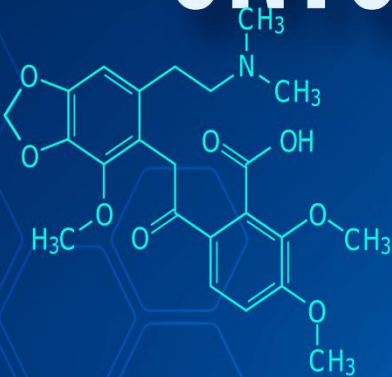


FARMAKOLOGI DASAR UNTUK FARMASI



apt. Wahyu Nuraini Hasmar, S.Farm., M.Farm; apt. Ines Septiani Pratiwi, S.Farm., M.S.Farm; apt. Eva Feriadi, S.Farm., M.Farm; apt. Alfiranty Yunita, S.Farm., M.Si; Muhammad Yusuf, S.Farm., M.Sc.; apt. Akhmad Ardiansyah., S.Farm., M.Si; Apt. Harni Sartika Kamaruddin, S.Si, M.Si; apt. Muhammad Rahmat Masdin, M.Farm.

FARMAKOLOGI DASAR UNTUK FARMASI

Apt. Wahyu Nuraini Hasmar, S.Farm., M.Farm
apt. Ines Septiani Pratiwi, S.Farm., M.S.Farm
apt. Eva Feriadi, S.Farm., M.Farm
apt. Alfiranty Yunita, S.Farm., M.Si
Muhammad Yusuf, S.Farm., M.Sc.
apt. Akhmad Ardiansyah., S.Farm., M.Si.
Apt. Harni Sartika Kamaruddin, S.Si.,M.Si
apt. Muhammad Rahmat Masdin, M.Farm.

Editor

Heriviyatno Julika Siagian, S.Kep., Ns., MN



PROMISE
PROGRES ILMIAH KESEHATAN

FARMAKOLOGI DASAR UNTUK FARMASI

Penulis:

Apt. Wahyu Nuraini Hasmar, S.Farm., M.Farm

apt. Ines Septiani Pratiwi, S.Farm., M.S.Farm

apt. Eva Feriadi, S.Farm., M.Farm

apt. Alfiranty Yunita, S.Farm., M.Si

Muhammad Yusuf, S.Farm., M.Sc.

apt. Akhmad Ardiansyah., S.Farm., M.Si.

Apt. Harni Sartika Kamaruddin, S.Si., M.Si

apt. Muhammad Rahmat Masdin, M.Farm.

ISBN : 978-634-04-2395-2

Editor Buku:

Heriviyatno Julika Siagian, S.Kep., Ns., MN

Cetakan Pertama : 2025

Diterbitkan Oleh :

Perkumpulan Pendidikan dan Pelatihan Tenaga Kesehatan Progres
Ilmiah Kesehatan

Jl. Kancil, Pelangi Residance, Poasia, Kota Kendari

+62 85145272116

Website: <https://promise.nchat.id>

E-mail: progresilmiahkesehatan@gmail.com

Anggota IKAPI: 011/SULTRA/2025

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian karya tulis ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada kami sehingga buku ini dapat tersusun. Buku ini diperuntukkan bagi Dosen, Praktisi, dan Mahasiswa Kesehatan sebagai bahan bacaan dan tambahan referensi.

Buku ini berjudul Farmakologi Dasar untuk Farmasi mencoba menyuguhkan dan mengemas beberapa hal penting konsep Farmakologi Dasar. Buku ini berisi tentang segala hal yang berkaitan dengan konsep Dasar Farmakologi serta konsep lainnya yang disusun oleh beberapa Dosen Perguruan Tinggi.

Buku ini dikemas secara praktis, tidak berbelit-belit dan langsung tepat pada sasaran. Selamat membaca.

Kendari, 20 Agustus 2025

Penulis

Daftar Isi

Farmakologi Dasar untuk Farmasi

01

Pendahuluan Farmakologi

A. Pendahuluan	1
B. Farmakologi	2

02

Farmakokinetika Dasar

A. Pendahuluan	12
B. Konsep Farmakokinetika Dasar	13

03

Farmakodinamika

A. Pendahuluan	29
B. Konsep Farmakodinamika	29

04

Rute Pemberian Obat

A. Pendahuluan	48
B. Rute pemberian obat	49

05

Faktor yang Mempengaruhi Respon Obat

A. Pendahuluan	61
B. Faktor Genetik	62
C. Faktor Biologis Intrinsik	64
D. Faktor Ekstrinsik	65
E. Faktor Psikologis dan Kepatuhan	68
F. Farmakokinetik dan Farmakodinamik	68

06

Reaksi Obat yang Tidak diinginkan

A. Pendahuluan	74
B. Reaksi Obat yang Tidak diinginkan (ADR)	75

07

Interaksi Obat

A. Pendahuluan	97
B. Jenis Interaksi	97
C. Tingkat Keparahan	102
D. Faktor yang Mempengaruhi Interaksi Obat	103

08

Prinsip Dasar Terapi Rasional

A. Pendahuluan	108
B. Prinsip Dasar Terapi Rasional	108

BAB 1 | Pendahuluan Farmakologi

*apt. Wahyu Nuraini Hasmar, S.Farm.,
M.Farm*

A. Pendahuluan

Farmakologi merupakan ilmu yang mempelajari bagaimana obat memengaruhi sistem biologis. Obat sendiri didefinisikan sebagai senyawa aktif yang digunakan untuk tujuan mencegah, mendiagnosis, atau menyembuhkan penyakit, mengurangi rasa sakit dan ketidaknyamanan, serta dalam beberapa kasus, memperpanjang harapan hidup pasien. Senyawa obat dapat diperoleh melalui sintesis kimia atau diisolasi dari sumber alam, baik dari tumbuhan, hewan, maupun mikroorganisme. Setelah itu, senyawa tersebut bisa digunakan dalam bentuk asli atau dimodifikasi lebih lanjut. Namun, pengembangan dan penggunaan obat harus didasarkan pada bukti ilmiah yang kuat, yakni melalui hasil penelitian terkontrol dan uji klinis acak yang menunjukkan efektivitas (efikasi) dan keamanannya (Waller et al., 2022).

Dalam praktik kefarmasian, farmakologi tidak berdiri sendiri, melainkan terintegrasi dengan berbagai ilmu lain seperti kimia farmasi, biokimia, genetika, mikrobiologi, dan imunologi. Pengetahuan lintas disiplin ini dibutuhkan untuk memahami secara menyeluruh bagaimana obat bekerja di dalam tubuh dan bagaimana tubuh merespons obat tersebut.

Lebih lanjut, farmakologi menjadi landasan penting dalam farmakoterapi, yaitu penerapan obat secara ilmiah dan rasional dalam pelayanan kesehatan. Oleh karena itu, pemahaman farmakologi sangat diperlukan bagi apoteker, baik dalam peracikan, penyuluhan penggunaan obat, maupun dalam pemantauan terapi obat bagi pasien.

B. Farmakologi

1. Ruang Lingkup Farmakologi

Farmakologi merupakan cabang ilmu biomedis yang mempelajari interaksi antara obat dengan sistem biologis. Ilmu ini tidak hanya mencakup pemahaman tentang asal usul, sifat kimia, dan efek obat, tetapi juga mencakup mekanisme kerjanya, efektivitas, keamanan, dan variabilitas respons yang ditimbulkan pada individu yang berbeda. Untuk memahami obat secara menyeluruh, farmakologi dibagi menjadi beberapa cabang utama, yaitu farmakokinetik, farmakodinamik, farmakogenetik/farmakogenomik, dan toksikologi.

a. Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah cabang farmakologi yang mempelajari perjalanan obat di dalam tubuh, meliputi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Absorpsi merujuk pada proses perpindahan obat dari tempat pemberian menuju sirkulasi sistemik. Distribusi menggambarkan perpindahan obat dari darah ke jaringan tubuh. Metabolisme adalah proses biotransformasi obat, umumnya di hati, menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan. Ekskresi adalah eliminasi obat dari tubuh, terutama melalui ginjal (urin) dan hati (empedu). Pemahaman terhadap farmakokinetik sangat penting dalam menentukan dosis, frekuensi pemberian, serta menghindari toksisitas obat (Ritter et al., 2024).

b. Farmakodinamik

Farmakodinamik membahas apa yang dilakukan obat terhadap tubuh, yaitu bagaimana obat menghasilkan efek biologis. Ini mencakup: Mekanisme kerja obat pada tingkat molekuler, seperti interaksi dengan reseptor atau enzim. Efek terapeutik, yaitu tujuan utama dari pemberian obat. Efek samping, yaitu respons yang tidak diinginkan atau merugikan akibat

pemberian obat. Farmakodinamik menjelaskan hubungan antara konsentrasi obat dan respons biologis, yang sangat penting untuk memahami efektivitas dan keamanan suatu terapi (Brunton et al., 2017).

c. Farmakogenetik dan Farmakogenomik

Farmakogenetik dan farmakogenomik adalah cabang farmakologi yang meneliti pengaruh faktor genetik individu terhadap respons terhadap obat. Farmakogenetik berfokus pada pengaruh gen tunggal terhadap metabolisme dan efek obat. Farmakogenomik mencakup studi terhadap seluruh genom untuk memahami bagaimana variasi genetik memengaruhi respon terhadap terapi. Ilmu ini sangat penting dalam pengembangan terapi individual (personalized medicine), karena tidak semua pasien merespon obat dengan cara yang sama (Relling & Evans, 2015).

d. Toksikologi

Toksikologi adalah cabang farmakologi yang mempelajari efek merugikan atau beracun dari obat dan bahan kimia terhadap organisme hidup. Cakupan toksikologi meliputi: Identifikasi efek toksik, baik akut maupun kronik. Penentuan dosis toksik dan ambang keamanan (misalnya LD50 - lethal dose for 50% of subjects). Evaluasi risiko, termasuk interaksi antar obat dan kontaminan lingkungan. Toksikologi sangat penting dalam uji pra-klinik dan penjaminan mutu obat sebelum digunakan secara luas oleh manusia (Wexler & Hayes, 2019).

2. Sejarah Ilmu Farmakologi

Perjalanan perkembangan ilmu farmakologi dapat dibedakan ke dalam dua tahapan utama, yaitu:

a. **Periode Awal atau Kuno (sebelum tahun 1700)**

Perkembangan awal farmakologi pada masa ini masih bersifat sangat empiris, di mana pengetahuan

tentang obat-obatan diperoleh berdasarkan pengalaman langsung dan pengamatan terhadap efek penggunaannya. Praktik ini berkembang tanpa dasar ilmiah modern, namun menjadi fondasi penting dalam pemahaman awal tentang pengobatan.

Salah satu bukti sejarah dari periode ini adalah "Materia Medica" yang disusun oleh Pedanius Dioscorides, seorang tabib asal Yunani. *Materia Medica* menjadi karya rujukan penting dalam dunia pengobatan kuno, memuat catatan penggunaan berbagai tanaman obat dan bahan alami lain. Bahkan sebelum karya Dioscorides muncul, informasi tertulis mengenai penggunaan obat telah tercatat dalam pengobatan tradisional Tiongkok dan Mesir kuno.

