan sel. Defisiensi vitamin B<sub>12</sub> ditandai dengan gangguan hematopoiesis, gangguan neurologi, kerusakan sel epitel, terutama epitel saluran cerna dan debilitas umum. Penggunaan asam folat dapat memperbaiki anemia, sedangkan kelainan neurologic tidak dipengaruhi. Defisiensi vitamin B<sub>12</sub> menimbulkan anemia megaloblastik yang disertai gangguan neurologic yang disebabkan degenerasi sarung myelin (anemia perniosis). Agaknya pembentukan bagian lemak dari sarung myelin memerlukan isomerisasi metil-malonat menjadi suksinat yang menggunakan deoksi adenosilkobalamin sebagai kofaktor. Penggunaannya pada defisiensi dan untuk mencegah anemia megaloblastik pada keadaan malabsorpsi. Dosis: pada defisiensi oral atau sublingual 2 dd 1 mg selama 1 bulan, pemeliharaan 1 mg sehari. Profilaktis dalam sediaan multivitamin 1-10 mcg sehari, i.m. 0,5-1 mg/minggu, pemeliharaan 1 mg setiap 2 bulan.

Absorpsi vitamin B<sub>12</sub> berlangsung dua mekanisme, yaitu dengan perantaraan Factor Intrinsic Castle (FIC) dan absorpsi secara langsung. Absorpsi secara langsung hanya terjadi pada kadar vitamin B<sub>12</sub> yang tinggi. Sebagian besar anemia megaloblastik disebabkan oleh gangguan mekanisme perantaraan FIC.



Gambar 9.1.1  
Vitamin B<sub>12</sub>-FIC dan metabolisme asam folat

Gambar 9.1.1 menggambarkan setelah dibebaskan dari ikatan protein vitamin B<sub>12</sub> dari makanan akan membentuk kompleks B<sub>12</sub>-FIC. FIC hanya mampu mengikat sejumlah 1,5-3 µg vitamin B<sub>12</sub>. Complex ini masuk ke ileum dan disini melekat pada reseptor khusus di sel mukosa ileum untuk diabsorpsi.Untuk perlekatan ini diperlukan ion kalsium atau Magnesium dan suasana pH sekitar 6. Absorpsi berlangsung dengan mekanisme pinositosis oleh sel mukosa ileum. FIC dihasilkan oleh sel parietal lambung. Bila sekresi FIC bertambah, misalnya akibat obat-obat kolinergik, histamine dan beberapa hormone, seperti ACTH, kortikosteroid dan hormone tiroid, maka absorpsi vitamin B<sub>12</sub> juga akan meningkat. Faktor instrinsik konsentrasi (eksogen) yang diberikan bersama vitamin B<sub>12</sub> hanya berguna untuk pasien yang kurang mensekresi FIC dan menolak untuk disuntik.

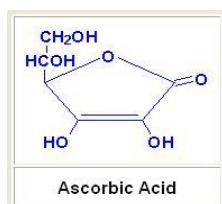
a. Kobamamide (dibencozide, \*Superton)

Adalah metabolit bioaktif dari vitamin B<sub>12</sub> yang bekerja sebagai ko-enzim. Digunakan oromukosal sebagai tablet isap untuk absorpsi optimal.

b. Hidroksokobalamin (hidrokobamin)

Adalah derivat sianokobalamin dengan kerja lebih panjang dan paling sering digunakan. Dosis: pada defisiensi i.m. atau s.k. 2 × seminggu 1 mg selama 5 minggu lalu 1 mg setiap 2 bulan.

## 2. Vitamin C



Vitamin C banyak terdapat pada:Sayur mayur; kol, paprika, peterseli; buah-buahan; jenis sitrus (jeruk); susu sapi dan daging dan pada manusia di darah.

*Khasiat.*

- a. Pada **dosis terapeutis cukup tinggi** (dosis yang berada sedikit di bawah dosis yang dapat menimbulkan suara di usus) dapat menyebabkan berdaya antiviral kuat dan antibakteri berdasarkan sifat **antioksidannya** (zat yang dapat menangkal radikal bebas).



Gambar 9.1.2  
Aktivitas radikal bebas

Radikal bebas akan aktif apabila tubuh kita mengalami kekurangan antioksidan (Gambar 9.1.2). Radikal bebas merupakan suatu molekul yang kehilangan elektronnya, sehingga ia tidak berpasangan dan sangat bersifat reaktif serta berusaha untuk menstabilkan dirinya. Kelebihan radikal bebas dalam tubuh menyebabkan rusaknya membran dan inti sel akibat *invasi* dari radikal bebas tersebut. Apabila membran sel atau sel tersebut rusak maka dapat menyebabkan penuaan dini oleh karena itu antioksidan disebut juga sebagai *antiaging*. Selain itu, apabila radikal bebas masuk ke inti sel dan melakukan konformasi terhadap DNA sel, dapat menyebabkan sel tersebut mengalami mutasi atau pembelahan sel secara berlebihan dan peristiwa inilah yang disebut kanker.

- b Menunjang pembentukan kolagen (protein yang berperan dalam pembentukan jaringan dan tulang rawan).

**RDA (Recommended Daily Allowance)** Kebutuhan seseorang akan Vitamin C berbeda tergantung kondisi fisik pengkonsumsinya. Berikut adalah kebutuhan dari asupan Vitamin C: bayi 25-40 mg, dewasa 70 mg, ibu hamil 90 mg dan ibu menyusui 110 mg.

**Defisiensi** Defisiensi vitamin C terjadi apabila tubuh kita kurang asupan vitamin C. Kekurangan vitamin C dapat menyebabkan terjadinya perdarahan akibat terganggunya sintesis kolagen.

Perdarahan tersebut dapat terjadi pada mata, paha, gusi, dan di bawah kulit yang dapat mengakibatkan luka sulit sembuh dan gigi terlepas. Hal tersebut dikenal sebagai Sindrom Skorbut (*scurvy scherbuik*).

**Resorpsi** Di usus cepat dan praktis sempurna (90%), menurun pada dosis di atas 1g.

**Metabolisme**Vitamin C mudah direduksi dan dioksidasi kembali dengan bantuan glutation (Sistem Redoks).



- 1) Oksidasi oleh hidrosilasi prolin, dopamin → noradrenalin dan hormon steroid.
- 2) Reduksi oleh triptofan → serotonin.

#### Penggunaan

- a. *Selesma (comond cold)* Meningkatkan produksi dan mobilitas makrofag (2,5g).
- b. *Antilipemis* Stimulasi transpor kolesterol dari jaringan ke hati serta pengubahan kolesterol menjadi asam kolat dan steroida.(0,5-1g); 3) *Mempercepat* penyembuhan borok dan luka dengan peningkatan sintesis kolagen di jaringan luka; 4) *Kanker* Antioksidan dan menghambat pembentukan nitrosamin di usus. (3- 10g); 5) *Penyakit Pfeiffer* 2 – 3 hari dengan dosis cukup tinggi min 5 dd 1g.

#### Efek Samping (Megadose > 1,5 G) :

- a. Diare

Dalam keadaan tubuh normal usus kita hanya mampu mengabsorbsi 90% dari vitamin C yang masuk ke tubuh. Maksimal 900 mg vitamin C dapat diabsorbsi oleh tubuh kita. Semakin banyak kita mengkonsumsi vitamin C maka semakin banyak pula Vitamin C yang tidak terserap. Vitamin C yang tidak terserap di usus akan mengikat cairan terutama air yang ada pada usus. Hal ini mengakibatkan volume usus membesar dan terjadi perangsangan pada peristaltic usus untuk bekerja. Hal ini yang mengakibatkan diare pada konsumsi vitamin C > 1,5g.

- b. Penghentian terapi mendadak mengakibatkan **rebound scorbut**

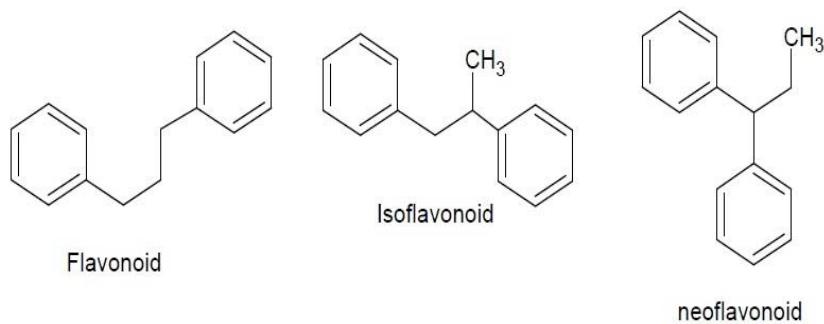
Pada penggunaan dosis besar vitamin C maka tubuh kita juga akan merespons pengeluaran pengurai vitamin C dalam jumlah besar. Apabila konsumsi Vitamin C megadose dihentikan secara mendadak maka akan mengakibatkan zat pengurai yang dikeluarkan oleh tubuh dalam jumlah banyak menguraikan sisa-sisa vitamin C yang ada pada tubuh. Jumlah vitamin C dalam tubuh akan menurun drastis dan mengakibatkan defisiensi secara mendadak yang pada akhirnya akan menyebabkan **syndrom scorbut**.

#### Interaksi

Meningkatkan resorpsi besi, memperlambat efek vit B12 dan 10g sehari memperlambat efek antikoagulansia obat.

### 3. Bioflavonid

Bioflavonoid merupakan senyawa polifenol dengan rumus difenilpropan yang terdapat dalam hampir semua bahan makanan nabati.



**Empat (4) kelompok flavonoid dengan rumus dasar flavon:** 1) Senyawa flavon: apigenin, chrysin, luteolin; 2) Senyawa isoflavan: genistein, daidzein; 3) Senyawa flavonol: quercetin, kaempferol, myricetin dan 4) Senyawa flavan: catechin.

**Khasiat Flavonoid secara umum:** 1) Antioksidan: memperangkap dan menangkap radikal bebas; 2) Anti-aterogen: penghambatan oksidasi LDL-kolesterol; 3) Antitumor: menghambat induksi kimiawi dari tumor; 4) Memperkuat efek insulin: meregulasi kadar glukosa darah.

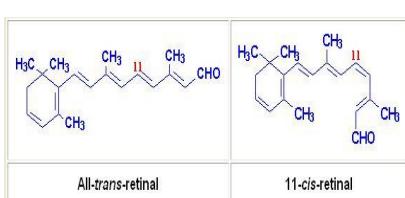
**Rutosida/rutin/vitamin P** Contoh: rutin dan hesperidin. Terdapat di: buah sitrus, paprika, dll. Khasiatnya memperkuat dinding kapiler dan meningkatkan permeabilitasnya bagi eritrosit. Defisiensinya menyebabkan bintik-bintik kecil merah di bawah kulit (perdarahan). Penggunaannya pada varices, wasir, retinopati, dan hematoma.

**Zat yang tergolong bioflavonoid:** 1) *Hidroksietilrutosida*: Insufisiensi vena kronis untuk mengurangi gejalanya, seperti udem, kejang otot, dan nyeri kaki. (3-4 dd 300 mg); 2) *Genistein*: Antitumor dengan cara "*estrogen dependent receptors*" (3 dd 150-300 mg); 3) *Quercetin*: Antitumor dengan cara mengikat zat-zat karsinogenik dan menghambat proliferasi sel dengan jalan inisiasi apoptosis (2-3 dd 400-600 mg); 4) *Cathecin*: Menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan khasiat insulin (1-2 dd 112 mg); 5) *Theanin*: Sedativa dengan cara meningkatkan aktivitas gelombang alfa di otak (2 dd 150 mg); 6) Antioksidan kuat, cardioprotectif, kolagenerik, antihistamin (1-2 dd 50-75 mg); 7) *Resveratrol dan salvestrol*: Antioksidan kuat, berdaya mematikan sel tumor (piceatannol) (2 dd 20 mg).

### C. VITAMIN LARUT LEMAK

Zat-zat ini larut dalam lemak dan diserap bersamaan dengan lemak, kemudian melalui sistem limfe masuk ke dalam darah dengan lipoprotein tertentu (chylomikron). Gangguan pencernaan lemak, seperti kekurangan asam empedu, mengurangi resorpsinya. Ekskresinya berlangsung lambat (masa-paruh panjang), sehingga dapat terjadi kumulasi dan efek toksis. Hati dan jaringan lemak dapat menimbun zat-zat ini dalam jumlah besar, maka gejala defisiensi baru menjadi nyata setelah lebih dari satu tahun, kecuali pada vitamin K (lebih cepat).

## 1. Vitamin A



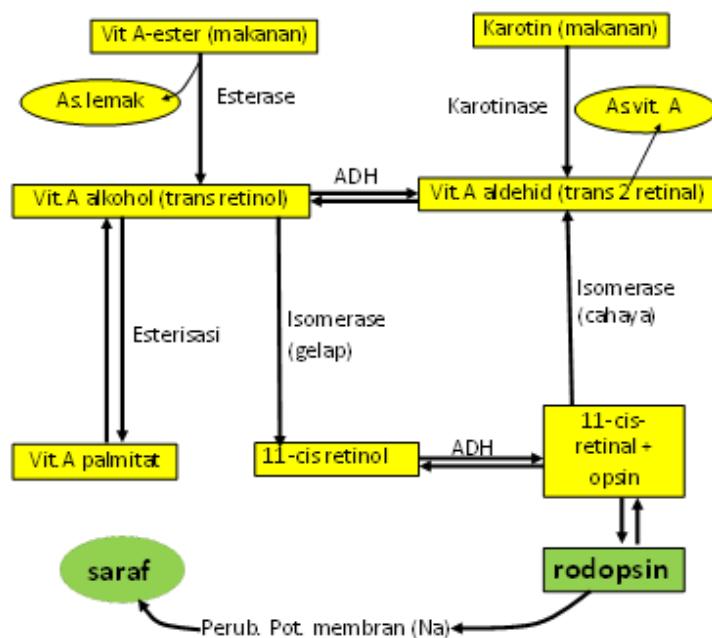
Vitamin A ditemukan pada tahun 1913 oleh Mc. Collum dan Davis. Vitamin A adalah vitamin antioksidan yang larut dalam minyak dan penting bagi penglihatan dan pertumbuhan tulang. Secara luas vitamin A merupakan nama generik yang menyatakan semua retinoid dan precursor/provitamin A/karotenid yang mempunyai aktivitas biologic sebagai retinol. Retinol diserap dalam bentuk prekursor.

**Susunan Kimia Vitamin A**, yaitu kristal alkohol yang dalam bentuk aslinya berwarna putih dan larut dalam lemak atau pelarut lemak. Dalam makanan vitamin A biasanya terdapat dalam bentuk ester retinil, yaitu terikat pada asam lemak rantai panjang.

Jenis Menurut sifatnya Vitamin A dikenal menjadi 4 bentuk, yaitu:

- Retinol Vitamin A (Vitamin A Alkohol);
- Retinyl ester Vitamin A (Vitamin A ester);
- Retinaldehid Vitamin A (Vitamin A aldehid);
- Retinoic acid (Vitamin Acid/asam).

Gambar 9.1.3 menggambarkan perubahan bentuk vitamin A dalam tubuh ketika terjadi perubahan cahaya (terang-gelap).



Gambar 9.1.3  
Perubahan bentuk Vitamin A dalam tubuh

**Sumber Makanan** Sayur-sayuran dan buah-buahan merupakan pembawa vitamin A terbanyak. Sebagian besar makanan yang mengandung vitamin A adalah yang berwarna cerah (meskipun tidak semua makanan yang berwarna cerah mengandung vitamin A).

Sayuran yang kaya akan vitamin A adalah wortel, ubi, labu kuning, bayam dan melon. Susu, keju mentega dan telur juga mengandung vitamin A.

**Fungsi Bagi Tubuh** Vitamin A berperan dalam proses-proses di dalam tubuh: 1) *Kesehatan Mata*: vitamin A memiliki peran penting dalam kesehatan indera penglihatan manusia. Vitamin ini membantu menyalurkan objek yang diterima oleh retina mata ke otak sebagai sebuah gambar. Senyawa yang berperan dalam hal ini adalah retinol; 2) *Antioksidan*: salah satu bentuk vitamin A yang dikenal dengan Beta Karoten, merupakan senyawa dengan aktivitas antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas, baik radikal bebas yang berasal dari oksidasi tubuh maupun polusi dari luar; 3) *Sistem Imun*: vitamin A juga berfungsi sebagai sistem imun eksternal yang melindungi tubuh dari radikal bebas, virus, bakteri, jamur dan patogen. Mencukupi asupan vitamin A harian berarti meningkatkan kekebalan tubuh; 4) *Mencegah Kanker*: vitamin A mampu melawan kanker dengan menekan pertumbuhan DNA dalam sel-sel kanker; 5) *Penyembuhan Luka*: vitamin A dapat membantu menjaga kesehatan jaringan di dalam tubuh kita. Sehingga dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka; 6) *Pertumbuhan*: Vitamin A juga sangat diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan embrio pada janin, dan menentukan gen pada proses pembentukan organ-organ perkembangan embrio.

