

BUKU AJAR FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI

EDISI I

Ketut Agus Adrianta
Puguh Santoso



UNMAS PRESS

BUKU AJAR
FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI
EDISI I

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. Penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. Penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

BUKU AJAR
FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI
EDISI I

Ketut Agus Adrianta
Puguh Santoso



BUKU AJAR FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI EDISI I

ISBN: 978-623-5839-51-6

Cetakan pertama, Juni 2023

Penulis:

Ketut Agus Adrianta

Puguh Santoso

Desain Cover : **Syaiful Anwar**

Proofreader : **A. Timor Eldian**

Tata Letak : **G.D. Ayu**

Ukuran : **vi, 80 hlm, Uk: 15.5x23 cm**

Hak Cipta 2023, Pada Penulis

Isi diluar tanggung jawab percetakan

All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Copyright © 2023 by Unmas Press

Penerbit

Universitas Mahasaraswati Press (Unmas Press)

Anggota IKAPI No. 029/Anggota Luar Biasa/BAI/2021

Redaksi

Gedung Rektorat Lantai 2

Universitas Mahasaraswati Denpasar

Jalan Kamboja No. 11A, Denpasar, Bali

Email: unmaspress@unmas.ac.id

Website: <https://lppm.unmas.ac.id/unmas-press>

Dicetak Oleh:

PENERBIT DEEPUBLISH

(Grup Penerbitan CV BUDI UTAMA)

Anggota IKAPI (076/DIY/2012)

Jl.Rajawali, G. Elang 6, No 3, Drono, Sardonoharjo, Ngaglik, Sleman

Jl.Kaliurang Km.9,3 – Yogyakarta 55581

Telp/Faks: (0274) 4533427

Website: www.deepublish.co.id

www.penerbitdeepublish.com

E-mail: cs@deepublish.co.id

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas terselesainya buku ini. Prinsip-prinsip farmakologi yang rumit diatur sedemikian rupa sehingga dalam penyajian menjadi mudah untuk dimengerti serta dipahami dengan baik. Buku ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan keterampilan calon tenaga kefarmasian tentang obat.

Meskipun penulis sudah berusaha keras agar buku ini dapat dengan baik dibaca dan dipahami tentunya masih banyak kekurangan, sehingga diperlukan perbaikan demi sempurnanya buku ini. Harapan penulis kiranya buku ini dapat memberi manfaat yang cukup berarti terutama dalam bidang Farmakologi.

Kami sampaikan terima kasih dan penghargaan kepada semua teman sejawat dan mahasiswa yang telah memberikan sumbangan pikirannya, hingga tersusunnya buku ini. Semua saran dan koreksi membangun demi penyempurnaan buku ini tetap diharapkan.

Denpasar, Januari 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vi
BAB I PENGANTAR FARMAKOLOGI	1
BAB II FARMAKOKINETIKA	13
BAB III FARMAKODINAMIKA	26
BAB IV INTERAKSI OBAT	36
BAB V KEMOTERAPI	48
BAB VI ANTIVIRUS	61
BAB VII ANTHELMINTIKA	67
BAB VIII ANTI MALARIA	72
BAB IX ANTIFUNGI	75
DAFTAR PUSTAKA	80

BAB I

PENGANTAR FARMAKOLOGI



1.1. SEJARAH PERKEMBANGAN OBAT DAN PENGOBATAN

Perkembangan pengobatan modern di dahului dengan berkembangnya pengobatan tradisional atau yang sering dikenal dengan *Folk Medicine*. Pengobatan tertua berkembang di daerah Siberia sekitar 40 abad yang lalu yang dilakukan oleh orang pintar yang disebut Shaman. Mereka mengandalkan ritual keagamaan untuk suatu pengobatan. Pengobatan tersebut dilakukan berdasarkan keyakinan bahwa orang sakit disebabkan oleh karena kerasukan makhluk halus (*evil spirits*), yang kemudian akan diusir melalui suatu ritual, pengobatan dengan darah binatang liar, dan tanaman tertentu sehingga orang tersebut sembuh.

Disiplin cara pengobatan shaman berkembang ke Babilonia, Mesir, Yunani, Romawi dan Eropa. Sedangkan di belahan dunia timur berkembang di India dan China.

Sejarah Perkembangan obat dibagi menjadi 2 periode:

A. Periode Kuno

1. Di India sekitar tahun 1000 SM dikenal pengobatan Ayurveda dengan pendekatan pengobatan secara *allopathy* yaitu menyembuhkan penyakit dengan menghilangkan gejala dan penyebab penyakitnya.
2. Di China tahun 4000 SM berkembang cara pengobatan tradisional china yang memadukan penyembuhan dengan herbs (tumbuhan), akupuntur, akupresur, pijat dan olah tubuh (qi gong).

3. Di Mesir 1500 sM pada era kerajaan Firaun, pengobatan Mesir kuno, telah dibuat dokumen tertua yang disebut *Papyrus Eber* yang memuat tanaman obat yang dipakai pengobatan.
 - Aesculapius (1200 sM)

Hygeia yang dipuja oleh orang-orang Yunani pada zaman itu sebagai Dewa dan Dewi Pengobatan. Tongkat Aesculapius dan cawan Hygeia dengan ular melilit, sampai sekarang dipakai simbol profesi Kedokteran dan Farmasi.
 - Hypocrates (460-377 sM)

Mengemukakan teori pengobatan yang paling kuno yaitu teori humoral. Dalam teori humoral dikatakan bahwa dalam tubuh manusia yang sehat terjadi keseimbangan empat macam cairan, masing-masing darah yang berasal dari jantung, lendir yang berasal dari otak, empedu kuning dari hati, dan empedu hitam dari limpa. Terganggunya keseimbangan ini menyebabkan sakit, sedangkan obat merupakan zat yang dapat mengembalikan keseimbangan tersebut. Hypocrates dianggap sebagai peletak dasar disiplin pengobatan Barat yang rasional karena itu beliau disebut bapak kedokteran. Perhatian terhadap aspek kebersihan mulai dikembangkan sebagai dasar utama pengobatan. Dasar lain dari pengobatan Hypocrates adalah prinsip homeopathy yaitu dengan membantu membangkitkan gejala penyakit sehingga memacu sistem imunitas tubuh itu sendiri untuk memerangi penyakit tersebut.
 - Galenus Abad Ke 2 M
Kejayaan pengobatan Yunani diteruskan di Romawi di mana tercatat nama Galenus pada abad ke 2 yang menjadi legenda pengobatan Barat. Galenus memperkenalkan cara pembuatan obat dengan penyarian bahan kasar, terutama dari tumbuh-tumbuhan. Sampai saat ini bentuk obat yang dibuat dengan penyaringan bahan kasar disebut sediaan galenik. Oleh karena itu Galenus disebut bapak Farmasi.
 - Ibnu Sina
Lebih lanjut dominasi pengobatan beralih kepada pengobatan Arab yang mengembangkan cara pengobatan lebih maju. Di sini

dikenal konsep diet, olah tubuh dan resep. Salah satu tabib yang terkenal adalah Ibnu Sina yang di Barat terkenal dengan nama Avicenna, yang pada tahun 1030 menulis pedoman pengobatan (laws of medicines).

B. Periode Modern

- Pada tahun 1400-an terjadi perubahan besar pada pengobatan Barat, di mana Andreas Vesalius dan Leonardo Da Vinci menggambarkan anatomi tubuh manusia yang berbeda dengan konsep era Galenus.
- Pada tahun 1628 Wiliam Harvey mempublikasikan teori baru mengenai jantung sebagai pompa darah. Juga perkembangan pesat dalam dunia Farmasi, yang dikenal sebagai *Renaissance pharmacists* dengan penemuan tanaman baru dari para penjelajah ke negeri asing, misalnya penemuan kina (*quinine tree*) sebagai obat malaria.
- Tahun 1673 ditemukan mikroskop oleh van Leeuwenhoek dan ditemukan kuman sebagai penyebab penyakit, maka cara pengobatan dengan bahan khasiat obat lebih diutamakan dari cara lainnya. Kemudian ditemukan cara vaksinasi oleh Edward Jenner, (1796), antiseptik oleh Joseph Lister (1871), insulin oleh Fred Banting(1922)
- Penisilin oleh Alexander Flehming (1928). Kemudian dikembangkan antibiotika yang lainnya, dan dengan obat yang semakin ampuh dan peralatan kedokteran yang canggih, dimungkinkan bedah cangkok jantung oleh dr. Christian Barnard (1967). Demikianlah obat-obat baru secara sintesis dikembangkan sampai saat ini.
- Pada Abad 18-19
Mulai dilakukan penelitian eksperimental tentang nasib obat, tempat dan cara kerja obat pada tingkat jaringan dan organ.
 1. Rudolf Buchheim (1820-1879)
Mendirikan The First Institute of Pharmacology pada tahun 1847
→ *Pharmacology as an independent scientific discipline*
 2. Oswald Schimiedeberg (1838-1921)

Bersama seorang internis Bernard Naunyn menerbitkan jurnal farmakologi I

3. John J. Abel (1857-1938)

Dikenal dengan Bapak Farmakologi Amerika, beliau adalah penggagas terbitnya “Journal Of Pharmacology and Experimental Theurapeutics” yang dengan terbitan awal pada Tahun 1909.

1.2. PENGERTIAN MENGENAI OBAT

Obat adalah setiap zat kimia (alami maupun sintesis) selain makanan yang mempunyai pengaruh terhadap atau dapat menimbulkan efek pada organisme hidup baik efek psikologis, fisiologis maupun biokimiawi.

Tujuan pengobatan adalah:

1. pencegahan (preventif),
2. penyembuhan (kuratif),
3. diagnosis,
4. simtomatik,
5. pemulihan kesehatan (rehabilitatif),
6. peningkatan kesehatan (promotif), dan
7. kontrasepsi.

1.2.1. PENGERTIAN FARMAKOLOGI

Farmakologi merupakan ilmu yang sangat luas cakupannya, ilmu ini dibatasi tujuannya agar dapat menggunakan obat untuk maksud pencegahan, diagnosis, dan pencegahan penyakit. Semula farmakologi ini merupakan bagian dari ilmu fisiologi kedokteran, namun kemudian menjadi cabang ilmu kedokteran yang mandiri dan mendukung dalam melakukan pelayanan kefarmasian.

1.2.2. DEFINISI FARMAKOLOGI:

- Ilmu tentang obat (pharmacon dan logos)
- Ilmu yang mempelajari interaksi obat dengan organisme hidup
- Studi terintegrasi tentang sifat-sifat zat kimia dan organisme hidup serta segala aspek interaksinya

1.2.3. CABANG ILMU FARMAKOLOGI

- Farmakokinetika
- Farmakodinamika
- Farmakologi Molekuler
- Farmakoterapi
- Farmakologi Klinik
- Toksikologi
- Farmakoepidemiologi
- Farmakogenetik
- Farmakogenomik
- Farmakoekonomi

1.2.4. PERAN FARMAKOLOGI DI BIDANG KEFARMASIAN

Peran kefarmasian pada pembuatan, termasuk pengendalian mutu sediaan farmasi, pengadaan, penyimpanan, pendistribusian obat, pengolahan obat, pelayanan obat atas resep dokter, pelayanan informasi obat, serta pengembangan obat, bahan obat dan obat tradisional.

Peran farmakologi bagian dari kontrol kualitas serta pengembangan obat pada tahap preklinik maupun klinik. Sejalan dengan perkembangan pelayanan kefarmasian.

Perkembangan kefarmasian dibagi menjadi 3:

Periode I	Periode II	Periode III
Penekanan pada meracik obat	Penekanan pada pembuatan obat dalam skala industri dan distribusi obat	Penekanan pada pengobatan yang rasional
Sarjana Farmasi ditekankan pada kemampuan meracik, merancang bentuk sediaan dan formulasi		Sarjana Farmasi ditekankan pada kemampuan memberikan pelayanan pengobatan rasional

1.3. KLASIFIKASI OBAT

Penggolongan obat berdasarkan:

A. Organisme atau organ tubuh yang menjadi sasaran obat

1. Obat Farmakodinamis: obat-obat yang digunakan untuk mempengaruhi fungsi fisiologis organ tubuh.
Misal: asetosal, furosemid, digoksin morfin, codein, diazepam, phenobarbital
2. Obat Khemoterapi
Obat-obat yang ditujukan untuk menghambat atau membunuh organisme atau mikro-organisme yang menyerang tubuh manusia atau hewan.
Misal: penisilin, mebendazol, aziklovir artemisin
3. Obat Diagnostik
Merupakan obat pembantu untuk melakukan diagnosis (pengenalan penyakit).
Misal:
 - BaSO₄ (lambung-usus)
 - Natriumiopanoat (saluran empedu)

B. Berdasarkan Peraturan Perundangan di bidang Farmasi, Menurut Permenkes RI No. 917/Menkes/Per/VI/2000

1. Obat bebas

Obat bebas, merupakan obat yang dapat dijual bebas di toko obat, apotek, tanpa resep dokter. Pada pembungkus obat ditandai dengan lingkungan berwarna hijau. Contoh: parasetamol, rheumason, boozalf, tablet vit C, vit B complex, dan lain-lain

2. Obat bebas terbatas

Obat bebas terbatas, juga di jual bebas di apotek, toko obat tanpa resep dokter.

Pada pembungkusnya ditandai dengan lingkaran yang berwarna biru.

Selain itu pada pembungkusnya disertai tandai:

- P1. Awasi, Obat Keras, baca aturan pemakaiannya.
 - P2. Awasi, Obat Keras, hanya untuk kumur, jangan ditelan.
 - P3. Awasi, Obat Keras, hanya untuk bagian luar badan.
 - P4. Awasi, Obat Keras, hanya untuk di bakar.
 - P5. Awasi, Obat Keras, tidak boleh ditelan.
 - P6. Awasi, Obat Keras, obat wasir jangan ditelan.
- Contohnya: Miconazole cream, Ketokonazole cream,

3. Obat keras/Daftar G

Obat Keras, dijual di apotek dengan resep dokter. Pada kemasannya, ditandai dengan huruf K dalam lingkaran merah.

Golongan obat keras dikelompokkan menjadi tiga yaitu:

- 1. Obat Keras (OK)
- 2. Obat Keras Tertentu (OKT)
- 3. Obat Wajib Apotek (OWA)

Contohnya:

- 1. Contoh obat keras
Semua antibiotika (Penicilin, Tetrasiklin, Kloramfenikol, Eritromisin, dll), Sulfonamide, obat penenang, obat tidur, semua obat suntik (Vit B, Vit B12, Vit B Complek, dll)
- 2. Contoh Obat Keras Tertentu
- 3. Contoh Obat Wajib Apotek (OWA)

4. Obat Narkotika dan Psikotropika

Narkotika adalah Zat atau obat yang berasal dari tanaman / bukan tanaman, sintesis/semi sintesis yang dapat menyebabkan penurunan kesadaran, ketergantungan sampai dengan hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan nyeri.

Psikotropika adalah Zat atau obat baik alami maupun sintesis yang berkhasiat sebagai psikoaktif melalui pengaruhnya apasistem syaraf pusat yang dapat menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku

**PENGGOLONGAN OBAT
BERDASARKAN PERMENKES RI NO. 917/MENKES/PER/VI/2000**

Obat Bebas	Obat yang dapat dijual bebas kepada umum tanpa resep dokter	Minyak kayu putih, OBH, OBP, Paracetamol, Vit. C, B Kompleks, dll.	
Obat Bebas Terbatas (W: waarschuwing)	Obat bebas yang pada penjualannya disertai tanda peringatan.	Antihistamin, klorokuin, kalii kloras, suppositoria, dll.	
Obat Keras (G: Gevaarlijk)	Obat berbahaya jika pemakaiannya tidak berdasarkan resep dokter.	Adrenalin, antibiotika, antihistamin, dll.	
OWA (Obat Wajib Apotek)	Obat keras yang dapat diserahkan oleh apoteker tanpa resep dokter.	Linestrenol, antasid, salbutamol, basitrasin krim, ranitidin, dll.	
Narkotika	Zat atau obat yang berasal dari tanaman atau bukan, sintesis atau semisintesis yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri.	Tanm. Papaver somniferum, kokain, ganja, heroin, morfin, opium, kodein, dll.	
Psikotropika	Zat atau obat baik alamiah maupun sintesis bukan narkotika yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada SSP yang menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku.	Lisergida, psilosibina, amfetamin, diazepam, fenobarbital, klordiazepoksida, dll.	