Tokoh penting lainnya adalah Claudius Galen (129–200 Masehi), yang memperkenalkan pendekatan baru dalam praktik pengobatan dengan menyatakan bahwa teori ilmiah dan pengalaman empiris memiliki peran yang sama penting dalam menentukan cara penggunaan obat. Pendekatan Galen ini menjadi dasar bagi perkembangan farmasi tradisional yang dikenal sebagai "galenik".

Kemudian, pada abad ke-15 hingga 16, Theophrastus von Hohenheim yang lebih dikenal sebagai Paracelsus (1493–1541 M), membawa terobosan penting dalam dunia farmakologi dengan memperkenalkan penggunaan senyawa kimia dan mineral sebagai obat. Ia dianggap sebagai pelopor dalam bidang toksikologi karena menekankan bahwa dosis menentukan apakah suatu zat menjadi obat atau racun.

Kontribusi penting lainnya datang dari Johann Jakob Wepfer (1620–1695), yang menjadi ilmuwan pertama yang menggunakan hewan percobaan dalam studi farmakologi dan toksikologi. Pendekatan ini membuka jalan bagi metode ilmiah modern dalam

mengevaluasi keamanan dan efektivitas obat sebelum digunakan pada manusia.

b. Periode Modern dalam Perkembangan Farmakologi

Memasuki abad ke-18 dan 19, pendekatan terhadap ilmu farmakologi mulai mengalami perubahan signifikan. Para ilmuwan mulai melakukan penelitian eksperimental secara sistematis untuk memahami perjalanan obat di dalam tubuh (farmakokinetik) serta lokasi dan mekanisme kerja obat pada tingkat organ dan jaringan (farmakodinamik).

Salah satu tokoh penting pada masa ini adalah Rudolf Buchheim (1820–1879), yang dianggap sebagai pelopor farmakologi eksperimental. Ia mendirikan institut farmakologi pertama di dunia, tepatnya di Universitas Dorpat (sekarang Universitas Tartu di Estonia) pada tahun 1847, sebagai wadah ilmiah untuk mempelajari efek obat secara terkontrol dan terukur.

Selanjutnya, Oswald Schmiedeberg (1838–1921) bersama seorang ahli penyakit dalam, Bernhard Naunyn (1839–1925), memberikan kontribusi penting dengan mendirikan jurnal ilmiah farmakologi pertama, yang menjadi sarana utama dalam penyebaran pengetahuan farmakologis secara global.

Di Amerika Serikat, John Jacob Abel (1857–1938) dikenal sebagai “Bapak Farmakologi Amerika” karena peran besarnya dalam pengembangan pendidikan dan penelitian farmakologi di negara tersebut.

Pada awal abad ke-20, dunia farmasi mulai memasuki era baru dengan penemuan obat-obatan sintesis, seperti asetosal (asam asetilsalisilat), yang membuka jalan bagi pengembangan berbagai senyawa sintesis lainnya. Namun, kemajuan paling besar terjadi dengan ditemukannya obat-obat

kemoterapi, seperti sulfanilamid pada tahun 1935 dan penisilin pada tahun 1940, yang merevolusi dunia pengobatan modern.

Sejak tahun 1945, perkembangan ilmu pengetahuan seperti kimia, fisika, dan kedokteran berlangsung sangat pesat, termasuk dalam teknologi seperti sintesis kimia, fermentasi, dan rekayasa DNA. Hal ini mendorong lahirnya ribuan senyawa obat baru, dengan rata-rata 500 senyawa sintesis ditemukan setiap tahunnya, yang secara drastis mempercepat kemajuan di bidang farmakoterapi.

Banyak obat-obatan lama akhirnya ditinggalkan dan digantikan oleh obat-obatan generasi baru yang lebih efektif, aman, dan selektif. Meski masa edar beberapa obat tersebut tidak bertahan lama karena terus munculnya alternatif yang lebih baik, namun diperkirakan sekitar 80% dari obat-obatan yang digunakan saat ini merupakan hasil temuan dalam tiga dekade terakhir.

3. Prinsip Umum Farmakologi

a. Sifat Obat

Secara umum, obat dapat diartikan sebagai zat kimia yang mampu memengaruhi fungsi tubuh melalui mekanisme tertentu. Umumnya, obat bekerja dengan berikatan pada molekul target dalam tubuh, yang disebut reseptor. Interaksi ini bisa bersifat agonis, yaitu merangsang atau mengaktifkan kerja reseptor, atau antagonis, yaitu menghambat atau memblokir kerja reseptor. Reseptor ini biasanya berperan penting dalam mengatur berbagai proses biologis.

Dalam beberapa kondisi yang jarang terjadi, ada juga obat yang bekerja bukan melalui reseptor, melainkan secara langsung dengan zat lain, seperti antagonis kimiawi yang menetralkan obat lain,

atau agen osmotik yang efeknya terutama disebabkan oleh interaksi fisik dengan air, bukan reseptor.

Obat dapat berasal dari dalam tubuh seperti hormon, atau berasal dari luar tubuh dan tidak secara alami diproduksi oleh tubuh—zat seperti ini disebut xenobiotik. Sementara itu, racun merupakan zat yang pada dasarnya dapat menimbulkan efek berbahaya atau merugikan. Namun, seperti yang diungkapkan oleh Paracelsus (1493–1541), "dosislah yang membuat suatu zat menjadi racun." Artinya, semua zat, termasuk obat, dapat menjadi racun jika digunakan dalam dosis yang tidak tepat. Sebagai tambahan, toksin adalah jenis racun yang berasal dari makhluk hidup seperti tumbuhan atau hewan, berbeda dengan racun anorganik seperti timbal dan arsenik yang berasal dari bahan kimia non-hayati (Vanderah, 2024).

b. Sifat Fisik Obat

Agar dapat bekerja secara efektif, molekul obat harus memiliki ukuran, bentuk, muatan, dan struktur kimia yang sesuai untuk berinteraksi dengan reseptornya. Karena obat sering diberikan di tempat yang jauh dari lokasi kerjanya, seperti tablet oral untuk nyeri kepala, maka obat harus memiliki sifat yang memungkinkan transportasi dalam tubuh menuju target. Obat juga perlu dapat dinonaktifkan atau dibuang dari tubuh dengan kecepatan yang sesuai agar efeknya terkontrol.

Pada suhu kamar, obat bisa berbentuk padat (misalnya aspirin), cair (seperti etanol), atau gas (seperti nitrous oxide), dan bentuk ini memengaruhi cara pemberiannya. Berbagai jenis senyawa organik seperti karbohidrat, protein, lemak, hingga molekul kecil, termasuk oligonukleotida (RNA pendek), kini mulai digunakan secara klinis. Selain itu, beberapa obat penting maupun berbahaya berasal dari unsur

anorganik, seperti litium atau logam berat. Banyak obat organik bersifat asam atau basa lemah, yang membuat penyerapan dan distribusinya dipengaruhi oleh perbedaan pH dalam tubuh karena perubahan tingkat ionisasi (Vanderah, 2024).

c. Ukuran Obat

Ukuran molekul obat sangat bervariasi, dari yang sangat kecil seperti ion litium (BM 7) hingga yang besar seperti protein alteplase (BM 59.050). Namun, sebagian besar obat memiliki berat molekul antara **100–1000**. Ukuran minimum ini diperlukan agar obat dapat berikatan secara spesifik dengan reseptor tertentu tanpa memicu reseptor lain. Sementara itu, batas atas ditentukan oleh kemampuan obat untuk bergerak dalam tubuh. Obat dengan berat molekul di atas 1000 sulit berdifusi antar kompartemen, sehingga sering kali harus diberikan langsung ke lokasi kerjanya, seperti alteplase yang disuntikkan langsung ke pembuluh darah (Vanderah, 2024).

d. Reaktivitas obat

Obat berikatan dengan reseptor melalui ikatan kimia seperti kovalen, elektrostatik, dan hidrofobik. Ikatan kovalen bersifat sangat kuat dan biasanya tidak dapat diputus dalam tubuh. Contohnya, aspirin membentuk ikatan kovalen dengan enzim siklooksigenase pada trombosit, sehingga efeknya dalam menghambat penggumpalan darah tetap berlangsung meski obat sudah hilang dari darah. Efek ini baru hilang setelah tubuh membentuk trombosit baru, yang memerlukan beberapa hari. Contoh lain adalah obat kemoterapi pengalkil DNA yang menghambat pembelahan sel kanker.

e. Bentuk obat

Desain molekul obat harus disesuaikan agar dapat berikatan secara optimal dengan reseptor

melalui jenis ikatan tertentu. Idealnya, bentuk obat harus sesuai atau komplementer dengan bentuk reseptor, seperti hubungan kunci dan lubangnya. Dalam biologi, sifat kiralitas (stereoisomerisme) umum ditemukan, sehingga lebih dari setengah obat yang efektif merupakan molekul kiral yang memiliki pasangan enansiomer. Obat dengan dua pusat kiral, seperti efedrin, memiliki empat bentuk diastereomer. Biasanya, hanya satu enansiomer yang memiliki aktivitas biologis lebih kuat karena lebih cocok dengan bentuk reseptor.

DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2017). Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics (13th ed.). In *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e*. McGraw-Hill Education.
accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1154973575
- Relling, M. V, & Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526(7573), 343-350.
<https://doi.org/10.1038/nature15817>
- Ritter, James., Flower, Rod., Henderson, G. ., Loke, Y. Kong., MacEwan, D. J. ., Robinson, E. S. J. ., Fullerton, James., & Rang, H. P. . (2024). *Rang & Dale's pharmacology*. Elsevier.
- Vanderah, T. W. (2024). *Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 16th Edition*. In *Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 16th Edition*. McGraw-Hill.
accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1204121664
- Waller, Derek., Sampson, A. P. ., & Hitchings, Andrew. (2022). *Medical pharmacology & therapeutics*. Elsevier.
- Wexler, P., & Hayes, A. N. (2019). The Evolving Journey of Toxicology: A Historical Glimpse. In C. D. Klaassen (Ed.), *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 9th edition*. McGraw-Hill Education.
accessbiomedicalsscience.mhmedical.com/content.aspx?aid=1158495257

BIODATA PENULIS

apt. Wahyu Nuraini Hasmar, S.Farm., M.Farm lahir di Pomalaa tanggal 22 Maret 1992. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sembilanbelas November Kolaka. Penulis berkesempatan menimba ilmu & lulus sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, kemudian melanjutkan Pendidikan Profesi Apoteker & Magister Ilmu Farmasi dengan bidang ilmu Farmakologi di Universitas Setia Budi. Penulis memulai karirnya menjadi dosen tetap pada tahun 2017 hingga 2024 di Perguruan Tinggi Swasta. Penulis kemudian pindah ke Kolaka dan saat ini menjadi dosen tetap di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Sembilanbelas November Kolaka.