**Kebutuhan Vitamin A** Sulit untuk menentukan jumlah kebutuhan vitamin A. Vitamin ini diproduksi dari dua senyawa yang berbeda yang diubah di dalam tubuh menjadi vitamin A. Dalam sumber makanan hewani, tersedia dalam bentuk retinol; dalam sumber makanan nabati berada dalam bentuk beta-karoten, yang kurang efisien dibanding retinol untuk produksi vitamin A. Hal inilah yang membuat jumlah vitamin A yang disarankan diberikan dalam bentuk retinol ekivalen (RE). Jumlah vitamin A yang direkomendasikan adalah 1000 mikro-gram RE per hari untuk pria dan 800 mikro-gram untuk wanita.

#### *Dampak Apabila Kekurangan dan Kelebihan Vitamin A*

**Akibat Kekurangan** (defisiensi) Vitamin A: 1) *Terhadap mata*: buta senja, selaput conjunctiva mengering, bintik bitot pada conjunctiva, mata kering; 2) *Perubahan epithel*: kulit mengering, kulit kasar; 3) *Pertumbuhan terganggu*: retinoid memengaruhi ekspresi reseptor hormone dan hormone pertumbuhan.

**Akibat Kelebihan** (ekses) Vitamin A bisa menyebabkan keracunan dengan tanda-tanda sebagai berikut: cepat lelah, rambut rontok, kulit kasar, mual dan muntah dan pusing.

#### *Kelompok Vitamin A*

Vitamin A adalah nama umum bagi zat-zat retinoida yang memiliki khasiat biologis dari retinol. Zat ini terutama sebagai ester terdapat dalam zat-zat pangan hewani, seperti susu dan produknya, kuning telur, hati dan dengan kadar tinggi dalam minyak ikan. Kebutuhan sehari-hari akan Vitamin A sebagian dipenuhi oleh karotenoida (provitamin A), yakni kompleks dari 2 molekul retinol yang dalam usus diuraikan menjadi vitamin aktif. Provitamin A terdapat dalam banyak sayuran hijau tua, berbagai jenis kol dan sayur, antara lain wortel dan tomat, lemak susu dan kuning telur.

a. **Retinol** : vitamin A, axeroftol

Resorpsinya di usus pesat dan praktis sempurna, kecuali bila dosisnya terlalu tinggi. Sebagian retinol ditimbun dalam hati yang cukup bagi kebutuhan selama 7-8 bulan. Kebutuhan sehari-hari untuk anak-anak 1000-4000 UI dan 4000-5000 UI bagi orang dewasa dan untuk pada waktu hamil dan laktasi 5000-6000 UI.

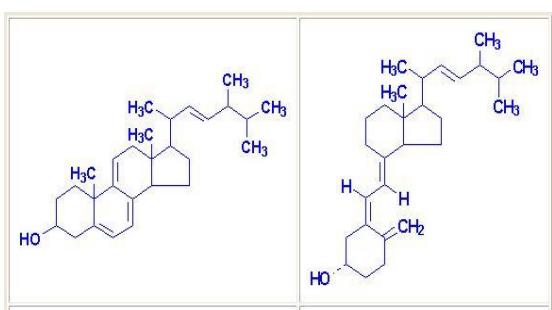
*Gejala Defisiensi* antara lain buta malam, xeroftalmia, dan hiperkeratosis.

*Dosis:* pada defisiensi 25-50.000 U sehari selama max 2 bulan, profilaksis bagi anak-anak 1000 U dan dewasa 2500-5000 U sehari.

b. Karotenoida

Karotenoida adalah pigmen alamiah kuning, jingga dan merah yang terdapat dalam banyak sayuran, buah-buah dan kembang. Kebutuhan tubuh adalah 100-150 mg sehari sebagai alfa /beta-karoten dan lycopene. Beta-karoten terdiri dari B-karoten alamiah dan B-caroten sintesis, lycopene, lutein dan zeaxanthin, retinoida, tretinoin, isotretinoin, dan acitretin.

## 2. Vitamin D



Vitamin ini pertama kali ditemukan pada tahun 1924 oleh Steenbock dan Hess, yang menyatakan bahwa makanan yang terkena sinar ultraviolet mempunyai daya anti rakitis. Dan selanjutnya pada tahun 1930 ditemukanlah vitamin D dalam bentuk kristal. Vitamin D dapat dibentuk dalam tubuh dengan bantuan sinar matahari. Bila tubuh mendapatkan cukup sinar matahari, maka konsumsi vitamin D melalui makanan dapat berkurang, karena kebutuhan vitamin D dalam tubuh dapat disintesis oleh tubuh. Sumber-sumber makanan dari vitamin D adalah telur, hati dan ikan, seperti halnya susu dan margarine yang diperkaya dengan vitamin D.

**Susunan Kimia** Vitamin Dadalah nama generik dari dua molekul, yaitu ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>) dan Kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>). Prekursor vitamin D hadir dalam fraksi sterol dalam jaringan hewan (di bawah kulit) dan tumbuh-tumbuhan berturut-turut dalam bentuk 7-dehidrokolesterol dan ergosterol. Keduanya membutuhkan radiasi sinar ultraviolet untuk mengubahnya ke dalam bentuk provitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) dan D<sub>3</sub> (Kolekalsiferol). Adapun rumus kimia dari vitamin D ini adalah C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>O.

**Manfaat vitamin D bagi kesehatan tubuh:** 1) Membantu Penyerapan Mineral Kalsium dan fosfor: kalsium dan fosfor yang sangat diperlukan oleh tubuh kita terutama untuk membentuk tulang; 2) Menjaga Kesehatan Tulang: vitamin D membantu penggunaan kalsium dalam struktur tulang. Sel-sel yang membentuk dan mengendalikan tulang, osteoblast dan osteoclast diatur oleh kelenjar paratiroid yang aktivitasnya dipengaruhi kecukupan vitamin D. Mencukupi kebutuhan tubuh akan vitamin D akan mengurangi risiko penyakit tulang, seperti osteoporosis dan rakhitis (penyakit Inggris); 3) Membantu Fungsi Kelenjar Paratiroid: Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan hiperparatiroidisme

sekunder (overactive parathyroid). Pengobatan awal terhadap hiperparatiroidisme jenis ini adalah dengan pemberian vitamin D; 4) Menjaga Fungsi Otot: salah satu gejala kekurangan vitamin D adalah lemah otot dan nyeri otot. Hasil studi menunjukkan bahwa pemberian suplemen vitamin D dapat meredakan rasa nyeri pada sebagian pasien nyeri otot yang mengalami defisiensi vitamin D; 5) Meningkatkan Imunitas Tubuh: banyak dari sel-sel yang penting dalam melawan penyakit termasuk yang melawan kanker, memiliki reseptor vitamin D. Kekurangan vitamin D diketahui meningkatkan risiko kanker; 6) Mencegah Hipertensi: vitamin D membatasi aktivitas enzim-enzim tertentu yang dapat menaikkan tekanan darah dengan meningkatkan retensi sodium dan air dalam darah.

**Kebutuhan Vitamin D**Vitamin D mempunyai suatu karakteristik yang membedakannya dari vitamin yang lain, yaitu dapat diproduksi oleh sinar matahari. Hal ini berarti bahwa vitamin D dapat diperoleh dengan penerpaan tetap sinar matahari secara teratur, dan tidak perlu tambahan konsumsi vitamin D. RDA untuk vitamin D adalah 5 mikro-gram perhari. Meskipun jumlah vitamin D yang terbentuk meningkat sepanjang kulit terkena sinar matahari, tetapi sinar matahari sendiri tidak dapat menyebabkan vitamin D sampai pada tingkat keracunan.

#### Dampak apabila kekurangan dan kelebihan Vitamin D

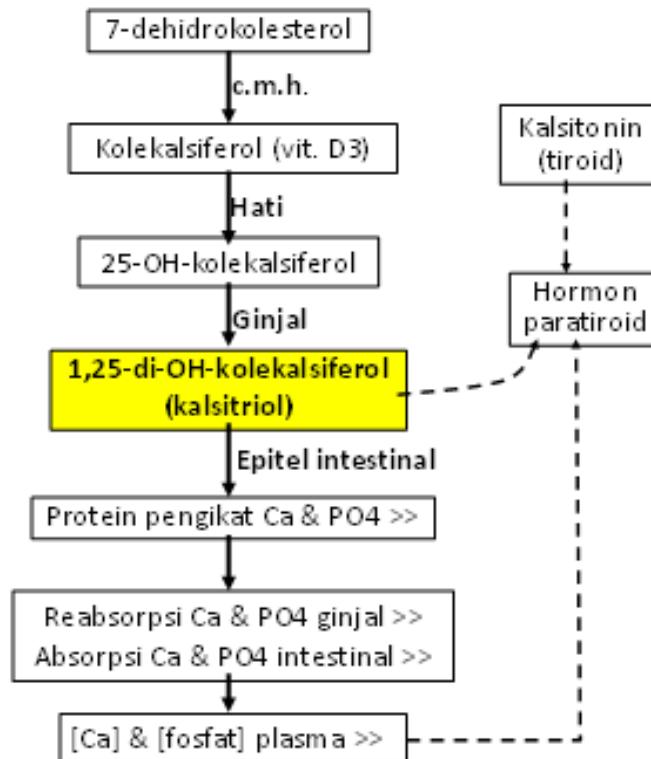
Akibat apabila **kekurangan** vitamin D: penyakit rakhitis pada anak-anak, osteomalacia pada orang dewasa, hypoplasia dan kerusakan gigi geligi, rakhitis dan osteomalacia di daerah tropik, tetapi karena serum Ca rendah sehingga kejang-kejang serta gangguan parathyroid.

Akibat apabila **kelebihan** Vitamin D: muntah-muntah, sering kencing dan mencret, neuralgia (nyeri syaraf urat), sakit kepala dan pusing-pusing, rasa sakit pada gigi dan gusi serta rasa sakit pada otot-oto dan tulang.

**Kelompok Vitamin D**Kelompok vitamin D mencakup ergokalsiferol ( $D_2$ ), kolekalsiferol ( $D_3$  alamiah) dan beberapa turunannya yang semuanya memiliki rumus steroid. Dengan nama umum vitamin D, selanjutnya dimaksudkan zat-zat tersebut dengan aktivitas biologis dari kolekalsiferol alamiah.

Vitamin  $D_2$  dibentuk dalam tubuh dari provitamin ergosterol yang antara lain terdapat dalam ragi. Vitamin  $D_3$  terdapat dalam ikan berlemak dan minyak ikan kebeljawu bersama vitamin A dan relatif sedikit dalam susu, kuning telur dan hati.

*Reabsorpsinya* dari usus baik melalui limfe memasuki darah dalam bentuk chylomikron, suatu lipoprotein besar. *Khasiatnya* Vitamin D berdaya menstimulasi reseptor aktif dari kalsium dan fosfat dari usus halus, juga reabsorpsinya oleh ginjal. Skema pembentukan vitamin D aktif dan regulasi kadar kalsium plasma dapat dilihat pada Gambar 9.1.4.



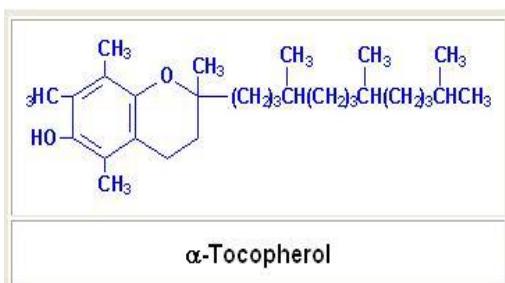
Gambar 9.1.4  
Aktifasi vitamin D dan regulasi kadar kalsium plasma

### Ergokalsiferol (kalsiferol, vitamin D<sub>2</sub>)

Adalah vitamin D tertua (1921) yang banyak digunakan dalam sediaan multivitamin. *Dosis:* pada defisiensi 1000-2000 mg sehari, sebagai penunjang 400U. Pada sindrom malabsorpsi 10-50000U sehari, pada hipoparatirosis 50-200000U sehari.

- a. Kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>, cholecalciferol, devaron, Neo-dohyfral)  
Adalah vitamin D alamiah dengan efek lambat, tetapi bertahan lama karena adanya timbunan lemak dan hati.
- b. Kalsitriol (1, 25-dihidroksikolekalsiferol, Hitrol®, kolkatriol®)  
Adalah metabolit vitamin D<sub>3</sub> yang paling aktif (1978) dengan kerja panjang (plasma t ½ 7-12 jam). Hormon ini terikat pada reseptor vitamin D. Kalsitriol disintesa dalam ginjal dari 25-hidroksi-kalsiferol, yang terbentuk di dalam hati dari kolekalsiferol. Perbandingan aktivitasnya adalah sebagai berikut: 1 mcg kalsitriol = 1 mcg alfakalsidol = 100 mcg kalsifiediol = 500 mg DH-tachysterol.  
*Dosis:* pada rachitis dan hipoparatirosis permulaan oral 250 mcg sehari, bila perlu dinaikkan 250 mcg setiap minggu dengan kadar Ca dalam darah sebagai penuntun.
- c. Alfakalsidol {1-α-hidroksikalsidol, 1(OH)D<sub>3</sub>}  
Adalah derivate yang hanya perlu hidroksilasi dalam hati untuk menjadi kalsitriol aktif (1978), sehingga dapat digunakan dalam insufisiensi ginjal. Mulai efeknya lebih cepat (dalam beberapa hari) dibandingkan vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub>. *Dosis:* pada defisiensi permulaan oral 250-500 mcg sehari, bila perlu dinaikkan 250 mcg setiap Minggu.

### 3. Vitamin E



Vitamin E adalah vitamin yang larut dalam lemak dan dapat melindungi jantung, arteri, dan komponen selular untuk tetap melakukan oksidasi dan mencegah lisis sel darah merah. Jika terdapat ketidakseimbangan garam, sekresi pancreas, dan lemak, vitamin E diabsorpsi di saluran pencernaan dan disimpan di seluruh jaringan, terutama liver, otot, dan jaringan lemak. Tujuh puluh lima persen dari jumlah vitamin E diekskresi di empedu dan sisanya melalui urin.

Vitamin E mudah didapat dari bagian bahan makanan yang berminyak atau sayuran. Vitamin E banyak terdapat pada buah-buahan, susu, mentega, telur, sayur-sayuran, terutama kecambah. Contoh sayuran yang paling banyak mengandung vitamin E adalah minyak biji gandum, minyak kedelai, biji bunga matahari, buncis, ubi jalar, dan sayuran berwarna hijau. Vitamin E lebih banyak pada makanan segar yang belum diolah. Selain itu, ASI juga banyak mengandung vitamin E untuk memenuhi kebutuhan bayi.

Dalam perkembangannya, Vitamin E diproduksi dalam bentuk pil, kapsul, dan lain-lain sebagaimana vitamin-vitamin yang sudah terlebih dahulu ada. Vitamin yang sudah dikemas dalam berbagai bentuk ini banyak dijual bebas di pasaran serta dianggap berguna.

Fungsi dari Vitamin E, yaitu antara lain:

- Meningkatkan daya tahan tubuh, membantu mengatasi stres, meningkatkan kesuburan, meminimalkan risiko kanker dan penyakit jantung koroner.
- Berperan sangat penting bagi kesehatan kulit, yaitu dengan menjaga, meningkatkan elastisitas dan kelembapan kulit, mencegah proses penuaan dini, melindungi kulit dari kerusakan akibat radiasi sinar ultraviolet, serta mempercepat proses penyembuhan luka.
- Sebagai Antioksidan. Semua vitamin E adalah antioksidan dan terlibat dalam banyak proses tubuh dan beroperasi sebagai antioksidan alami yang membantu melindungi struktur sel yang penting terutama membran sel dari kerusakan akibat adanya radikal bebas. Dalam melaksanakan fungsinya sebagai antioksidan dalam tubuh, vitamin E bekerja dengan cara mencari, bereaksi dan merusak rantai reaksi radikal bebas. Dalam reaksi tersebut, vitamin E sendiri diubah menjadi radikal. Namun, radikal ini akan segera beregenerasi menjadi vitamin aktif melalui proses biokimia yang melibatkan senyawa lain.
- Melindungi sel darah merah yang mengangkut oksigen ke seluruh jaringan tubuh dari kerusakan. Selain bisa melindungi dari akibat kelebihan vitamin A dan melindungi vitamin A dari kerusakan, vitamin ini juga bisa melindungi hewan dari akibat berbagai obat, bahan kimia, dan logam yang mendukung pembentukan radikal bebas.