C. Berdasarkan Efek Farmakologi

1. Antipiretik (penurun panas)
Misal: parasetamol, asetosal
2. Analgesik (menghilangkan rasa nyeri)
Misal: parasetamol, asetosal
3. Anti inflamasi (mengurangi bengkak)
Misal: diklofenak, piroxicam, ibuprofen
4. Sedatif (penenang)
Misal: diazepam, Phenobarbital
5. Anti Histamin (Menghilangkan Alergi)
Misal: Ceitirizine, Chlorpeniramin HCL
6. Anti Diabetes (menurunkan kadar gula darah)
Misal: Gllibenclamide, Metformin

D. Obat Generik dan Paten

- a. Nama umum (generik)
Nonproprietary name: nama kimia dan nama resmi (Farmakope)
- b. Nama dagang (brand name)
Proprietary name
 1. Obat paten atau spesialite adalah obat milik suatu perusahaan dengan nama khas yang dilindungi hukum dan memiliki hak paten sepenuhnya atas produk yang dihasilkannya.
 2. Obat nama dagang (*Mitu Product/brand name*)
Adalah obat yang diproduksi oleh suatu perusahaan tertentu dengan nama sesuai dengan produk yang dihasilkannya.
 3. Banyaknya obat dengan beraneka ragam nama yang setiap tahun dikeluarkan oleh industri farmasi dengan kekacauan yang diakibatkannya telah mendorong WHO untuk menyusun Daftar Obat dengan Nama Resmi, Official atau Generic Name/Non Proprietary (nama generik), ini digunakan di semua negara tanpa melanggar hak paten obat bersangkutan.
 4. Hampir semua farmakope sudah menyesuaikan nama obatnya dengan nama generik, karena nama kimia yang semula digunakan sering kali terlalu panjang dan tidak praktis

Farmakope

- Farmakope adalah buku resmi yang ditetapkan hukum dan memuat standarisasi obat-obat penting serta persyaratan akan identitas, kadar kemurniannya, metode analisis dan resep sediaan farmasi
- Farmakope Indonesia telah dikeluarkan tahun 1962 (Jilid I)
- Jilid II 1965
- Farmakope jilid I dan II telah direvisi menjadi Edisi II 1972
- Farmakope Edisi III 1979
- Farmakope Edisi IV 1996
- Di USA United State Pharmacope
- Di Inggris British Pharmacope
- Di Belanda Nederland Pharmacope

Tabel Contoh Nama Kimia, Generik, dan Nama Dagang

NAMA KIMIA	NAMA GENERIK	NAMA DAGANG
Asam asetilsalisilat	Asetosal	Aspirin (Bayer) Aspilet (Medifarma)
Para amino fenol	Parasetamol	Pamol (Kalbe) Sanmol (Sanbe)
Amino benzipenicillin	Ampicillin	Penbritin (Beecham) Binotal (Bayer)

1.4. ZAT AKTIF, INDIKASI, KONTRA INDIKASI DAN MEKANISME KERJA

- ✓ Zat aktif merupakan zat yang memang terbukti memberikan efek farmakologis pada tubuh manusia atau hewan dalam dosis tertentu. Zat aktif juga dikenal sebagai *drug*, *active ingredient*, dan *active pharmaceutical ingredient* (API).
- ✓ Indikasi adalah petunjuk penggunaan obat dalam pengobatan (terapi) penyakit, misal: primperan untuk anti mual/anti muntah, asam mefenamat untuk analgetik.
- ✓ Kontra Indikasi adalah keadaan yang berlawanan terhadap pengguna terapi obat, misal: paracetamol tidak diperbolehkan untuk pasien dengan gangguan fungsi hati, tetrasiklin tidak diperbolehkan untuk ibu hamil.
- ✓ Mekanisme Kerja Obat

Mekanisme kerja obat secara umum dapat digolongkan:

1. Secara Fisika
Contoh: Anestesia inhalasi (sifat lipofil)-melarut dalam lapisan lemak di membran sel mengakibatkan transport oksigen dan aktivitas zat-zat gizi terganggu-aktivitas sel terhambat-hilang rasa.
2. Secara Kimia
Contoh: Antasida (Na bikarbonat, AL, MgOH)-mengikat kelebihan asam lambung melalui reaksi netralisasi kimiawi.
3. Melalui Proses Metabolisme
Contoh: Antibiotika mengganggu pembentukan dinding sel kuman, sintesis protein atau metabolisme asam nukleat.
4. Secara Kompetisi (saingan)
 - a. Kompetisi reseptor spesifik
 - b. Kompetisi untuk enzim

1.5. PENYIMPANAN OBAT

1.5.1. WADAH

Wadah tertutup baik artinya dapat melindungi isinya terhadap masuknya bahan padat dari luar. Wadah tertutup rapat artinya dapat melindungi isinya terhadap bahan padat dan lengas (uap air udara) dari luar.

Wadah tertutup kedap, artinya dapat melindungi, mencegah, menembusnya udara atau gas dari luar.

Cara penyimpanan.

Bahan obat yang mudah menguap atau terurai, di simpan dalam wadah tertutup rapat.

Misalnya:

- eter, alkohol, aseton, dll.
- Salep harus disimpan dalam wadah buram (tidak tembus sinar matahari).
- Radiofarmasi (obat yang bersifat radioaktif) disimpan menurut ketentuan undang-undang mengenai radiofarmasi.

1.5.2. TANDA PENYIMPANAN.

- ⇒ Obat yang tergolong narkotika, di simpan dengan tanda palang medali merah di atas dasar putih, dalam lemari terkunci.
- ⇒ Obat daftar racun, kecuali yang termasuk narkotika, disimpan dengan tanda tengkorak dalam lemari terkunci.
- ⇒ Semua obat lain yang berdosis maksimum, disimpan dengan tanda palang medali biru di atas dasar putih, serta tidak perlu di dalam lemari terkunci.
- ⇒ Semua radiofarmasi, disimpan dengan tanda khusus untuk bahan radioaktif, sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

1.5.3. ISTILAH PENYIMPANAN.

- ⇒ Disimpan terlindung dari cahaya, artinya bahan harus disimpan dalam wadah yang buram atau botol yang dibuat dari kaca hitam, merah atau cokelat tua. Disimpan terlindung istimewa dari cahaya artinya bahan dibungkus dulu dengan kertas hitam atau kertas lain yang tidak tembus cahaya, baru disimpan dalam wadah buram atau botol dari kaca hitam, merah atau cokelat tua.
- ⇒ Disimpan pada suhu kamar artinya disimpan pada suhu 15-30 derajat celcius
- ⇒ Disimpan di tempat sejuk artinya disimpan pada suhu 5-15 derajat celcius
- ⇒ Disimpan di tempat dingin artinya disimpan pada suhu 0-5 derajat celcius.

BAB II

FARMAKOKINETIKA



PRINSIP FARMAKOKINETIKA

Obat yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara pemberian umumnya mengalami absorpsi, distribusi, dan pengikatan untuk sampai di tempat kerja dan menimbulkan efek. Kemudian dengan atau tanpa biotransformasi, obat diekskresi dari dalam tubuh. Seluruh proses ini disebut proses farmakokinetik.

PENGERTIAN

Adalah segala proses yang dilakukan tubuh terhadap obat berupa absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi

Farmakokinetika	Farmakodinamika
Pengaruh organisme hidup terhadap obat	Pengaruh obat terhadap organisme hidup
Penanganan obat oleh organisme hidup	Studi tentang tempat dan mekanisme kerja serta efek fisiologi dan biokimia obat pada organisme hidup
Studi tentang absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi	

PROSES FARMAKOKINETIKA

Pada prinsipnya tubuh kita seperti sebuah ruang besar yang terdiri dari beberapa kompartemen yang terpisah oleh membran-membran sel.

MEMBRAN SEL

Terdiri dari lapisan lipoprotein (lemak dan protein) yang mengandung banyak pori-pori kecil, terisi dengan air. Membran hanya

dapat ditembus oleh zat-zat tertentu (semi permiabel). Zat suka lemak (lipofil) yang mudah larut dalam lemak dan tanpa muatan listrik umumnya lebih mudah melintasi membran dibandingkan dengan zat-zat hidrofil (suka air) dan bermuatan.

CARA OBAT MELINTASI MEMBRAN

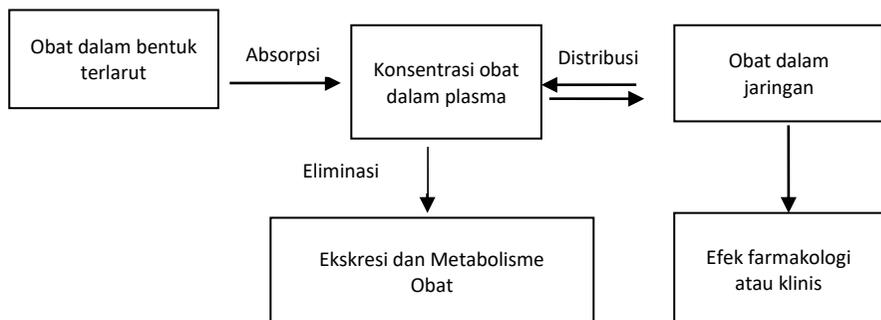
- Transport Pasif
 - Filtrasi: melalui pori-pori kecil dari membran
 - Difusi: membran tidak berperan aktif dalam transfer obat, obat dapat menembus lapisan lemak dari membran dan tidak memerlukan adanya energi untuk menembus membran.
- Transport Aktif

Pengangkutan dilakukan dengan memerlukan *carier* (pembawa), sehingga ada energi yang dibutuhkan. Pengangkutan dilakukan dengan mengikat obat zat hidrofil (makromolekul atau ion) pada enzim spesifik (alat pengangkut, misalkan atp). Setelah melintasi membran obat dilepas lagi.

Zat yang diresorpsi dengan proses aktif ialah: glukosa, asam amino, asam lemak, vit. B1, B, B12, garam empedu, garam besi dan lain-lain.
- Pinositosis

Membawa obat menembus membran dengan proses menelan

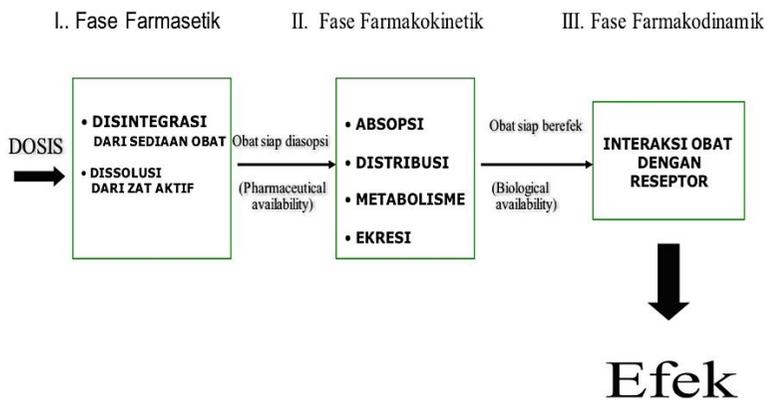
DIAGRAM FARMAKOKINETIKA



Gambar Diagram Farmakokinetik

BIOAVAILABILITAS

Pada mulanya orang beranggapan bahwa efek terapeutik suatu obat ditentukan oleh struktur kimianya namun kadar obat dalam darah juga ikut menentukan efek terapi suatu obat di mana kadar obat tersebut ditentukan oleh banyaknya obat yang diabsorpsi dan dieksresikan setiap waktu. Walaupun jumlah zat yang aktif (bahan obat) yang terdapat dalam sediaan obat sudah dianggap cukup untuk mendapatkan kadar obat di dalam darah seperti yang dikehendaki, namun adanya perbedaan formulasi (komposisi & cara) dari suatu bahan obat dengan bentuk sediaan sama, kadar zat aktif sama dan dosis yang sama dapat memberikan efek terapi yang berbeda, sehingga dapat dikatakan bahwa “*chemical equivalence*” belum dapat menjamin tercapainya “*therapeutics equivalence*”. Dengan demikian untuk memperoleh efek terapi yang dikehendaki, perlu dipertimbangkan tahap-tahap yang dialami oleh suatu bahan obat dari sejak pemberian sampai dengan terjadinya aksi seperti skema berikut:



Pada Fase Farmakokinetika terdapat proses yang harus diperhatikan, proses tersebut adalah:

1. Absorpsi
2. Distribusi
3. Metabolisme
4. Ekskresi

1. ABSORPSI

Absorpsi adalah proses penyerapan obat dari tempat pemberian, menyangkut jumlah obat dalam persentase dari dosis yang ditransfer dari tempat pemberian ke sirkulasi sistemik, dalam bentuk utuh maupun metabolitnya, serta kecepatan proses tersebut.

Absorpsi juga dapat diartikan sebagai pengambilan obat dari permukaan tubuh atau dari tempat tertentu dalam organ dalaman kedalam aliran darah atau kedalam sistem pembuluh limfe.

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI ABSORPSI

- Bentuk sediaan obat

Urutan kecepatan pelepasan obat dr bentuk peroral disusun sebagai berikut:

Larutan dalam air-suspensi-serbuk-kapsul-tablet bersalut gula-tablet aersalut enteric

Contoh bentuk obat mempengaruhi absorpsi:

- a. Absorpsi obat dapat diperpanjang dengan penggunaan bentuk obat *long acting* (kerja panjang)
- b. Kecepatan absorpsi injeksi dapat diturunkan dengan menggunakan suspensi/emulsi, obat dibuat kurang larut seperti garam procain penisilin G, menggunakan gelatin & dektrose yang memperlambat absorpsi.
- c. Absorpsi obat dapat dipercepat dg memperkecil partikel obat.
- d. Jumlah & sifat bahan pengikat & bhn penghancur, tekanan tablet mempunyai pengaruh terhadap absorpsi obat dr bentuk sediaan obat.
 - ✓ Kemampuan difusi melintasi membran sel
Makin mudah terjadi difusi dan makin cepat melintasi sel membran, maka obat semakin cepat diabsorpsi
 - ✓ Konsentrasi obat
Makin tinggi konsentrasi obat dalam larutan, makin cepat diabsorpsi
 - ✓ Sirkulasi pada letak absorpsi

Pada letak absorpsi yang mengandung lebih banyak pembuluh darah, maka absorpsi obat akan lebih cepat dan lebih banyak. Pada injeksi anestesi lokal ditambah Adrenalin yang menyebabkan vosokonstriksi dimaksud agar absorpsi obat diperlambat supaya memberi efek lama.

- ✓ Luas permukaan kontak obat
Obat akan diabsorpsi lebih cepat oleh badan yang mempunyai struktur di mana luas permukaannya lebih besar. Jadi absorpsi akan cepat terjadi pada Endothelium paru-paru, rongga perut dan mukosa usus (intestin). Pada usus kecil terdapat banyak “villi” yang mengakibatkan luas permukaan absorpsi menjadi sangat besar
- ✓ Kelarutan obat
Agar dapat diabsorpsi obat harus dalam larutan. Obat yang diberikan dalam larutan akan lebih cepat daripada yang harus larut dulu dalam cairan badan sebelum diabsorpsi. Obat yang sukar sekali larut akan sukar diabsorpsi pada saluran gastro intestinal (lambung-usus)

- Rute pemberian



2. DISTRIBUSI

Beberapa hal terkait distribusi obat dapat dijabarkan sebagai berikut:

- ⇒ Obat setelah diabsorpsi akan tersebar melalui sirkulasi darah ke seluruh badan dan harus melintasi membran sel agar tercapai tepat pada tempat aksi.
- ⇒ Molekul obat yang mudah melintasi membran sel akan mencapai cairan intra dan ekstrasel
- ⇒ Beberapa obat mengalami kumulatif selektif
- ⇒ Proses distribusi kadang tidak merata akibat beberapa obat mengalami kumulatif selektif pada beberapa organ dan jaringan tertentu, karena adanya proses transport aktif, dengan zat tertentu atau adanya daya larut yang lebih besar dalam lemak

Faktor-faktor yang mempengaruhi distribusi

- Aliran Darah
Aliran darah Tempat kerja ini hendaknya memiliki penyaluran darah yang baik, karena obat hanya dapat melakukan aktivitasnya bila konsentrasi setempatnya cukup tinggi selama waktu yang cukup lama.
- Efek Pengikatan dengan Protein
Pengikatan protein plasma ketika obat di distribusikan di dalam plasma kebanyakan berikatan dengan protein (terutama albumin) dalam derajat (persentase) yang berbeda-beda Obat-obat yang lebih besar dari 80% berkaitan dengan protein di kenal sebagai obat-obatan yang berikatan dengan tinggi protein. Salah satu contoh obat yang berikatan tinggi dengan protein adalah diazepam (valium) yaitu 98% berikatan dengan protein. Aspirin 49% berikatan dengan protein termasuk obat, selebihnya yang tidak berikatan dapat bekerja bebas.
- Efek Depot
Pengikatan protein dapat dianggap sebagai suatu cara untuk menyimpan obat karena bagian yang terikat tidak dirombak atau diekskresi. Pada umumnya, ikatan protein bersifat agak lemah, segera bila kadar obat bebas menurun, kompleks obat-protein pecah

dan obat terlepas kembali hingga kadar obat bebas hampir tidak berubah.

- Kumulasi

- ✚ Beberapa obat memperlihatkan *afinitas* (gaya tarik) terhadap jaringan-jaringan tertentu dan akan ditimbun di jaringan tersebut. Karena konsentrasi obat di dalam jaringan atau organ tertentu menjadi sangat tinggi, sifat kumulasi menjadi bermanfaat sekali untuk mengobati penyakit organ yang bersangkutan.