BAB 2

Farmakokinetika Dasar

apt. Ines Septiani Pratiwi, S.Farm., M.S.Farm

A. Pendahuluan

Obat merupakan senyawa yang ditujukan untuk membantu proses diagnosis, pengobatan, pengendalian, pemulihan, maupun pencegahan suatu penyakit. Obat biasanya diformulasikan dalam berbagai bentuk sediaan, seperti tablet, kapsul, krim, salep, larutan, suspensi, atau emulsi, dengan tujuan memberikan efek terapi secara lokal ataupun sistemik. Dalam hal ini, sediaan obat berfungsi sebagai sistem penghantaran zat aktif ke lokasi target kerja, sehingga dapat memberikan efek terapeutik sesuai yang diharapkan. Desain sediaan juga mempertimbangkan preferensi pasien, seperti rasa, kemudahan penggunaan, serta jaminan keamanan.

Performa dari suatu sediaan obat merujuk pada sejauh mana zat aktif dapat dilepaskan dari bentuk sediannya, baik untuk memberikan efek secara langsung di lokasi aplikasi, maupun untuk diserap ke dalam sirkulasi darah guna mencapai efek terapi sistemik. Inovasi di bidang teknologi farmasi dan proses produksi kini semakin difokuskan untuk menciptakan sediaan yang lebih berkualitas, aman digunakan, efektif secara klinis, serta mempermudah kepatuhan pasien dalam pengobatan (Shargel dan Yu, 2016).

Ilmu farmakokinetika pertama kali diperkenalkan sebagai metode untuk memahami bagaimana obat didistribusikan dan diproses dalam tubuh, serta untuk menyederhanakan kurva konsentrasi terhadap waktu menjadi sejumlah parameter yang berguna dalam menganalisis, menilai, dan memperkirakan respons farmakologis suatu obat.

B. Konsep Farmakokinetika Dasar

1. Definisi Farmakokinetika

Ilmu farmakokinetika mempelajari dinamika keberadaan obat dalam tubuh, yang mencakup tingkat dan durasi paparan obat secara sistemik. Disiplin ini juga melibatkan proses bagaimana obat diserap, didistribusikan ke jaringan, dimetabolisme oleh organ tertentu, dan akhirnya dieliminasi dari tubuh (ADME). Biasanya, informasi mengenai parameter farmakokinetik diperoleh dengan menganalisis kadar obat yang terdeteksi dalam plasma atau darah (Prabu, S.L., *et al*, 2015).

Farmakokinetika merupakan cabang ilmu yang mengkaji laju proses absorpsi, penyebaran, dan eliminasi obat, termasuk proses metabolisme dan ekskresinya. Istilah disposisi obat merujuk pada cara obat didistribusikan dan dieliminasi dari tubuh, dan pemahaman terhadap proses ini menjadi hal mendasar dalam merancang atau menyesuaikan skema pemberian dosis pada pasien secara individual maupun kelompok. Ketika obat mulai dilepaskan dari bentuk sediaannya, zat aktifnya akan diserap ke dalam jaringan di sekitarnya atau masuk ke dalam sistem tubuh. Jalur distribusi dan proses eliminasi obat ini berbeda-beda pada setiap pasien, namun dapat dianalisis dan dijelaskan menggunakan pendekatan matematis serta metode statistik (Shargel dan Yu, 2016).

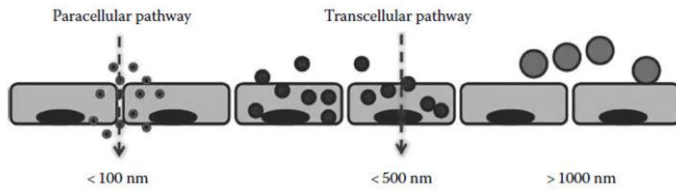
Ilmu farmakokinetika menggunakan dua pendekatan utama, yaitu eksperimental dan teoritis. Pendekatan eksperimental melibatkan teknik pengambilan sampel biologis, metode analisis kadar obat dan metabolitnya, serta strategi pengumpulan dan pengolahan data. Sedangkan pendekatan teoritis berfokus pada perancangan model matematis yang mampu memprediksi perjalanan obat dalam tubuh setelah diberikan.

2. Absorpsi Obat

Absorpsi obat telah didefinisikan dalam tiga cara yang berbeda. Definisi klasik menyatakan bahwa absorpsi terjadi ketika obat mencapai peredaran sistemik, atau dalam beberapa kasus ketika memasuki pembuluh darah vena porta. Namun, definisi terbaru menyebutkan bahwa absorpsi dianggap dimulai ketika obat melewati lumen usus dan menembus membran apikal sel enterosit di dinding usus. Proses absorpsi obat dari saluran cerna maupun dari jalur ekstravaskular lainnya sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yakni: (1) karakter fisikokimia obat serta kondisi lingkungan dalam usus halus, (2) bentuk sediaan farmasi yang digunakan, dan (3) struktur anatomi serta fungsi fisiologis tempat terjadinya absorpsi, seperti luas permukaan usus, kecepatan pengosongan lambung, motilitas usus, serta aliran darah ke area tersebut. Penghantaran obat secara non-intravena memiliki tantangan tambahan, seperti risiko degradasi obat di lokasi absorpsi serta adanya perbedaan individual maupun antar waktu dalam laju dan besarnya absorpsi obat (Shargel dan Yu, 2016). Kendati demikian, variasi ini dapat diminimalkan melalui perancangan sediaan yang berbasis prinsip biofarmasetika secara cermat, sehingga dapat memberikan hasil terapi yang konsisten dan dapat diprediksi.

Proses penyerapan obat melalui membran biologis dapat terjadi melalui dua jalur utama. Untuk obat-obatan yang bersifat larut dalam lemak, absorpsi terjadi melalui mekanisme transeluler, yaitu dengan cara obat larut ke dalam lapisan lipid membran sel dan kemudian berdifusi ke bagian sisi dalam membran yang lain. Dalam beberapa kasus, zat terlarut juga dapat langsung melewati membran sel dan masuk ke sistem peredaran darah. Sebaliknya, obat-obatan yang larut dalam air cenderung diserap melalui mekanisme paraseluler. Jalur ini memanfaatkan celah atau pori-pori berisi cairan antar sel sebagai lintasan

untuk menembus jaringan. Walaupun obat larut air dapat dengan mudah melewati jalur ini, ukuran partikel molekul tetap menjadi faktor penentu penting dalam efektivitas absorpsinya, sedangkan molekul yang lebih kecil umumnya lebih mudah melewati celah antar sel dibandingkan molekul berukuran besar (Prabu, SL., *et al*, 2015).



Gambar 1. Absorpsi obat jalur paraseluler dan transeluler

Difusi pasif merupakan metode paling umum yang digunakan obat untuk melewati membran biologis dalam proses absorpsi. Menurut hukum Fick, molekul obat bergerak dari area dengan konsentrasi tinggi menuju area dengan konsentrasi yang lebih rendah hingga tercapai keseimbangan. Mekanisme ini dapat berlangsung baik dalam cairan tubuh seperti ruang interstisial atau melalui pori-pori kecil pada dinding pembuluh darah (difusi air), maupun melalui struktur lipid tubuh (difusi lemak). Obat-obatan yang terikat pada protein plasma berukuran besar, seperti albumin, tidak dapat melewati pori air ini. Karena banyaknya penghalang lipid dalam tubuh, difusi melalui medium lemak menjadi kunci penting dalam menilai kemampuan obat untuk melewati membran. Koefisien partisi antara fase lipid dan air dari suatu obat digunakan untuk mengukur kecepatan perpindahan tersebut.

Selain difusi pasif, tubuh juga menggunakan sistem **transportasi aktif** berbasis protein pembawa untuk menyerap obat, khususnya di usus. Sistem ini dibentuk untuk memfasilitasi penyerapan zat-zat penting seperti ion dan nutrisi. Terdapat dua jenis utama: (1) difusi aktif dan

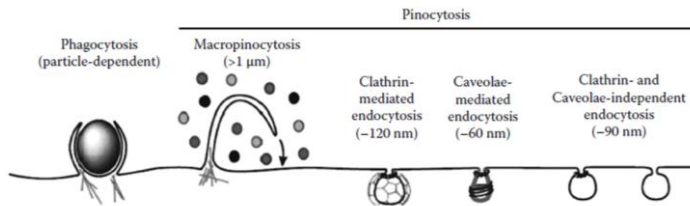
(2) difusi terfasilitasi. **Difusi aktif** membutuhkan energi dan sangat penting untuk penyerapan obat di saluran pencernaan serta untuk proses ekskresi di ginjal dan hati. Metode ini mendukung penyerapan senyawa yang tidak larut lemak, seperti 5-fluorourasil, yang strukturnya menyerupai zat alami tubuh. Tidak seperti difusi pasif, difusi aktif memungkinkan obat bergerak dari tempat berkonsentrasi rendah ke tempat berkonsentrasi tinggi.

Dalam proses ini, pembawa akan membentuk kompleks dengan obat, membantu pergerakan melintasi membran, dan kemudian melepaskannya di sisi seberangnya. Pembawa tersebut biasanya sangat selektif, sehingga molekul obat dengan struktur yang mirip akan bersaing untuk menggunakan pembawa yang sama. Jika konsentrasi obat tinggi, tempat pengikatan dapat mengalami kejenuhan dan peningkatan dosis tidak akan lagi meningkatkan absorpsi. Beberapa protein transpor seperti P-glikoprotein (P-gp/MDR1), berperan sebaliknya—menghambat penyerapan obat dengan memompa kembali molekul obat ke lumen usus, menggunakan energi dari sel.

Sementara itu, **difusi terfasilitasi** merupakan mekanisme alternatif lain yang tidak membutuhkan energi. Meskipun juga menunjukkan kejenuhan dan spesifisitas, difusi ini tidak mampu mentransport obat melawan gradien konsentrasi. Salah satu contohnya adalah protein OCT1 yang memfasilitasi penyerapan obat seperti metformin ke dalam tubuh (Alagga, AA., *et al*, 2015).