Meskipun vitamin E sangat penting bagi tubuh kita, tetapi bukan berarti kita dapat mengkonsumsi dalam dosis besar melalui suplemen. Bentuk suplemen sering diresepkan untuk mengobati kekurangan vitamin E, namun konsumsi berlebihan dari yang dibutuhkan dapat merusak kesehatan. Beberapa efek samping yang umum, terkait dengan bentuk

suplemen vitamin E; mual, sakit kepala, penglihatan kabur, kesulitan saat bernapas, pembengkakan wajah atau bibir, gatal-gatal atau eksim pada kulit.

Penggunaan topikal vitamin E dapat menyebabkan perkembangan ruam kulit. Meskipun vitamin E dapat membantu mengurangi kerutan pada kulit, menggunakan produk perawatan kulit yang mengandung vitamin E dalam jumlah tinggi dapat menyebabkan iritasi.

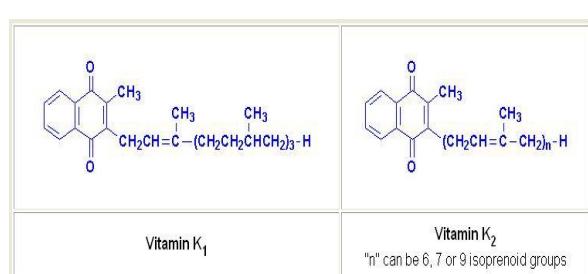
Pemberian vitamin E hanya diindikasikan pada keadaan defisiensi yang dapat terlihat dari kadar serum yang rendah dan atau peningkatan fragilitas eritrosit terhadap hydrogen peroksida. Hal ini dapat terjadi pada bayi premature, pada pasien dengan sindrom malabsorpsi dan steatore, dan penyakit dengan gangguan absorpsi lemak. Penggunaan vitamin E untuk penyakit yang mirip dengan keadaan yang timbul akibat defisiensi vitamin E, seperti distrofia otot, abortus habitualis, sterilitas, dan toxemia gravidarum hasilnya mengecewakan.

Kekurangan vitamin E akan menyebabkan sel darah merah terbelah. Proses ini disebut hemolisis eritrocit dan dapat dihindari dengan vitamin E. Akibat lain kekurangan vitamin E adalah:

- perubahan degeneratif pada sistem saraf dan otot;
- kelemahan dan kesulitan berjalan;
- kelainan kulit;
- pada bayi, kekurangan vitamin E dapat menyebabkan kelainan yang mengganggu penyerapan lemak pada bayi yang prematur dan kekurangan gizi. Namun, kekurangan vitamin E sesungguhnya sangat jarang terjadi karena vitamin ini banyak terdapat dalam makanan, terutama dalam minyak sayur. Pada manusia kekurangan vitamin E bisa disebabkan karena diet yang sangat buruk dalam jangka waktu lama.

Dosis yang dianjurkan pada defisiensi anak-anak oral 1 UI/kgBB, bayi prematur 5-25 UI sehari. Untuk prevensi dewasa 60-75mg sehari, dosis alternatif sebagai antioksidan 400-600mg/hari.

#### 4. Vitamin K



merupakan derivat naftokuinon, dengan aktivitas yang mendekati vitamin K alam. Derivatnya yang larut dalam air, menadion natrium difosfat, di dalam tubuh diubah menjadi menadion.

Pada penderita defisiensi vitamin K, vitamin ini berguna untuk meningkatkan beberapa faktor pembekuan darah, yaitu protombin. Selain itu, vitamin K membantu mengaktifkan

osteocalcin, protein pembangun tulang, dan menjaga tulang dari kerapuhan (osteoporosis) pada usia tua.

Absorbsi vitamin K melalui usus sangat bergantung dari kelarutannya. Absorbsi filokuinon dan menakuinon hanya berlangsung baik bila terdapat garam-garam empedu, sedangkan menadion dan derivatnya yang larut air dapat diabsorbsi walaupun tidak ada empedu. Berbeda dengan filokuinon dan menakuinon yang harus melalui saluran limfe lebih dahulu, menadion dan derivatnya yang larut air dapat langsung masuk ke sirkulasi darah. Vitamin K alam dan sintetik diabsorbsi dengan mudah setelah penyuntikan secara i.m. bila terdapat gangguan absorbsi vitamin K akan terjadi hipoprotobinemia setelah beberapa minggu, sebab persediaan vitamin K di dalam tubuh hanya sedikit.

Vitamin K berguna untuk mencegah atau mengatasi pendarahan akibat defisiensi vitamin K. Defisiensi vitamin K dapat terjadi akibat gangguan absorbsi, kurangnya bakteri yang mensintesis vitamin K pada usus dan pemakaian antikoagulan tertentu yang dapat memengaruhi aktivitas vitamin K.

Defisiensi vitamin K akibat asupan yang tidak mencukupi jarang terjadi, karena vitamin K terdapat pada banyak jenis makanan dan juga disintesis oleh bakteri usus. Gangguan absorpsi vitamin K dapat terjadi pada obstruksi biliaris dan gangguan usus, seperti antibiotik dan sulfonamid untuk waktu lama dapat memengaruhi bakteri yang mensintesis vitamin K di usus.

#### D. MINERAL DAN ELEMEN SPURA

Mineral adalah senyawa anorganik yang dalam jumlah kecil merupakan bagian dari zimmengatur berbagai fisiologis. Elemen spura (spura = kecil) adalah mineral anorganik esensial bagi metabolisme tubuh, dibutuhkan tubuh dalam jumlah kurang dari 20 mg/hari.

##### 1. Besi (Fe)

Besi berfungsi dalam pembentukan hemoglobin. Defisiensinya menyebabkan Anemia Ferriprive. Lebih mudah diserap usus dalam bentuk ferro karena mekanisme autoregulasi yang diatur oleh kadar ferritin yang terdapat di dalam sel-sel mukosa usus. Pada kondisi normal diserap tubuh hingga 10%, pada keadaan defisiensi bisa lebih banyak. Besi diserap tubuh dalam 2 bentuk heme dan non-heme. Vit C dapat membantu penyerapan Fe dengan cara mereduksi bentuk Ferri menjadi Ferro atau membentuk ikatan bersama besi menjadi Ferro-Askorbat.

Makanan yang mengandung Fe antara lain: berbagai sayuran hijau (bayam, kangkung), kentang, daging, hati, dan berbagai kacang-kacangan.

Faktor yang memengaruhi penyerapan Fe:

- a. Bentuk besi, Besi heme lebih mudah diserap dibanding non-hem. Karena besi Heme berbentuk fero dan memiliki struktur yang mirip vit B<sub>12</sub> → penyerapan heme 2X penyerapan non-heme.

- b. Asam organik, membantu penyerapan besi non-heme dengan mengubah bentuk feri menjadi bentuk fero.
- c. Asam fitat dan Asam oksalat, menghambat penyerapan besi.
- d. Tanin, menghambat absorpsi besi dengan cara mengikatnya.
- e. Tingkat keasaman lambung, meningkatkan daya larut besi.
- f. Kebutuhan tubuh, kebutuhan besi meningkat bila masa pertumbuhan. Absorpsi besi non hem dapat meningkat sepuluh kali lipat, sedangkan besi hem dua kali lipat.

**Metabolisme:** ferro terabsorpsi diubah menjadi ferri (di sel mukosa) selanjutnya terikat pada transferin untuk didistribusikan sebagai kompleks transferin atau disimpan sebagai feritin di dalam sel mukosa.

**Distribusi:** sebagian besar digunakan untuk: sintesis Hb dan besi fungsional (kompleks mioglobin dan enzim mengandung Fe), sisanya simpan di RE (IV: hati, ORAL: limpa dan sumsum tulang) sebagai feritin dan hemosiderin.

**Ekskresi:** sedikit sekali melalui sel epitel kulit dan sal cerna, keringat, urin, feces, kuku, dan rambut yang dipotong.

**Efek samping:** nausea, muntah, sakit kepala, sembelit-diare, perdarahan lambung usus, kerusakan hati, konvulsi, koma, penurunan tekanan darah hebat, penimbunan besi pada RE (hemosiderosis).

**Intoksikasi akut** (banyak pada anak2):

- a. Setelah menelan 1 g: kelainan saluran cerna (iritasi → korosi → nekrosis).
- b. Gejala : mual, muntah, diare, hematemesis, feces hitam, syok, kolaps kardiovaskular.

**Terapi keracunan:** Deferoksamin (chelating agent) yang secara oral menghambat absorpsi, secara parenteral besi yang sdh diikat dikeluarkan melalui ginjal. Keuntungannya, deferoksamin tidak menarik besi dari hemoglobin. Dosis: oral 5-10 g + parenteral 1-2g.

Zat-zat tersendiri

- a. Ferofumarat (Ferumat, Superton<sup>®</sup>)  
Efek samping kecil maka dijadikan pilihan utama dalam terapi oral.  
Dosis: 2-3 dd 200 mg (65 mg Fe)
- b. Ferroglukonat (Viton multi<sup>®</sup>)  
Bersifat kurang merangsang sering dikombinasi dengan vit B-kompleks.  
Dosis: 3 dd 48 mg Fe
- c. Ferrosulfat (Ferro-Gradumet<sup>®</sup>)  
Bersifat merangsang, dengan efek mual-muntah dapat diatasi dengan bentuk tablet slow release.  
Dosis: oral 2 dd 525 mg (105 mg Fe) p.c.

## 2. Cobalt (Co)

Unsur Kobalt berkaitan erat dengan fungsi Vit B<sub>12</sub> yang berguna dalam pembentukan darah, dan sistem saraf. Cobalt adalah inti dari Vit B<sub>12</sub> (cyanocobalamine). Diserap tubuh dalam bentuk Vit. B<sub>12</sub>. Hanya bisa diserap tubuh jika berasal dari sumber makanan hewani. Berfungsi sebagai pengganti mangan dalam aktivasi beberapa enzim, misalnya dipeptidase

glycylglycine. Tubuh membutuhkan Cobalt rata-rata sebanyak 3 mcg-1 mg/hari. Pemberian unsur Co (co:  $\text{CoCl}_2$ ) tidak dapat membantu gejala defisiensi Vit  $\text{B}_{12}$ . Cobalt yang berlebihan dapat merusak kesehatan. Sumber makanan yang mengandung Cobalt, yakni tempe dan oncom, dan makanan lain yang mengandung Vit. $\text{B}_{12}$ .

Efek Defisiensi Co menyebabkan defisiensi Vit.  $\text{B}_{12}$ , yaitu anemia yang dapat diobati dengan asupan vit.  $\text{B}_{12}$ . Kelebihan logam cobalt murni di tubuh dapat menyebabkan asma, mual, muntah, kerusakan jantung dan tiroid.

### 3. Krom (Cr)

Diserap tubuh hanya yang berbentuk kromium valensi 3, kromium valensi 6 bersifat karsinogen. Berperan besar dalam kerja insulin dalam tubuh, membantu insulin dengan cara mempermudah masuknya glukosa ke sel untuk dibakar menjadi energi. Juga membantu pada penderita diabetes yang mengalami resistensi insulin. Penyerapan Cr oleh tubuh hanya 2%, sedangkan tubuh memerlukan 1-2 mcg/hari. Suplemen Cr biasanya berbentuk Chrompicolinate (Dosis: 1 dd 100-200 mcg). Sumber makanan yang mengandung Cr adalah kopi, teh, kentang, tiram, daging olahan, biji-bijian, brokoli dan bir.

Defisiensi Chrome menyebabkan tak terkendalinya kadar gula darah, menurunnya daya ingat serta meningkatnya risiko alzheimer. Kelebihan Chrome menyebabkan kerusakan ginjal dan hati, ruam dan pusing.

### 4. Magnesium (Mg)

Berfungsi dalam proses relaksasi otot dan berperan dalam metabolisme kalsium dan protein tulang. Penting untuk penyerapan Ca, K, dan Na. Dapat menstimulir sistem imun. Dibutuhkan tubuh sebesar 450-500 mg/hari. Sumber makanan yang mengandung Mg antara lain sayuran hijau, biji-bijian, ikan, alpukat dan kacang kedelai. Dosis pada penderita osteoporosis 1-3 dd 250 mg  $\text{Mg(OH)}_2$  selama 2 tahun.

Defisiensi Mg menyebabkan jari-jari tangan dingin, kejang betis, restless leg, gangguan sintesis dan sekresi hormon parairoid serta peningkatan tekanan darah, kejang pembuluh koroner, dan aritmia jantung.

Kelebihan Mg menyebabkan kelesuan, kebingungan, gangguan fungsi ginjal yang berhubungan dengan hipotensi, *tachycardia* atau *bradychardia*, kelemahan otot *hyporeflexia* serta kesulitan bernapas.

### 5. Mangan (Mn) dan Molybden (Mo)

Berfungsi sebagai bagian enzim yang penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Terdapat dalam tubuh sebanyak 12-20 mg (terutama di dalam mitokondria). Kebutuhan asupan sehari-hari: Mn = 5 mg, dan Mo = 1 mg. Makanan yang mengandung Mn dan Mo adalah teh, kakao, padi-padian, kacang-kacangan. Tidak diketahui efek defisiensi dan toksisitasnya.

## 6. Selenium (Se)

Berperan dalam menggantikan fungsi sulfur di dalam tubuh. Khasiat utama sebagai antioksidan. Terutama melindungi eritrosit dari radikal peroksida ( $H_2O_2$ ). Sebagai kofaktor sejumlah enzim, misalnya glutation peroxyde. Menghambat proses perubahan karbohidrat menjadi epoksida yang bersifat karsinogen. Berperan pada metabolisme Vit.E dan mengurangi toksitas logam berat. Tubuh membutuhkan kira-kira 30 mcg/hari. Penyerapan Selen di tubuh dapat diganggu oleh Zn, Cu, atau Cr. Dosis: sebagai suplemen 100-200 mcg/hari. Kasus Defisiensi jarang terjadi tapi defisiensi Selen dapat meningkatkan risiko kanker contohnya kanker payudara dan kanker prostat.

## 7. Seng (Zn)

Merupakan elemen spura dengan kandungan tertinggi di tubuh (1,5-2 g). Banyak terdapat di tulang dan prostat. Merupakan ko-faktor bagi banyak enzim dalam sintesa dan perombakan protein, lemak dan karbohidrat. Dibutuhkan asupan per hari 10-15 mg (defisiensi = 50 mg/hari). Penyerapan di usus dibantu oleh Vit.C dan asam-asam amino, tapi dihambat oleh Ca, P, Fe, Cu. Kebanyakan Zn dapat menghambat Cu dari enzimnya dan efek Se terhadap anti kanker. Zn ditimbun bersama insulin dalam sel beta langerhans di pankreas. Dosis : Defisiensi = 3 dd 200 mg  $ZnSO_4$  sebagai antioksidan = 20-50 mg/hari Zn elemen.

Defisiensi Zn menyebabkan hilangnya nafsu makan, rambut rontok, dermatitis, rabun senja, gangguan pengecapan serta pada anak: pertumbuhan yang terlambat.

Kelebihan Zn bisa menimbulkan rasa logam di lidah, muntah dan gangguan lambung serta seng sebanyak 1 gram atau lebih bisa berakibat fatal/kematian.

## 8. Tembaga (Cu)

Merupakan ko-faktor bagi sejumlah enzim, antara lain sitokrom-oksidase dan betahidroksilase. Juga terlibat pada mobilisasi Fe. Di tubuh terkandung k.l 100 mg Cu. Dibutuhkan tubuh 2-3 mg/hari. Diserap tubuh sebanyak 30%. Ekskresi melalui empedu dan sedikit dinding usus. Penyerapan dapat terhambat oleh Cu. Dosis : 8-20 mg/hari  $CuSO_4$ . Makanan yang mengandung Cu, seperti kerang, kacang-kacangan, tempe, keju (terutama keju susu kambing).

Defisiensi Cu menyebabkan anemia, kelainan darah, kelambatan psikomotor dan mental, serangan epilepsi, serta penyakit wilson (sirosis dan degenerasi ganglia basal di otak).

Kelebihan Cu menyebabkan gangguan saluran cerna, ginjal dan hati; anemia hemolitis. Overdose Cu diatasi dengan penisilamin, EDTA, dan sengsulfat.

## E. LOGAM ALKALI

### 1. Kalium (K)

Merupakan kation (positif) yang terpenting dalam cairan intraseluler dan sangat esensial untuk mengatur keseimbangan asam basa serta isotoni sel. Zat ini praktis terdapat dalam semua makanan, antara lain banyak dalam sayuran, buah-buahan, kacang tanah,

kedele, badam, biji labu manis dan kopi. Plasma hanya mengandung 1% dari kadar total dalam tubuh (kt), sedangkan antara kadar plasma (kp) dan kadar total dalam tubuh tidak terdapat korelasi baik. Maka kadar plasma rendah tidak berarti bahwa kadar total dalam tubuh juga telah berkurang dan adanya defisiensi kalium.