- ✚ Diketuainya tempat kumulasi berbagai obat berguna pula untuk menilai efek samping dan efek toksisnya.

Misalnya logam dan tetrasiklin dikumulasi pada tulang dan gigi (menjadi kuning). Oleh sebab itu, antibiotika ini jangan diberikan pada anak kecil yang giginya masih dibentuk. Begitu pula kalsium ditimbun dalam kolagen (sejenis jaringan pengikat) dan arsen dikumulasi dalam keratin (rambut, kuku)

- ✚ Kumulasi dalam lemak terjadi dengan beberapa obat lipofil, terjadinya kumulasi obat di organ atau jaringan tertentu merupakan suatu cara penimbunan, dari mana obat berangsur-angsur dilepaskan kembali ke dalam peredaran bila konsentrasinya di lokasi tersebut menurun. Dengan demikian daya kerja obat diperpanjang pula. Pada penilaian aktivitas obat-obat yang bersifat kumulasi perlu diperhatikan bahwa antara konsentrasi plasma dan efek terapeutisnya tidak ada hubungan langsung.

- CCS (Cairan Cerebrospinal)

- Cairan cerebro-spinalis (CCS) mengelilingi otak dan sumsum belakang serta terpisah dari darah oleh suatu *membran semi permeable* yaitu dinding kapiler otak. Ternyata bahwa rintangan darah-otak ini (membran) tidak dapat ditembus oleh banyak zat hidrofil tetapi mudah sekali larut oleh zat lipofil.

- Pada beberapa penyakit seperti TBC, parkinson, demensia, dan meningitis (radang otak), obat perlu ditransfer ke CCS ini.

3. METABOLISME

Definisi Metabolisme

- ⇒ Metabolisme/biotransformasi adalah proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi dalam tubuh dan dikatalis oleh enzim.
- ⇒ Tujuan metabolisme adalah pengubahan bentuk obat menjadi lebih hidrofil sehingga mudah diekskresikan melalui ginjal
- ⇒ Metabolisme terjadi oleh enzim mikrosomal hati yang terletak di retikulum endoplasma sel hati

Metabolisme/biotransformation

- ❖ Phase I reaction/Asynthetic
 - Oxidation (cytochrom P450)
 - Reduction
 - Deamination
 - Hydrolysis
- ❖ Phase II reaction (syntetic) conjugation
 - Glucuronate
 - Acetate
 - Glutathione
 - Glycine
 - Sulphate
 - Methyl group

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI METABOLISME

1. Fungsi hati
Pada gangguan fungsi hati metabolisme dapat berlangsung lebih cepat atau lebih lambat sehingga efek obat menjadi lebih lemah atau lebih kuat
2. Usia
Pada bayi yang baru dilahirkan semua enzim hati belum terbentuk lengkap, sehingga reaksi-reaksi metabolismenya lebih lambat. Pada orang usia lanjut mengalami kemunduran pada banyak proses fisiologinya.

3. Faktor genetik/turunan

Ada orang yang tidak memiliki faktor genetik tertentu, misalnya enzim untuk asetilasi sulfadiazin atau INH. Akibatnya perombakan obat-obat ini lambat sekali.

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KECEPATAN METABOLISME

1. Penggunaan obat lain.

Penggunaan banyak obat terutama yang bersifat lipofil dapat menstimulasi pembentukan dan aktivitas enzim-enzim hati yang disebut induksi enzim. Sebaliknya dikenal pula obat yang menghambat atau menginaktifkan enzim tersebut yang disebut inhibisi enzim.

2. Induksi enzim

Bila obat yang dapat menstimulasi aktivitas enzim hati sering digunakan, maka biotransformasinya dipercepat dan juga ekskresinya sehingga jangka waktu kerjanya diperpendek.

3. Variasi individual

Aktivitas enzim hati tergantung pula pada faktor keturunan (genetika). Aktivitas ini dapat berbeda secara individual. Misalnya: enzim asetilase lazimnya lebih aktif pada orang kulit hitam dan asia daripada pada orang kulit putih.

ENZIM YANG BERPERAN DALAM METABOLISME OBAT

Enzim yang berperan dalam metabolisme (biotransformasi) obat dapat dibedakan berdasarkan letaknya dalam sel, yakni enzim mikrosom yang terdapat dalam retikulum endoplasma halus dan enzim non mikrosom. Kedua macam enzim metabolisme ini terutama terdapat dalam sel hati, tetapi juga terdapat di sel jaringan lain misalnya ginjal, paru, epitel saluran cerna, dan plasma.

empedu) dan antibiotika penisilin, eritromisin, serta rifampisin yang melarut baik dalam empedu dan digunakan pada penyakit infeksi saluran empedu.

4. Air Susu Ibu

Cara ekskresi ini hanya penting diperhatikan untuk bayi, karena dapat menimbulkan keracunan. Misalnya alkohol, obat-obat tidur, nikotin, dan alkaloida lain, yang sangat berbahaya adalah obat yang diekskresi dalam jumlah agak besar melalui air susu, seperti penisilin, kloramfenikol, INH, Ergotamin, antikoagulan, dan anti tiroida, karena enzim hati pada neonatus belum berkembang sempurna.

5. Usus

Zat-zat yang tidak lengkap diresorpsi usus dikeluarkan dengan tinja, misalnya sulfasuksidin, neomisin, dan sediaan sediaan besi.

6. Ginjal

Kebanyakan obat dikeluarkan melalui air seni dan lazimnya tiap obat diekskresi berupa metabolitnya dan hanya sebagian kecil dalam keadaan asli yang utuh misalnya, Penisilin, Tetrasiklin, digoksin dan Salisilat. Zat-zat dalam keadaan ion, yang mudah larut dalam air seni diekskresi dengan mudah.

RUTE PEMBERIAN OBAT

Rute cara pemakaian obat adalah:

- a. Melalui mulut/peroral
- b. Melalui sublingual
- c. Melalui rectal
- d. Melalui perenteral
- e. Melalui Endotel paru-paru
- f. Pemberian topikal pada kulit
- g. Melalui urogenital
- h. Melalui Vaginal

KADAR PLASMA

Kurva kadar dalam plasma-waktu dihasilkan dengan mengukur konsentrasi obat dalam cuplikan plasma yang diambil pada berbagai jarak

waktu setelah pemberian suatu produk obat berguna pada pemberian obat yang dosis terapinya dekat sekali dengan dosis toksisnya seperti pada digoksin dan obat depresi litiumkarbonat. Begitu pula bila fungsi ginjal dan hati terganggu, hingga eliminasi obat diperlambat atau pada peristiwa keracunan misalnya barbital atau salisilat

PLASMA HALF-LIFE (ELIMINASI)

- ⇒ Turunnya kadar plasma obat dan efeknya tergantung pada kecepatan metabolisme dan ekskresi. Kedua faktor ini menentukan kecepatan eliminasi obat, yang dinyatakan dengan pengertian masa paruh (plasma $t_{1/2}$, plasma *half life* eliminasi), yaitu rentang waktu di mana kadar obat dalam plasma pada fase eliminasi menurun sampai separuhnya.
- ⇒ Setiap obat memiliki masa paruh yang berlainan dan dapat bervariasi dari 23 detik (adrenalin) hingga 2 tahun lebih (obat kontras-iod organic)
- ⇒ Kecepatan eliminasi demikian juga plasma $t_{1/2}$ obat bergantung dari kecepatan biotransformasi dan ekskresi
- ⇒ Fungsi organ eliminasi penting sekali, karena pd kerusakan hati dan ginjal *half-life* dapat meningkat sampai 25 kali lipat. Misal pada penyakit ginjal tertentu $t_{1/2}$ penicillin bisa naik 0,5 sampai kurang 10 jam dan $t_{1/2}$ streptomisin dari 2,5 jam menjadi 60 jam lebih
 - Cara pemberian obat turut menentukan nilai *half-life*. Misal $t_{1/2}$ penisilin setelah injeksi i.v adalah 2-3 menit, sedangkan pd pemberian oral 1-2 jam

AREA UNDER THE CURVE (AUC)

Adalah permukaan dibawah kurva (grafik) yang menggambarkan naik turunnya kadar plasma sebagai fungsi dari waktu. AUC dapat dihitung secara matematis dan merupakan ukuran untuk bio-availability suatu obat. AUC dapat digunakan untuk membandingkan kadar masing-masing plasma obat bila penentuan kecepatan eliminasinya tidak mengalami perubahan.

DOSIS DAN SKEMA PENTAKARAN

Plasma $t_{1/2}$ merupakan ukuran untuk lamanya efek obat, maka $t_{1/2}$ bersama grafik kadar waktu penting sekali sebagai dasar untuk menentukan dosis dan frekuensi pemberian obat yang rasional, dengan kata lain berapa kali sehari sekian mg.

Obat dengan half-life panjang, lebih dari 24 jam pada umumnya cukup diberikan dosis pemeliharaan satu kali sehari dan tidak perlu sampai 2 atau 3 kali, misal digoksin. Kecuali bila obat sangat terikat pada protein, sedangkan kadar plasma tinggi diperlukan untuk efek terapeutisnya seperti halnya fenilbutazon ($t_{1/2}$ lebih kurang 60 jam, PP = 98%). Sebaliknya obat yang dimetabolisir cepat dan $t_{1/2}$ nya pendek, perlu diberikan sampai 3-6 kali sehari agar kadar plasmanya tetap tinggi. Misal oksitosin dan noradrenalin yang eliminasinya demikian cepat, hingga perlu diberikan dgn infus tetesan kontinu. Pengecualian reserpin dgn $t_{1/2} \pm 15$ menit, namun aktivitas bertahan lebih dari 36 jam, demikian pula beta bloker dan metil dopa ukuran fraksi dosis yang mencapai sirkulasi sistemik, dosis intravaskular mempunyai 100% bioavailabilitas.

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$

Untuk bioekivalensi terjadi antara dua formulasi dari senyawa yang sama, mereka harus memiliki bioavailabilitas yang sama dan tingkat yang sama penyerapan. Ketika hal ini terjadi, kadar plasma dari kedua produk akan superimposable, jika mereka diberikan dengan dosis yang sama, dengan cara yang sama.

5. ELIMINASI OBAT

Definisi: waktu untuk menghilangkan 50% dari jumlah tertentu (atau untuk menurunkan tingkat plasma sampai 50% dari level sebelumnya) disebut paruh eliminasi ($t_{1/2}$). Eliminasi menyangkut proses yang terlibat dalam eliminasi obat dari tubuh (dan/atau plasma) dan karakteristik kinetik mereka.

BAB III

FARMAKODINAMIKA



DEFINISI

Farmakodinamik adalah subdisiplin farmakologi yang mempelajari efek biokimiawi dan fisiologi obat, serta mekanisme kerjanya. Tujuan mempelajari farmakodinamik adalah untuk meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel, dan mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respons yang terjadi (Gunawan, 2009).

- a. Farmakodinamik merupakan cabang ilmu yang mempelajari efek biokimiawi dan fisiologi obat serta mekanisme kerjanya.
- b. Tujuan ilmu farmakodinamik:
 1. Meneliti efek obat utama
 2. Mengetahui interaksi obat dengan sel
 3. Mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respons yang terjadi
 4. Merupakan dasar terapi rasional
 5. Berguna untuk sintesis obat baru.

Mekanisme kerja obat secara umum digolongkan menjadi:

1. Secara Fisis

Contoh: Anestesia inhalasi (sifat lipofil)-melarut dalam lapisan lemak di membran sel mengakibatkan transport oksigen dan aktivitas zat-zat gizi terganggu-aktivitas sel terhambat-hilang rasa.

2. Secara Kimiawi

Contoh: Antasida (Na bikarbonat, AL, MgOH)-mengikat kelebihan asam lambung melalui reaksi netralisasi kimiawi.

3. Melalui proses metabolisme

Contoh: Antibiotika mengganggu pembentukan dinding sel kuman, sintesis protein atau metabolisme asam nukleat.

4. Secara Kompetisi (saingan)

- Kompetisi reseptor spesifik
- Kompetisi untuk enzim

Efek timbul bila terjadi **interaksi** obat dengan reseptor pada sel suatu organisme, sehingga dapat menentukan **perubahan** biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respon khas suatu obat. Meskipun terdapat ratusan **regulator** terutama hormon dan neurotransmitters (Noradrenalin, serotonin, dopamin dll) namun setiap zat mengetahui dengan tepat di mana letak sel dan organ tujuannya. Sistem **interaksi** ini dapat disamakan dengan prinsip **kunci** dan **anak kunci**, karena terdapatnya sejenis informasi biologis di setiap zat dalam bentuk konfigurasi khusus, struktur ruang dan sifat-sifat kimia yang cocok dengan sel-sel reseptor di organ tujuan. Selain hormon tersebut ada juga reseptor untuk zat-zat lain, misalnya zat endorfin.

Konsep penting mekanisme kerja obat pada reseptor adalah:

- Obat dapat mengubah kecepatan kegiatan faal tubuh
- Obat tidak menimbulkan suatu efek baru, tapi hanya memodulasi efek yang sudah ada
 - ⇒ **Agonis**: substansi yang efeknya menyerupai senyawa endogen (hormon, neurotransmiter).
 - ⇒ **Antagonis**: senyawa yang tidak mempunyai aktivitas intrinsik tetapi menghambat secara kompetitif efek suatu agonis ditempat ikatan agonis (*agonist binding site*)

Reseptor Obat

Sifat Kimia, komponen yang paling penting dalam reseptor adalah **protein** (asetilkolin esterase, Na⁺, K⁺-Atpase).

Ikatan obat reseptor dapat berupa ikatan ion, hidrogen, hidrofolik, van der Waals atau kovalen, tapi umumnya merupakan campuran berbagai ikatan diatas.

Reseptor fisiologis, protein seluler yang berfungsi sebagai reseptor fisiologis bagi ligan endogen seperti hormon, neurotransmitter dan autakoid. Fungsi reseptor ini meliputi pengikatan ligand yang sesuai (ligand binding domain) dan pengantaran sinyal (oleh effector domain), Yang secara langsung menimbulkan respons/tak langsung melalui sintesis maupun pelepasan molekul intrasel lain yang dikenal dengan nama Second Messenger.

Transmisi Sinyal Biologis

Pengantaran sinyal biologis ialah proses yang menyebabkan suatu substansi ekstraseluler (Extracellular Chemical Mesegger) menimbulkan suatu respons seluler fisiologis yang spesifik. Sistem hantaran ini dimulai dengan penempatan transmittor pada reseptor yang terdapat di membran sel atau di dalam sitoplasma.

Contoh:

Transmittor untuk reseptor yang terdapat di membran sel ialah katekolamin, TRH, LH, sedangkan untuk reseptor yang terdapat dalam sitoplasma ialah steroid (adrenal dan gonadal), teroksin, Vit D.

Reseptor di membran sel bekerja dengan cara mengikat ligand yang sesuai kemudian meneruskan sinyalnya ke sel target, baik secara langsung ke intra sel/dengan cara memproduksi molekul lainnya (second messenger) di intrasel.

Reseptor yang terdapat di dalam sitoplasma merupakan protein terlarut pengikat DNA (solube DNA-binding protein) yang mengatur transkripsi gen-gen tertentu.

Second messenger sitoplasma, pengantaran sinyal biologis dalam sitoplasma dilangsungkan dengan kerja second messenger antara lain berupa CAMP, ion Ca^{2+} dan yang terakhir ini sudah diterima adalah 1,4,5 inositol triphosphate (IP3) dan diasilgliserol (DAG).

Substansi ini memenuhi kriteria sebagai *second messenger*:

- a. Diproduksi dengan sangat cepat
- b. Bekerja pada kadar yang sangat rendah
- c. Setelah sinyal ekstra selnya tidak ada

Contoh *second messenger*:

1. Siklik AMP
2. Ca-sitoplasma
3. Inositol triphospahte (IP 3)
4. Diasil gliserol (DAG)

Pengaturan fungsi reseptor:

Reseptor tidak hanya berfungsi dalam pengaturan fisiologi dan biokimia, tetapi juga diatur atau diperbaharui oleh mekanisme homeostatik lain. Bila suatu sel dirangsang oleh agonisnya secara terus menerus akan terjadi desensitisasi yang menyebabkan efek rangsangan selanjutnya oleh kadar obat yang sama berkurang atau menghilang.

Sebaliknya bila rangsangan pada reseptor berkurang secara kronik, misalnya pada pemberian beta bloker jangka panjang, seringkali terjadi hiperaktivitas karena supersensitifitas terhadap agonis (akibat bertambah jumlah reseptor).

Intensitas efek obat berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diduduki/diikatnya, dan intensitas efek mencapai maksimal bila seluruh reseptor diduduki oleh obat.