Endositosis merupakan mekanisme aktif yang mengandalkan energi untuk memungkinkan sel mengambil molekul-molekul besar seperti protein, melalui proses pembungkusan oleh membran sel. Proses ini penting bagi molekul-molekul polar berukuran besar yang tidak mampu menembus membran sel yang bersifat hidrofobik. Sebaliknya, eksositosis adalah proses pengeluaran zat dari dalam sel. Salah satu jenis spesifik

dari endositosis adalah fagositosis, yakni proses penyerapan partikel padat (misalnya bakteri) ke dalam vesikula oleh sel, yang berbeda dari pinositosis—yaitu proses penyerapan zat cair ke dalam vesikula kecil. Fagositosis juga memainkan peran penting dalam pemenuhan kebutuhan nutrisi pada beberapa tipe sel. Sementara itu, pinositosis—yang juga dikenal sebagai “pemanggilan cairan” oleh sel—adalah mekanisme di mana partikel kecil masuk ke dalam sel melalui proses invaginasi membran, yang kemudian menghasilkan vesikula kecil berisi cairan (Birkett, 2002). Ilustrasi mengenai berbagai jenis endositosis dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Berbagai jenis endositosis

3. Distribusi Obat

Proses distribusi suatu obat menjelaskan bagaimana dan seberapa cepat zat aktif serta metabolitnya terakumulasi dalam jaringan tubuh dan dikeluarkan dari sistem. Pergerakan obat ke organ-organ dan jaringan melalui peredaran darah dipengaruhi oleh sifat kimiawi obat itu sendiri. Obat yang larut dalam lemak (lipofilik) cenderung memiliki kapasitas distribusi yang lebih luas dibandingkan obat yang larut dalam air (hidrofilik), yang lebih sering terjebak di dalam sel akibat perbedaan muatan listrik—dikenal sebagai fenomena *ion trapping*. Setelah obat masuk ke dalam tubuh, distribusinya akan bergantung pada beberapa faktor penting: (1) Distribusi berdasarkan aliran darah. Organ-organ yang menerima suplai darah dalam

jumlah besar akan mendapatkan obat lebih cepat. Hal ini erat kaitannya dengan proporsi aliran darah yang diterima dari curah jantung. (2) Afinitas terhadap protein plasma. Obat sering kali berikatan dengan protein-protein dalam darah, dan afinitas ini dapat sangat tinggi. Hanya obat dalam bentuk bebas (tidak terikat) yang dapat menembus cairan ekstraseluler dan mencapai target terapinya. (3) Sifat lipofilik obat. Obat yang larut dalam lipid akan lebih mudah menembus membran biologis, termasuk penghalang ketat seperti sawar darah-otak, yang biasanya menghambat molekul bermuatan atau polar. (4) Ukuran molekul obat. Molekul yang lebih besar memiliki hambatan lebih besar dalam distribusi ke seluruh tubuh, khususnya ke jaringan yang lebih padat. (5) Tingkat ionisasi. Obat yang tidak bermuatan lebih mudah berdifusi melalui membran sel dan menyebar ke berbagai bagian tubuh, dibandingkan dengan obat yang berada dalam bentuk terionisasi.

Distribusi dan perpindahan obat melintasi penghalang jaringan darah dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain tingkat aliran darah ke jaringan, kemampuan obat menembus penghalang jaringan darah, kelarutan obat dalam jaringan tubuh, perbedaan derajat keasaman (pH) antar kompartemen tubuh, serta tingkat ikatan obat dengan protein dalam setiap kompartemen.

Tubuh manusia memiliki sejumlah struktur yang bertindak sebagai "penyimpan obat". Struktur-struktur ini termasuk protein dalam plasma, sel darah merah, serta jaringan penyimpanan seperti otot, jaringan adiposa, tulang, dan ruang antar sel (kompartemen transeluler).

Untuk menggambarkan perilaku obat di dalam tubuh, model kompartemen farmakokinetik digunakan sebagai pendekatan teoritis. Di antaranya: (1) Model kompartemen tunggal, yang menyederhanakan tubuh menjadi satu sistem homogen di mana distribusi obat terjadi secara seragam. (2) Model dua kompartemen, yang memisahkan

tubuh menjadi bagian pusat (biasanya darah dan organ dengan aliran darah tinggi) dan bagian perifer. (3) Model multi-kompartemen, di mana obat didistribusikan ke beberapa kompartemen, dan kurva konsentrasi terhadap waktu menunjukkan pola eksponensial yang kompleks karena distribusi yang tidak seragam (Smith, DA., *et al*, 2012). Berbagai kompartemen tubuh dan distribusi obat di dalamnya ditampilkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Kompartemen tubuh dan distribusi obat

Kompartemen Tubuh (L/kg berat badan)	Distribusi Obat dalam Kompartemen Tubuh
Total air tubuh = 0,6	Obat dengan ukuran kecil dan larut dalam air
Air ekstraseluler = 0,2	Obat berukuran besar yang larut dalam air
Darah = 0,08	Obat yang beredar dalam sistem peredaran darah
Plasma = 0,04	Obat dengan ukuran besar yang berikatan dengan protein plasma
Jaringan lemak = 0,2 - 0,35	Obat yang larut dalam lemak
Tulang = 0,07	Beberapa jenis ion tertentu

4. Metabolisme Obat (Biotransformasi)

Metabolisme obat atau biotransformasi merujuk pada proses biokimia yang dikatalisis oleh enzim, di mana obat diubah menjadi metabolitnya. Proses ini berfungsi untuk meningkatkan kelarutan senyawa dalam air, terutama bagi obat-obatan yang bersifat larut lemak (lipofilik), dengan tujuan utama memfasilitasi ekskresi melalui ginjal. Apabila suatu obat telah bersifat polar dan larut air sejak awal, maka transformasi enzimatik tidak selalu terjadi karena senyawa tersebut dapat langsung dieliminasi.

Liver merupakan organ utama dalam proses biotransformasi, namun aktivitas metabolik juga

berlangsung di jaringan tubuh lain, termasuk usus, ginjal, paru-paru, kulit, dan otak. Obat yang memiliki kelarutan tinggi dalam lemak perlu menjalani proses metabolisme di hati untuk menjadi senyawa yang dapat larut dalam air (Smith, DA., *et al*, 2001).

Proses metabolisme ini terbagi menjadi dua tahap:

- a. **Tahap pertama (Fase I)** berfokus pada modifikasi struktur kimiawi molekul obat, misalnya melalui oksidasi, reduksi, atau hidrolisis. Tujuannya adalah untuk memperkenalkan atau mengekspos gugus fungsional seperti hidroksil (-OH), amina (-NH₂), atau sulfhidril (-SH). Produk dari reaksi ini umumnya bersifat lebih polar dan bisa jadi mengalami penurunan aktivitas biologis, meskipun beberapa di antaranya tetap aktif atau memiliki efek yang berubah.
- b. **Tahap kedua (Fase II)** melibatkan proses konjugasi, di mana molekul obat atau hasil metabolisme fase I berikatan dengan senyawa endogen seperti glukuronat, sulfat, asetat, atau asam amino. Produk hasil konjugasi ini memiliki kelarutan air yang lebih tinggi dan dapat diekskresikan dengan lebih efisien melalui urin atau empedu.

Proses biotransformasi terjadi dengan bantuan enzim-enzim yang tersebar di berbagai bagian sel, termasuk retikulum sarkoplasmik, mitokondria, sitoplasma, lisosom, dan inti sel. Enzim yang bertanggung jawab atas metabolisme obat terbagi dalam dua jenis utama, yaitu enzim mikrosomal, yang dapat diinduksi keberadaannya, dan enzim nonmikrosomal, yang umumnya tidak terpengaruh oleh induksi (Smith, DA., *et al*, 2001).

- a. **Enzim Mikrosomal.** Mikrosom merupakan partikel kecil yang diperoleh dari retikulum endoplasma melalui proses mekanik dan pemisahan sel. Mikrosom ini mengandung berbagai enzim metabolik, seperti cytochrome P450, P450 reductase, dan koenzim NADPH, yang berfungsi sebagai sistem oksidasi

dalam metabolisme obat. Reaksi-reaksi yang dikatalisis oleh enzim ini mencakup berbagai transformasi kimia seperti dealkilasi (N dan O), oksidasi gugus aromatik dan rantai samping, pembentukan N-oksida dan sulfoxida, serta deaminasi dan desulfurasi. Selain reaksi oksidatif, enzim glukuronil transferase juga ditemukan dalam sistem mikrosomal, yang berperan dalam konjugasi senyawa yang mengandung fenol, alkohol, atau asam karboksilat dengan asam glukuronat. Produk hasil konjugasi ini bersifat non-aktif dan dibuang melalui empedu atau urin, terkadang mengalami sirkulasi ulang dalam hati dan usus. Beberapa enzim lain dalam sistem ini juga mendukung reaksi reduksi dan hidrolisis, dan aktivitasnya dapat dipengaruhi oleh induksi atau hambatan enzimatik, tergantung dari paparan terhadap senyawa tertentu.

- b. **Enzim Nonmikrosomal.** Meskipun sistem mikrosomal memainkan peran penting, sebagian besar metabolisme obat justru dilakukan oleh enzim nonmikrosomal, yang tidak bergantung pada induksi. Reaksi-reaksi yang terjadi dalam sistem ini meliputi: (1) Konjugasi, yaitu penggabungan senyawa obat dengan zat dari dalam tubuh untuk menginaktifkan obat tersebut. (2) Oksidasi, berupa penambahan gugus hidroksil ke struktur molekul. (3) Reduksi, terutama untuk senyawa dengan gugus nitro atau halogen, melalui mekanisme mikrosomal. (4) Hidrolisis, yaitu pemutusan ikatan ester dengan bantuan enzim esterase.

5. Ekskresi Obat

Obat dieliminasi dari tubuh melalui berbagai mekanisme pengeluaran. Proses eliminasi obat mengacu pada penghilangan obat secara permanen dari tubuh melalui semua jalur ekskresi yang tersedia. Penurunan konsentrasi obat dalam plasma yang diamati setelah obat diserap

secara sistemik menunjukkan bahwa proses eliminasi sedang berlangsung, namun fenomena ini tidak selalu dapat membedakan antara distribusi dan eliminasi obat, serta tidak secara spesifik menjelaskan mekanisme eliminasi yang terlibat.

Secara umum, eliminasi obat dibagi menjadi dua komponen utama, yaitu “ekskresi” dan “biotransformasi”. Ekskresi obat merujuk pada pengeluaran senyawa obat dalam bentuk utuh tanpa mengalami perubahan struktur kimia. Obat yang bersifat non-volatil dan memiliki polaritas tinggi umumnya diekskresikan melalui mekanisme ekskresi ginjal, yakni proses yang melibatkan filtrasi dan pengeluaran obat melalui ginjal menuju kandung kemih, kemudian dikeluarkan melalui urin.

Selain melalui ginjal, ekskresi obat juga dapat berlangsung melalui jalur lain, seperti empedu, keringat, air liur, ASI (selama proses laktasi), atau cairan tubuh lainnya. Untuk senyawa obat yang bersifat volatil—seperti anestesi gas, etanol, atau obat-obatan dengan tingkat volatilitas tinggi—mekanisme pengeluaran utamanya adalah melalui paru-paru dan dilepaskan ke udara pernapasan saat ekspirasi (Shargel dan Yu, 2016).