Suplesi kalium barulah diperlukan bila kadar total dalam tubuh telah turun dengan nyata, seperti pada gagal jantung, cirrhosis hati dan diabetes dengan keto-acidosis.

Efek samping dari overdose: gangguan saluran cerna, nyeri setempat pada injeksi dan radang vena. Gejala hiperkaliemia tersebut dapat terjadi bila Kalium digunakan bersamaan dengan diuretika penghemat kalium.

Dosis profilaksis 2dd 0,6-1 gr KCl p.c, pada hipokaliemia dimulai dengan 2 gr sampai gejalanya hilang, kemudian 2 dd 1gr.

## 2. Natrium (Na)

Natrium merupakan kation utama dalam cairan ekstraseluler dan memegang peranan penting pada regulasi tekanan osmotisnya juga pada pembentukan perbedaan potensial (listrik) yang perlu bagi kontraksi otot dan penerusan impuls di saraf.

Defisiensinya bisa terjadi akibat kerja fisik yang terlalu berat dengan banyak berkeringat dan banyak minum air tanpa tambahan garam ekstra. Gejalanya berupa mual, muntah, sangat lelah, nyeri kepala, kejang otot betis, kemudian kejang otot lengan dan perut.

Penggunaannya selain pada defisiensi Na, juga dalam bilasan 0,9% (larutan garam fisiologis) dan dalam infus dengan elektrolit lain. Sebagai tetes mata 5% NaCl digunakan pada udema kornea.

Efek samping pada overdose berupa udema dan naiknya tekanan darah berhubungan bertambahnya volume plasma akibat pengikatan air oleh Na. Efek ini juga dapat terjadi karena retensi Na pada penggunaan hormon steroida.

Dosis untuk kompensasi kehilangan Na akibat kerja berat dan terlalu banyak minum air : 5-10 gr NaCl, sebaiknya sebagai larutan 1gr per liter.

## 3. Kalsium (Ca)

Kalsium terdapat sebanyak 99% dalam tulang kerangka dan sisanya dalam cairan antar sel dan plasma. Dalam bahan makanan terutama terdapat dalam susu dan telur, juga gandum dan sayur-mayur, antara lain bayam.

Fungsinya selain sebagai bahan bangun bagi kerangka, juga sebagai pemeran penting pada regulasi daya rangsang dan kontraksi otot serta penerusan impuls saraf.

Defisiensi kalsium menimbulkan antara lain, melunaknya tulang (osteomalacia) serta mudah terangsangnya saraf dan otot, dengan akibat serangan kejang (tetania). Biasanya kekurangan disebabkan karena defisiensi vitamin D dan terhambatnya resorpsi Ca atau karena penyakit hipoparatirosis dan insufisiensi ginjal.

Resorpsinya dari usus berlangsung secara aktif dalam keadaan terikat pada calcium binding protein (CBP), yang sintesisnya distimulasi oleh kalsitriol. Ekskresinya tergantung pada banyak faktor, tetapi terutama melalui tinja dan hanya sedikit lewat kemih.

Penggunaannya untuk defisiensi Ca tulang yang berkaitan dengan terganggunya resorpsi, juga setelah pembedahan tiroid dengan kerusakan pada paratiroid. Pada osteoporosis dan prevensinya pada wanita setelah menopause, Ca diberikan bersamaan dengan bifosfonat, vitamin D dan estrogen.

Efek sampingnya pada penggunaan oral berupa iritasi lambung-usus dan sembelit. Hipercalciemia jarang terjadi dan bercirikan endapan Ca di ginjal (batu) dan meningkatnya ambang rangsang saraf dan otot. Gejalanya berupa kelemahan otot, letargia, poliuria, dan perasaan haus, akhirnya timbul koma.

Dosis : pada defisiensi, oral 2-2,5 gr Ca sehari dalam 3-4 dosis d.c. Pada osteoporosis dan prevensinya 1-1,5 gr Ca malam hari, bersamaan dengan vitamin D dan bifosfonat. Pada hipocalciemia hebat, i.m atau i.v Ca-glukonat 1-2 gr (larutan 10%).

#### 4. Fluorida (F)

Fluor khusus terdapat dalam tulang gigi (dentin) dan email (pelapis kaca), juga dalam kerangka. Sayur mayur mengandung sedikit fluor, sedangkan kadar yang tinggi terdapat dalam daun teh.

Resorpsinya dari usus baik dan cepat; garam-garam Ca, Fe, Al dan Mg membentuk kompleks dengan fluorida yang mengakibatkan hambatan penyerapannya, maka tidak boleh dimakan bersamaan waktu. Ekskresinya berlangsung lewat kemih dan dapat juga dengan keringat sewaktu transpirasi berlebihan.

Penggunaannya paling banyak untuk prevensi gigi berlubang (caries). Fluor diserap oleh plak gigi dan di situ menghambat pula menstimulir remineralisasi sehingga kerusakan bisa direparasi. Fluor juga menghambat pembentukan asam oleh kuman mulut, hingga pelepasan asam kurang kuat.

Efek sampingnya pada dosis oral tinggi yang digunakan pada osteoporosis dapat menimbulkan gangguan saluran cerna dan keluhan rematik. Juga bisa terjadi hipokalsiemia, karena Ca ditangkap dan diinaktifkan oleh fluor. Penggunaan lokal dapat menimbulkan antara lain reaksi alergi, sekresi ludah berlebihan dan udema lidah.

Dosis profilaksis dapat menyebabkan fluorosis, berupa bintik-bintik gelap pada email gigi atau garis-garis putih. Dosis: prevensi caries, oral anak-anak 6-12 bulan: 1 dd 0,25 mg F (=1 tablet NaF 0,56 mg), 1-2 tahun: 1-2 tab, 2-3 tahun: 2-3 tab, 4-6 tahun: 3-4 tab dan di atas 6 tahun: 4 tab.

#### 5. Iodium (I)

Elemen ini terdapat dalam makanan sebagai iodida anorganis yang mudah diserap. Kebutuhan sehari hari adalah 150-300 mcg, yang diperoleh dari makanan, seperti ikan, kepiting, kerang dan lumut laut.

Penyakit gondok endemis pada umumnya akan timbul di daerah dimana asupan per harinya hanya 70 mcg, yang mengakibatkan dilahirkannya 1,5% bayi dengan cretinisme.

## 6. Borium (B)

Elemen spura ini terdapat banyak dalam kol, daun sla (lettuce), kacang polong, kedele dan alfalfa, juga dalam buah-buahan (apel, prune, kismis, kurma) dan kacang-kacangan (kacang tanah, hazelnut, badam).

Elemen ini digunakan secara alternatif pada gangguan sendi (osteoarthritis) dengan efek sangat baik. Begitu pula pada osteoporosis sesudah menopause, dimana suplesi borium menurunkan dengan jelas ekskresi kalsium dan magnesium, sedangkan kadar estrogen darah dinaikkan.

## Latihan

- 1) Berikan beberapa contoh fungsi metabolismik vitamin!
- 2) Kebutuhan vitamin tergantung dari faktor apa saja serta bilamana terjadi defisiensi vitamin?
- 3) Bilamana penggunaan vitamin dibenarkan?
- 4) Mengapa pengobatan anemia perniosis tidak cukup hanya dengan asam folat saja?
- 5) Bagaimana penghentian mendadak penggunaan megadosis vitamin C mengakibatkan **rebound scorbut**?
- 6) Sebutkan apa yang terjadi bila tubuh kekurangan vitamin A!
- 7) Jelaskan hubungan vitamin D dengan osteoporosis!
- 8) Bagaimana cara vitamin C membantu penyerapan besi?
- 9) Mengapa kekurangan krom dapat menyebabkan kadar gula darah tak terkendali?
- 10) Jelaskan fungsi natrium dalam tubuh!

### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Sebagai koenzim contoh .... Regulator zat lain, contoh ... Berperan penting dalam reaksi biokimia, contoh ....
- 2) Kebutuhan vitamin bergantung pada beberapa faktor, seperti usia, jenis kelamin, dan susunan makanan sehari-hari. Defisiensi vitamin terjadi jika kebutuhannya dalam tubuh belum terpenuhi atau kurang.
- 3) Penggunaan vitamin dibenarkan hanya untuk: defisiensi akibat kelainan metabolisme bawaan yang sangat jarang terdapat, misalnya ...; lansia karena ...; bila kebutuhan meningkat, misalnya ...serta pasien kronis dan pemakai obat, contohnya ....
- 4) Anemia perniosis adalah anemia yang disebabkan oleh kekurangan vitamin B<sub>12</sub> dengan gangguan neurologic karena kerusakan sarung myelin. Asam folat hanya akan memperbaiki anemianya, tidak memperbaiki gangguan neurologisnya.
- 5) Penggunaan dosis besar vitamin C maka tubuh kita juga akan merespons pengeluaran pengurai vitamin C dalam jumlah besar. Apabila konsumsi Vitamin C megadose dihentikan secara mendadak maka ....

- 6) Kekurangan vitamin A menyebabkan 1) *Terhadap mata*: buta senja, selaput conjunctiva mengering, bintik bitot pada conjunctiva, mata kering; 2) *Perubahan epithel*: kulit mengering, kulit kasar serta 3) *Pertumbuhan terganggu*: retinoid memengaruhi ekspresi reseptor hormone dan hormone pertumbuhan.
- 7) Vitamin D aktif akan merangsang pembentukan protein pengikat kalsium di usus dan tubulus sehingga absorpsi dan reabsorpsi kalsium optimal. Kekurangan vitamin D akan mengurangi absorpsi kalsium dan pada keadaan hipokalsemia akan menarik kalsium dari tulang yang akhirnya menyebabkan osteoporosis.
- 8) Vitamin C dapat membantu penyerapan Fe dengan cara mereduksi bentuk Ferri menjadi Ferro atau membentuk ikatan bersama besi menjadi Ferro-Ascorbat.
- 9) Karena krom berperan besar dalam kerja insulin dalam tubuh dengan cara membantu insulin mempermudah masuknya glukosa ke sel.
- 10) Natrium merupakan kation utama dalam cairan ekstraseluler dan memegang peranan penting pada regulasi tekanan osmotisnya juga pada pembentukan perbedaan potensial (listrik) yang perlu bagi kontraksi otot dan penerusan impuls di saraf.

## Ringkasan

Pemenuhan gizi sehari-sehari tidak hanya terpaku pada tiga unsur pokok penunjang kehidupan yakni; zat pembangun, zat sumber tenaga, dan zat pemelihara kebutuhan sehari-sehari. Melainkan perlu ditunjang oleh kebutuhan mikronutrien, seperti vitamin dan mineral.

Vitamin adalah senyawa kimia yang sangat esensial yang walaupun tersedianya dalam tubuh dalam jumlah demikian kecil, diperlukan sekali bagi kesehatan dan pertumbuhan tubuh yang normal. Vitamin berfungsi dalam beberapa tahap reaksi metabolism energy, pertumbuhan, dan pemeliharaan tubuh, pada umumnya sebagai koenzim atau sebagai bagian dari enzim. Sebagian besar koenzim terdapat dalam bentuk apoenzim, yaitu vitamin yang terikat dengan protein. Hingga sekarang fungsi biokimia beberapa jenis vitamin belum diketahui dengan pasti. Vitamin digolongkan menjadi 2 bagian, yaitu vitamin yang larut air dan vitamin yang larut lemak. Vitamin yang larut air, yaitu Vitamin B dan C, sedangkan Vitamin yang larut Lemak, yaitu Vitamin A,D,E dan K. Setiap vitamin larut lemak A,D,E dan K mempunyai peranan faali tertentu di dalam tubuh. Sebagian besar vitamin larut lemak diabsorpsi bersama lipida lain. Absorpsi membutuhkan cairan empedu dan pancreas. Vitamin larut lemak diangkut ke hati melalui sistem limfe sebagai bagian dari lipoprotein, disimpan di berbagai jaringan tubuh dan biasanya tidak dikeluarkan melalui urin.

Mineral adalah zat anorganik yang dalam jumlah kecil bersifat esensial bagi banyak proses metabolisme dalam tubuh. Yang paling banyak dibutuhkan adalah K, Na, Ca, Mg, P dan Cl. Elemen spura didefinisikan sebagai mineral yang dibutuhkan kurang dari 20 mg sehari yakni Fe, Zn, Se, Mn, Mo, F, Cr, Cu, I dan Co.

Dengan demikian diperlukan keseimbangan antara zat makro dan zat mikro dalam pemenuhan kebutuhan asupan sehari-hari.

## Tes 1

- 1) Vitamin yang berperanan dalam proses transfer aldehid adalah vitamin ....
  - A. B1B
  - B. B2
  - C. B6
  - D. B12
- 2) Defisiensi vitamin B6 menyebabkan penyakit ....
  - A. buta malam
  - B. beri-beri
  - C. pellagra
  - D. skorbut
- 3) Untuk absorpsi vitamin B12 membutuhkan ....
  - A. adenosilkobalamin
  - B. faktor extrinsic
  - C. transkobalamin
  - D. faktor intrinsic
- 4) Vitamin yang dapat menyebabkan hiperkalsemia adalah ....
  - A. kalsitriol
  - B. tokoferol
  - C. asam pantotenat
  - D. nikotinamid
- 5) Pigmen fotosensitif yang sintesisnya memerlukan vitamin A adalah ....
  - A. karotin
  - B. trans-retinol
  - C. asam retinat
  - D. rodopsin
- 6) Fungsi kalsium adalah ....
  - A. menguatkan kerangka
  - B. meregulasi daya rangsang dan kontraksi otot
  - C. merupakan faktor pembekuan darah
  - D. A, B, dan C benar semua
- 7) Buta malam, lemah ingatan serta borok yang sukar sembuh merupakan gejala defisiensi ....
  - A. iodium
  - B. magnesium
  - C. tembaga
  - D. seng

- 8) Kejang pembuluh koroner dan aritmia jantung ditemukan pada defisiensi ....
  - A. kalsium
  - B. iodium
  - C. magnesium
  - D. tembaga
- 9) Zat yang dapat meningkatkan absorpsi besi oleh mukosa usus adalah ....
  - A. transferin
  - B. tetrasiklin
  - C. asam fytat
  - D. asam askorbat
- 10) Udema dan naiknya tekanan darah dapat dicegah dengan mengurangi konsumsi ....
  - A. kalium klorida
  - B. garam dapur
  - C. kalsium glukonat
  - D. kuprisulfat

## Topik 2 Toksiologi

Sintesis zat kimia yang diperkirakan berjumlah 1000 per tahun, menyebabkan toksiologi tidak hanya meliputi sifat-sifat racun, tetapi lebih penting lagi mempelajari "keamanan" setiap zat kimia yang masuk ke dalam tubuh, termasuk di dalamnya adalah obat, pestisida, polutan lingkungan, toksin alami serta zat aditif makanan. Zat-zat kimia itu disebut "xenobiotik" (xeno = asing).

Karena penilaian xenobiotic tidak dapat dilakukan pada manusia sebagaimana lazimnya dilakukan pada obat, maka penilaian xenobiotic dilakukan pada hewan coba. Karena itu penilaian keamanan dilakukan melalui ekstrapolasi data dari hewan ke manusia. Dengan demikian hanya perkiraan, yang dapat kita berikan sebagai jawaban atas pertanyaan yang sering terlontar oleh masyarakat, seperti: Berapa amankah zat X ini bila kita makan terus-menerus? Apakah zat X ini dapat menimbulkan tumor?

Banyak prinsip pengobatan keracunan yang dahulu dianut berubah drastic dan tindakan yang lebih rasional telah ditemukan. Satu kemajuan mencolok ialah dihilangkannya kebiasaan pengobatan keracunan hipnotik sedative dengan menggunakan analeptic dan menggantinya dengan pengobatan simptomatis. Manfaat antidotum umum yang terdiri dari norit, asam tanat dan magnesium oksida diragukan dan kombinasi ini ternyata saling mengantagonisasi. Aktivitas norit ditiadakan sebagian oleh magnesium oksida.

Beberapa macam keracunan telah diketahui terjadi berdasarkan kelainan genetic (primakuin, INH, suksinilkolin) atau defisiensi enzim pada neonates premature (kloramfenikol); interaksi pada obat kombinasi kadang-kadang memberi hasil yang sulit dievaluasi atau diramalkan toksisitasnya.

Topik II akan membahas mengenai toksiologi eksperimental yang meliputi: uji farmakokinetik, uji farmakodinamik, menilai keamanan suatu zat kimia, uji toksiologi dan hubungan antara hewan coba dengan manusia serta keracunan yang meliputi: klasifikasi keracunan, penyebab keracunan, gejala dan diagnosis keracunan, peranan laboratorium serta terapi intoksikasi.