Oleh karena interaksi obat-reseptor ini analog dengan interaksi substrat-enzim,

Variabel hubungan dosis-intensitas efek obat

Ada 4 variabel:

1. Potensi

Potensi menunjukkan rentang dosis obat yang menimbulkan efek. Besarnya ditentukan oleh:

- ✓ Kadar obat yang mencapai reseptor, tergantung dari sifat farmakokinetiknya.
- ✓ Afinitas obat terhadap reseptornya.

2. Efek maksimal

Adalah respon maksimal yang ditimbulkan obat bila diberikan pada dosis yang tinggi.

3. Slope/lereng

Log DEC merupakan variabel yang penting karena menunjukkan batas keamanan obat. Lereng yang curam, misal pada Phenobarbital dosis koma hanya sedikit lebih tinggi dari dosis sedasi.

- Kurva log dosis-persen responsif (= log DPC) atau kurva log dosis-efek kuantal (= log DEC kuantal) untuk suatu sedatif-hipnotik

Dosis yang menimbulkan efek terapi pada 50 % individu disebut dosis terapi median atau dosis efektif median (E50) Dosis letal median (= LD 50) adalah dosis yang menimbulkan kematian pada 50% individu, sedangkan TD 50 adalah dosis toksik 50%.

Dalam studi farmakodinamika di lab, indeks terapi suatu obat dinyatakan dalam rasio berikut:

$$\text{Indeks Terapi} = \frac{\text{TD 50}}{\text{ED 50}} \text{ atau } \frac{\text{LD 50}}{\text{ED 50}}$$

Antagonis ialah obat yang menduduki reseptor yang sama tepi secara intrinsik tidak mampu menimbulkan efek farmakologi, jadi antagonis menghalangi ikatan reseptor dengan agonisnya, sehingga kerja agonis terhambat (reseptor bloker).

Pada antagonisme kompetitif, antagonis berikatan dengan reseptor site secara reversible sehingga dapat digeser oleh agonis tingkat tinggi. Kadang-kadang antagonis mengikat reseptor bukan di tempat reseptor site agonis, tetapi menyebabkan perubahan konfirmasi reseptor sedemikian rupa sehingga afinitas agonisnya menurun.

Antagonisme non kompetitif terjadi bila agonisnya mengikat reseptor secara irreversible di reseptor site atau di tempat lain, sehingga menghalangi ikatan agonis dengan reseptornya. Dengan demikian

antagonis mengurangi jumlah reseptor untuk berikatan dengan agonisnya, sehingga efek max akan berkurang.

Agonis parsial adalah agonis lemah artinya agonis yang mempunyai aktivitas intrinsik yang rendah sehingga efek max lemah. Akan tetapi obat ini akan mengurangi efek max yang ditimbulkan oleh agonis penuh, atau disebut juga antagonis parsial

Contoh Antagonis Parsial:

Nalorfin adalah agonis parsial untuk reseptor morfin sedangkan Nalokson adalah antagonis murninya nalorfin digunakan pada keracunan morfin, tetapi bila diberikan sendiri nalorfin menimbulkan efek opiat rendah.

Kerja Obat yang Tidak Diperantai Reseptor

Dalam menimbulkan efek obat tertentu **tidak** berikatan dengan reseptor. Obat-obat ini mungkin mengubah sifat cairan tubuh, berinteraksi dengan ion/molekul kecil/masuk ke komponen sel.

1. Perubahan sifat osmotik

Contoh: Diuretik osmotik (manitol) meningkatkan osmolaritas glomerulus filtrat menjadi lebih rendah reabsorpsi air tubuli ginjal-efek diuretik

2. Perubahan sifat asam-basa

Contoh: Antasida menetralkan asam, basa NH_4Cl mengasamkan urine.

3. Kerusakan non spesifik

Contoh: Detergen sebagai antiseptik dan desinfektan

4. Gangguan fungsi membran

Contoh: Eter, melarut dalam membran sel di SSP sehingga eksitabilitasnya menurun.

5. Interaksi dengan molekul kecil/ion

Contoh: EDTA (Chelating agent) mengikat Pb pada keracunan Pb.

6. Masuk ke dalam komponen sel

Contoh: Analog Purin/Pirimidin, mengganggu fungsi asam nukleat (sebagai anti metabolit). Contoh: Obat Kanker

Terminologi

Obat spesifik artinya bila kerjanya terbatas pada 1 reseptor.

Obat selektif artinya bila menghasilkan 1 efek pada dosis yang rendah. Obat spesifik belum tentu selektif, tetapi obat yang tidak spesifik dengan sendirinya tidak selektif.

Contoh:

- a. Chlorpromazine-obat non spesifik karena bekerja pada reseptor kolinergik, adrenergik, dan histaminergik
- b. Atropin-bloker spesifik untuk reseptor muskarnik tetapi tidak selektif.
- c. Salbutamol-agonis Beta-adrenergik yang spesifik dan relatif selektif. Selain dosis, selektivitas obat juga tergantung cara pemberian.

Contoh: Salbutamol inhalasi bekerja pada Beta 2 di bronkus.

Efek samping adalah segala sesuatu kasiat yang tidak diinginkan untuk tujuan terapi yang dimaksud pada dosis yang dilanjutkan.

Selektivitas obat dinyatakan sebagai hubungan dosis terapi dan dosis obat yang menimbulkan efek toksik (batas keamanan obat).

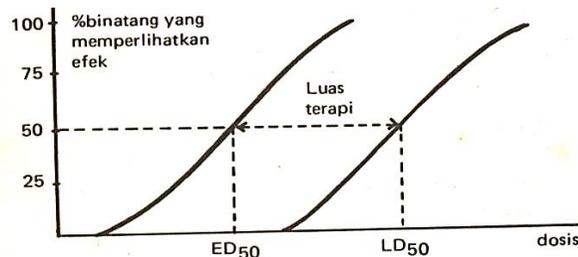
Indeks Terapi dan LD50

Untuk menilai keamanan dan efek suatu obat, dilakukan dengan menggunakan binatang-binatang percobaan. Yang ditentukan adalah khususnya ED₅₀ yaitu dosis yang menghasilkan efek pada 50% dari jumlah binatang percobaan dan LD₅₀ yaitu dosis yang mematikan 50% binatang percobaan. Perbandingan antara kedua dosis ini dinamakan indeks terapi. Semakin besar indeks terapi semakin aman penggunaan obat tersebut.

$$\text{Indeks Terapi} = \text{TD}_{50} \text{ atau } \text{LD}_{50}$$

Luas Terapi

Luas terapi (ED_{50} - LD_{50}) adalah jarak antara ED_{50} dan LD_{50} , juga dinamakan jarak keamanan (*safety margins*)



Habitulasi

Habitulasi atau kebiasaan adalah kebiasaan dalam mengonsumsi obat. Habitulasi dapat terjadi melalui beberapa cara yaitu dengan induksi enzim, reseptor sekunder dan penghambatan resorpsi.

Habitulasi dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu:

- Indukasi enzim, misalnya barbital dan fenilbutazon menstimulir terbentuknya enzim yang menguraikan obat-obat tersebut.
- Reseptor-reseptor sekunder, yang terbentuk ekstra oleh obat tertentu, misalnya morphin.
- Penghambat resorpsi setelah pemberian oral, misalnya habituasi untuk preparat-preparat arsen.

Dengan peningkatan dosis obat terus menerus, pasien dapat menderita keracunan karena efek sampingnya menjadi lebih kuat pula. Habitulasi dapat diatasi dengan menghentikan pemberian obat dan pada umumnya tidak menimbulkan gejala-gejala penghentian (abstinensi) seperti halnya pada adiksi.

Adiksi

Adiksi atau ketagihan berbeda dengan habituasi dalam dua hal, yakni:

- Adanya ketergantungan jasmaniah dan rohaniah
- Penghentian pengobatan menimbulkan efek hebat secara fisik dan mental.

Toleransi

Toleransi adalah peristiwa di mana dosis obat harus dinaikkan terus menerus untuk mencapai efek terapeutik yang sama. Macam-macam toleransi, yaitu:

- a. Toleransi primer (bawaan), terdapat pada sebagian orang dan binatang tertentu, misalnya kelinci sangat toleran terhadap atropin.
- b. Toleransi sekunder (yang diperoleh), bisa timbul setelah suatu obat digunakan untuk beberapa waktu organisme menjadi kebal terhadap obat tersebut. Hal ini disebut juga habituasi atau kebiasaan.
- c. Toleransi silang, dapat terjadi antara zat-zat dengan struktur kimia serupa atau kadang-kadang antar zat yang berlainan.
- d. Tachyphylaxis, adalah toleransi yang timbul dengan pesat sekali, bila pemberian obat diulangi dalam waktu yang pendek.

Kombinasi Obat

1. Antagonisme

Terjadi apabila kegiatan obat pertama dikurangi atau ditiadakan sama sekali oleh obat kedua, karena mempunyai khasiat farmakologi bertentangan misalnya:

- Barbitol dan strychnin
- Adrenalin dan hystamin

Hal ini dapat disebabkan karena mempunyai reseptor yang sama, hingga terjadi persaingan (kompetitif).

2. Sinergisme

Kekuatan obat pertama diperkuat oleh kekuatan obat kedua, karena efek farmakologisnya searah.

Bila jumlah kekuatannya sama dengan jumlah kekuatan masing-masing disebut adisi atau sumasi, misalnya acetosal ditambah paracetamol.

Bila jumlah kekuatannya lebih besar dari kekuatan masing-masing obat disebut potensiasi, misalnya kombinasi dari:

- Estrogen + Progesteron
- Sulfametoksazol + Trimetroprim
- Acetosal + Codein
- Analgetika + Sedativa

Keuntungan Kombinasi Obat:

Kombinasi obat seringkali dalam perbandingan tetap dengan maksud:

1. Mengadisi kerja terapeutik tanpa mengadisi efek buruk dan mengurangi toksisitas masing-masing, misalnya trisulfa.
2. Menghambat terjadinya resistensi, misalnya rifampisin dengan INH.
3. Memperoleh potensiasi, misalnya sulfametoksazol dengan trimetoprim.
4. Pada infeksi campuran, misalnya ampicilin dengan kloksasilin.

Kerugian Kombinasi Obat

1. Pemborosan
2. Takaran masing-masing belum tentu sesuai dengan kebutuhan, sedangkan takaran obat tidak dapat diubah tanpa mengubah pula dosis obat lainnya.
3. Manfaatnya tidak memenuhi syarat
4. Pada kombinasi tetap:
 - a. Kecenderungan dianggap tidak tepat bahkan timbul harapan semu tanpa didasarkan bukti klinis.
 - b. Mempermudah terjadi resistensi beberapa spesies kuman.

BAB IV

INTERAKSI OBAT



DEFINISI DAN TERMINOLOGI

Kejadian di mana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat.

Efek-efeknya bisa meningkatkan atau mengurangi aktivitas, atau menghasilkan efek baru yang tidak dimiliki sebelumnya.

1. Modifikasi efek suatu obat lain yang diberikan bersamaan.
2. Bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan suatu obat berubah.
3. Interaksi obat adalah perubahan efek suatu obat akibat pemakaian obat lain (interaksi obat-obat) atau oleh makanan, obat tradisional dan senyawa kimia lain.

Interaksi obat yang signifikan dapat terjadi jika dua atau lebih obat digunakan bersama-sama. Pada prinsipnya interaksi obat dapat menyebabkan dua hal penting.

1. Yang pertama, interaksi obat dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan khasiat obat.
2. Yang kedua, interaksi obat dapat menyebabkan gangguan atau masalah kesehatan yang serius, karena meningkatnya efek samping dari obat-obat tertentu. Risiko kesehatan dari interaksi obat ini sangat bervariasi, bisa hanya sedikit menurunkan khasiat obat namun bisa pula fatal.

Interaksi obat dan efek samping obat perlu mendapat perhatian. Sebuah studi di Amerika menunjukkan bahwa setiap tahun hampir 100.000 orang harus masuk rumah sakit atau harus tinggal di rumah sakit lebih lama dari pada seharusnya, bahkan hingga terjadi kasus kematian karena

interaksi dan/atau efek samping obat. Pasien yang dirawat di rumah sakit sering mendapat terapi dengan polifarmasi (6-10 macam obat) karena sebagai subjek untuk lebih dari satu dokter, sehingga sangat mungkin terjadi interaksi obat terutama yang dipengaruhi tingkat keparahan penyakit atau usia.

Interaksi obat secara klinis penting bila berakibat peningkatan toksisitas dan/atau pengurangan efektivitas obat. Jadi perlu diperhatikan terutama bila menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit (indeks terapi yang rendah), misalnya glikosida jantung, antikoagulan dan obat-obat sitostatik. Selain itu juga perlu diperhatikan obat-obat yang biasa digunakan bersama-sama.

Kejadian interaksi obat dalam klinis sukar diperkirakan karena:

- a. Dokumentasinya masih sangat kurang
- b. Seringkali lolos dari pengamatan, karena kurangnya pengetahuan akan mekanisme dan kemungkinan terjadi interaksi obat. Hal ini mengakibatkan interaksi obat berupa peningkatan toksisitas dianggap sebagai reaksi idiosinkrasi terhadap salah satu obat, sedangkan interaksi berupa penurunan efektivitas dianggap diakibatkan bertambah parahnya penyakit pasien
- c. Kejadian atau keparahan interaksi obat dipengaruhi oleh variasi individual, di mana populasi tertentu lebih peka misalnya pasien geriatric atau berpenyakit parah, dan bisa juga karena perbedaan kapasitas metabolisme antar individu. Selain itu faktor penyakit tertentu terutama gagal ginjal atau penyakit hati yang parah dan faktor-faktor lain (dosis besar, obat ditelan bersama-sama, pemberian kronik).

Berdasarkan jenis atau bentuknya interaksi obat diklasifikasikan atas:

1. Interaksi secara kimia atau farmasetis
Interaksi secara kimia/farmasetis terjadi apabila secara fisik atau kimia suatu obat inkompatibel dengan obat lainnya. Pencampuran obat yang inkompatibel akan mengakibatkan inaktivasi obat.

Interaksi ini sering terjadi pada cairan infus yang mencampurkan berbagai macam obat.

2. Interaksi secara farmakokinetik

Interaksi secara farmakokinetik terjadi apabila suatu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, biotransformasi/metabolisme, atau ekskresi obat lain.

3. Interaksi secara fisiologi

Secara fisiologi interaksi terjadi apabila suatu obat mengubah aktivitas obat lain pada lokasi yang terpisah dari tempat aksinya

4. Interaksi secara farmakodinamik

Sedangkan interaksi secara farmakodinamik terjadi apabila suatu obat mempengaruhi aktivitas obat lain pada atau dekat sisi reseptornya.

INTERAKSI FARMASIS

Interaksi antar obat dapat berakibat menguntungkan atau merugikan. Interaksi yang menguntungkan, misalnya (1) Penicillin dengan probenesit: probenesit menghambat sekresi penicillin di tubuli ginjal sehingga meningkatkan kadar penicillin dalam plasma dan dengan demikian meningkatkan efektifitas dalam terapi gonore; (2) Kombinasi obat anti hipertensi: meningkatkan efektifitas dan mengurangi efek samping; (3) Kombinasi obat anti kanker: juga meningkatkan efektifitas dan mengurangi efek samping (4) kombinasi obat anti tuberculosi: memperlambat timbulnya resistansi kuman terhadap obat; (5) antagonisme efek toksik obat oleh antidotnya masing-masing.

Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi, jadi terutama bila menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit, misalnya glikosida jantung, antikoagulan, dan obat-obat sitostatik. Demikian juga interaksi yang menyangkut obat-obat yang biasa digunakan atau yang sering diberikan bersama tentu lebih penting daripada obat yang dipakai sekali-kali.

FAKTOR-FAKTOR PENUNJANG INTERAKSI OBAT

Insiden interaksi obat yang penting dalam klinik sukar diperkirakan karena:

1. Dokumentasinya masih sangat kurang;
2. Seringkali lolos dari pengamatan karena kurangnya pengetahuan para dokter akan mekanisme dan kemungkinan terjadinya interaksi obat sehingga interaksi obat berupa peningkatan toksisitas seringkali dianggap sebagai reaksi idiosinkrasi terhadap salah satu obat sedangkan interaksi berupa penurunan efektifitas seringkali diduga akibat bertambahnya keparahan penyakit; selain itu, terlalu banyak obat yang saling berinteraksi sehingga sulit untuk diingat;
3. Kejadian atau keparahan interaksi dipengaruhi oleh variasi individual (populasi tertentu lebih peka misalnya penderita lanjut usia atau yang berpenyakit parah, adanya perbedaan kapasitas metabolisme antar individu), penyakit tertentu (terutama gagal ginjal atau penyakit hati yang parah), dan faktor-faktor lain (dosis besar, obat ditelan bersama-sama, pemberian kronik).

Mekanisme Interaksi Obat

Interaksi diklasifikasikan berdasarkan keterlibatan dalam proses farmakokinetik maupun farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik ditandai dengan perubahan kadar plasma obat, area di bawah kurva (AUC), onset aksi, waktu paro dsb.