- a. **Eksresi melalui ginjal.** Molekul kecil dengan berat molekul rendah dapat tereliminasi melalui urin sebagai hasil dari proses filtrasi glomerulus. Melalui sistem transpor aktif pada tubulus ginjal (sekresi tubulus), obat dapat dipindahkan melawan gradien konsentrasi dari kapiler darah menuju lumen nefron untuk selanjutnya dikeluarkan melalui urin.
- b. **Lipofilisitas dalam proses pembersihan obat.** Selama proses eliminasi, terjadi penurunan sifat lipofilik pada senyawa obat dibandingkan dengan bentuk induknya. Obat-obat yang bersifat hidrofilik, yaitu dengan nilai $\log D_{7.4}$ di bawah 0, umumnya diekskresikan terutama melalui mekanisme ekskresi ginjal. Sebaliknya, untuk obat dengan nilai $\log D_{7.4}$ di atas 0, efisiensi ekskresi

melalui ginjal menurun seiring dengan meningkatnya sifat lipofilik. Dalam kondisi tersebut, metabolisme menjadi jalur utama eliminasi.

- c. **Reabsorpsi ginjal.** Tingkat reabsorpsi obat di sepanjang tubulus ginjal dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, khususnya derajat ionisasi dan lipofilisitas intrinsiknya. Setelah proses filtrasi, terjadi re-equilibrasi antara fraksi obat bebas dalam urin dan dalam plasma darah yang melintas pada kedua sisi membran ginjal. Obat yang mudah larut dalam air cenderung tidak direabsorpsi secara signifikan, sementara obat-obatan lipofilik lebih mudah kembali ke dalam sirkulasi sistemik melalui difusi pasif akibat perbedaan konsentrasi.

6. Parameter Farmakokinetika Obat

Parameter farmakokinetik ditentukan dengan cara memantau perubahan konsentrasi obat dan/atau metabolitnya dalam cairan tubuh yang mudah dijangkau, seperti plasma dan urin. Umumnya, pengukuran konsentrasi dilakukan pada plasma darah. Selain itu, pengambilan sampel jaringan (biopsi) juga dapat dilakukan, baik pada hewan uji maupun, dalam beberapa kasus terbatas, pada manusia. Secara umum, parameter farmakokinetik memberikan gambaran menyeluruh mengenai perilaku obat di dalam tubuh, termasuk bagaimana obat tersebut diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan dieliminasi.

- a. **Bioavailabilitas.** Bioavailabilitas merujuk pada fraksi atau persentase dari dosis obat yang diberikan dan berhasil mencapai sirkulasi sistemik secara utuh. Tingkat bioavailabilitas sangat dipengaruhi oleh karakteristik fisikokimia obat dan jalur pemberiannya. Konsep ini berperan penting sebagai indikator sejauh mana obat dapat diserap oleh tubuh. Sebagai ilustrasi, pada pemberian obat secara intravena (IV), seluruh jumlah obat yang diberikan akan langsung masuk ke

dalam peredaran darah tanpa hambatan, sehingga menghasilkan bioavailabilitas sebesar 100%. Oleh karena itu, rute intravena dianggap sebagai standar emas dalam penilaian bioavailabilitas obat (Starkey dan Sammons, 2015).

- b. **Area Under the Curve.** Berbagai rute pemberian selain intravena, seperti intramuskular, oral, atau transdermal, dapat menyebabkan keterlambatan masuknya sebagian obat ke dalam sirkulasi sistemik secara bersamaan. Hal ini memunculkan perlunya pendekatan kuantitatif dalam menilai seberapa besar obat yang benar-benar tersedia di dalam plasma, salah satunya melalui metode *Area Under the Curve* (AUC). AUC, atau luas area di bawah kurva konsentrasi plasma terhadap waktu, digunakan untuk menghitung tingkat bioavailabilitas suatu zat yang memiliki karakteristik penyebaran berbeda. Dengan memantau konsentrasi obat dalam plasma selama periode waktu tertentu dan menghitung integral dari kurva tersebut, maka nilai bioavailabilitas dapat diperoleh. Hasil perhitungan AUC tersebut kemudian dibandingkan dengan AUC dari pemberian secara intravena (yang secara teoritis memiliki bioavailabilitas 100%) (Grogan dan Preus, 2023).
- c. **Waktu paruh.** Waktu paruh (*half-life*) merupakan periode yang dibutuhkan agar konsentrasi obat dalam serum menurun sebesar 50%. Secara matematis, waktu paruh dirumuskan sebagai: $t = (0,693 \times Vd) / Clearance$, di mana t adalah waktu paruh, Vd adalah volume distribusi, dan $Clearance$ adalah laju pembersihan obat dari tubuh. Dari persamaan tersebut, dapat disimpulkan bahwa waktu paruh suatu obat berbanding lurus dengan volume distribusinya dan berbanding terbalik dengan laju eliminasinya. Artinya, semakin besar volume distribusi atau semakin lambat clearance-nya, maka

waktu paruh akan semakin panjang. Perlu diketahui bahwa kondisi fisiologis, seperti proses penuaan atau adanya penyakit tertentu, dapat memengaruhi parameter pembersihan obat, yang pada akhirnya berdampak pada perubahan waktu paruh (Mangoni dan Jackson, 2004).

- d. **Volume distribusi.** Parameter ini merupakan salah satu metode umum yang digunakan untuk menggambarkan penyebaran obat dalam tubuh. Volume distribusi (*volume of distribution* atau V_d) didefinisikan sebagai perbandingan antara jumlah total obat dalam tubuh dengan konsentrasi obat di dalam plasma. Perlu dipahami bahwa tubuh manusia terdiri dari berbagai kompartemen cairan teoritis, seperti cairan ekstraseluler, intraseluler, dan plasma. Oleh karena itu, konsep V_d digunakan untuk memperkirakan seolah-olah obat tersebut tersebar secara merata dalam suatu volume cairan homogen yang bersifat teoritis. Meskipun tidak menunjukkan lokasi distribusi yang sebenarnya, nilai V_d memberikan gambaran kuantitatif mengenai sejauh mana obat tersebar di jaringan tubuh dibandingkan dengan plasma (Zhivkova, ZD., et al, 2015).
- e. **Klirens.** *Clearance* merupakan istilah penting dalam memahami proses ekskresi obat. Secara definisi, *clearance* adalah rasio antara laju eliminasi obat terhadap konsentrasi obat dalam plasma. Besarnya nilai ini dipengaruhi oleh karakteristik obat itu sendiri, serta aliran darah dan kondisi organ pasien – terutama ginjal sebagai organ utama ekskresi. Pada kondisi ideal, yaitu ketika suatu organ memiliki kemampuan ekstraksi sempurna, seluruh kandungan obat dalam darah akan dieliminasi secara efisien saat darah melewati organ tersebut (Westervelt, P., et al, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

- Allagga, A.A., Pellegrini, M.V., & Gupta, V. (2024) *Drug Absorption*. StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557405/>.
- Birkett, D.J. (2002). *Pharmacokinetics Made Easy*, 2nd ed. Australia: McGraw-Hill.
- Grogan, S., & Preuss, C.V. (2023) *Pharmacokinetics*. StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/>.
- Mangoni, A.A & Jackson, S.H. (2004). Age Related Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Basic Principles and Practical Applications. *Br J Clin Pharmacol*. 57(1).
- Prabu, S.L., Suriyaprakash, T.N.K., Ruckmani, K., & Thirumurugan, R. (2015). Biopharmaceutis and Pharmacokinetics In: *Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications*. <http://dx.doi.org/10.5772/61160>.
- Shargel, Leon & Yu, Andrew. (2016). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. United State: McGraw-Hill.
- Smith, D.A., van de Waterbeemd, H., Walker, D.K., Mannhold, R., Kubinyi, H., & Timerman, H. (2001). Biotransformation of Drugs In: *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*. Germany: Wiley-VCH Verlag & Co.
- Smith, D.A., Allerton, C., Kalgutkar, Waterbeemed, H., & Walker, D.K. (2012). Phytochemistry In: *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*. Germany: Wiley-VCH Verlag & Co.
- Smith, D.A., Allerton, C., Kalgutkar, Waterbeemed, H., & Walker, D.K. (2012). Pharmacokinetic In: *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*. Germany: Wiley-VCH Verlag & Co.
- Smith, D.A., Allerton, C., Kalgutkar, Waterbeemed, H., & Walker, D.K. (2012). Absorption In: *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*. Germany: Wiley-VCH Verlag & Co.
- Smith, D.A., Allerton, C., Kalgutkar, Waterbeemed, H., & Walker, D.K. (2012). Distribution In: *Pharmacokinetics and*

- Metabolism in Drug Design*. Germany: Wiley-VCH Verlag & Co.
- Smith, D.A., Allerton, C., Kalgutkar, Waterbeemed, H., & Walker, D.K. (2012). Clearance In: *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*. Germany: Wiley-VCH Verlag & Co.
- Smith, D.A., Allerton, C., Kalgutkar, Waterbeemed, H., & Walker, D.K. (2012). Renal Clearance In: *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*. Germany: Wiley-VCH Verlag & Co.
- Starkey, E.S., & Sammons H.M. (2015). Practical Pharmacokinetics: What do You Really Need to Know. Arch Dis Child Educ Pract. 100(1).
- Westervelt, P., Cho, K., Bright, D.R., & Kisor, D.F. (2014). Drug-gene Interactions: Inherent Variability in Drug Maintenance Dose Requirements. P T. 39(9).
- Zhivkova, Z.D., Mandova, T., & Doytchinova, I. (2015). Quantitative Structure - Pharmacokinetics Relationship Analysis of Basic Drugs: Volume of Distribution. J Pharm Pharm Sci. 18(3).

BIODATA PENULIS



apt. Ines Septiani Pratiwi, S.Farm., M.S.Farm lahir di Kendari, pada 1 September 1994. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo pada tahun 2016, S2 di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung pada tahun 2019, dan Pendidikan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo pada tahun 2021. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Program Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Sembilanbelas November Kolaka. Bidang keahlian penulis meliputi farmasetika dan teknologi formulasi sediaan, dengan fokus pada pengembangan sediaan farmasi dan kosmetik berbasis bahan alam.

BAB 3

Farmakodinamika

apt. Eva Feriadi, S.Farm., M.Farm

A. Pendahuluan

Farmakodinamika menjelaskan aksi obat pada tubuh dan pengaruh konsentrasi obat terhadap besarnya respon. Sebagian besar obat memberikan efeknya, baik yang menguntungkan maupun merugikan, dengan berinteraksi dengan reseptor (yaitu, makromolekul target khusus) yang terdapat pada permukaan sel atau di dalam sel. Kompleks obat-reseptor memicu perubahan aktivitas biokimia dan/atau molekuler sel melalui proses yang disebut transduksi sinyal (Bhoomandla et al., 2023).