### A. TOKSIKOLOGI EKPERIMENTAL

Sejak awal harus disadari bahwa tidak mungkin membuat suatu petunjuk lengkap mengenai pemeriksaan toksisitas suatu obat atau zat kimia. Pada hakikatnya tidak perlu dibedakan antara obat dan zat kimia dari sudut toksiologi, sehingga dalam pembahasan keduanya diperlakukan sama. Selanjutnya dalam bab ini akan disebut zat untuk pengertian zat kimia termasuk obat. Percobaan toksisitas sangat bervariasi dan suatu protokol yang kaku akan membuat penelitian tidak relevan atau menghasilkan kesimpulan yang tidak sahih. Karena itu jenis pemeriksaan toksisitas harus didasarkan pada sifat zat (kimia atau obat) yang akan digunakan serta cara pemakaiannya. Penggunaan obat secara kronik, seperti pada pengobatan hipertensi atau penggunaan kontrasepsi harus disertai dengan data

karsinogenitas dan teratogenesitas, sedangkan obat cacing yang digunakan dalam waktu pendek, lama-lama harus memenuhi syarat toksitas akut.

Dengan tidak mengurangi kepentingan hal yang telah dijelaskan tadi, akan dibahas beberapa aspek dari pemeriksaan toksitas obat. Penilaian komprehensif dapat diperoleh melalui penyelidikan dalam bidang farmakokinetik, farmakodinamik, dan toksikologi. Toksikologi sendiri berhubungan dengan farmakologi, karena perbedaan fundamentalnya terletak penggunaan dosis yang lebih besar dalam eksperimen toksikologi. Pengetahuan dalam kedua ilmu ini bersifat komplementer dan saling menunjang.

### 1. Uji Farmakokinetik

Uji farmakokinetik diperoleh melalui penelitian nasib obat dalam tubuh, yang menyangkut absorpsi, distribusi, redistribusi, biotransformasi, dan ekskresi obat. Pengetahuan mengenai hal ini penting untuk menafsirkan tidak saja efek terapi, tetapi juga toksitas suatu obat. Segala hal yang menyangkut farmakokinetik ini memerlukan analisis kuantitatif dari zat dalam cairan biologik atau organ tubuh.

Karakteristik absorpsi penting untuk diketahui; zat kimia dengan sifat koefisien partisi yang tinggi serta derajat ionisasi yang rendah akan mudah diserap melalui dinding sel. Sebaliknya alkaloid dan gugus molekul yang berionisasi baik akan sukar diabsorpsi. Banyak sekali faktor yang memengaruhi absorpsi ini, sehingga akan memengaruhi dosis toksitasnya. Cara absorpsi yang diteliti sebaiknya disesuaikan dengan cara pemakaianya. Suatu obat atau zat kimia yang akan dipakai lokal saja pada kulit, harus dipelajari terutama berapa jauh absorpsinya melalui kulit. Perbedaan kadar dalam darah dari pemberian oral dan parenteral akan memberi gambaran tentang derajat absorpsi per oral.

Setelah diabsorpsi semua zat akan di distribusi ke seluruh tubuh melalui peredaran darah. Distribusi ini mungkin tidak akan merata dan kumulasi sering dilihat dalam organ tubuh tertentu. Efek toksik obat dapat tergantung dari kumulasi ini, seperti juga efek terapinya. Pengikatan obat oleh protein plasma dapat mengurangi efektivitas/toksisitasnya.

Otot mempunyai semacam sawar yang menghalangi beberapa obat dengan sifat tertentu untuk masuk ke dalamnya. Keadaan distribusi ini tidak statis, tetapi sangat dinamis sehingga selalu obat akan mengalami redistribusi dalam cairan tubuh.

Setiap obat akan dianggap oleh tubuh sebagai suatu bahan asing, sehingga tubuh merombaknya menjadi bentuk yang dapat diekskresi (lebih larut dalam air, lebih polar). Metabolit yang terbentuk, biasanya tidak aktif lagi dan toksitas biasanya berkurang, walaupun kadang-kadang dapat terjadi sebaliknya, sehingga mungkin metabolit lebih toksik, misalnya prontosil menjadi sulfa, fenasetin menjadi paracetamol dan paration menjadi paraokson.

Biotransformasi terjadi cepat sekali, sehingga suatu obat tidak bermanfaat dalam klinik, karena kadar efektif tidak dapat dipertahankan (asetilkolin). Metakolin dan karbakol bertahan lebih lama dan karena itu bersifat lebih toksik.

Alat ekskresi terpenting ialah hati dan ginjal. Ekskresi obat dapat terjadi dalam bentuk asalnya maupun bentuk metabolit. Pengetahuan mengenai ini penting dalam toksikologi

karena pada keracunan, usaha untuk meningkatkan diuresis hanya dapat bermanfaat bila obat yang bersangkutan dikeluarkan melalui urin dalam bentuk aktif dan bukan dalam bentuk metabolit inaktif.

Parameter yang diperlukan untuk mempelajari nasib obat dalam tubuh ialah kadar plasma, masa paruh, karakteristik distribusi, produk biotransformasi dan ekskresi. Data ini merupakan petunjuk yang mengarahkan lebih tepat mengenai percobaan toksisitas apa yang harus dilakukan.

## 2. Uji Farmakodinamik

Sebelum suatu obat dapat digunakan untuk indikasi tertentu, harus diketahui dahulu efek apa yang terjadi terhadap semua organ dalam tubuh yang sehat. *Screening* efek farmakodinamik ini sangat diperlukan.

Jarang suatu obat yang hanya memiliki satu jenis efek; hampir semua obat mempunyai efek tambahan dan mampu memengaruhi fungsi berbagai macam alat dan faal tubuh. Efek yang menonjol, biasanya merupakan pegangan dalam menentukan penggunaannya, sedangkan perubahan lain merupakan efek samping yang bahkan bersifat toksik suatu obat merupakan lanjutan dari efek farmakodinamik atau efek terapinya.

## 3. Menilai Keamanan Zat Kimia

Penilaian keamanan suatu obat atau zat kimia merupakan bagian penting dari toksikologi, karena setiap zat kimia yang baru disintesis dan akan dipergunakan harus diuji toksisitas dan keamanannya. Bila zat kimia itu merupakan zat tambahan makanan atau kontaminan yang tanpa sengaja dapat masuk dalam makanan, misalnya pestisida atau berbagai metal, maka penilaian keamanannya dilakukan melalui tahap-tahap yang telah baku.

Setiap zat kimia, yang telah diberikan dengan dosis yang cukup besar akan menimbulkan gejala-gejala toksis. Gejala-gejala ini pertama-tama harus ditentukan pada hewan coba melalui penelitian toksisitas akut dan subkronik guna memperoleh kesan pertama tentang kelainan yang dapat ditimbulkan. Hal ini diperlukan untuk meramalkan kemungkinan yang dapat terjadi pada manusia dengan dosis yang lebih kecil. Selanjutnya, perlu ditentukan suatu dosis yang terbesar, dinyatakan dalam mg/kgBB/hari, yang tidak menimbulkan efek merugikan pada hewan coba; yang disebut *No Effect Level* (NEL) atau *No (observed) effect level* (NOEL). Hal ini dilakukan dengan mencobakan berbagai tingkat dosis sampai ditemukan dosis yang tidak menimbulkan efek buruk pada hewan coba. NEL didefinisikan sebagai: jumlah atau konsentrasi suatu zat kimia yang ditemukan melalui penelitian atau observasi, yang tidak menimbulkan kelainan buruk, perubahan morfologi atau fungsi organ, pertumbuhan, perkembangan, maupun mengurangi lama hidup hewan coba”.

Suatu faktor keamanan kemudian (perlu) diterapkan guna memperhitungkan perbedaan antara tikus dan manusia dan antar manusia sendiri. Faktor keamanan ini secara konsensus telah ditentukan sebesar 100 yang berasal dari faktor 10 untuk perbedaan hewan

ke manusia dan 10 lagi untuk perbedaan antarmanusia. Bila NEL dibagi 100 maka diperoleh suatu batas keamanan yang disebut *Acceptable Daily Intake* (ADI). Berikut adalah rumus perhitungan ADI:

$$ADI = \frac{NEL}{100} \text{ mg / kgBB / hari}$$

ADI didefinisikan sebagai "dosis suatu zat kimia yang terbesar, yang dinyatakan dalam satuan mg/kgBB/hari, yang dapat diberikan setiap hari seumur hidup, dan diperkirakan tidak menimbulkan efek kesehatan yang buruk pada manusia, berdasarkan pengetahuan yang ada pada waktu itu". ADI merupakan suatu perkiraan, tetapi cukup menjamin bahwa bila angka itu tidak dilampaui dalam konsumsi kita sehari-hari, maka zat kimia yang bersangkutan akan cukup aman.

ADI juga dimaksudkan sebagai batas atas konsumsi harian sehingga makin kecil tentu akan lebih menjamin keamanannya. Zat kimia yang dikumulasi dalam tubuh tidak diperbolehkan dipakai sebagai zat tambahan makanan dan zat kimia ini harus sudah diekskresi dalam 24 jam.

Untuk mudahnya, ADI biasanya diperhitungkan dengan jenis makanan yang mengandung zat tambahan makanan atau kontaminan itu. Dengan demikian dapat dihitung konsentrasi zat kimia itu diperbolehkan berada dalam makanan tertentu dan disebut *Maximal Permissible Concentration* (MPC). Hal ini didasarkan atas data statistik konsumsi berbagai makanan, seperti nasi, gula, roti, dan sebagainya. Bila zat tambahan makanan atau kontaminan itu digunakan dalam berbagai jenis makanan, maka jumlah seluruhnya perlu diperkirakan dan konsentrasi dalam setiap makanan perlu ditentukan. Dalam perhitungan ini tentu juga dipikirkan mengenai batas maksimal seseorang dapat minum atau makan sehingga kuantitas atau rasa , secara otomatis membatasi jumlah zat kimia yang dapat dikonsumsi.

Formula yang diterapkan ialah sebagai berikut.

$$M.P.C = \frac{ADI \times \text{Berat Badan (kg)}}{\text{faktor makanan (kg)}} = \dots \text{p.p.m.}$$

**Faktor makanan** ialah "konsumsi rata-rata sesuatu makanan tertentu dalam kg/orang/hari.

#### 4. Uji Toksikologi

Sebelum percobaan toksikologi dilakukan sebaiknya telah ada data mengenai identifikasi, sifat obat, dan rencana penggunaannya yang dipakai untuk mengarahkan percobaan toksisitas yang akan dilakukan. Hal ini memerlukan penilaian dari seorang yang berpengalaman dalam bidang ini. Beberapa segi, yaitu hewan coba, toksisitas akut, toksisitas jangka lama, serta mekanisme terjadinya toksisitas obat dibahas di bawah ini.

##### a. Hewan Coba

Respons percobaan hewan coba terhadap uji toksisitas sangat berbeda, tetapi hewan coba yang lazim digunakan ialah salah satu strain tikus putih. Kadang-kadang digunakan mencit dan satu dua spesies yang lebih besar, seperti anjing, babi atau kera. Tikus putih yang digunakan biasanya umur 2-3 bulan dengan BB : 180-200 mg. Tikus ini harus diaklimatasi dalam laboratorium dan harus semuanya sehat. Untuk itu ada yang menggunakan Specific Pathogen Free (SPF) atau Caesarean Organized Barrier Sustained Animals (COBS) sehingga terjamin kesehatannya. Penggunaan tikus sebagai suatu model patologik sering tidak relevan karena sulit untuk menyamakan keadaan ini dengan patologi manusia. Tikus jantan dan betina sebaiknya dievaluasi terpisah karena kadang-kadang beda responsnya. Penggunaan hewan coba yang besar membawa konsekuensi biaya yang besar pula, namun tidak jarang diperlukan hewan yang lebih tinggi, misalnya anjing, babi, kera dan sebagainya.

b. Toksisitas akut

Percobaan ini meliputi Single Dose Experiment yang dievaluasi 3-14 hari sesudahnya, tergantung dari gejala yang ditimbulkan. Batas dosis harus dipilih sedemikian rupa sehingga dapat memperoleh suatu kurva dosis respons yang dapat berupa **respon bertahap** (misalnya, mengukur lamanya waktu tidur) atau suatu **respons kuantal** (misalnya, mati). Biasanya digunakan 4-6 kelompok terdiri dari sedikitnya 4 ekor tikus. Peningkatan dosis harus dipilih dengan log interval atau antilog-interval, misalnya:

- 1) 10mg/kgBB;
- 2) 15mg/kgBB;
- 3) 22,5mg/kgBB;
- 4) 33,75mg/kgBB.

Batas dosis ini diharapkan dapat menimbulkan respons pada 10-90% dari hewan coba. Perhitungan ED<sub>50</sub> dan LD<sub>50</sub> didasarkan atas perhitungan statistik. Nilai LD<sub>50</sub> untuk zat kimia yang sama dapat berbeda 0,002 sampai 16 kali bisa dilakukan di berbagai macam laboratorium. Karena itu harus dijelaskan lebih lanjut tentang prosedur yang dipakai, misalnya berat badan dan umur tikus, zat pelarut, jantan atau betina, lingkungan dan sebagainya. Jumlah cairan yang diberikan per oral pada tikus untuk semua golongan termasuk kontrol harus kira-kira sama, sedapatnya tidak melebihi 2 ml.

Cara pemberian obat harus dipilih sesuai dengan yang akan digunakan di klinik. Jadi untuk obat yang akan dipakai sebagai obat suntik perlu diuji dengan cara parenteral dan obat yang digunakan sebagai salep terutama harus diuji terhadap kulit.

Pada evaluasi LD<sub>50</sub> meliputi kelainan tingkah laku, stimulasi atau depresi SSP, aktivitas motorik dan pernapasan tikus untuk mendapat gambaran tentang sebab kematian. Hal ini harus dilengkapi dengan pemeriksaan laboratorium klinik dan pembuatan sediaan histologi dari organ yang dianggap dapat memperlihatkan kelainan.

Kematian yang timbul oleh kerusakan pada hati, ginjal atau sistem hemopoetik tidak akan terjadi pada hari pertama. Kematian yang ditimbulkan karena kerusakan alat tersebut di atas, baru timbul paling cepat pada hari ketiga.

c. Toksisitas Jangka Lama

Percobaan jenis ini mencakup pemberian obat secara berulang selama 1-3 bulan (percobaan subakut), 3-6 bulan (percobaan kronik) atau seumur hewan (lifelong studies). Memperpanjang percobaan kronik untuk lebih dari 6 bulan tidak akan bermanfaat, kecuali untuk percobaan karsinogenitas. Hal ini telah dibuktikan dengan membandingkan penelitian 6 bulan dengan yang lebih lama, dan ternyata tidak diperoleh informasi baru dengan memperpanjang penelitian.

Tujuan percobaan toksisitas kronik ialah menguji keamanan obat. Menafsirkan keamanan obat (atau zat kimia) untuk manusia dapat dilakukan melalui serangkaian percobaan toksisitas terhadap hewan. Perhatikan, bahwa di sini digunakan istilah menafsirkan, karena ekstrapolasi data dari hewan ke manusia tidak dapat dilakukan begitu saja tanpa mempertimbangkan segala faktor perbedaan antara hewan dan manusia. Mendekati penilaian keamanan obat/zat kimia dapat dilakukan dengan tahapan berikut. (1) menentukan LD50; (2) melakukan percobaan toksisitas subakut dan kronik untuk menentukan no effect levels; dan (3) melakukan percobaan karsinogenitas, teratogenitas, dan mutagenitas yang merupakan bagian dari skrining rutin mengenai keamanan.

Dalam melakukan studi kasus di atas, segala perubahan berupa akumulasi, toleransi, metabolisme dan kelainan khusus di organ atau sistem organ tertentu harus di pelajari. Dan pada waktu tertentu sebagian tikus perlu dibunuh untuk mengetahui pengaruh bertahap obat terhadap organ. Sebagian lain digunakan untuk eksperimen pemulihan guna mempelajari reversibilitas dari kelainan yang terjadi. Pemeriksaan kimia darah, urin, tinja perlu diusahakan agar dapat diikuti oleh kelainan yang timbul.

d. Mekanisme Terjadinya Toksisitas Obat.

Berbagai mekanisme dapat mendasari toksisitas obat. Biasanya reaksi toksik merupakan kelanjutan dari efek farmakodinamik. Karena itu, gejala toksik merupakan efek farmakodinamik yang berlebihan. Suatu hipnotik akan menimbulkan koma. Ketidakmurnian dalam sediaan hormon, seperti insulin dapat menyebabkan reaksi toksik. Kelainan yang disebabkan oleh reaksi antigen-antibodi bermanifestasi sebagai reaksi alergi. Gugus kimia tertentu dapat menimbulkan reaksi toksik yang sama.