Interaksi farmakokinetik diakibatkan oleh perubahan laju atau tingkat absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Interaksi farmakodinamik biasanya dihubungkan dengan kemampuan suatu obat untuk mengubah efek obat lain tanpa mengubah sifat-sifat farmakokinetiknya. Interaksi farmakodinamik meliputi aditif (efek obat A = 1, efek obat B = 1, efek kombinasi keduanya = 2), potensiasi (efek A = 0, efek B = 1, efek kombinasi A+B = 2), sinergisme (efek A = 1, efek B = 1, efek kombinasi A+B = 3) dan antagonisme (efek A = 1, efek B = 1, efek kombinasi A+B = 0). Mekanisme yang terlibat dalam interaksi farmakodinamik adalah perubahan efek pada jaringan atau reseptor.

INTERAKSI FARMAKOKINETIK

1. Absorpsi

Obat-obat yang digunakan secara oral biasanya diserap dari saluran cerna ke dalam sistem sirkulasi. Ada banyak kemungkinan terjadi interaksi selama obat melewati saluran cerna. Absorpsi obat dapat terjadi melalui transport pasif maupun aktif, di mana sebagian besar obat diabsorpsi secara pasif. Proses ini melibatkan difusi obat dari daerah dengan kadar tinggi ke daerah dengan kadar obat yang lebih rendah. Pada transport aktif terjadi perpindahan obat melawan gradien konsentrasi (contohnya ion-ion dan molekul yang larut air) dan proses ini membutuhkan energi. Absorpsi obat secara transport aktif lebih cepat dari pada secara transport pasif. Obat dalam bentuk tak-terion larut lemak dan mudah berdifusi melewati membran sel, sedangkan obat dalam bentuk terion tidak larut lemak dan tidak dapat berdifusi. Di bawah kondisi fisiologi normal absorpsinya agak tertunda tetapi tingkat absorpsinya biasanya sempurna.

Bila kecepatan absorpsi berubah, interaksi obat secara signifikan akan lebih mudah terjadi, terutama obat dengan waktu paro yang pendek atau bila dibutuhkan kadar puncak plasma yang cepat untuk mendapatkan efek. Mekanisme interaksi akibat gangguan absorpsi antara lain:

a. Interaksi langsung

Interaksi secara fisik/kimiawi antar obat dalam lumen saluran cerna sebelum absorpsi dapat mengganggu proses absorpsi. Interaksi ini dapat dihindarkan atau sangat dikurangi bila obat yang berinteraksi diberikan dalam jangka waktu minimal 2 jam.

b. Perubahan pH saluran cerna

Cairan saluran cerna yang alkalis, misalnya akibat adanya antasid, akan meningkatkan kelarutan obat yang bersifat asam yang sukar larut dalam saluran cerna, misalnya aspirin. Dengan demikian dipercepatnya disolusi aspirin oleh basa akan mempercepat absorpsinya. Akan tetapi, suasana alkalis di saluran cerna akan mengurangi kelarutan beberapa obat yang bersifat basa (misalnya tetrasiklin) dalam cairan saluran cerna, sehingga mengurangi absorpsinya. Berkurangnya keasaman lambung oleh antasida akan mengurangi pengrusakan obat yang tidak tahan asam sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya.

Ketokonazol yang diminum per oral membutuhkan medium asam untuk melarutkan sejumlah yang dibutuhkan sehingga tidak memungkinkan diberikan bersama antasida, obat antikolinergik, penghambatan H₂, atau inhibitor pompa proton (misalnya omeprazol). Jika memang dibutuhkan, sebaiknya obat-obat ini diberikan sedikitnya 2 jam setelah pemberian ketokonazol.

c. Pembentukan senyawa kompleks tak larut atau khelat, dan adsorpsi.

Interaksi antara antibiotik golongan fluorokinolon (siprofloksasin, enoksasin, levofloksasin, lomefloksasin, norfloksasin, ofloksasin dan sparfloksasin) dan ion-ion divalent dan trivalent (misalnya ion Ca²⁺, Mg²⁺ dan Al³⁺ dari antasida dan obat lain) dapat menyebabkan penurunan yang signifikan dari absorpsi saluran cerna, bioavailabilitas dan efek terapeutik, karena terbentuknya senyawa kompleks. Interaksi ini juga sangat menurunkan aktivitas antibiotik fluorokuinolon. Efek interaksi ini dapat secara signifikan dikurangi dengan memberikan antasida beberapa jam sebelum atau setelah pemberian fluorokuinolon. Jika antasida benar-benar dibutuhkan, penyesuaian terapi, misalnya penggantian dengan obat-obat antagonis reseptor H₂ atau inhibitor pompa proton dapat dilakukan.

Beberapa obat antidiare (yang mengandung atapulgit) menjerap obat-obat lain, sehingga menurunkan absorpsi. Walaupun belum ada riset ilmiah, sebaiknya interval pemakaian obat ini dengan obat lain selama mungkin.

d. Obat menjadi terikat pada sekuestran asam empedu (*BAS: bile acid sequestrant*)

Kolestiramin dan kolestipol dapat berikatan dengan asam empedu dan mencegah reabsorpsinya, akibatnya dapat terjadi ikatan dengan obat-obat lain terutama yang bersifat asam (misalnya warfarin). Sebaiknya interval pemakaian kolestiramin atau kolestipol dengan obat lain selama mungkin (minimal 4 jam).

e. Perubahan fungsi saluran cerna (percepatan atau lambatnya pengosongan lambung, perubahan vaskularitas atau permeabilitas mukosa saluran cerna, atau kerusakan mukosa dinding usus).

Contoh-contoh interaksi obat pada proses absorpsi dapat dilihat pada tabel berikut:

Obat yang dipengaruhi	Obat yang mempengaruhi	Efek interaksi
Digoksin	1. Metoklopramida 2. Propantelin	1. Absorpsi digoksin dikurangi 2. Absorpsi digoksin ditingkatkan (karena perubahan motilitas usus)
Digoksin Tiroksin Warfarin	Kolestiramin	Absorpsi dikurangi karena ikatan dengan kolestiramin
Ketokonazol	Antasida Penghambat H ₂	Absorpsi ketokonazol dikurangi karena disolusi yang berkurang
Penisilamin	Antasida yang mengandung Al ³⁺ , Mg ²⁺ , preparat besi, makanan	Pembentukan khelat penisilamin yang kurang larut menyebabkan berkurangnya absorpsi penisilamin
Penisilin	Neomisin	Kondisi malabsorpsi yang diinduksi neomisin
Antibiotik kuinolon	Antasida yang mengandung Al ³⁺ , Mg ²⁺ , Fe ²⁺ , Zn, susu	Terbentuknya kompleks yang sukar terabsorpsi
Tetrasiklin	Antasida yang mengandung Al ³⁺ , Mg ²⁺ , Fe ²⁺ , Zn, susu	Terbentuknya kompleks yang sukar terabsorpsi

Di antara mekanisme di atas, yang paling signifikan adalah pembentukan kompleks tak larut, pembentukan khelat atau bila obat terikat resin yang mengikat asam empedu. Ada juga beberapa obat yang mengubah pH saluran cerna (misalnya antasida) yang mengakibatkan perubahan bioavailabilitas obat yang signifikan.

2. Distribusi

Setelah obat diabsorpsi ke dalam sistem sirkulasi, obat di bawa ke tempat kerja di mana obat akan bereaksi dengan berbagai jaringan tubuh dan atau reseptor. Selama berada di aliran darah, obat dapat terikat pada berbagai komponen darah terutama protein albumin. Obat-obat larut lemak mempunyai afinitas yang tinggi pada jaringan adiposa, sehingga obat-obat

dapat tersimpan di jaringan adiposa ini. Rendahnya aliran darah ke jaringan lemak mengakibatkan jaringan ini menjadi depot untuk obat-obat larut lemak. Hal ini memperpanjang efek obat. Obat-obat yang sangat larut lemak misalnya golongan fenotiazin, benzodiazepin dan barbiturat.

Sejumlah obat yang bersifat asam mempunyai afinitas terhadap protein darah terutama albumin. Obat-obat yang bersifat basa mempunyai afinitas untuk berikatan dengan asam- α -glikoprotein. Ikatan protein plasma (*PPB: plasma protein binding*) dinyatakan sebagai persen yang menunjukkan persen obat yang terikat. Obat yang terikat albumin secara farmakologi tidak aktif, sedangkan obat yang tidak terikat, biasa disebut fraksi bebas, aktif secara farmakologi. Bila dua atau lebih obat yang sangat terikat protein digunakan bersama-sama, terjadi kompetisi pengikatan pada tempat yang sama, yang mengakibatkan terjadi penggeseran salah satu obat dari ikatan dengan protein, dan akhirnya terjadi peningkatan kadar obat bebas dalam darah. Bila satu obat tergeser dari ikatannya dengan protein oleh obat lain, akan terjadi peningkatan kadar obat bebas yang terdistribusi melewati berbagai jaringan. Pada pasien dengan hipoalbuminemia kadar obat bebas atau bentuk aktif akan lebih tinggi.

Asam valproat dilaporkan menggeser fenitoin dari ikatannya dengan protein dan juga menghambat metabolisme fenitoin. Jika pasien mengkonsumsi kedua obat ini, kadar fenitoin tak terikat akan meningkat secara signifikan, menyebabkan efek samping yang lebih besar. Sebaliknya, fenitoin dapat menurunkan kadar plasma asam valproat. Terapi kombinasi kedua obat ini harus dimonitor dengan ketat serta dilakukan penyesuaian dosis.

Obat-obat yang cenderung berinteraksi pada proses distribusi adalah obat-obat yang:

- a. persen terikat protein tinggi (lebih dari 90%)
- b. terikat pada jaringan
- c. mempunyai volume distribusi yang kecil
- d. mempunyai rasio ekskresi hepatic yang rendah
- e. mempunyai rentang terapeutik yang sempit
- f. mempunyai onset aksi yang cepat
- g. digunakan secara intravena.

Obat-obat yang mempunyai kemampuan tinggi untuk menggeser obat lain dari ikatan dengan protein adalah asam salisilat, fenilbutazon, sulfonamid dan anti-inflamasi nonsteroid.

3. Metabolisme

Untuk menghasilkan efek sistemik dalam tubuh, obat harus mencapai reseptor, berarti obat harus dapat melewati membran plasma. Untuk itu obat harus larut lemak. Metabolisme dapat mengubah senyawa aktif yang larut lemak menjadi senyawa larut air yang tidak aktif, yang nantinya akan diekskresi terutama melalui ginjal. Obat dapat melewati dua fase metabolisme, yaitu metabolisme fase I dan II. Pada metabolisme fase I, terjadi oksidasi, demetilasi, hidrolisa, dsb., oleh enzim mikrosomal hati yang berada di endothelium, menghasilkan metabolit obat yang lebih larut dalam air. Pada metabolisme fase II, obat bereaksi dengan molekul yang larut air (misalnya asam glukuronat, sulfat, dsb) menjadi metabolit yang tidak atau kurang aktif, yang larut dalam air. Suatu senyawa dapat melewati satu atau kedua fasetabolisme di atas hingga tercapai bentuk yang larut dalam air. Sebagian besar interaksi obat yang signifikan secara klinis terjadi akibat metabolisme fase I dari pada fase II.

a. Peningkatan metabolisme

Beberapa obat bisa meningkatkan aktivitas enzim hepatic yang terlibat dalam metabolisme obat-obat lain. Misalnya fenobarbital meningkatkan metabolisme warfarin sehingga menurunkan aktivitas antikoagulannya. Pada kasus ini dosis warfarin harus ditingkatkan, tapi setelah pemakaian fenobarbital dihentikan dosis warfarin harus diturunkan untuk menghindari potensi toksisitas. Sebagai alternative dapat digunakan sedative selain barbiturate, misalnya golongan benzodiazepine. Fenobarbital juga meningkatkan metabolisme obat-obat lain seperti hormone steroid.

Barbiturat lain dan obat-obat seperti karbamazepin, fenitoin dan rifampisin juga menyebabkan induksi enzim.

Piridoksin mempercepat dekarboksilasi levodopa menjadi metabolit aktifnya, dopamine, dalam jaringan perifer. Tidak seperti levodopa, dopamine tidak dapat melintasi sawar darah otak untuk memberikan efek antiparkinson. Pemberian karbidopa (suatu

penghambat dekarboksilasi) bersama dengan levodopa, dapat mencegah gangguan aktivitas levodopa oleh piridoksin,

b. Penghambatan metabolisme

Suatu obat dapat juga menghambat metabolisme obat lain, dengan dampak memperpanjang atau meningkatkan aksi obat yang dipengaruhi. Sebagai contoh, alopurinol mengurangi produksi asam urat melalui penghambatan enzim ksantin oksidase, yang memetabolisme beberapa obat yang potensial toksis seperti merkaptopurin dan azatioprin. Penghambatan ksantin oksidase dapat secara bermakna meningkatkan efek obat-obat ini. Sehingga jika dipakai bersama alopurinol, dosis merkaptopurin atau azatioprin harus dikurangi hingga $1/3$ atau $1/4$ dosis biasanya.

Simetidin menghambat jalur metabolisme oksidatif dan dapat meningkatkan aksi obat-obat yang dimetabolisme melalui jalur ini (contohnya karbamazepin, fenitoin, teofilin, warfarin dan sebagian besar benzodiazepine). Simetidin tidak mempengaruhi aksi benzodiazepin lorazepam, oksazepam dan temazepam, yang mengalami konjugasi glukuronida. Ranitidin mempunyai efek terhadap enzim oksidatif lebih rendah dari pada simetidin, sedangkan famotidin dan nizatidin tidak mempengaruhi jalur metabolisme oksidatif.

Eritromisin dilaporkan menghambat metabolisme hepatic beberapa obat seperti karbamazepin dan teofilin sehingga meningkatkan efeknya. Obat golongan fluorokuinolon seperti siprofloksasin juga meningkatkan aktivitas teofilin, diduga melalui mekanisme yang sama.

4. Ekskresi

Kecuali obat-obat anestetik inhalasi, sebagian besar obat diekskresi lewat empedu atau urine. Darah yang memasuki ginjal sepanjang arteri renal, mula-mula dikirim ke glomeruli tubulus, di mana molekul-molekul kecil yang cukup melewati membran glomerular (air, garam dan beberapa obat tertentu) disaring ke tubulus. Molekul-molekul yang besar seperti protein plasma dan sel darah ditahan. Aliran darah kemudian melewati bagian lain dari tubulus ginjal di mana transport aktif yang dapat

memindahkan obat dan metabolitnya dari darah ke filtrat tubulus. Sel tubulus kemudian melakukan transport aktif maupun pasif (melalui difusi) untuk mereabsorpsi obat. Interaksi bisa terjadi karena perubahan ekskresi aktif tubuli ginjal, perubahan pH dan perubahan aliran darah ginjal.

- a. Perubahan ekskresi aktif tubuli ginjal
- b. Perubahan pH urin
- c. Perubahan aliran darah ginjal

Interaksi obat yang signifikan dapat terjadi jika dua atau lebih obat digunakan bersama-sama. Pada prinsipnya interaksi obat dapat menyebabkan dua hal penting. Yang pertama, interaksi obat dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan khasiat obat. Yang kedua, interaksi obat dapat menyebabkan gangguan atau masalah kesehatan yang serius, karena meningkatnya efek samping dari obat-obat tertentu. Risiko kesehatan dari interaksi obat ini sangat bervariasi, bisa hanya sedikit menurunkan khasiat obat namun bisa pula fatal.

Obat merupakan bahan kimia yang memungkinkan terjadinya interaksi bila tercampur dengan bahan kimia lain baik yang berupa makanan, minuman ataupun obat-obatan. Interaksi juga terjadi pada berbagai kondisi kesehatan seperti diabetes, penyakit ginjal atau tekanan darah tinggi. Dalam hal ini terminologi interaksi obat dikhususkan pada interaksi obat dengan obat.

Dalam interaksi obat-obat, obat yang mempengaruhi disebut presipitan, sedangkan obat yang dipengaruhi disebut objek. Contoh presipitan adalah aspirin, fenilbutazon dan sulfa. Object drug biasanya bersifat mempunyai kurva dose-response yang curam (narrow therapeutic margin), dosis toksik letaknya dekat dosis terapi (indeks terapi sempit). Contoh: digoksin, gentamisin, warfarin, dilantin, obat sitotoksik, kontraseptif oral, dan obat-obat sistem saraf pusat.

INTERAKSI OBAT BERMAKNA KLINIS

1. Obat yang rentang terapinya sempit
Contoh: antiepilepsi, digoksin, lithium, siklosporin, warfarin
2. Obat yang memerlukan pengaturan dosis teliti
Contoh: antihipertensi

3. Penginduksi enzim
Contoh: asap rokok, barbiturat, fenitoin, griseofulvin, karbamzepin, rifampisin.
4. Penghambat enzim
Contoh: amiodaron, diltiazem, eritromisin, ketokonazol, metronidazol, simetidin, siprofloksasin, verapamil

HAL YANG PERLU DIPERHATIKAN INTERAKSI OBAT

1. Tidak semua obat yang berinteraksi signifikan secara klinik
2. Interaksi tidak selamanya merugikan.
3. Jika dua obat berinteraksi tidak berarti tidak boleh diberikan
4. Interaksi tidak hanya untuk terapi yang berbeda tetapi kadang untuk mengobati penyakit yang sama.
5. Interaksi dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan pengobatan.