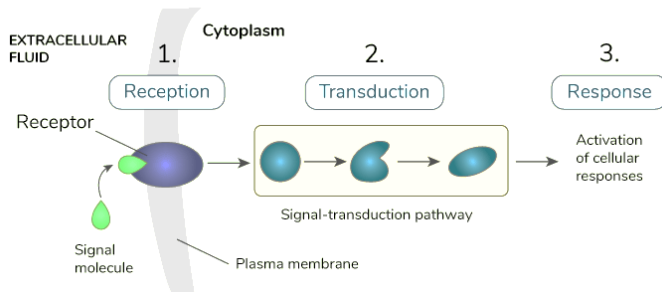
Inti dari farmakodinamika terletak pada teori reseptor, di mana obat berinteraksi dengan reseptor seluler spesifik, memicu serangkaian peristiwa biokimia. Interaksi ini menentukan apakah suatu obat bertindak sebagai agonis, yang menghasilkan efek yang diinginkan, atau sebagai antagonis, yang menggagalkan respons yang tidak diinginkan. Hubungan dosis-respons semakin mengungkap keseimbangan rumit antara efikasi terapeutik dan potensi toksisitas (Relling & Evans, 2015).

B. Konsep Farmakodinamika

Dalam ilmu farmakodinamika, obat bertindak sebagai sinyal, dan reseptornya bertindak sebagai detektor sinyal. Reseptor mentransduksi pengenalan mereka terhadap agonis yang terikat dengan memulai serangkaian reaksi yang pada akhirnya menghasilkan respons intraseluler spesifik. Istilah "agonis" mengacu pada molekul kecil alami atau obat yang berikatan dengan suatu situs pada protein reseptor dan

mengaktifkannya. Molekul "*second messenger*" atau efektor merupakan bagian dari kaskade peristiwa yang menerjemahkan pengikatan agonis menjadi respons seluler (Whalen et al., 2015).

Three Stages of Signal Transduction



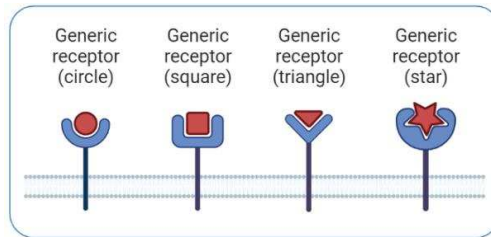
Gambar 1. Transduksi Sinyal

1. Kompleks Obat-Reseptor

Sel memiliki beragam jenis reseptor, yang masing-masing spesifik untuk agonis (ligan) tertentu dan menghasilkan respon yang unik. Dalam kebanyakan kasus, suatu obat atau ligan hanya mengaktifkan atau menghambat 1 reseptor dalam serangkaian reaksi biokimia yang panjang. Ketika suatu obat atau ligan berikatan dengan reseptor pada membran sel, sinyal obat ekstraseluler harus diteruskan ke proses fisiologis intraseluler, yaitu diubah (ditransduksi) menjadi pesan intraseluler, atau proses yang disebut transduksi sinyal. Efek suatu obat/ligan bergantung pada reseptornya, jalur transduksi yang terhubung dengannya, tingkat ekspresi reseptornya dalam sel, dan kapasitas respon selulernya (Raffa et al., 2015).

Besarnya respon sebanding dengan jumlah kompleks obat-reseptor. Konsep ini berkaitan erat dengan pembentukan kompleks antara enzim dan substrat atau antigen dan antibodi. Interaksi ini memiliki banyak kesamaan, mungkin yang paling penting adalah spesifisitas reseptor untuk agonis/ligan tertentu. Kebanyakan reseptor diberi nama berdasarkan jenis agonis/ligan yang

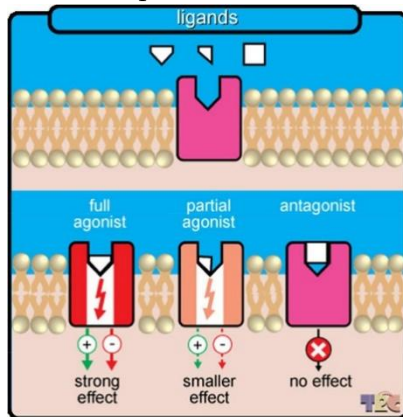
berinteraksi paling baik dengannya. Misalnya, reseptor untuk histamin disebut reseptor histamin (Whalen et al., 2015).



Gambar 2. Contoh interaksi spesifik ligan dan reseptor

2. Keadaan Reseptor

Reseptor berada dalam setidaknya dua keadaan, tidak aktif (R) dan aktif (R^*), keduanya berada dalam kesetimbangan reversibel satu sama lain, meskipun biasanya cenderung dalam keadaan tidak aktif. Pengikatan agonis/ligan menyebabkan kesetimbangan bergeser dari R ke R^* untuk menghasilkan efek biologis. Berbeda dengan agonis, antagonis menempati reseptor tetapi tidak mengubah R menjadi fraksi R^* dan dapat menstabilkan reseptor dalam keadaan tidak aktif.



Gambar 3. Interaksi ligan dan efek yang dihasilkan

Beberapa obat, misalnya yang bersifat agonis parsial menyebabkan pergeseran kesetimbangan dari R ke R^* , tetapi fraksi R^* lebih kecil daripada yang

disebabkan oleh agonis penuh. Besarnya efek biologis berkaitan langsung dengan fraksi R^* . Agonis, antagonis, dan agonis parsial adalah contoh ligan, atau molekul yang berikatan dengan situs aktivasi pada reseptor (Klumper & Thacker, 2018).

3. Famili Reseptor Utama

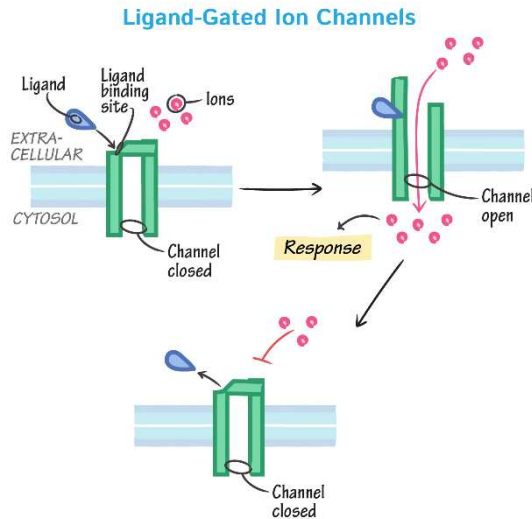
Reseptor adalah protein khusus yang terletak di membran sel maupun di dalam sel. Reseptor mengikat obat dan memicu peristiwa yang menyebabkan perubahan aktivitas biokimia sel dan fungsi organ. Obat dapat berinteraksi dengan reseptor dalam berbagai cara dan dapat memberikan efeknya. Efek yang mungkin ditimbulkan ini dapat bermanfaat dan/atau berbahaya. Pengikatan obat pada reseptor dapat melibatkan semua jenis interaksi yang diketahui seperti ikatan ionik, ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, ikatan van der Waals, dan ikatan kovalen. Sebagian besar interaksi antara obat dan reseptornya melibatkan berbagai jenis ikatan (Chukwu et al., 2020).

Dalam farmakologi, reseptor digambarkan sebagai molekul biologis apa pun yang mengikat obat dan menghasilkan respons terukur. Dengan demikian, enzim, asam nukleat, dan protein struktural dapat bertindak sebagai reseptor untuk obat atau agonis endogen. Reseptor ini dapat dibagi menjadi empat famili yaitu *ligand-gated ion channels*, *G-Protein Coupled Receptors*, *enzyme-linked receptors*, dan *intracellular receptors*. Jenis reseptor yang berinteraksi dengan ligan bergantung pada sifat kimia ligan. Ligan hidrofilik berinteraksi dengan reseptor yang terdapat pada permukaan sel. Sebaliknya, ligan hidrofobik memasuki sel melalui lapisan ganda lipid membran sel untuk berinteraksi dengan reseptor yang terdapat di dalam sel (Guidolin et al., 2023).

a. *Ligand-gated ion channels*

Ligand-gated ion channels yang berada di bagian ekstraseluler biasanya memiliki situs pengikat ligan spesifik. Situs ini mengatur bentuk pori tempat ion dapat mengalir melintasi membran sel. Kanal ion ini

biasanya tertutup hingga reseptor diaktifkan oleh agonis, yang membuka saluran selama beberapa milidetik. Bergantung pada ion yang dihantarkan melalui saluran ini, reseptor ini memediasi beragam fungsi, termasuk neurotransmisi, dan kontraksi jantung atau otot (Shupeng et al., 2014).



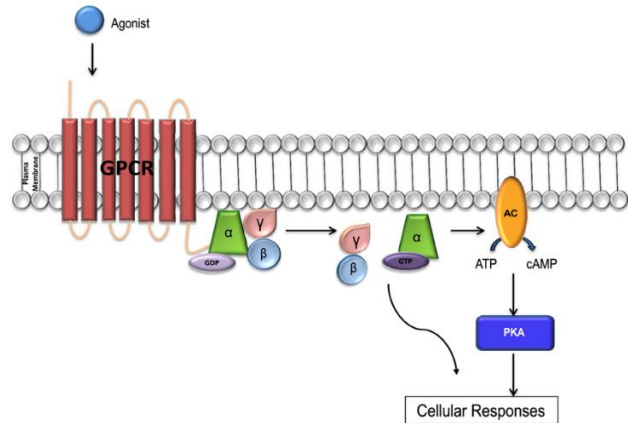
Gambar 4. Aktivasi *ligand-gated ion channels*

b. *G-Protein Coupled Receptors*

Tipe reseptor ini memiliki domain (sisi) ekstraseluler yang mengandung area pengikatan ligan, dan domain intraseluler berinteraksi (ketika diaktifkan) dengan protein G atau molekul efektor. Ada banyak jenis protein G (misalnya, G_s, G_i, dan G_q), tetapi semuanya terdiri dari tiga subunit protein (α , β dan γ). Subunit α mengikat guanosin trifosfat (GTP), dan subunit β dan γ mengikat protein G di membran sel (Juan et al., 2016).

Pengikatan agonis (ligan) pada reseptor meningkatkan pengikatan GTP ke subunit α , menyebabkan disosiasi kompleks α -GTP dari kompleks $\beta\gamma$. Kedua kompleks ini kemudian dapat berinteraksi dengan efektor seluler lainnya, biasanya enzim, protein, atau kanal ion yang bertanggung

jawab atas tindakan lebih lanjut di dalam sel. Respon ini biasanya berlangsung beberapa detik hingga menit. Terkadang, efektor yang diaktifkan menghasilkan pembawa pesan kedua (*second messenger*) yang selanjutnya mengaktifkan efektor lain di dalam sel dan menyebabkan efek kaskade sinyal (Whalen et al., 2015).