Zat pengisi laktosa dalam produk fenitoin dapat memperbesar bioavabilitas sehingga meninggikan kadar fenitoin dalam darah. Hal ini dapat menimbulkan keracunan karena batas keamanan fenitoin sempit. Di bawah kadar 10 mikrogram/mL fenitoin tidak efektif, sedangkan di atas 20 mikrogram/mL timbul reaksi toksik, sedangkan penggunaan fenitoin dalam dosis 0,3 gram sehari dapat memberikan kadar darah yang bervariasi yaitu 4-60 mikrogram/mL. Produk dekomposisi dari tetrasiklin yang berwarna coklat mengandung epi-anhidrotetrasiklin yang dapat merusak ginjal, dan karena itu tetrasiklin yang telah menjadi coklat tidak boleh digunakan lagi.

Kerusakan jaringan tubuh, misalnya hati dan ginjal dapat mengganggu secara tidak langsung dan memudahkan terjadinya toksisitas.

e. Hubungan antara Hewan Coba dengan Manusia

Perbedaan antara tikus dengan manusia cukup besar. Memang suatu percobaan farmakologi maupun toksikologi hanya dapat berarti bila dilakukan pada manusia sendiri. Tetapi, pengalaman telah membuktikan bahwa hasil percobaan toksisitas pada hewan coba dapat diektrapolasikan pada manusia bila beberapa spesies hewan menunjukkan toksisitas yang sama.

Sebagai suatu tindakan keamanan biasanya digunakan suatu faktor  $10 \times 10$  dalam memperhitungkan bahaya pada manusia dari data hewan coba. Sepuluh yang pertama dimaksudkan untuk perbedaan spesies, dan sepuluh yang kedua dicadangkan untuk perbedaan individu (variabilitas). Juga hasil LD50 zat kimia atau obat, sering diambil sebagai patokan LD50 pada manusia jika tidak ada petunjuk yang menyarankan efek lain pada manusia. Data langsung toksisitas pada manusia diperoleh dari penelitian kasus keracunan. Selain itu, percobaan pada manusia (uji klinik) yang dikontrol secara baik adalah yang relevan. Hal ini dapat dilakukan dengan sukarelawan bila menyangkut suatu obat yang akan digunakan pada manusia, tetapi tidak etis dilakukan untuk suatu zat kimia yang tidak direncanakan untuk konsumsi manusia.

Subjek penelitian sebaiknya dipilih dari pasien dengan penyakit yang merupakan indikasi obat tersebut, setelah uji keamanan pada hewan tidak menunjukkan hal yang membahayakan. Ada baiknya menggunakan dosis sekecil mungkin pada percobaan pertama yang mungkin timbul. Kemudian dosis ini dapat ditingkatkan untuk mengetahui toleransi manusia.

Dalam percobaan toksikologi pada hewan harus digunakan dosis yang sangat besar karena ingin ditemukan kelainan jaringan atau efek toksik yang jelas. Dengan cara ini, reaksi yang jarang terjadi bisa dibuat lebih sering. Bila dengan dosis terapi efek hepatotoksik hanya terjadi pada 1 per 10.000 orang, maka diperlukan ribuan tikus untuk percobaan dengan dosis ini sebelum terlihat reaksi pada 1-2 ekor tikus saja. Selain itu, waktu observasi akan jauh lebih pendek bila kita menggunakan dosis yang besar, sehingga akan mengurangi biaya pemeriksaan.

Namun, akan timbul kesulitan dalam interpretasi hasilnya pada manusia, sebab kelainan yang ditemukan tidak dapat diekstrapolasikan begitu saja pada manusia. Interpretasi ini harus dilakukan dengan bijaksana dengan memperhitungkan besarnya dosis dan kondisi percobaan.

f. Nilai Prediktif Eksperimen Hewan

Ada 4 kombinasi kemungkinan jika hasil penelitian toksikologi atau farmakologi pada hewan kemudian dibandingkan dengan hasil klinis pada manusia. Kemungkinan pertama dan kedua ialah jika hasil eksperimen hewan atau in vitro menyamai hasil klinis pada manusia; hal ini dapat berwujud hasil yang positif maupun hasil yang negatif. Kemungkinan ketiga adalah jika efek in vitro atau pada hewan coba menunjukkan hasil positif, tapi pada manusia efek itu tidak terlihat. Kemungkinan ke empat ialah bila tidak terlihat efek pada hewan coba, tetapi timbul efek klinis pada manusia.

- 1) **Hasil positif yang benar.** Pada kemungkinan ini, eksperimen hewan benar telah meramalkan efeknya pada manusia. Kelainan yang tadinya ditemukan. Hal ini biasanya berlanjut ke penemuan suatu obat yang dapat digunakan secara klinis.
- 2) **Hasil negatif yang benar.** Keadaan ini paling sering dijumpai: hasil yang negatif pada hewan juga negatif pada manusia. Untuk toksikologi, hal ini merupakan suatu penemuan penting, bila mengenai suatu efek samping potensial obat.
- 3) **Hasil positif palsu.** Hasil positif-negatif ini berarti sifat toksik pada hewan tidak terlihat pada manusia. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan spesies atau dosis yang besar pada eksperimen tidak ditemui dalam terapi, atau karena perbedaan dalam sifat farmakokinetik dan metabolisme. Banyak obat yang dalam eksperimen hewan atau in vitro, memperlihatkan efek farmakologi ternyata tidak menunjukkan efek terapi pada manusia, atau hasilnya sangat mengecewakan. Beberapa diantara obat seperti ini, akhirnya dipasarkan juga jika badan pengawas obat tidak cukup jeli melihat datanya. Karena itu hasil uji klinik yang dilakukan dengan baik harus menyertai pendaftaran suatu obat baru.
- 4) **Hasil negatif yang palsu.** Hasil ini merupakan hasil yang paling dikhawatirkan dalam toksikologi, karena eksperimen tidak mampu meramalkan efek samping atau sifat toksik yang terjadi pada manusia. Hal ini biasanya, bila menyangkut suatu obat, akan berakhir dengan ditariknya obat tersebut dari peredaran atau diberlakukannya pembatasan dalam penggunaannya. Hasil negatif-positif ini mungkin disebabkan ekskresi yang lebih lambat pada manusia, metabolit yang berbeda, sensitivitas reseptor yang berbeda, perbedaan anatomi atau faal, adanya kondisi penyakit yang menyertai, induksi enzim dan sebagainya.

## B. KERACUNAN

### 1. Klasifikasi Keracunan

Anamnesis amat penting dan sering dapat menunjukkan adanya unsur keracunan. Tetapi, ini hanya benar bila amnesia menjurus ke suatu ceritera yang positif. Sering dokter dihadapkan pada pasien yang kesadarannya menurun, sedangkan anamnesis keluarganya tidak banyak menolong.

Keracunan dapat terjadi karena beberapa hal, dan klasifikasi berikut ini dapat membantu dalam mencari sebab keracunan.

Klasifikasi menurut cara terjadinya keracunan

- a. **Self poisoning** adalah pasien makan obat dengan dosis berlebihan, tetapi dengan pengetahuan bahwa dosis tersebut tidak membahayakan. jadi pasien tidak bermaksud bunuh diri, biasanya hanya untuk menarik perhatian lingkungannya. Pada anak muda kadang-kadang dilakukan untuk coba-coba, tanpa disadari bahwa tindakan ini dapat membahayakan dirinya.
- b. **Attempted suicide** adalah keadaan pasien yang memang bermaksud bunuh diri, tetapi dapat berakhir kematian atau pasien sembuh kembali bila dosis yang dimakan tidak berlebihan (salah tafsir).
- c. **Accidental poisoning** merupakan kecelakaan murni, tanpa adanya faktor kesengajaan.
- d. **Homicidal poisoning** adalah keracunan akibat tindakan kriminal, yaitu seseorang dengan sengaja meracuni orang lain.

Klasifikasi menurut waktu terjadinya keracunan

a. Keracunan akut

Biasanya terjadi mendadak setelah makan atau terpapar sesuatu. Gejala keracunan akut adalah muntah, diare, kejang, koma. Contoh: pada keracunan akut merkuri yang terjadi dengan gejala berupa nyeri dada dan napas pendek, rasa logam pada lidah, mual dan muntah. Kerusakan ginjal akut dapat terjadi kemudian, gingivitis berat dan gastroenteritis terjadi pada hari keempat.

b. Keracunan kronik

Diagnosis keracunan kronik sulit ditegakkan, karena gejalanya timbul perlahan dan lama sesudah pajanan. Ciri khas dari keracunan kronik adalah zat penyebab diekskresikan lebih lama dari 24 jam, waktu paruh panjang, sehingga terjadi akumulasi. Contoh: pada keracunan kronik merkuri terdapat tanda-tanda, seperti gingivitis, perubahan warna gusi, sebagian gigi tanggal, pembesaran kelenjar ludah.

Klasifikasi menurut organ yang terkena

a. Racun pada Sistem Saraf Pusat (neurotoksik)

Beberapa substansi dapat mengganggu respirasi sel, dapat menyebabkan gangguan ventilasi paru-paru atau sirkulasi otak yang dapat menjadikan kerusakan irreversible dari saraf pusat. Substansi itu antara lain: Etanol, antihistamin, bromide, kodein.

b. Racun Jantung (kardiotoksik)

Beberapa obat dapat menyebabkan kelainan ritme jantung sehingga dapat terjadi payah jantung atau henti jantung.

c. Racun Hati

Hepatotoksik menyebabkan manifestasi nekrosis lokal ataupun sistemik. Dengan hilangnya sebagian sel hati, menyebabkan tubuh lebih rentan terhadap aksi biologi senyawa lain. Kelainan hati lain yang sering ditemui adalah hepatitis kholestatik. Kondisi ini disebabkan oleh berbagai obat, gangguan aliran empedu dan perkembangan jaundice. Asam borat (boraks), asetaminofen adalah beberapa obat yang menyebabkan gangguan pada hati.

d. Racun ginjal

Ginjal memiliki sifat yang sangat rentan terhadap aksi racun, perubahan fungsi ginjal dapat dimanifestasikan sebagai perubahan dalam komposisi kimia urin dan laju pembentukannya. Merkuri klorida menyebabkan kerusakan ginjal akut. Substansi itu antara lain: asam borat (boraks), asetaminofen, jengkol.

e. Darah dan sistem hematopoietic

Obat-obatan, larutan dari industri dan venom dapat menghasilkan anemia hemolitik. Hemolisis dikaitkan dengan demam dan nyeri pada ekstremitas, eritrosit berkurang, sel-sel darah immature ikut dalam sirkulasi. Terjadinya perkembangan methemoglobin karena zat teroksidasi memasuki eritrosit dan mengubah zat besi dalam hemoglobin menjadi bentuk ferric yang menyebabkan kelelahan, gangguan sensori, dan sianosis.

Pemaparan beberapa unsur dapat mengganggu kemampuan dari sumsum tulang untuk memproduksi jumlah sel darah merah yang memadai. Hasilnya dapat menyebabkan oksigenasi yang tidak memadai, perdarahan yang tidak memadai, atau gangguan fungsi imun.

Klasifikasi berdasarkan jenis bahan kimia

a. Alkohol

Etanol yang merupakan golongan alkohol adalah penyebab depresi SSP. Keracunan etanol menyebabkan pasien cenderung pada trauma dan kondisi kekacauan metabolismik yang sering terlihat pada pasien alkoholik. Tanda dan gejalanya adalah muntah, depresi SSP.

b. Fenol

Menyebabkan denaturasi protein dan berpenetrasi dengan baik ke jaringan. Fenol bersifat korosif terhadap mata, kulit dan saluran napas. Tanda dan gejalanya adalah korosif pada sel lendir mulut dan usus, sakit hebat, muntah, koma, syok dan kerusakan ginjal.

c. Logam berat

d. Timah Hitam

Terdapat dalam beberapa cat, baterai dan lain-lain. Bahaya timah hitam terhadap fungsi ginjal, sistem reproduksi, hematopoietic dan neurologi dapat terjadi melalui pemaparan dalam kadar rendah secara kronik. Timah hitam diabsorbsi melalui inhalasi dan absorbsi saluran pencernaan, distribusi menyebar luas ke sumsum tulang, otak, ginjal, testis, melintasi plasenta yang dapat menjadi bahaya potensial terhadap janin. Kemudian timah hitam diikat oleh eritrosit. Waktu paruh timah hitam dalam jaringan adalah 30 hari. Ekskresi timah hitam melalui tinja, urin, ginjal, keringat, dan ASI (dalam jumlah kecil). Timah hitam akan mengganggu aktivitas enzim dan memengaruhi beberapa sistem organ.

e. Arsen

Bentuk kimia arsen yang sering menyebabkan keracunan adalah elemen arsen, arsen anorganik, arsen organik, gas arsin ( $\text{AsH}_3$ ).

f. Merkuri

Pada tahun 1953, suatu epidemi misterius ditemukan di perkampungan nelayan Minamata di Jepang. Perkampungan ini berlokasi dekat sungai tempat aliran limbah pabrik besar yang memproduksi plastik vinil. Zat penyebab keracunan tersebut adalah metilmerkuri. Elemen merkuri mudah menguap dan dapat diabsorbsi dari paru-paru, setelah diabsorbsi merkuri didistribusikan ke jaringan dalam beberapa jam, dengan konsentrasi tertinggi ditemukan dalam tubulus proksimal ginjal. Merkuri diekskresikan melalui urin, dan melalui saluran cerna dan kelenjar keringat dalam jumlah kecil. Merkuri klorida sangat toksik dan menyebabkan kerusakan ginjal akut.

## 2. Penyebab dan Jenis-jenis Keracunan

- a. **Keracunan obat-obatan**, Bisa karena kesalahan pada dosis pemberian atau cara penggunaan yang tidak benar sehingga menyebabkan keracunan obat. Misalnya,

barbiturate dan hipnotik-sedatif lain merupakan pilihan pertama untuk bunuh diri pada orang dewasa, sedangkan opiate biasanya merupakan penyebab pada anak muda yang menyalahgunakannya.

- b. **Keracunan bahan kimia**, Contoh bahan kimia yang paling sering menjadi penyebab keracunan di Indonesia, seperti insektisida yang kurang hati-hati sehingga berisiko terjadinya keracunan zat kimia.
- c. **Keracunan makanan**, Banyak juga jenis-jenis makanan yang bisa menyebabkan keracunan, salah satunya adalah sianida yang terdapat pada singkong, atau ichtyosarcotoxin pada ikan dan juga singkong yang bisa menyebabkan penyumbatan pada tubuli ginjal sehingga menimbulkan hematuria dan anuria.
- d. **Keracunan bakteri atau jamur**, contohnya seperti *Toksin botulinus* yang terdapat pada makanan kaleng yang sudah rusak, atau pun enterotoksin yang terdapat pada makanan-makanan yang sudah basi.
- e. **Accidental Poisoning**, Ini merupakan keracunan yang terjadi karena tanpa disengaja atau pun akibat kecelakaan, **Jenis Keracunan** ini biasa terjadi pada anak-anak balita yang sering memasukkan benda-benda yang dijumpainya ke dalam mulut.

### 3. Gejala dan Diagnosis Keracunan

- a. Tingkat Kesadaran penderita Keracunan

Tingkat Kesadaran merupakan petunjuk penting untuk mengetahui beratnya keracunan yang dialami oleh penderita. derajat tingkat keracunan di dalam toksikologi dibagi dalam beberapa tingkat berdasarkan kesadaran pasien:

- 1) **Keracunan Tingkat 1**: penderita mengantuk, tetapi masih sadar dan mudah di ajak berbicara.
- 2) **Keracunan Tingkat 2**: Penderita dalam keadaan sopor, tetapi dapat dibangunkan dengan rangsangan minimal, seperti panggilan atau digoyangkan lengannya.
- 3) **Keracunan Tingkat 3**: Penderita dalam keadaan soporkoma dan hanya bereaksi terhadap rangsangan maksimal, seperti dengan menggosok tulang dada dengan keras menggunakan kepalan tangan.
- 4) **Keracunan Tingkat 4**: Penderita dalam keadaan koma dan tidak ada reaksi sedikitpun terhadap rangsangan, seperti di atas ini merupakan tingkat yang lebih parah dan mengancam keselamatan jiwa.

- b. Gejala Respirasi penderita keracunan

Pada banyak kasus keracunan sering kali adanya hambatan pada jalan napas yang dapat menyebabkan kematian, ini merupakan hal yang wajib dan salah satu **cara menolong orang keracunan**, yaitu dengan memastikan jalan napas tetap terbuka dan bersihkan/keluarkan/bebaskan jalan napasnya jika memang ada hambatan, caranya akan dijelaskan di bawah pada bagian cara menangani penderita keracunan.

- c. Tekanan darah dan jantung penderita keracunan.

Syok terjadi karena depresi dan berkurangnya curah jantung dan terkadang berhentinya denyut jantung.