GUNA INTERAKSI OBAT

1. Meningkatkan kerja obat
Contoh: sulfametoksazol, analgetik dan kafein
2. Mengurangi efek samping
Contoh: anestetika dan adrenalin
3. Memperluas spektrum
Contoh: kombinasi antiinfeksi
4. Memperpanjang kerja obat
Probenesid dan penisilin.

PASIEN YANG RENTAN TERHADAP INTERAKSI OBAT

1. Pasien lanjut usia
2. Pasien yang mengkonsumsi lebih dari satu macam obat
3. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan hati
4. Pasien dengan penyakit akut
5. Pasien dengan penyakit yang tidak stabil (kadang kambuh)
6. Pasien dengan karakteristik genetik tertentu
7. Pasien yang dirawat oleh lebih dari satu dokter.

BAB V

KEMOTERAPI



5.1. PENGERTIAN KEMOTERAPI

Kemoterapeutika adalah obat yang berasal dari bahan kimia yang dapat memberantas dan menyembuhkan penyakit atau infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, amoeba, fungi, protozoa, cacing dan sebagainya tanpa merusak jaringan tubuh manusia.

5.2. PERKEMBANGAN KEMOTERAPI

Semula kemoterapeutika dipraktekkan dengan cara coba-mencoba, akhirnya menjadi kebiasaan berdasarkan pengalaman (empiris).

Kemoterapi modern sebetulnya baru berkembang pada akhir abad ke 19, setelah penyelidik-penyelidik Robert Koch dan Louis Pasteur membuktikan bahwa penyakit-penyakit disebabkan oleh bakteri dan protozoa. Paul Ehrlich adalah sarjana pertama yang melontarkan istilah Komoterapi, dengan penemuan:

1. Tahun 1891 ditemukan kemoterapi untuk Malaria (Metilen Biru)
2. Tahun 1907 ditemukan kemoterapi untuk Sifilis (Arsfenaminum)
3. Tahun 1910 ditemukan kemoterapi standar untuk sifilis (Neo Arsfenamin)
4. Tahun 1930 ditemukan sintesis kemoterapi untuk Malaria (Mepacrin)
5. Tahun 1935 ditemukan Sulfonamida
6. Tahun 1941 ditemukan kemoterapi Antibiotika (Penicillin)
7. Tahun 1844 ditemukan senyawa-senyawa Nitrofurantoin
8. Tahun 1962 ditemukan Asam Nalidiksinat.

Berdasarkan khasiatnya terhadap hama/bakteri, kemoterapi dibedakan atas;

1. *Bakterisida* yaitu obat yang pada dosis lazim berkhasiat untuk mematikan hama, contoh: fenol, iodium, sublimat.
2. *Bakteriostatika* yaitu obat yang pada dosis lazim berkhasiat menghentikan pertumbuhan dan pembiakan bakteri, sedang pemusnahan selanjutnya dilakukan oleh tubuh sendiri secara fagositosis (kuman dilarutkan oleh leukosit atau sel-sel daya tangkis tubuh lainnya). Contoh: antibiotika spektrum sempit.

Penggolongan di atas tidaklah begitu mutlak, karena faktor-faktor konsentrasi (dosis) turut menentukan kegiatan obat.

Penggolongan Kemoterapi

Kemoterapi Terdiri tiga kelompok:

1. Antimikroba (Antibiotika, Antivirus)
2. Kemoterapi parasit (Anthelmintik, Amubiasid, Antimalaria)
3. Antifungi

5.2.1. KEMO TERAPI ANTI MIKROBA

ANTIBIOTIKA

Antimikroba adalah obat yang digunakan untuk memberantas infeksi mikroba pada manusia. Sedang antibiotika adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme (khususnya dihasilkan oleh fungi) atau dihasilkan secara sintetik yang dapat membunuh atau menghambat perkembangan bakteri dan organisme lain.

PERKEMBANGAN ANTIBIOTIKA

Untuk pertama kalinya Antibiotika ditemukan oleh Dr. Alexander Fleming pada tahun 1928 (Penicilin). Kemudian dikembangkan dan digunakan sebagai terapi pada tahun 1941 oleh Dr. Florey. Beratus-ratus antibiotika ditemukan dan diisolir oleh penyelidik-penyelidik di seluruh dunia, tetapi hanya beberapa saja yang dapat digunakan dalam klinis, yang terpenting diantaranya adalah:

1. Penicillin (1941)
2. Streptomisin (1944)
3. Chloramphenicol (1947)

4. Tetracyclin dan derivat-derivatnya (1948)
5. Erythromicin (1952)
6. Rifampicin (1960)

Aktivitas Antibiotika umumnya dinyatakan dalam satuan berat (mg), kecuali zat yang belum sempurna pemurniannya dan terdiri dari campuran beberapa zat, misalnya Polymixin B dan Bacitracin, atau karena belum diketahui struktur kimianya, seperti Nistatin, Penicilin G meskipun sudah terdapat murni masih sering kali dinyatakan aktivitasnya dengan satuan internasional (IU). Di bidang peternakan dimanfaatkan untuk mempercepat pertumbuhan ayam negeri potong.

PENGGOLONGAN ANTIBIOTIK

Berdasarkan luas aktivitasnya, artinya terhadap sedikit atau banyak kuman (bakteri), yaitu:

- a. **Zat-zat dengan aktivitas sempit** (*Narrow spectrum*), yang terutama hanya aktif terhadap beberapa jenis bakteri saja misalnya:
 - Penicillin G dan V, Eritromisin, Kanamisin, Klindamisin dan Asam Fusidat hanya berkhasiat bakteri Gram Positif.
 - Streptomisin, Polimiksin B, dan Gentamisin terutama aktif terhadap Bakteri Gram-Negatif.
- b. **Zat-zat dengan aktivitas luas** (*broad spectrum*), yang berkhasiat terhadap lebih banyak bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, misalnya Sulfonamida, Ampicillin, Chloramphenicol, Tetracyclin dan Rifampicin.

PENGGOLONGAN ANTIBIOTIK

Berdasarkan target kerja anti bakterinya antibiotika dibedakan:

1. Enzim Sintesis Dinding Sel
2. Ribosom Bakteri
3. Enzim Sintesis Nukleotida dan Replikasi DNA

Ad.1) Enzim sintesis dinding sel

- A. Beta Laktam
 1. Penisilin
 2. Sephalosporin

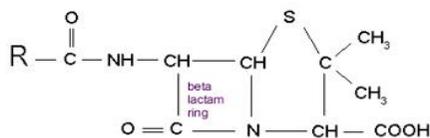
3. Monobactam
 4. Carbapenem
 5. Inhibitor Beta Lactamase (asam clavulanic, Sulbactam, Tazobactam)
 6. Vancomycin
- B. Taicoplanin
 - C. Fosfomycin
 - D. Basitracin
 - E. Cycloserin

A. BETA LAKTAM

Antibiotik beta-laktam adalah golongan antibiotika yang memiliki kesamaan komponen struktur berupa adanya cincin beta-laktam dan umumnya digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri. Terdapat sekitar \pm 56 macam antibiotik beta-laktam yang memiliki aktivitas antimikrobal pada bagian cincin beta-laktamnya dan apabila cincin tersebut dipotong oleh mikroorganisme maka akan terjadi resistensi terhadap antibiotik tersebut.

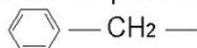
1. Golongan Penisilin

Pertama kali ditemukan oleh Alexander Fleming pada tahun 1928 di London dikembangkan oleh Florey untuk penggunaan sistemik dengan menggunakan biakan *Penisilium notatum*



**Site of penicillinase action
(break in β lactam ring)**

R = side chain . In natural penicillins this is



Mekanisme kerja

Merintang/menghambat pembentukan/sintesa dinding sel bakteri. Dinding sel kuman terdiri dari suatu jaringan peptidoglikan yaitu polimer yang terdiri dari senyawa amino dan gula yang saling terikat satu dengan yang lain dan memberikan kekuatan mekanis pada dinding. Penisilin dan Sefalosporin menghalangi sintesa lengkap dari polimer ini yang spesifik bagi kuman. Bila sel tumbuh dan plasmanya menyerap air dengan jalan osmosis, maka dinding sel yang tidak sempurna akan pecah dan bakteri musnah.

RESISTENSI BAKTERI AKIBAT PENGGUNAAN PENISILIN

Pemakaian yang tidak tepat dapat menyebabkan bakteri terutama stafilokokus dan bakteri coli menjadi resisten/kebal terhadap penisilin.

CARA BAKTERI UNTUK KEBAL/RESISTENSI

Cara Bakteri Membentuk enzim β laktamase, atau bakteri mengubah bentuk menjadi huruf L (bentuk tanpa dinding sel). Bentuk dapat mengakibatkan infeksi kronis (infeksi paru-paru dan saluran kemih)

—————> Gunakan kotrimoksazol dan tetrasiklin.

MENURUT KERJANYA, GOLONGAN PENISILIN DIBEDAKAN

A. SPEKTRUM SEMPIT

1. Benzil Penisilin = Penisilin G (injeksi)
Tidak tahan asam lambung
2. Fenoksimetil = Penisilin V (injeksi dan oral), tahan asam lambung
3. Penisilin tahan penisilase
Untuk kuman resisten terhadap Penisilin G dan V. contoh:
Kloksasilin, Fluklosasiklin

B. SPEKTRUM LUAS

1. Ampisilin
Meliputi kuman Gram positif dan negatif, digunakan untuk infeksi saluran napas, pencernaan dan saluran kemih.

2. Amoksisilin

Absorpsi lebih cepat dan lengkap. Banyak untuk bronkhitis menahun dan infeksi saluran kemih

INDIKASI, KONTRAINDIKASI DAN EFEK SAMPING

Penisilin G (Benzil Penisilin)

Indikasi : infeksi tenggorokan, otitis media, meningitis, pneumonia, profilaksis amputasi pada lengan dan kaki

KI : Hipersensitif

ES : Urtikaria, nyeri sendi, syok anafilaktik, diare

Ampisilin

Indikasi : Infeksi saluran kemih, otitis media, sinusitis, bronitis kronis, salmonellosis, gonorrhoe.

KI : Hipersensitiv terhadap Penisilin.

ES : Mual, diare, ruam, kadang kolitis

2. Sefalosporin

Diperoleh dari biakan *Cephalosporinum acremonium*. Daya antimikrobanya terletak pada cincin β Lactam. Mekanisme kerja: merintangi sintesa dinding sel. Bukan obat pilihan pertama, harga lebih mahal.

Penggolongan Sefalosporin:

- Generasi I
Sefalotin dan Sefazolin, Sefradin, Sefaleksin dan sefadroksil.
- Generasi II
Sefaklor, Sefamandol, Sefmetazol dan Sefuroksim
- Generasi III
Sefoperazon, Sefotaksim (Claforan), Seftizoksim, Seftriakson, Sefotiam, Sefiksim, Sefpodoksim dan Sefprozil.
- Generasi IV
Sefepim, Sefpirom

INDIKASI, KONTRAINDIKASI, EFEK SAMPING SEFALOSPORIN

Sefaklor

- Indikasi : Infeksi bakteri Gram positif dan negatif.
KI : Hipersensitif terhadap Sefalosporin
ES : Diare, kolitis, mual dan muntah, sakit kepala.

Contoh spesialite:

Sefadroksil, Sefotaksim, Seftazidim, Seftriakson, Sefuroksim, Sefaleksin, Sefradin, Sefazolin, Sefepim (1993)

3. Monobactam

Golongan ini memiliki struktur cincin beta-laktam yang tidak terikat ke cincin kedua dalam molekulnya. Salah satu antibiotik golongan ini yang umum digunakan adalah aztreonam yang aktif melawan berbagai bakteri gram negatif, termasuk *P. aeruginosa*.

4. Carbapenem

Hanya terdapat satu agen antibiotik dari golongan carbapenem yang digunakan untuk perawatan klinis, yaitu imipenem yang memiliki kemampuan antibakterial yang sangat baik untuk melawan bakteri gram negatif-basil (termasuk *P. aeruginosa*, *Staphylococcus*, dan *bacteroides*). Penggunaan imipenem harus dikombinasikan dengan inhibitor enzim tertentu untuk melindunginya dari degradasi enzim dari liver di dalam tubuh. Contohnya; Ertapenem, Imipenem, Meropenem

5. Inhibitor Beta Lactamase

Contohnya: Clavulanic acid, Sulbactam, tazobactam

6. Vancomycin

Ad.2) Ribosom Bakteri 50 S

A. Chloramphenicol

- Diisolasi/disintesa pertamakali pada tahun 1947 dari *Streptomyces venezuelae*
- Mekanisme kerja: merintangi sintesa protein bakteri
- Penggunaan: *drug of choice* = obat pilihan untuk Thypus abdominalis dan infeksi parah meningitis, pneumonia, yang disebabkan Haemophilus influenzae
- KI: Bayi prematur, ibu hamil dan menyusui
- Derivat Kloramfenikol: Thiampenikol (dianggap lebih aman)

Efek samping Kloramfenikol:

- Kerusakan sumsum tulang belakang; anemia aplastik
- Gangguan lambung-usus: mual, muntah, diare
- Gangguan Neuron: sakit kepala, neuritis
- *Gray syndrome* pada bayi premature

B. Makrolide

1. Erythromisin

Sumber: *Streptomyces erythreus*

- mekanisme kerja: merintangi sintesa protein bakteri
- tidak tahan asam lambung (salut enterik)
- sebagai alternatif pengganti penisilin bagi yang hipersensitif penisilin

2. Clarithromisin

3. Azithromisin

4. Ketolide

C. Clindamisin

Derivat Lincomysin

- Berasal dari *Streptomyces lincolnensis*,
- Memiliki khasiat bakteriostatik terhadap Gram

Positif

- Spektrum lebih sempit dari Eritromisin
- Obat pilihan kedua setelah Penisilin

D. Streptogramin

Quinupristin

E. Oxasoladinone

LineZolide

Ribosom Bakteri 30 S

A. Tetrasiklin

1. Cholr-, oxy, tetracycline
 - Sumber: *Streptomyces aureofaciens*; Klortetrasiklin *Streptomyces rimosus*; oksitetrasiklin
 - Mekanisme kerja: Menghambat sintesa protein bakteri
 - Sifat kimia: berwarna kuning, membentuk kompleks dengan logam bervalensi 2 dan 3 sehingga tidak boleh diminum bersamaan dengan antasida dan susu.

Indikasi, Kontraindikasi Tetrasiklin:

- Indikasi: Mengobati bronchitis akut dan kronis, Disentri amoeba, pneumonia, kolera, infeksi saluran empedu.
- Penggunaan lokal sering dipakai.
- KI: Hipersensitif tetrasiklin
- Peringatan: Tidak boleh diberikan pada wanita hamil dan menyusui, gangguan fungsi ginjal dan hati

Efek samping tetrasiklin:

- Mual, muntah, diare, sakit kepala, vertigo
- Gigi kuning kecokelatan
- Fotosensitasi

2. Demeclocycline
3. Methacycline
4. Doxycycline
5. Minocycline

B. Aminoglikosida

1. Streptomycin
Sumber; *Streptomyces griseus* oleh Walksman tahun 1941
Toksitasnya besar: kerusakan saraf otak.
Gejala toksik; sakit kepala, mual, untah, vertigo
Kerusakan bersifat reversibel
Pemberian parenteral karena tidak diserap saluran cerna.
2. Neomycin, Kanamycin, paramomycin
Sumber: *Streptomyces fradiae* oleh Walksman
Penggunaan; oral dan topikal
Tidak dibenarkan penggunaan parenteral (injeksi) karena toksik.
Dilakukan kombinasi (penggabungan) dengan antibiotik lain untuk menghindari resistensi.
Untuk sterilisasi usus sblm operasi.
3. Gentamycin
Sumber: *Mycromonospora purpurea*
Berkhasiat terhadap bakteri Gram Negatif sprti: Proteus, Pseudomonas, Enterobacter dll yang menyebabkan penyakit: meningitis, Osteomielitis, Pneumonia, infeksi saluran kencing, telinga, hidung, tenggorokan.
Penggunaan; topikal (salep) dan sistemik (injeksi)
ES: Toksik pada ginjal, gangguan keseimbangan dan pendengaran
4. Amikacin, tobramycin, sisomycin, metilmicin, dll

C. Spectinomycin

Ad.3) Penggolongan antibiotika dengan target Enzim Sintesis Nukleotida dan Replikasi DNA

A. Anti Folat

1. Sulfonamide

- ✓ Merupakan kelompok kemoterapi dengan rumus dasar: $H_2N-C_6H_4-SO_2NH R$
- ✓ Digunakan secara sistemik dan topikal untuk beberapa penyakit infeksi:
- ✓ Merupakan kemoterapi utama sebelum penemuan antibiotika
- ✓ Bersifat bakteriostatikus luas terhadap Gram Positif dan Negatif

Mekanisme Kerja Sulfonamide

Berdasarkan Antagonisme saingan antara PABA (Para Amino Benzoic Acid) yang rumus dasarnya mirip dengan rumus dasar Sulfa; $H_2N-C_6H_4-COOH$

EFEK SAMPING SULFONAMIDA

- Efek samping terpenting kerusakan sel-sel darah, anemia
- Alergi
- Gangguan saluran kemih, terjadi kristal uria karena sulfa

Cara menghindari terjadi kristal uria:

- Penambahan Na-bicarbonat untuk melarutkan senyawa Sulfa
- Minum banyak air
- Kombinasi penggunaan sulfa (sulfadiazin, sulfamerazin, sulfamezatin)

PENGGOLONGAN SULFONAMIDA

1. Sulfonamida Short-acting: Sulfametizol, derivat-isoksazol, derivat oksazol dan derivat pirimidin
2. Sulfonamida Long acting: Sulfadoksin
3. Sulfonamida Usus: Sulfaguanidin dan salazosulfapiridin
4. Sulfonamida lokal: Sulfasetamida, sulfadikramida, dan Silver-sulfadiazin

INDIKASI, KONTRAINDIKASI DAN EFEK SAMPING SUFONAMIDA

a) Trisulfa

Indikasi: Infeksi saluran nafas dan Pencernaan

KI: Hipersensitif, ibu hamil dan menyusui

ES: gangguan kulit, muntah, diare, kristal uria dan gangguan darah

b) Golongan Sulfonamida dalam salep dan tetes mata yang merupakan Sulfonamida dengan efek lokal.