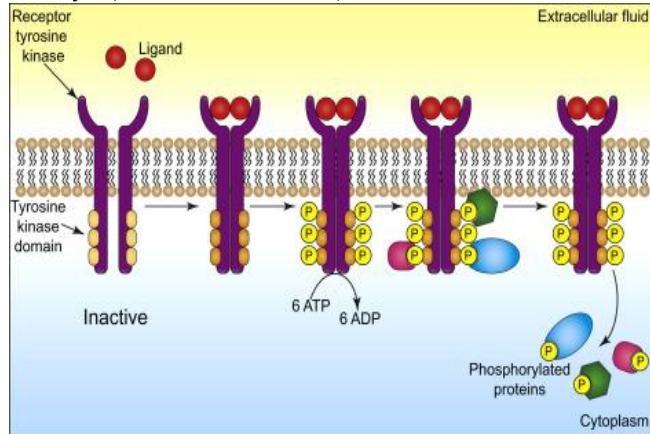
Gambar 5. Aktivasi *G-Protein Coupled Receptor*

c. *Enzyme-linked receptors*

Famili reseptor ini terdiri dari protein yang dapat membentuk dimer atau kompleks multisubunit. Ketika diaktifkan, reseptor ini mengalami perubahan konformasi yang mengakibatkan peningkatan aktivitas enzim sitosol yang bergantung pada struktur dan fungsinya. Respon ini berlangsung dalam hitungan menit hingga jam. Reseptor terkait enzim yang paling umum misalnya faktor pertumbuhan epidermal, faktor pertumbuhan turunan trombosit, peptida natriuretik atrium, insulin, dan lainnya. Semuanya memiliki aktivitas tirosin kinase sebagai bagian dari strukturnya (Heyes, 2014).

Reseptor yang teraktivasi memfosforilasi residu tirosin pada dirinya sendiri dan kemudian pada protein spesifik lainnya. Fosforilasi dapat secara substansial memodifikasi struktur protein target sehingga bertindak sebagai pengalih molekuler.

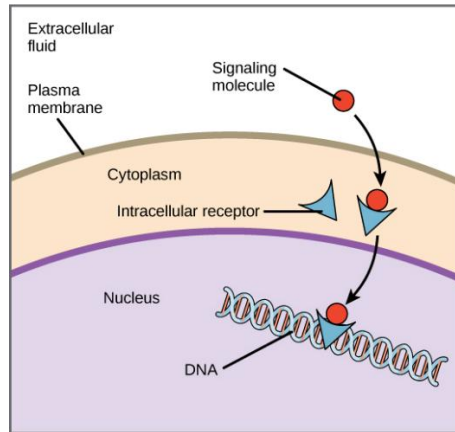
Selanjutnya, reseptor yang terfosforilasi memfosforilasi peptida atau protein lain yang selanjutnya mengaktifkan sinyal seluler penting lainnya (Whalen et al., 2015).



Gambar 6. Aktivasi *enzyme-linked receptor*

d. *Intracellular receptors*

Famili reseptor ini berbeda secara signifikan dari tiga lainnya karena reseptornya sepenuhnya berada di dalam sel sehingga ligan harus berdifusi ke dalam sel untuk berinteraksi dengan reseptor. Agar dapat bergerak melintasi membran sel target, ligan harus memiliki kelarutan lipid yang cukup. Target utama kompleks ligan-reseptor ini adalah faktor transkripsi di dalam nukleus sel. Pengikatan ligan dengan reseptornya umumnya mengaktifkan reseptor melalui disosiasi dari berbagai protein pengikat. Kompleks ligan-reseptor yang teraktivasi kemudian bertranslokasi ke nukleus, di mana ia sering mengalami dimerisasi sebelum berikatan dengan faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen. Aktivasi atau inaktivasi faktor-faktor ini menyebabkan transkripsi DNA menjadi RNA dan translasi RNA menjadi serangkaian protein. Rentang waktu aktivasi dan respons reseptor ini berkisar antara jam hingga hari (Chukwu et al., 2020).



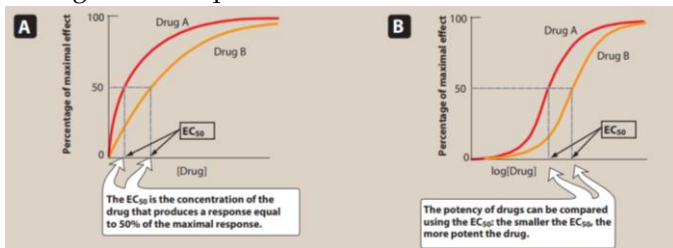
Gambar 7. Aktivasi *intracellular receptor*

4. Hubungan Dosis-Respon

Obat agonis meniru aksi ligan endogen asli untuk reseptor. Besarnya efek obat bergantung pada konsentrasi obat di lokasi reseptor, yang selanjutnya ditentukan oleh dosis obat yang diberikan dan profil farmakokinetik obat, seperti laju absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi.

a. Hubungan dosis-respon berjenjang

Seiring meningkatnya konsentrasi suatu obat, efek farmakologisnya juga meningkat secara bertahap hingga semua reseptor terisi (efek maksimum). Memplot besarnya respon terhadap peningkatan dosis obat menghasilkan kurva dosis-respon bertingkat yang memiliki bentuk umum seperti yang digambarkan pada Gambar 8A.



Gambar 8. Pengaruh dosis-respon, 8A (linier); 8B (semilogaritmik)

Kurva ini dapat digambarkan sebagai hiperbola persegi panjang, yang merupakan kurva yang umum dalam biologi karena dapat diterapkan pada beragam peristiwa biologis, seperti aktivitas enzimatik, dan respons terhadap agen farmakologis. Dua sifat penting obat, potensi dan efikasi, dapat ditentukan oleh kurva dosis-respons berjenjang (Whalen et al, 2015).

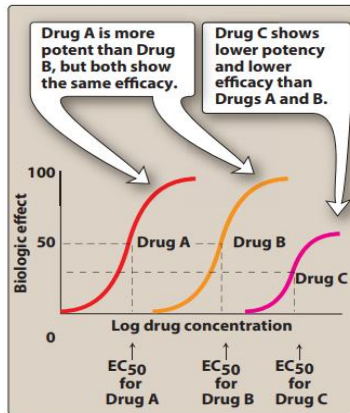
1) Potensi

Potensi adalah ukuran jumlah obat yang diperlukan untuk menghasilkan efek dengan besaran tertentu. Konsentrasi obat yang menghasilkan 50% efek maksimum (EC_{50}) biasanya digunakan untuk menentukan potensi. Pada Gambar 8, EC_{50} untuk obat A dan B menunjukkan bahwa obat A lebih poten daripada obat B, karena jumlah obat A yang dibutuhkan lebih sedikit dibandingkan dengan obat B untuk mendapatkan efek 50 persen.

2) Efikasi

Efikasi adalah besarnya respons yang ditimbulkan suatu obat ketika berinteraksi dengan reseptor. Efikasi bergantung pada jumlah kompleks obat-reseptor yang terbentuk dan aktivitas intrinsik obat (kemampuannya untuk mengaktifkan reseptor dan menyebabkan respon seluler). Efikasi maksimal suatu obat (E_{max}) mengasumsikan bahwa semua reseptor ditempati oleh obat, dan tidak ada peningkatan respon yang teramati jika konsentrasi obat yang lebih tinggi diperoleh. Oleh karena itu, respon maksimal berbeda antara agonis penuh dan parsial, bahkan ketika 100% reseptor ditempati oleh obat. Demikian pula, meskipun antagonis menempati 100% situs reseptor, tidak ada aktivasi reseptor yang dihasilkan dan E_{max} adalah nol. Efikasi merupakan karakteristik yang lebih bermanfaat secara klinis daripada potensi obat, karena obat dengan efikasi yang lebih besar lebih bermanfaat

secara terapeutik daripada obat yang lebih poten. Gambar 9 menunjukkan respons terhadap obat dengan potensi dan efikasi yang berbeda (Whalen et al., 2015).



Gambar 9. Kurva dosis-respon yang menunjukkan perbedaan dalam potensi dan efikasi

- b. Pengaruh konsentrasi obat terhadap pengikatan reseptor

Hubungan kuantitatif antara konsentrasi obat dan pendudukan reseptor menerapkan hukum aksi massa pada kinetika pengikatan molekul obat dan reseptor:

Obat + Reseptor \rightleftharpoons Kompleks obat-reseptor \rightarrow respon

Dengan berasumsi bahwa pengikatan satu molekul obat tidak mengubah pengikatan molekul-molekul berikutnya dan menerapkan hukum aksi massa, kita dapat secara matematis menyatakan hubungan antara persentase (atau fraksi) reseptor yang terikat dan konsentrasi obat:

$$\frac{[DR]}{[Rt]} = \frac{[D]}{Kd + [D]}$$

Dimana $[D]$ = konsentrasi obat bebas, $[DR]$ = konsentrasi obat terikat, $[Rt]$ = konsentrasi total reseptor dan sama dengan jumlah konsentrasi reseptor tak terikat (bebas) dan reseptor terikat, dan Kd = konstanta disosiasi kesetimbangan untuk obat

dari reseptor. Nilai K_d dapat digunakan untuk menentukan afinitas obat terhadap reseptornya. Afinitas menggambarkan kekuatan interaksi (pengikatan) antara ligan dan reseptornya. Semakin tinggi nilai K_d , semakin lemah interaksi dan semakin rendah afinitasnya, dan sebaliknya. Ketika konsentrasi obat bebas meningkat, rasio konsentrasi reseptor terikat terhadap total reseptor mendekati kesatuan. Pengikatan obat ke reseptornya memicu kejadian yang akhirnya mengarah pada respons biologis yang terukur (Whalen et al., 2015).

c. Hubungan ikatan obat dengan efek farmakologis

Model matematika yang menggambarkan konsentrasi obat dan pengikatan reseptor dapat diterapkan pada dosis (konsentrasi obat) dan respons (atau efek), dengan asumsi berikut terpenuhi:

- Besarnya respons sebanding dengan jumlah reseptor yang terikat atau terisi,
- E_{max} terjadi ketika semua reseptor terikat, dan
- Pengikatan obat ke reseptor tidak menunjukkan kooperativitas.

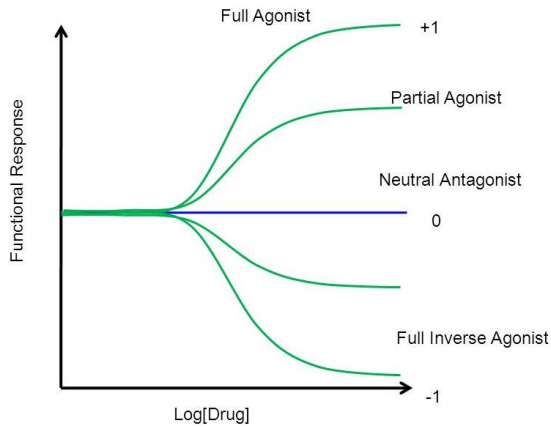
$$\frac{[E]}{[E_{max}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

Dalam hal ini, di mana $[E]$ = efek obat pada konsentrasi $[D]$ dan $[E_{max}]$ = efek maksimal obat. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa jika populasi reseptor tertentu vital untuk memediasi efek fisiologis, afinitas agonis untuk berikatan dengan reseptor tersebut harus berkaitan dengan potensi obat tersebut untuk menimbulkan efek fisiologis tersebut. Perlu diingat bahwa banyak obat dan sebagian besar neurotransmitter dapat berikatan dengan lebih dari satu jenis reseptor, sehingga menyebabkan efek terapeutik yang diinginkan maupun efek samping yang tidak diinginkan (Whalen et al., 2015).