- d. Sebagian penderita keracunan mengalami kejang

Kejang ini merupakan pertanda terhadap adanya respons dari SSP atau medula spinalis atau hubungan saraf-saraf otot. Selain itu, beberapa **gejala keracunan** yang lain adalah

retensi urin, diare, mual-muntah dan adanya kerusakan ginjal dan hati yang dibuktikan dengan tes laboratorium.

e. Pupil reflex ekstremitas

Bertentangan dengan pendapat umum, gejala pupil dan reflex ekstremitas tidak begitu penting untuk diagnosis karena sangat bervariasi, kecuali pada keracunan atropine dan morfin. Juga dalam menentukan prognosis, gejala ini tidak dapat dijadikan pegangan. Pada keracunan hipnotik, pupil sering *anisokor* dan *midriasis menetap*, tetapi tidak selalu menandakan prognosis buruk.

f. Bising usus

Perubahan bising usus biasanya menyertai perubahan derajat kesadaran. Pada derajat kesadaran tingkat III biasanya bising usus negative, dan pada tingkat IV selalu negative, sehingga tanda ini dapat dipakai untuk mencocokkan derajat kesadaran, misalnya pada pasien yang berpura-pura.

g. Jantung

Beberapa obat menimbulkan kelainan ritme jantung sehingga dapat terjadi gejala payah jantung atau henti jantung. Untuk menentukan keracunan obat, misalnya digitalis, antidepresi trisiklik dan hidrokarbon berklorida serta pengobatannya, diperlukan pengetahuan khusus tentang mekanisme terjadinya aritmia ini.

h. Lain-lain

Gejala lain tentu perlu juga diperhatikan, misalnya gangguan keseimbangan asam basa atau air tanda kerusakan hati dan ginjal, kelainan EEG, retensi urin, muntah dan diare serta kelainan spesifik, misalnya pada X-foto tulang dan lain-lain. Pada 6% pasien keracunan akut barbiturate atau hipnotik lain ditemukan pula di kulit.

#### 4. Peranan Laboratorium

Diagnosis akhir keracunan ditentukan oleh pemeriksaan analisis darah, urin atau muntahan pasien. Pemeriksaan laboratorium ini tidak mudah, karena obat di dalam tubuh mengalami perubahan molekuler akibat proses biotransformasi. Spesimen biologik dapat diperiksa secara kualitatif maupun kuantitatif. Pemeriksaan kualitatif dan semikuantitatif sudah cukup untuk diagnosis.

Pemeriksaan kuantitatif yang memerlukan teknik dan alat yang lebih canggih terbatas nilainya sehingga tidak begitu praktis dilakukan, kecuali untuk penelitian. Keterbatasan ini disebabkan oleh beberapa hal, yaitu:

- a. Adanya variasi individu dalam biotransformasi.
- b. Terjadinya toleransi dan habituasi, misalnya seorang yang biasa minum barbiturat kadang-kadang masih sadar dengan kadar dalam darah 8 mg%, sedangkan yang belum pernah mendapat barbiturat sudah tidak sadar dengan kadar 2 mg%.
- c. Adanya kombinasi obat yang dalam tubuh dapat mengubah kadar obat dan metabolitnya dalam darah. Beberapa kombinasi obat mengganggu pemeriksaan kadar yang dilakukan, misalnya pengobatan dengan bemegrid mempersulit pemeriksaan kadar barbiturat.

- d. Digunakan bermacam-macam metode untuk menentukan kadar dalam cairan biologik yang memberikan hasil berbeda-beda sehingga sukar untuk membandingkannya.
- e. Data kadar dalam kepustakaan jarang disertai penjelasan tentang fraksi yang diperiksa, obat bebaskan atau metabolit inaktifnya.

Dengan mempertimbangkan faktor-faktor di atas dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan semikuantitatif saja sudah cukup. Untuk ini perlu disertakan data gejala pasien dan permintaan mengenai obat apa atau sedikitnya golongan apa yang harus diperiksa. Pemeriksaan ini cukup dilakukan dengan spot test dan kromatografi lapis tipis, yang relatif sederhana. Jika dibutuhkan pemeriksaan yang lebih teliti, penentuan dapat diulangi dengan metode yang lebih akurat, misalnya kromatografi gas dan kromatografi cair kinerja tinggi (High performance liquid chromatography) dengan detektor spektro-massa (mass-spectrophotometer).

## 5. Terapi Intoksikasi (Terapi Keracunan)

Pengobatan keracunan umumnya dilakukan di bagian Penyakit Dalam, Ilmu Kesehatan Anak dan Unit Perawatan Intensif. Hanya beberapa tempat tertentu terdapat suatu Poisoning Treatment Ward, dengan staf khusus dan lengkap alat yang tidak banyak berbeda dengan perlengkapan suatu unit perawatan intensif. Banyak ahli berpendapat bahwa tidak diperlukan pengobatan di suatu sentra tertentu karena sebagian besar pasien memerlukan pengobatan simptomatis. Tetapi, tidak dapat di sangkal bahwa suatu unit keracunan banyak manfaat dan keunggulannya, yang tercermin dari kecilnya Fatality rate dalam unit seperti ini (kurang dari 1-2% pada institusi yang baik).

Dalam tiga dekade terakhir ini pengobatan keracunan mengarah ke prinsip merawat pasien dan tidak memberi pengobatan berlebihan. Hal ini terlihat jelas pada pengobatan keracunan barbiturat. Pengobatan simptomatis tidak kalah pentingnya dari penggunaan antidotum. Selama fungsi vital tubuh pasien dapat dipertahankan maka biotransformasi dan ekskresi obat tetap berlangsung, dengan demikian dapat mengatasi keracunannya sendiri. Keadaan menjadi lebih sulit jika terjadi komplikasi kerusakan alat penting, misalnya otak, hati, dan ginjal.

**KEADAAN DARURAT.** Dalam menangani pasien keracunan, pertimbangan pertama ialah memutuskan apakah diperlukan suatu tindakan segera terutama pada fungsi vital, karena itu tindakan darurat meliputi penanganan gagal napas dan syok serta mencegah absorpsi obat lebih lanjut.

### 1. Gagal Napas

Hambatan respirasi bisa disebabkan oleh obat-obat hipnotik sedatif, salisilat, obat kolinergik. Gangguan napas dapat menyebabkan anoksia gangguan keseimbangan asam basa. Dalam keadaan jalan napas yang tersumbat oleh sekresi saliva dan bronkus maka tindakan pertama yang harus dilakukan adalah membersihkan mulut dan jalan pernapasan. Untuk mengurangi aspirasi maka pasien dibaringkan dengan posisi miring bergantian pada sisi kanan atau kiri bila ia tidak sadar. Evaluasi napas yang objektif dapat diukur dengan

respirometer, bila volume semenit kurang dari 4 liter maka diperlukan oksigen. Bila pipa endotrakeal dari respirator perlu dipertahankan lebih dari 48 jam, maka harus dilakukan tracheotomi untuk mencegah kerusakan pita suara.

## 2. Syok

Pada keracunan barbiturat, syok terjadi karena depresi otot jantung dan berkurangnya curah jantung. Kedua-duanya rupanya berdasarkan mekanisme sentral. Curah jantung menurun karena alir balik vena terganggu oleh dua hal, yaitu:

- a. permeabilitas kapiler meninggi sehingga terjadi ektravasasi cairan dengan akibat berkurangnya volume darah, dan
- b. katup vena di ektermitas tidak bekerja secara baik, sehingga darah terkumpul di bagian vena.

Kemungkinan besar mekanisme ini juga terdapat pada keracunan sedatif lain. Berdasarkan pendapat di atas, maka urutan tindakan untuk mengatasi syok pada keracunan barbiturat ialah:

- a. pasien diletakkan dalam sikap yaitu tungkai sedikit (10cm) ke atas;
- b. berikan metaraminol 5 mg IM dan diulangi 2-3 kali dengan interval 20 menit bila perlu; tekanan darah tidak boleh melebihi 100 mmHg sistolik, karena pada tekanan darah di atas 100 mmHg terjadi inefisiensi kerja jantung serta vasokonstriksi pembuluh darah ginjal;
- c. bila tindakan di atas belum menolong dapat diberikan infus dekstran (berat molekul 60-70.000);
- d. oksigen perlu selalu diberikan;
- e. asidemia dan payah jantung memperhebat syok dan tindakan untuk mengatasi kedua hal ini perlu dilakukan;
- f. hidrokortison 100 mg tiap 6 jam dapat ditambahkan dalam pengobatan kasus yang resisten.

## 3. Pencegahan Absorpsi Obat

- a. Keracunan terjadi melalui kulit, harus diingat bahwa tidak boleh menggunakan zat pelarut organik untuk membersihkan, sabun dan air merupakan pembersih yang paling baik.
- b. Keracunan per inhalasi, pasien harus dipindahkan ke ruangan yang segar.
- c. Keracunan per oral, ada 3 jalan untuk mengeluarkannya, yaitu dengan menimbulkan muntah, membilas lambung, dan memberikan pencahar.
  - 1) Menimbulkan muntah pada pasien yang sadar dilakukan dengan cara mengorek dinding faring belakang dengan spatel atau dengan memberikan afomorfina 5-8 mg subkutan. Pemberian larutan garam tidak begitu baik karena kemungkinan terjadi penyerapan garam berlebihan. Mustard dapat diberikan dua sendok makan dalam segelas air hangat. Tindakan ini mungkin sia-sia bila penyebab keracunan adalah antiemetic.
  - 2) Bilas lambung dengan pipa karet berdiameter besar dianggap lebih berguna sebab memungkinkan ke luarnya tablet yang belum hancur. Tindakan ini hanya

boleh dikerjakan bila pasien sadar. Cara yang baik untuk mengerjakannya ialah dalam sikap miring ke kiri, kepala lebih rendah untuk mengurangi kemungkinan aspirasi paru. Prosedur ini dikerjakan dalam 4 jam setelah obat ditelan, kecuali untuk salisilat dan barbiturat atau obat lain yang memperpanjang waktu pengosongan lambung. Cairan yang biasa digunakan untuk ini ialah air hangat, tetapi dalam beberapa keadaan bisa digunakan larutan lain, misalnya untuk keracunan sianida dan pemutih pakaian diberikan larutan tiosulfat dan untuk opiat digunakan larutan KMnO<sub>4</sub>.

- 3) Pemberian pencahar dapat meningkatkan peristaltik usus sehingga waktu absorpsi berkurang. Karbon aktif kadang-kadang berguna menyerap obat yang terdapat dalam saluran cerna atau yang diekskresikan melalui empedu. Bubuk karbon aktif dalam suspensi air, dapat diberikan melalui nasogastric tube. Dosis awal 35-50 gram, disusul dengan dosis 12-20 g setiap 4-6 jam. Dengan demikian waktu paruh eliminasi dapat dikurangi, misalnya fenobarbital dari 110 menjadi 19,8 jam, karmazepin dari 32 menjadi 17,6 jam, fenilbutazon dari 51,5 menjadi 36,7 jam. Hasil serupa juga diperoleh pada digoksin, propoksifen, nadolol, sotalol, dan teofilin. Namun, perlu diingat bahwa karbon aktif hanya merupakan tindakan tambahan, tidak dapat menggantikan cara pengobatan kausal dan simptomatis lainnya.

#### 4. Tindakan Lain

Selain perawatan yang baik, pasien memerlukan pengobatan simptomatis lain yang tidak banyak berbeda dengan pengobatan penyakit. Karena itu penilaian keadaan klinik sangat penting. Hal-hal tersebut di bawah ini mungkin diperlukan:

- a. barbiturat atau diazepam untuk kejang-kejang;
- b. cairan IV untuk mengatasi gangguan keseimbangan air dan elektrolit serta gagal ginjal;
- c. antibiotik pada komplikasi radang paru.

Tindakan simptomatis lain yang lebih khusus dan penting untuk mempercepat ekskresi obat diperlukan untuk kira-kira 5% dari pasien keracunan.

#### 5. Transfusi dan Dialisis Peritoneal

Transfusi total dapat dikerjakan pada anak yang menderita kerusakan elemen darah akibat keracunan. Pada dialisis peritoneal, peritoneum berfungsi sebagai membran semipermeabel dan karena perbedaan kadar, racun akan terdifusi ke cairan dialisat yang kemudian dikeluarkan lagi dari abdomen.

Dialisis peritoneal efektivitasnya hampir menyamai diuresis paksa, tetapi tidak ada bahaya kontraindikasi mutlak. Obat yang dapat dipercepat ekskresinya oleh dialisis peritoneal adalah alcohol, metil alcohol, amfetamin, primidon, barbiturat kerja panjang, asam borat, bromide, karbontetraklorida, sikloserin, salisilat, metal salisilat, natrium klorat, dan sulfonamida.

Cairan yang digunakan untuk dialisis peritoneal adalah cairan dialysis baku ditambah dengan 3 ml KCl (berisi 1 gram KCl/5ml), heparin 1.000 U, 2 ml prokain 1%, bila terjadi

overhidrasi ditambah 50 gram glukosa 50%. Cairan pada suhu  $\pm 37^{\circ}\text{C}$  sebanyak 2 liter untuk orang dewasa dan kurang dari 200 ml untuk bayi, dimasukkan ke dalam rongga peritoneum melalui trokar selama 10 menit. Tiga puluh menit kemudian cairan ini keluar lagi dengan jalan *hevel* dan prosedur ini diulangi terus sampai pasien sadar.

## 6. Diuresis Paksa

Ialah tindakan memberi cairan parenteral dalam jumlah besar (0,5-1,5 liter sejam) untuk mempercepat ekskresi oleh ginjal. Semakin besar ekskresi bahan aktif oleh ginjal, semakin berhasil prosedur ini. Syarat untuk melakukan tindakan ini adalah:

- a. keracunan harus cukup berat;
- b. obat harus larut dalam air;
- c. berat molekul obat harus kecil;
- d. obat tidak diikat oleh vitamin dan lemak;
- e. obat tidak dikumulasi dalam suatu rongga atau organ tubuh;
- f. obat tidak diekskresi lebih cepat melalui jalan lain, misalnya paru atau usus.

Obat yang memenuhi criteria ini antara lain alcohol, metilalkohol, amfetamin, fenobarbital, dan barbital, bromide, litium, meprobamat, salisilat, dan metilsalisilat, primidon, kina, kuinidon, dan sulfonamide.

Tindakan ini mudah dilaksanakan, harus terus mengevaluasi keadaan pasien sebelum dan sesudah, memenuhi syarat melakukan tindakan, dan dipastikan pasien tidak menderita gangguan fungsi vital (gagal jantung, insufisiensi ginjal dan syok) sebagai kontraindikasinya.

Pedoman pemberiannya yaitu 300 ml elektrolit ditambah 80 ml urea 5% per jam untuk 4 jam pertama, bila diuresis tidak melebihi 350ml/jam, diuresis paksa harus dihentikan (menandakan insufisiensi ginjal). Bila diuresis baik maka cairan ditingkatkan sampai 600 ml elektrolit ditambah 30 ml urea 50% per jam untuk 4 jam berikutnya. Dan prosedur diteruskan dengan 400 ml/jam sampai pasien sadar.

## 7. Hemodialisis dan Hemoperfusil

Mekanisme sama seperti dialisis peritoneal, tetapi diperlukan alat khusus dan lebih banyak keterampilan. Pada hemoperfusi, darah dialirkkan ke dalam tabung yang berisi karbon aktif yang dipreparasi secara khusus, minyak atau resin penukar anion, misalnya amberlite. Darah yang bebas obat dikembalikan ke dalam sirkulasi vena. Tindakan teoritis ini akan sedikit mengganggu keutuhan eritrosit dan elemen darah lain, tetapi pengalaman menunjukkan harapan baik di masa mendatang.

## 8. Tindakan dan Pengobatan Berlebihan

Tindakan sering kali dilakukan tanpa alasan yang jelas sehingga sering terjadinya kesalahan dalam mengatasi keracunan, seperti:

- a. Pemberian cairan IV

Pemberian cairan IV tidak perlu dilakukan untuk 12 jam pertama walaupun pasien dalam keadaan koma kecuali bila terdapat dehidrasi, misalnya pada keracunan salisilat.

b. Kateterisasi dan diuresis paksa

Inkontinensia urin pada keracunan tidak memerlukan kateterisasi sebab tidak berlangsung lama. Inkontinensia disini merupakan tanda perbaikan tonus kandung kemih dan tanda bahwa pasien akan sadar. Diuresis paksa sering dikerjakan tanpa indikasi yang tepat mengingat bahwa keracunan obat yang diekskresi dalam bentuk aktif melalui urin yang diperbaiki oleh tindakan ini. Namun, pada keracunan yang dapat menyebabkan udem paru, tindakan diuresis dapat membahayakan pasien.

c. Antibiotic

Sebagai profilaksis sebaiknya tidak digunakan secara rutin. Adapun pernapasan mulut ke mulut dapat berbahaya, jika kadar obat diparu cukup besar.

## 9. Beberapa Keracunan dan Tindakan Terapinya

a. Etanol

Mekanisme keracunan: depresi SSP, hipoglikemia karena gangguan glukoneogenesis.