2. Penggolongan antibiotika dengan target Enzim Sintesis Nukleotida dan Replikasi DNA → Trimetoprim

B. Inhibitor DNA Gyrase

1. Fluoroquinolone

Contoh: Ciprofloxasin, Gatifloxasin, Norvloxasin, Ofloxasin

Aktif terhadap kuman Gram negatif

- Siproflokasin digunakan untuk infeksi saluran kemih, saluran cerna dan Gonorrhoe
- Tidak dianjurkan untuk remaja yang sedang masa pertumbuhan
- Dapat menimbulkan tremor, gagal ginjal, dll.

2. Nalidixic Acid

3. Novobioxin

EFEK SAMPING YANG TIDAK DIINGINKAN

➤ **Sensitasi**

Beberapa macam obat, misalnya Penicillin, Chloramphenicol dan Sulfonamida setelah digunakan secara lokal dapat mengakibatkan, kepekaan berlebihan, si pemakai menjadi hipersensitif untuk obat yang bersangkutan. Bila kemudian obat yang sama diberikan secara sistemis (oral atau perenteral) maka ada kemungkinan terjadinya salah satu reaksi Alergi seperti gatal-gatal, kemerah-merahan, bentol-bentol, demam, atau shock. Hal ini disebabkan terjadi reaksi antara Antigen dan Antibodi.

➤ **Resistensi**

Pada pengobatan yang tidak cukup, yaitu karena terlalu singkat waktunya atau terlalu lama dalam dosis kecil, hal ini dapat mempercepat terjadinya suku-suku bakteri yang resisten; bakteri tidak peka lagi untuk obat yang bersangkutan.

➤ **Super infeksi**

Adalah Infeksi sekunder yang timbul selama pengobatan di mana sifat dan penyebab infeksi berbeda dengan penyebab infeksi yang pertama. Super infeksi terutama terjadi pada penggunaan obat Broad Spectrum, yang dapat mengganggu keseimbangan antara bakteri di dalam usus, saluran pernafasan dan alat urogenital. Suku-suku mikroorganisme yang lebih kuat atau resisten hilang saingannya, maka ia dapat berkuasa dan menimbulkan infeksi baru, misalnya timbulnya jamur-jamur oleh *Menilai Albicans* dan *Candida Albicans*. Anak-anak dan orang tua sangat mudah dijangkit supra infeksi demikian.

BAB VI

ANTIVIRUS



Infeksi virus dapat diatasi dengan 3 cara yaitu:

1. Pengendalian vector (pembasmian nyamuk untuk penyakit demam kuning atau membunuh anjing dalam rabies),
2. meningkatkan imunitas baik secara aktif (cacar, polio, dan virus hepatitis B), atau secara pasif (pemberian gamma globulin atau antiserum), perangsangan daya pertahanan tubuh, dan
3. Pengobatan dengan antivirus.

Virus adalah organisme hidup yang paling sederhana, terdiri atas asam nukleat (RNA dan DNA) dan dibungkus dengan dinding protein. Dalam memperbanyak diri diperlukan berbagai proses metabolisme sel hospes. Hospes dapat berupa tumbuhan, binatang, ataupun manusia. Pada awalnya, virus menempel pada penjamu, kemudian masuk ke dalam sel melalui proses fagositosis. Selanjutnya, dinding protein virus dilepaskan dan asam nukleat virus akan mengambil alih aktivitas sel yang terinfeksi, membentuk RNA atau DNA virus yang baru. Partikel virus ini lepas bersamaan dengan pecahnya sel dan menjadi virus baru. Oleh karena virus turut ambil bagian dalam proses metabolisme sel penjamu, obat antivirus (AV) baru yang bekerja selektif khusus terhadap virus tersebut menjadi sulit untuk didapatkan.

PENGGOLONGAN ANTIVIRUS

1. Penghambat absorpsi/penetrasi virus. Efek sampingnya adalah sakit kepala, pusing, dan tidak dapat tidur. Contoh: amatidin (symmetrel) untuk profilaksi influenza A.

2. Penghambatan sintesis intrasel. Berbagai efek samping obat atau cara pemberian bervariasi. Iritasi mata dan topikal serta perasaan panas seperti terbakar dapat terjadi karena zat pencampur. Obat analog purin dan pirimidin yang digunakan secara sistemik dapat mengganggu jaringan noda yang berkembang seperti sumsum tulang, saluran cerna, dan gonad.
3. Penghambat sintesis protein, yaitu metisazon (MABORAN) untuk profilaksis cacar.

Tabel 20-1. Sediaan dan indikasi antivirus

Nama Generik	Nama Dagang	Penggunaan
Indoksuridin	HERPLEX	Herpes simpleks keratitis
Trifluridin	HIROPTIC	Idem
Vidarabin	VIRA-A	Idem
		Herpes simpleks ensefalitis
Zidofudin (azidotimidin/AZT)	RETROVIR	AIDS
Asiklovir	ZOVIRAKS	Herpes simpleks genital, ensefalitis, varisela, zoster
Ribavirin	VIRAZOL	Radang paru virus pada balita.

URAIAN TENTANG OBAT

Pengobatan tidak memuaskan karena penggunaan AV baru efektif pada virus yang sedang melakukan replikasi, sedangkan permulaan terjadinya infeksi tidak diketahui secara tepat. Pada waktu pengobatan, umumnya proses pembelahan diri sudah berlangsung cukup lama. Beberapa tahun terakhir ini telah dikembangkan obat baru seperti Amantadin, Gamma Globulin, Vidarabin, Idoksuridin, Asiklovir, Fosfonofomat, dan Interferon.

Amantidin

Amantidin merupakan amin primer trisiklik aktif untuk virus influenza A. obat ini mungkin juga efektif pada herpes zoster dan rubella, tetapi tidak efektif untuk virus influenza B. Mekanisme kerjanya menghambat penetrasi virus kedalam sel, serta mencegah terjadinya pelepasan dinding virus di dalam sel. Obat ini diberikan per oral dengan absorpsi yang baik, dapat mencapai konsentrasi tinggi dalam sekret

kelenjar (misal saliva). Sebagian besar ekskresinya melalui ginjal tanpa perubahan. Untuk profilaksis influenza A, obat harus diminum selama masa epidemis, yaitu \pm 8 minggu. Efek samping dapat berupa kebingungan, depresi, tidak dapat tidur, dan agitatif. Dosis harus dikurangi pada pasien gagal ginjal.

Gamma Globulin (GG)

Gamma globulin (GG) merupakan antibodi yang dapat menetralkan virus dan mencegah proses penempelan diri pada sel hospes. GG dapat mencegah gejala klinik morbili, hepatitis, rabies, dan poliomyelitis jika digunakan pada awal infeksi.

Vidarabin

Vidarabin adalah nukleotid purin yang memiliki aktivitas melawan semua virus herpes pada manusia, termasuk herpes simpleks (tipe 1 dan 2), herpes zoster, varisela, sitomegalovirus, dan virus Epstein-Barr. Di dalam sel terjadi fosforilasi oleh sel kinase sehingga terbentuk vidarabin trifosfat yang bekerja sebagai (1) inhibitor selektif pada DNA polimerase virus, (2) bergabung ke dalam DNA virus sehingga menyebabkan kerusakan rantai DNA, (3) menghambat kerja ribonukleotida reduktase, dan (4) menghambat sintesis asam nukleat virus tetapi kurang dari yang diperlukan untuk sintesis DNA atau RNA sel penjamu. Vidarabin sukar larut, dan diberikan dalam infus intravena secara lambat. Distribusinya luas dan dapat menembus sawar otak. Vidarabin mengalami deaminasi menjadi arabinosil hipoxatin yang kurang aktif dan dikeluarkan melalui ginjal. Waktu paruh plasmanya antara 3-4 jam. Efek berupa mual, muntah, dan diare. Toksisitas saraf dapat juga terjadi pada terapi dosis tinggi, seperti tremor, ataksia, parestesia, halusinasi, dan kejang. Gejala-gejala ini biasanya bersifat reversibel. Depresi sumsum tulang pada dosis tinggi juga dilaporkan pernah terjadi. Obat ini juga bersifat mutagenik dan *karsinogenik*. Vidarabin digunakan untuk pengobatan infeksi herpes zoster dan varisela yang dialami penderita yang juga diobati dengan obat immunosupresif. Secara topikal, vidarabin dapat dipakai pada infeksi herpes simpleks mata. Penggunaan untuk ensefalitis herpes simpleks dapat mengurangi mortalitas.

Idoksuridin

Idoksuridin adalah suatu analog timidin yang menghambat replikasi virus DNA. Fosforilasi oleh kinase sel membentuk ikatan trifosfat yang bergabung ke dalam RNA virus dan DNA penjamu. Obat ini sukar larut dan bersifat toksis untuk pemakaian sistemik. Idoksuridin digunakan dalam bentuk aplikasi topical, terutama untuk pengobatan herpes simpleks, herpes zoster pada kornea. Obat ini kurang efektif pada infeksi konjungtiva. Sediaan kombinasi dengan Dimetil sulfoksid (DMSO) yang larut dalam air, memudahkan obat menembus ke dalam lapisan kulit, dan digunakan untuk pengobatan herpes berulang. Karena DMSO juga bersifat bakteriostatik, kombinasi ini dapat mencegah infeksi bakteri yang mungkin terjadi pada herpes zoster.

Asiklovir

Obat ini merupakan suatu derivat guanin dengan spesifisitas yang tinggi terhadap herpes simpleks dan zoster. Herpes simpleks tipe 1 lebih peka dibandingkan dengan tipe 2 dan herpes zoster. Virus Epstein-Barr yang menyebabkan mononucleosis juga dapat dihambat jika konsentrasi plasma tinggi. Asiklovir dikonversi menjadi aminofostat oleh timidin kinase dari virus, yang ternyata lebih mudah melakukan fosforilasi dibandingkan dengan timidin kinase sel penjamu yang tidak terinfeksi virus. Jadi, obat hanya diaktifkan dalam sel yang terinfeksi oleh virus. Selanjutnya, obat tersebut mengalami fosforilasi menjadi trifosfat yang memiliki kemampuan menghambat DNA polimerase virus dengan derajat yang lebih besar daripada terhadap enzim hospes. Ada kemungkinan terjadinya resistensi sebagai hasil perubahan gen pada virus, tetapi pengaruhnya dalam klinik belum jelas. Walaupun asiklovir sukar larut, obat ini masih dapat diberikan oral, diabsorpsi sekitar 20% dan mencapai puncak konsentrasi plasma 1-2 jam. Untuk infus digunakan garam Na dan konsentrasi darah dapat 10-20 kali lebih tinggi daripada oral. Obat ini tersebar ke seluruh tubuh secara luas, mencapai konsentrasi likor sebesar 50% dari plasma. Ekskresinya melalui ginjal. Untuk infeksi mata, sediaan dapat diberikan dalam bentuk salep mata, untuk kulit secara topikal kurang disenangi karena di dalam klinik dapat digunakan profilaksi bagi yang mendapat terapi immunosupresan atau radioterapi dan yang mempunyai

risiko infeksi virus Herpes karena reaktivasi infeksi yang laten. Sediaan per oral efektif untuk herpes genital.

Interferon

Interferon merupakan protein yang disintesis sel-sel mamalia sebagai respons terhadap virus atau rangsangan lain. Ada 3 macam interferon, yaitu alfa, beta, dan gamma interferon.

Gamma interferon adalah suatu limfokin yang dihasilkan T-limfosit, limfosit B, makrofag, dan fibroblast. Senyawa ini diproduksi karena induksi virus; penginduksi yang lebih lemah antara lain bakteri, riketsia, protozoa, fungi, polisakarida, dan zat kimia polimerik.

Cara kerjanya adalah menginduksi ribosom sel penjamu untuk menghasilkan suatu enzim yang menghambat perubahan mRNA virus menjadi protein virus dan menghentikan reproduksi virus. Interferon mengikat reseptor spesifik pada membran sel dan selanjutnya menghasilkan mRNA yang baru dan sintesis protein antivirus oleh ribosom. Ada 3 macam enzim yang dibentuk, yaitu:

1. Oligoadenilat sintetase, yang menyintesis beberapa oligonukleotida serta mengaktifkan suatu RNase dan penghancuran mRNA virus.
2. Suatu protein kinase yang menyebabkan hambatan terhadap pembentukan rantai peptida virus.
3. Suatu fosfodiesterase yang merusak terminal nukleotida dari tRNA menyebabkan hambatan terhadap perpanjangan rantai peptida virus.

Interferon bekerja sangat spesifik pada spesies yang menyebabkan terjadinya produksi interferon tersebut. *Human-Interferon* dapat dihasilkan oleh sel manusia (leukosit, kultur fibroblast) atau bakteri. Ada beberapa macam tipe interferon. Bila diberikan secara intravena, waktu paruh 2-4 jam. Bila diberikan secara intramuskular, kadar puncak dalam darah dicapai selama 5-8 jam. Interferon tidak dapat melewati sawar otak. Efek samping yang sering terjadi adalah demam, lesu, sakit, dan malaise kronik. Depresi sumsum tulang dan alopesia bisa juga terjadi. Sampai saat ini, penggunaan dalam klinik masih harus diteliti dengan saksama. Kombinasi bersama vidarabine, idoksuridin, asiklovir, untuk infeksi virus herpes dan untuk pencegahan infeksi virus pada saluran napas paling baik digunakan. Pemakaian interferon sebagai obat tambahan pada kemoterapi kanker

sedang diselidiki. Dalam kemoterapi antikanker dan antivirus, gamma interferon memperbesar respons imun penderita.

Zidovudin

Zidovudin (azidotimidin, azt, retrovir) digunakan untuk pengobatan AIDS yang menyebabkan sakit kepala dan gangguan hematopoetik yang dapat memerlukan transfusi.

BAB VII

ANTHELMINTIKA



Adalah obat yang dapat memusnahkan cacing dalam tubuh manusia dan hewan.