Perkiraan Dosis Letal: Konsentrasi etanol dalam darah 100 mg/dL cukup untuk menghambat gluconeogenesis dan menyebabkan hipoglikemia

Tanda dan Gejala: Muntah, delirium dan depresi SSP.

Terapi: Simptomatik. Beri kopi tubruk. Emetic dengan mustard satu sendok makan dalam air atau garam dapur.

b. Antihistamin

Mekanisme keracunan: H1 bloker memiliki efek antikolinergik serta dapat menstimulasi atau menekan sistem saraf pusat.

Perkiraan Dosis Letal: oral difenhidramin 20-40 mg/kgBB.

Tanda dan Gejala: Depresi SSP sampai koma. Kejang disusul dengan depresi pernapasan, mulut kering, takikardia.

Terapi: Simptomatik. Perhatikan pernapasan. Bila kejang diberi antikonvulsan, gunakan 3-4 ml thiopental 2-5% secara IV. Luminal tidak boleh diberikan.

c. Asetaminofen

Mekanisme keracunan: Salah satu produk metabolismenya bersifat hepatotoksik yang pada kondisi normal secara cepat didetoksifikasi oleh glutation di hati.

Perkiraan Dosis Letal: oral lebih dari 140 mg/kg BB pada anak-anak atau 6g pada dewasa.

Tanda dan Gejala: anoreksia, mual dan muntah. Setelah 24-48 jam, terjadi peningkatan prothrombin time (PT) dan transaminase, nekrosis hati yang dilanjutkan dengan gagal hati, encefalopati, dan kematian.

Terapi: induksi emesis, berikan karbon aktif serta katartik. Antidotum spesifik adalah N-asetilsistein 140 mg/kgBB per-oral.

d. Aspirin (Asam asetil-salisilat)

Mekanisme keracunan: mengganggu metabolism glukosa dan asam lemak, juga mengganggu uncoupling fosforilasi oksidatif, sehingga ATP yang diproduksi tidak efisien, akumulasi asam laktat dan melepaskan panas.

Perkiraan Dosis Letal: akut > 200 mg/kgBB. Kronik: banyak terjadi pada usia lanjut yang secara teratur menggunakan aspirin.

Tanda dan Gejala: hiperventilasi, keringat, muntah, delirium, kejang dan koma. Akhirnya depresi napas.

Terapi: Simptomatik (awasi pernapasan). Beri susu, bilas lambung dengan NaHCO<sub>3</sub> 5%, vitamin K bila ada perdarahan. Antikonvulsi tidak boleh diberikan.

e. Barbiturat

Mekanisme keracunan: depresi aktivitas neuron menyeluruh di otak yang terutama diperantarai oleh peningkatan hambatan oleh GABA, depresi tonus simpatis sentral akan sebabkan depresi kontraktilitas jantung dan hipotensi.

Perkiraan Dosis Letal: 5-10 kali dosis hipnotik. Dosis oral fatal untuk fenobarbital adalah 6-10g

Tanda dan Gejala: Reflek berkurang, depresi pernapasan, koma, syok, pupil kecil, dilatasi pada akhirnya.

Terapi: Bilas lambung walaupun sudah lebih dari 4 jam. Tinggalkan 30g larutan MgSO<sub>4</sub> dalam usus. Beri kopi tubruk.

f. Bensin

Tanda dan Gejala: Inhalasi atau oral : mual, muntah, sakit kepala, penglihatan terganggu, mabuk, koma, depresi sentral dan depresi napas.

Terapi: Simptomatik: epinefrin dan norepinefrin tidak boleh diberikan karena bisa menimbulkan fibrilasi ventrikel.

g. Fenol

Mekanisme keracunan: menyebabkan denaturasi protein dan berpenetrasi dengan baik ke jaringan. Bersifat korosif terhadap mata, kulit dan saluran napas.

Perkiraan Dosis Letal: 1 g.

Tanda dan Gejala: Korosif (sel lendir mulut dan usus), sakit kepala hebat, mual, muntah, koma dan syok. Kerusakan ginjal.

Terapi: Simptomatik: beri susu, bilas lambung dengan hati-hati, bila ada gunakan oleum olivarum.

h. Golongan karbamat (karbaril, Baigon)

Mekanisme keracunan: menghambat enzim acetylcholin-esterase yang menyebabkan akumulasi acetylcholin berlebihan pada reseptor muskarinik, nikotinik, dan SSP. Hambatan bersifat reversible dan singkat.

Perkiraan Dosis Letal: setiap dosis berbahaya.

Tanda dan Gejala: keracunan lewat oral, inhalasi dan kontak kulit; muntah, diare, hipersalivasi, bronkokonstriksi, keringat banyak, miosis, bradikardia (kadang-kadang takikardia), tensi menurun, kejang atau paralisis, serta depresi pernapasan.

Terapi: Cepat beri atropine sulfat 2 mg IV, diulangi tiap 10-15 menit sampai atropiniasi penuh.

i. Kalium Permanganat ( $KMnO_4$ )

Mekanisme keracunan: korosif

Tanda dan Gejala: Kristal: bekerja korosif (larutan tidak berbahaya), muntah, nadi lemah, kulit dingin, kolaps dan edema glottis.

Terapi: Beri putih telur, susu, dan laksan, bilas lambung. Persiapan untuk trakeotomi.

j. Minyak tanah

Perkiraan Dosis Letal: 120-150 ml. Dua sendok teh bila teraspirasi.

Tanda dan Gejala: Aspirasi dalam paru-paru paling berbahaya. Iritasi saluran cerna. Depresi SSP dengan depresi napas.

Muntah: aspirasi dengan akibat dispnea, asfiksia, udem, paru, dan pneuminitis, serta kadang-kadang kejang.

Terapi: Bilas lambung tidak boleh. Simptomatis saja. Berikan oksigen under pressure, bila ada edema paru. Antibiotika profilaktik.

k. Metanol

Mekanisme keracunan: metanol dimetabolisme oleh aldehid dehydrogenase menjadi format. Asam format dan laktat menyebabkan asidosis sistemik. Metanol dan etanol berkompetisi untuk berikatan dengan aldehid dehydrogenase yang cenderung berikatan dengan etanol.

Perkiraan Dosis Letal: Dosis toksik minimum 100 mg/kgBB. Dosis fatal 30-240 ml (20-150 g).

Tanda dan Gejala: Setelah periode laten 8-32 jam: depresi SSP, asidosis, retinitis, buta, sakit kepala, sakit perut, kulit dingin, mengigau, koma. Bradikardia menandakan prognosis buruk.

Terapi: Diuresis paksa. Simptomatis dengan memperbaiki asidosis, pernapasan diawasi. Berikan etanol untuk menghambat oksidasi methanol. Berikan asam nikotinat IV untuk dilatasi arteri retina, sesudah koma diatasi.

## Latihan

- 1) Parameter apa saja diperlukan untuk mempelajari nasib obat dalam tubuh?
- 2) Jelaskan apa yang Anda ketahui mengenai ADI yang tertera pada kemasan makanan yang Anda beli!
- 3) Berikan contoh bahan tambahan pada suatu sediaan obat dapat menimbulkan keracunan!
- 4) Mengapa nilai  $LD_{50}$  untuk zat kimia yang sama dapat berbeda 0,002 sampai 16 kali bila dilakukan di berbagai macam laboratorium?
- 5) Bagaimana mengetahui pasien berpura-pura pingsan?
- 6) Berikan contoh keracunan obat yang memenuhi kriteria untuk dilakukan diuresis paksa!

- 7) Bagaimana dosis pemberian karbon aktif sebagai tindakan tambahan untuk mengatasi keracunan fenobarbital serta hubungan dengan waktu paruhnya?
- 8) Bagaimana mencegah absorpsi obat ketika terjadi keracunan?
- 9) Bagaimana mengatasi keracunan methanol?
- 10) Sebutkan tanda dan gejala keracunan baigon!

#### Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Parameter yang diperlukan untuk mempelajari nasib obat dalam tubuh ialah kadar plasma, masa paruh, karakteristik distribusi, produk biotransformasi dan ekskresi.
- 2) ADI didefinisikan sebagai "dosis suatu zat kimia yang terbesar, yang dinyatakan dalam satuan mg/kgBB/hari, yang dapat diberikan setiap hari seumur hidup, dan diperkirakan tidak menimbulkan efek kesehatan yang buruk pada manusia, berdasarkan pengetahuan yang ada pada waktu itu". ADI juga dimaksudkan sebagai batas atas konsumsi harian sehingga makin kecil tentu akan lebih menjamin keamanannya. ADI biasanya diperhitungkan dengan jenis makanan yang mengandung zat tambahan makanan, dari sini bias dihitung nilai MPC menggunakan suatu rumus.
- 3) Salah satu bahan tambahan sediaan tablet adalah pengisi. Zat pengisi laktosa dalam produk fenitoin dapat memperbesar bioavailabilitas sehingga meninggikan kadar fenitoin dalam darah. Hal ini dapat menimbulkan keracunan karena batas keamanan fenitoin sempit. Di bawah kadar 10 mikrogram/mL fenitoin tidak efektif, sedangkan di atas 20 mikrogram/mL timbul reaksi toksik. Penggunaan fenitoin dalam dosis 0,3 gram sehari dapat memberikan kadar darah yang bervariasi, yaitu 4-60 mikrogram/mL.
- 4) Perbedaan terjadi karena kemungkinan ada perbedaan dalam prosedur yang dipakai, misalnya berat badan dan umur tikus, zat pelarut, jantan atau betina, lingkungan dan sebagainya.
- 5) Pada derajat kesadaran tingkat III biasanya bising usus negatif, dan pada tingkat IV selalu negatif. Penderita yang tidak pingsan masih terdapat bising usus.
- 6) Obat yang memenuhi criteria diuresis paksa antara lain alcohol, metilalkohol, amfetamin, fenobarbital, dan barbital, bromide, litium, meprobamat, salisilat, dan metilsalisilat, primidon, kina, kuinidon, dan sulfonamide.
- 7) Dosis awal 35-50 gram, disusul dengan dosis 12-20 g setiap 4-6 jam. Dengan demikian waktu paruh eliminasi fenobarbital dapat dikurangi dari 110 menjadi 19,8 jam.
- 8) Pencegahan absorpsi obat:
  - a) melalui kulit: cuci dengan sabun dan air;
  - b) per inhalasi, pasien harus dipindahkan ke ruangan yang segar;
  - c) per-oral: muntahkan, bilas lambung, berikan laksan dan atau karbon aktif.
- 9) Keracunan methanol diterapi dengan diuresis paksa. Simptomatik dengan memperbaiki asidosis, pernapasan diawasi. Berikan etanol untuk menghambat oksidasi methanol. Berikan asam nikotinat IV untuk dilatas arteri retina, sesudah koma diatas.

- 10) Tanda keracunan baigon: muntah, diare, hipersalivasi, bronkokonstriksi, keringat banyak, miosis, bradikardia (kadang-kadang takikardia); tensi menurun, kejang atau paralisis, serta depresi pernapasan.

## **Ringkasan**

Penelitian toksisitas zat kimia tidak dapat dilakukan pada manusia. Uji toksisitas dilakukan pada hewan coba yang kemudian diekstrapolasikan pada manusia. Prinsip pengobatan keracunan dengan memberikan antidotumnya sudah bergeser ke arah pengobatan simptomatik.

## **Tes 2**

- 1) Biotransformasi terjadi cepat sekali, sehingga suatu obat tidak bermanfaat dalam klinik, karena kadar efektif tidak dapat dipertahankan. Proses yang seperti ini, terjadi pada zat sebagai contoh ....
  - A. paraokson
  - B. asetilkolin
  - C. metakolin
  - D. karbakol
- 2) Yang dimaksud dengan ADI adalah ....
  - A. dosis yang terbesar, dinyatakan dalam mg/kgBB/ hari, yang tidak menimbulkan efek merugikan pada hewan coba
  - B. Faktor keamanan yang secara konsensus telah ditentukan sebesar 100
  - C. dosis suatu zat kimia yang terbesar, yang dinyatakan dalam satuan mg/kgBB/hari, yang aman diberikan setiap hari seumur hidup
  - D. dosis yang terkecil, dinyatakan dalam mg/kgBB/ hari, yang tidak menimbulkan efek merugikan pada hewan coba
- 3) Interval dosis yang dipilih untuk percobaan toksisitas akut harus menimbulkan respons pada .... hewan coba.
  - A. 10%
  - B. 90%
  - C. 50%
  - D. 10-90%
- 4) Keracunan akibat tindakan kriminal, yaitu seseorang dengan sengaja meracuni orang lain menurut cara terjadinya keracunan diklasifikasikan sebagai ....
  - A. homicidal poisoning
  - B. accidental poisoning
  - C. attempted suicide
  - D. self poisoning

- 5) Syarat untuk dapat dilakukan tindakan diuresis paksa pada keracunan adalah ....
  - A. Keracunan harus cukup berat
  - B. Obat dikumulasi dalam suatu rongga atau organ tubuh
  - C. Berat molekul obat harus besar
  - D. Obat diikat oleh vitamin dan lemak
- 6) Pemeriksaan kelainan ritme jantung diperlukan untuk keracunan ....
  - A. asetosal
  - B. digitalis
  - C. barbiturate
  - D. ferosulfat
- 7) Dalam mengukur keparahan keracunan tingkat kesadaran merupakan petunjuk penting. Penderita dalam keadaan sopor, tetapi dapat dibangunkan dengan rangsangan minimal, seperti panggilan atau digoyangkan lengannya menunjukkan keracunan ....
  - A. tingkat 1
  - B. tingkat 2
  - C. tingkat 3
  - D. tingkat 4
- 8) Keracunan dengan mekanisme kerja racun efek antikolinergik dengan gejala depresi SSP sampai koma. Kejang disusul dengan depresi pernapasan, mulut kering, takikardia merupakan tanda keracunan ....
  - A. etanol
  - B. barbiturate
  - C. difenhidramin
  - D. baigon
- 9) Terapi keracunan asetaminofen adalah dengan memberikan antidotumnya, yaitu ....
  - A. etanol
  - B. antikonvulsan
  - C. N-asetilsistein
  - D. NaHCO<sub>3</sub>
- 10) Bilas lambung tidak boleh dilakukan pada keracunan ....
  - A. KMnO<sub>4</sub>.
  - B. fenol
  - C. barbiturat
  - D. minyak tanah

## Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) A
- 2) C
- 3) D
- 4) A
- 5) D
- 6) D
- 7) D
- 8) C
- 9) D
- 10) B

Tes 2

- 1) B
- 2) C
- 3) D
- 4) A
- 5) A
- 6) B
- 7) B
- 8) C
- 9) C
- 10) D

## Daftar Pustaka

Depdikbud. 2005. *Kamus besar Bahasa Indonesia edisi ke dua*. Jakarta: Balai Pustaka.

Ganiswara GS, dkk. 2007. *Farmakologi dan Terapi. ed 5*. Jakarta: Bagian Farmakologi Kedokteran UI.

2011. *ISO Indonesia Vol 36*. Jakarta: Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia.

*Medical Dictionary Doorlands Illustrated twenty-Fifth edition*. Alih bahasa dr Huriawati Sutanto dkk. Jakarta: EGC; 2002.

*MIMS ed Bahasa Indonesia Vol 12*. Jakarta: PT ISFI Penerbitan Jakarta; 2011.

Sukandar EY, Andrajati R, Sigit YI, Adnyana IK, Setiadi AAP, Kusnandar. 2008. *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: PT ISFI Penerbitan Jakarta.

Tan HT, Rahardja K. 2007. *Obat-Obat Penting. Edisi 6*. Jakarta: Elexmedia Computindo.

## Daftar Riwayat Hidup

**Sujati Woro Indijah**, lahir di Bandung 11-7-1952 adalah lulusan SR Banjarsari Bandung tahun 1964, SMP Santo Josep Lahat tahun 1967, SAA Jankesad Jakarta 1972, Sarjana farmasi FIPIA-UI 1983, Apoteker UI 1984, AKTA IV FKIP IKIP Bandung tahun 1989, magister Farmakologi-Toksikologi di FMIPA-ITB 2002 dan peserta Pelatihan Cara Uji Klinik yang Baik (*Good Clinical Practices*), Komisi Etik Penelitian Kesehatan dan Poltekkes Jakarta II, Garut, 17-19 September 2012.

Bekerja sebagai AA di Apotek Rama 1973-1991, mengajar Ilmu resep, Kimia dan biologi di SMF Depkes dan SMF IKIFA 1984-2000, Kepala SMF IKIFA 1980-1995, Kepala SMF Depkes 1995-2000 dan sejak 2002 sampai sekarang mengajar Farmakologi dan Praktikum Farmakologi serta menjabat sebagai Kepala sub-unit litbangmas di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Jakarta II.