A. Jenis-jenis cacing:

1. Cacing Pipih
 - Cacing Pita (Cestoda)
 - Cacing Pipih (Tremotoda)
2. Cacing Bundar (Nemoroda)

B. Jenis-jenis penyakit cacing:

1. Ascariasis (Mebendazol, Pirantel, Albendazol, Piperazin)
 - a) Berkembang dalam usus halus
 - b) Penularan melalui makanan
 - c) Gejala: Ileus, appendicitis, pankreatitis
2. Oxyuriasis/Cacing kremi (Mebendazol, Pirantel, Albendazol, Piperazin)
 - a) Gatal-gatal disekitar dubur
 - b) Appendicitis
 - c) Penularannya melalui: telur yang melekat pada jari sewaktu menggaruk daerah dubur.
3. Taeniasis/cacing pita (Praziquantel, Niklosamida)
 - a) Penularannya: makanan daging yang belum masak.
 - b) Gejala: usus buntu dan radang pancreas
4. Ancylostomiasis/Cacing tambang (Mebendazol, Albendazol)
 - a) Penularannya melalui kaki

- b) Gejala: anemia
- 5. Strongyloidiasis/Cacing Benang (Tiabendazol, Ivermectin, Albendazol)
 - a) Penularannya lewat larva yang menembus kulit
 - b) Gejalanya: gatal pada pantat, batuk.
- 6. Trichiuriasis/Cacing Cambuk (Mebendazol, Pirantel, Albendazol)
 - a) Penularannya melalui makanan dan air
 - b) Appendicitis dan anemia
- 7. Filariasis/Cacing Filaria (Dietilkarbamazin, hetrazan)
 - a) Menyebabkan kaki gajah
 - b) Penularannya melalui nyamuk culexfatigans
- 8. Schistosomiasis/Cacing Pipih (Praziquantel)
 - Penularannya melalui keong

C. Jenis-jenis obat

1. Mebendazol
 - Tidak boleh digunakan untuk ibu hamil dan menyusui.
 - E.S: Diare
 - Tidak dianjurkan anak dibawah 2 tahun
2. Tiabendazol
 - E.S: Pusing hebat
 - Menimbulkan gangguan SSP
 - Dosis: 25 mg/Kg BB 2x sehari 2-4 hari Pc
3. Albendazol
 - Tidak dianjurkan untuk wanita hamil
4. Piperazin
 - Dapat diberikan untuk wanita hamil
5. Dietilkarbamazin
 - Aman untuk wanita hamil
6. Pirantel
 - Tidak dianjurkan untuk wanita hamil dan anak dibawah usia 2 tahun.
7. Levamisol
 - Kehamilan dan laktasi

8. Praziquantel
 - Khasiatnya pemicuan kontraksi cepat pada cacing dan disintegrasi kulit, lalu dikeluarkan dari tubuh.
9. Niklosamid
10. Ivermectin

Obat Amebiasis dan Trichomoniasis

A. Penggolongan Amebiasis

1. Amebiasis Intestinalis

Disentri ameoba adalah penyakit infeksi yang ditimbulkan oleh entamoeba histolika. Penyebabnya melalui makanan dan kontak seksual.

Jenis-jenis entamoeba:

- Bentuk minuta (bentuk usus)
- Bentuk histolika (bentuk jaringan)

Gejala-gejala:

- Amebiasis usus (disentri amoeba)
 - 1) Diare yang mengandung lendir dan darah
 - 2) Mules, sakit kepala dan mual
- Amebiasis Hati
 - 1) Demam tinggi
 - 2) Muntah-muntah
 - 3) Nyeri di daerah hati, ada pembesaran hati
 - 4) Tidak terjadi diare

Penggolongan obat:

Obat amebicida kontak

- 1) Senyawa Nitroimidazole
 - Metronidazole
 1. Berkhasiat amebicid jaringan kuat dan amebicid kontak lemah.
 2. Pilihan pertama untuk amebiasis hati
 3. Resorpsi diusus baik
 4. E.S: pusing, air kencing coklat kemerahan.

5. Tidak untuk wanita hamil dan menyusui
6. Dosis: 3 dd 750 mg 5-10 hari
- Tinidazol (Vasigin)
 1. Berkhasiat lebih kuat dari pada metronidazole
 2. Dosis: 500 mg 4 x sehari selama 3 hari
 3. Untuk trikomoniasis dan giardiasis dosis tunggal 4 tab.
- 2) Diloksanida
 - Khusus digunakan untuk mematikan kista amoeba, tidak untuk disentri amoeba.
 - E.S: Flatulensi
 - Dosis: Amebicid kontak 3 dd 1 tab 500 mg 10 hari.
- 3) Kliokinol
 - Karena efek sampingnya terhadap mata tidak dianjurkan lagi
- 4) Antibiotika
 - Tetracyclin, Erytromycin, Acitromycin.
 - Kerjanya tidak langsung tapi memulai pemusnahan bakteri usus sehingga amoeba tidak dapat hidup.

Obat Amoeba Jaringan

- 1) Zat Nitroimidazol
- 2) Emetin (praktis tidak digunakan lagi)
- 3) Kloroquin
 - Kerjanya kurang kuat biasanya dikombinasi dengan Metronidazole
 - Dosis: amobiasis hati 2 dd 300 mg 2 hari lalu 1 dd 300 mg 2-3 minggu

B. Trichomoniasis

- Trichomonas Vaginalis adalah protozoa yang bermukim digenetal manusia.
- Urethritis dan Vaginitis obatnya: 2 gr metronidazol 6 hari

C. Giardiasis

- Menyebabkan travellers diarroe
- Obat: metronidazol 2 gr 3 hari

BAB VIII

ANTI MALARIA



Malaria adalah penyakit infeksi demam berkala yang disebabkan oleh parasit plasmodium dan ditularkan oleh nyamuk Anopheles.

Jenis malaria:

1. Malaria Tropica (*Plasmodium Falciparum*)
2. Paling bahaya dan ganas
3. Eritrosit rusak

Gejala:

1. Kesadaran menurun, demam tidak menentu
2. Tidak menimbulkan kambuh
3. Urin coklat tua (Blackwater fever)-hemolisa
4. Mual muntah

A. Malaria Tersiana (*Plasmodium vivax & Ovale*)

- Demam berkala 3 hari sekali
- Nyeri kepala dan punggung
- Mual
- Pembesaran Limfa
- Tidak menyebabkan kematian meskipun tanpa pengobatan.
- Sering kali kambuh berhubung adanya bentuk EE sekunder

B. Malaria Kwartana (*plasmodium Malariae*)

- Demam berkala 4 hari sekali
- Gejala lain, sama dengan tersiana

Penggolongan:

Obat Schizontisid darah

1. Kinin
 - Antiplasmodium
 - Antiperitis & analgetik lemah
 - Oksitosis (Aborsivum)
 - Spasmolitik
 - Resorpsi cepat
 - E.S: nyeri kepala, gangguan pendengaran
 - Pemakaian lama: Tuli & gangguan penglihatan
 - Dosis: kuratif kloroquin oral 3 dd 650 selama 5 hari, lalu primaquin 1x seminggu 45 mg selama 6-8 minggu.
 - Pada malaria tropikal akut oral 3 dd 650 7 hari bila terdapat resistensi + doksisisiklin
2. Kloroquin (Nivaquin, Rechocin)
 - Obat pilihan utama untuk kuratif malaria.
 - Amebisid dan anti radang.
 - Resorpsi cepat dan lengkap.
 - E.S: kejang, gatal, rambut rontok, tuli, mata rusak.
 - Dosis biasa: serangan akut: oral permulaan 600 mg 6 jam kemudian 300 mg lalu 1 dd 300 mg selama 2 hari.
3. Mefloquin (Lariam)
 - Digunakan untuk malaria yang resisten kloroquin dan kinin.
 - Resorpsinya lambat dan tak menentu.
 - E.S: sukar tidur, depresi.
 - Dosis: serangan akut, *single dose* 15 mg/Kg BB max 1 gr Pencegahan 3 minggu sebelum berangkat kemudian 250 mg seminggu.
4. Pirimethamin (Fansidar)
 - Resorpsi lengkap tapi lambat
 - E.S: ringan
 - Tidak boleh untuk wanita hamil
 - Dosis: pencegahan kausal M. Tropical oral 1 x seminggu 25 mg

Obat Scizontisid hati

1. Primaquin

- Mematikan bentuk EE sekunder dari *P. Vivax/ovale*.
- Bekerja gametosid pada semua jenis plasmodium.
- E.S: gangguan pengelihatan.
- Dosis: penyembuhan radikal 1 dd 15 mg basa selama 14 hari.
- Pencegahan penularan ke nyamuk 3 dd 7.5 mg basa 3 hari

2. Proguanil

- Mematikan bentuk EE primer *P. Falsiparum* =/*P. Vivax*.
- Bekerja sebagai gametosid.
- Absorpsi lambat tapi baik.
- E.S: ringan (paling tidak toksik dari obat lain).
- Dosis: pencegahan kausal 2 dd 100 mg dimulai 1 minggu sebelum tiba di daerah malaria, ad 4 minggu setelah meninggalkannya.

BAB IX

ANTIFUNGI



Dari segi terapeutik, infeksi jamur pada manusia dapat dibedakan:

- a. Infeksi sistemik
Infeksi sistemik misalnya aspergilosis, blastomikosis, koksidiomikosis, kriptokosis, histoplasmosis dan kandidiasis.
- b. Infeksi dermatofit
Infeksi dermatofit disebabkan oleh Trichophyton, Ephidermophyton dan Microsporum dan menyerang kulit, rambut dan kuku.
- c. Infeksi mukokutan
Infeksi mukokutan disebabkan oleh kandida dan menyerang mukosa, daerah lipatan kulit dan kuku.

ANTI JAMUR INFEKSI SISTEMIK

1. AMFOTERISIN B

Diperoleh dari hasil fermentasi *Streptomyces nodosus*. Amfoterisin B menyerang sel yang sedang tumbuh dan sel matang, aktivitas nyata pada pH 6,0-7,5, berkurang pada pH lebih rendah. Antibiotik ini bersifat fungistatik atau fungisidal tergantung dari dosis dan sensitivitas jamur yang dipengaruhi. Dengan kadar 0,3-1,0 mcg/ml antibiotik ini dapat menghambat aktivitas *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, beberapa spesies *Candida*, *Aspergillus*.

Mekanisme kerja:

Amfoterisin berikatan kuat dengan sterol yang terdapat pada membrane sel jamur. Ikatan ini akan menyebabkan membrane sel bocor sehingga terjadi kehilangan beberapa bahan intra sel dan mengakibatkan kerusakan yang tetap pada sel.

Indikasi:

Pengobatan pada blastomikosis, histoplasmosis, kriptokokosis dan kandidosis

Efek Samping:

Infus amfoterisin B seringkali menimbulkan kulit panas, keringatan, sakit kepala, demam, menggigil, lesu, anoreksia, nyeri otot, kejang dan penurunan faal ginjal

2. FLUSITOSIN

Flusitosin merupakan antijamur sintetik yang berasal dari fluorinasi pirimidin, yang mempunyai persamaan struktur dengan fluorourasil dan floksuridin, aktivitas anti jamur agak sempit seperti kriptokokosis, kandidosis, kromomikosis dan aspergilosis

Mekanisme kerja:

Flusitosin masuk kedalam sel jamur dengan bantuan sitosin deaminase dan dalam sitoplasma akan bergabung dengan RNA setelah mengalami deaminasi menjadi 5-fluorourasil dan fosforilasi. Sintesa protein sel terganggu akibat penghambatan langsung sintesa DNA oleh metabolit fluourasil

Indikasi:

Untuk infeksi sistemik dapat diberikan peroral, akhir-akhir ini akibat cepatnya resistensi jamur terhadap flusitosin, obat ini umumnya dikombinasi dengan amfoterisin B, pemakaian tunggal hanya untuk kromoblastomikosis.

Khusus untuk meningitis yang disebabkan Cryptococcus kombinasi 100-150 mg/kg/BB/hari flusitosin dengan 0,3 mg/kgBB/hari amfoterisin merupakan obat terpilih

3. KETOKONAZOL

Ketokonazol merupakan turunan imidazol sintetik dengan struktur mirip mikonazol dan klotrimazol, Antibiotik ini bersifat lipofilik, larut dalam air pada pH asam.

Aktivitas anti jamur hampir sama dengan mikonazol, efektif terhadap Candida, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, H. capsulatum dan Aspergillus

Indikasi:

Ketokonazol efektif untuk hitoplasmosis paru, tulang, sendi dan jaringan lemak, tak efektif untuk meningitis tapi efektif untuk meningitis nonmeningeal. Terbukti bermanfaat pada parakoksidioidomikosis, dermatomikosis dan kandidosis (mukokutan, vaginal dan oral)

4. HIDROKSISTILBALMIDIN

Derivat diamidin aromatic ini memperlihatkan aktivitas anti jamur dan protozoa. Aktif terhadap Blastomyces dermatitis dan Leishmania, tapi kurang efektif dibanding amfoterisin B Obat ini baik untuk infeksi kulit dan paru yang tidak disertai kavitas

ANTI JAMUR DERMATOFIT DAN MUKOKUTAN

1. GRISEOFULVIN

Griseofulvin diisolasi dari Penicillin, efektif terhadap berbagai jamur dermatofit seperti Trycophyton, Ephidermophyton dan Microsporum

Indikasi:

Griseovulfin memberi hasil yang baik terhadap penyakit jamur di kulit, kuku dan rambut. Gejala pada kulit akan berkurang setelah 48-96 jam, penyembuhan sempurna terjadi setelah beberapa minggu.

Efek Samping:

Leukopenia dan agranulositosis dapat terjadi pada pemakaian dosis besar dan dalam waktu yang lama, neuritis perifer, demam, pusing, mulut kering, mual, muntah.

2. GOLONGAN IMIDAZOL

Anti jamur golongan imidazol mempunyai spectrum luas. Yang termasuk kelompok ini mikonazol, klotrimazol, ekonazol, isokonazol, tiokonazol dan bifonazol.

a. Mikonazol

Mikonazol merupakan turunan imidazol yang cukup stabil, mempunyai spektrum anti jamur luas baik terhadap jamur sistemik maupun dermatofit.

Mekanisme Kerja:

Mikonazol masuk ke dalam sel jamur dan menyebabkan kerusakan dinding sel sehingga permeabilitas berbagai zat intra sel meningkat

Efek Samping:

Berupa iritasi dan rasa terbakar

b. Klotrimazol

Klotrimazol Mempunyai efek anti jamur dan anti bakteri dengan mekanis kerja mirip dengan mikonazol. Secara topical digunakan untuk pengobatan tinea pedis, kruris dan korporis yang disebabkan oleh *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* dan tinea versikolor, juga infeksi kulit dan vulvovaginitais yang disebabkan *Candida albicans*.

3. TOLNAFTAT DAN TOLSIKLAT

a. Tolnaftat

Efektif terhadap infeksi *Tricophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* dan *Malassezia Furfur*

b. Tolsiklat

Merupakan anti jamur topical yang diturunkan dari tiokarbamat, efektif terhadap *Epidermophyton* dan *Malassezia furfur*

4. NISTATIN

Nistatin merupakan antibiotika polien yang kurang toksis, dihasilkan oleh *Streptomyces noursei*. Aktivitas menghambat pertumbuhan jamur dan ragi.

Mekanisme Kerja:

Nistatin terikat dengan sterol yang terdapat pada membran sel jamur atau ragi, akibatnya terjadi perubahan permeabilitas membrane sel sehingga sel akan kehilangan berbagai molekul kecil

Indikasi:

Digunakan infeksi kandida di kulit, selaput lendir dan saluran cerna

Efek Samping:

Jarang diketemukan, mual, muntah dan diare mungkin ditemukan setelah pemakaian per oral

DAFTAR PUSTAKA

- Basic And Clinical Pharmacology 11 th Edition 2009
Bertram G. Katzung, “Farmakologi Dasar dan Klinik”, Bagian
Farmakologi Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga, 2001
- Daniel S, Widjaya P, 2007, Anatomi Tubuh Manusia,
Graha Ilmu, Bandung
- Departemen Kesehatan RI, 2006, Pedoman Pelayanan untuk Ibu Hamil
dan Menyusui.
- Drs. Tan HT. Drs. Kirana R, 2007 Obat-obat Penting. Edisi.6. Gramedia
Kompas, Jakarta
- Goldman & Gilman, 2008, Dasar Farmakologi Terapi, Edisi 10, Penerbit
Buku Kedokteran
- Guyton, 1996, Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit, Penerbit Buku
Kedokteran
- Ikatan Apoteker Indonesia, 2013, Informasi Spesialite Obat. Volume 47
- ISO Farmakoterapi 2, Prof. Dr. Elin Yulinah Sukandar, A
- Prof. Dr. Elin YS, Dr. Retnosari A, et.al, 2009, ISO Farmakoterapi, Ikatan
Sarjana Farmasi Indonesia
- Syamsudin, 2011, Interaksi Obat Konsep Dasar dan Klinis, Jakarta

Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi ini dibuat dengan tujuan sebagai bahan bagi seluruh mahasiswa yang akan mempelajari mengenai ilmu Farmakologi dan Toksikologi secara lebih detail disertai dengan contoh. Buku ini secara garis besar membahas mengenai Sejarah Ilmu Farmakologi sejak zaman SM sampai dengan saat ini yang dilanjutkan dengan proses perjalanan obat dalam tubuh manusia melalui tahap fase Farmasetik, Farmakokinetik dan Farmakodinamik. Proses perjalanan obat sampai dengan menimbulkan efek dipengaruhi oleh beberapa factor sehingga berdampak kepada efek terapi, sehingga sangat diperlukan pengetahuan mengenai Interaksi obat.

Beberapa obat yang berkembang dimasyarakat perlu diperdalam pada topik: antibiotik, antivirus, anthelmintik, serta anti malaria, sehingga dengan mempelajari buku ini, mahasiswa memiliki pengetahuan yang mendalam penggunaan obat yang rasional dalam hal peningkatan ***Patient Safety***.



Universitas Mahasaraswati Press
Jl. Kamboja 11 A Denpasar 80233
Telp/Fax (0361)227019
unmaspress@unmas.ac.id
<http://lp2m.unmas.ac.id>

ISBN 978-623-5839-51-6