5. Aktivitas Intrinsik

Aktivitas intrinsik suatu obat menentukan kemampuannya untuk mengaktifkan reseptor secara penuh atau sebagian. Obat dapat dikategorikan

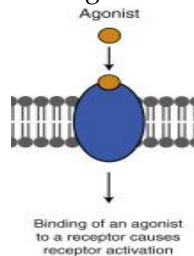
berdasarkan aktivitas intrinsik dan nilai E_{max} yang dihasilkan (Whalen et al., 2015).



Gambar 10. Perbedaan kurva aktivitas intrinsik

a. Agonis penuh

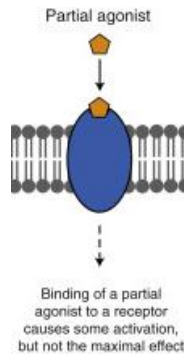
Jika suatu obat berikatan dengan reseptor dan menghasilkan respon biologis maksimal yang menyerupai respons terhadap ligan endogen, obat tersebut merupakan agonis penuh. Agonis penuh berikatan dengan reseptor, menstabilkan reseptor dalam keadaan aktifnya dan dikatakan memiliki aktivitas intrinsik satu. Semua agonis penuh untuk suatu populasi reseptor seharusnya menghasilkan E_{max} yang sama. Untuk agonis penuh, kurva dosis-respons untuk pengikatan reseptor dan masing-masing respons biologis harus sebanding seperti pada gambar 10 (Katzung & Anthony, 2015).



Gambar 11. Ilustrasi ikatan agonis penuh

b. Agonis parsial

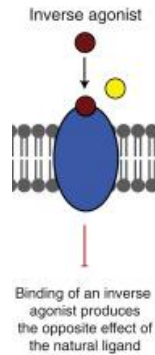
Agonis parsial memiliki aktivitas intrinsik lebih besar dari nol tetapi kurang dari satu. Sekalipun semua reseptor terisi, agonis parsial tidak dapat menghasilkan E_{max} yang sama dengan agonis penuh. Namun, agonis parsial dapat memiliki afinitas yang lebih besar, lebih kecil, atau setara dengan afinitas agonis penuh. Ketika reseptor terpapar agonis parsial dan agonis penuh, agonis parsial dapat bertindak sebagai antagonis agonis penuh (Shargel & Andrew, 2016).



Gambar 12. Ilustrasi ikatan agonis parsial

c. *Inverse agonist*

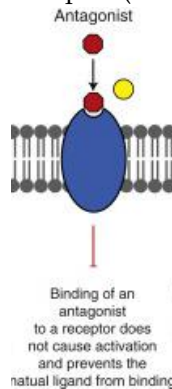
Reseptor yang tidak terikat umumnya tidak aktif dan memerlukan interaksi dengan agonis untuk membentuk konformasi aktif. Namun, beberapa reseptor menunjukkan konversi spontan dari R (tidak aktif) menjadi R* (aktif) tanpa adanya agonis. Agonis invers tidak seperti agonis penuh, agonis invers menstabilkan bentuk reseptor R (tidak aktif) dan menyebabkan reseptor yang semula dalam keadaan R* (aktif) menjadi menjadi R (tidak aktif). Hal ini mengurangi jumlah reseptor yang teraktivasi hingga di bawah jumlah yang diamati tanpa adanya obat. Dengan demikian, agonis invers memiliki aktivitas intrinsik kurang dari nol, membalikkan aktivitas reseptor, dan memberikan efek farmakologis yang berlawanan dengan agonis (Rang et al., 2016).



Gambar 13. Ilustrasi ikatan *inverse agonist*

d. Antagonis

Antagonis berikatan dengan reseptor berafinitas tinggi tetapi tidak memiliki aktivitas intrinsik. Antagonis tidak berpengaruh tanpa adanya agonis, tetapi dapat mengurangi efek agonis jika ada. Antagonisme dapat terjadi dengan menghalangi kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor atau dengan menghalangi kemampuannya untuk mengaktifkan reseptor (Smith & Koda-Kimble, 2015).



Gambar 14. Ilustrasi ikatan antagonis

- 1) Antagonis kompetitif: Jika antagonis dan agonis berikatan pada sisi yang sama pada reseptor secara reversibel, keduanya disebut "kompetitif". Antagonis kompetitif mencegah agonis berikatan dengan reseptornya dan mempertahankan

reseptor dalam keadaan tidak aktif. Namun, penghambatan ini dapat diatasi dengan meningkatkan konsentrasi agonis relatif terhadap antagonis. Dengan demikian, antagonis kompetitif secara khas menggeser kurva dosis-respons agonis ke kanan (peningkatan EC_{50}) tanpa memengaruhi E_{max} (Whalen et al., 2015).

- 2) Antagonis ireversibel: Berikatan secara kovalen dengan sisi aktif reseptor, sehingga mengurangi jumlah reseptor yang tersedia bagi agonis. Antagonis ireversibel menyebabkan penurunan nilai E_{max} , tanpa pergeseran nilai EC_{50} (kecuali terdapat reseptor cadangan). Berbeda dengan antagonis kompetitif, efek antagonis ireversibel tidak dapat diatasi dengan menambahkan lebih banyak agonis. Dengan demikian, antagonis ireversibel dan antagonis alosterik keduanya dianggap sebagai antagonis nonkompetitif. Perbedaan mendasar antara antagonis kompetitif dan nonkompetitif adalah bahwa agonis kompetitif mengurangi potensi agonis (meningkatkan EC_{50}) sementara antagonis nonkompetitif mengurangi efikasi agonis (menurunkan E_{max}) (Whalen et al., 2015).
 - 3) Antagonis alosterik: Antagonis ini juga menyebabkan penurunan E_{max} , tanpa mengubah nilai EC_{50} agonis. Antagonis jenis ini berikatan dengan situs alosterik selain situs pengikatan agonis dan mencegah reseptor diaktifkan oleh agonis (Whalen et al., 2015).
 - 4) Antagonisme fungsional: Antagonis ini dapat bekerja pada reseptor yang sepenuhnya terpisah, memicu efek yang secara fungsional berlawanan dengan agonis. Antagonisme fungsional ini juga dikenal sebagai antagonisme fisiologis (Whalen et al., 2015).
6. Hubungan Dosis Respon Kuantal
- Hubungan dosis-respon penting lainnya adalah hubungan antara dosis obat dan proporsi populasi yang

meresponsnya. Respon ini dikenal sebagai respon kuantal. Hal ini karena untuk setiap individu efeknya bisa terjadi atau tidak. Kurva dosis-respon kuantal berguna untuk menentukan dosis yang direspon oleh sebagian besar populasi. Kurva ini memiliki bentuk yang mirip dengan kurva dosis-respon logaritma, dan ED₅₀ adalah dosis obat yang menyebabkan respons terapeutik pada separuh populasi (Hardman & Limbird, 2018).

Indeks terapi (TI) suatu obat adalah rasio dosis yang menimbulkan toksisitas pada setengah populasi (TD₅₀) terhadap dosis yang menimbulkan respon yang diinginkan secara klinis atau efektif (ED₅₀) pada setengah populasi:

$$TI = TD_{50} / ED_{50}$$

Indeks terapi (TI) merupakan ukuran keamanan suatu obat, karena nilai yang lebih besar menunjukkan margin yang lebar antara dosis yang efektif dan dosis yang toksik. Indeks terapi (TI) suatu obat ditentukan berdasarkan uji coba obat dan akumulasi pengalaman klinis. Uji coba ini biasanya menunjukkan rentang dosis efektif dan rentang dosis toksik yang berbeda (terkadang tumpang tindih). Meskipun nilai indeks terapi yang tinggi diperlukan untuk sebagian besar obat, beberapa obat dengan indeks terapi rendah secara rutin digunakan untuk mengobati penyakit serius (Abdel-Rahman & Nahata, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Rahman, S.M., & Nahata, M.C. 2018. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in children. *Clinics in perinatology*, 45(1).
- Bhoomandla, S., Pandiri, S., Premalatha, A., & Kumar, K.S. 2023. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Current Concepts and Applications. *Lat. Am. J. Pharm*, 42 (3).
- Chukwu, L.C., Ekenjoku, A.J., Okam, P.C., Ohadoma, S.C., & Olisa, C.L. 2020. Review of Pharmacologic Receptors and Advances. *World Journal of Innovative Research*, 8 (6).
- Guidolin, D., Marcoli, M., & Woods, A.S. 2023. Reviews in receptor-receptor interactions as novel targets for drug development. *Front. Endocrinol*, 14 (1185190).
- Hardman, J.G., & Limbird, L.E. 2018. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (13th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- Juan, Z., Yulin, D., Zhaotan, J., & Hong, Q. 2016. G-Protein Coupled Receptors (GPCRs) in Alzheimer's Disease: A Focus on BACE1 Related GPCRs. *Aging Neurosci*, 24.
- Katzung, B.G., & Anthony, J.T. 2015. Basic & Clinical Pharmacology 13th ed. Amerika Serikat: McGraw-Hill Education.
- Klumpers, L.E., & Thacker, D.L. 2018. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *Journal of AOAC International*, 101 (1).
- Raffa, Robert B., Scott M. Rawls, & Elena Portyansky Beyzarov. 2015. *Netter's Illustrated Pharmacology: Updated Edition*. Saunders.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., & Flower, R.J. 2016. Rang & Dale's pharmacology (8th ed.). New York: Elsevier.
- Relling, M. V., & Evans, W. E. 2015. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526 (7573).
- Shargel, L, Andrew, B.C. 2016. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Seventh Edition*. 7 New York: Mc Graw-Hill Educaton.
- Shupeng, L., Albert, H.C.W., & Fang, L. 2014. Ligand-Gated Ion Channel Interacting Proteins and Their Role in

- Neuroprotection. *Frontiers In Cellular Neuroscience*.
Front. Cell. Neurosci.
- Smith, C.W., & Koda-Kimble, M.A. 2015. *Applied pharmaceuticals and biopharmaceutics*. New York: McGraw-Hill Education.
- Whalen, K., Finkel, R., & Panavelil, T. A. 2015. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

BIODATA PENULIS

apt. Eva Feriadi, S.Farm., M.Farm adalah seorang dosen dan praktisi yang lahir di Kolaka Timur pada tanggal 29 Januari 1996. Ia memiliki latar belakang pendidikan di bidang farmasi (farmakologi-farmasi klinis) di Universitas Halu Oleo (S-1), Universitas Muhammadiyah Surakarta (Profesi Apoteker) dan Universitas Padjadjaran (S-2) yang membentuk dasar penulisannya.

Sebagai seorang penulis, apt. Eva Feriadi, S.Farm., M.Farm telah menulis beberapa karya, termasuk buku, artikel, majalah.

Saat ini penulis berprofesi sebagai Dosen di Program Studi S-1 Farmasi, Universitas Sembilanbelas November Kolaka. Penulis juga aktif dalam kegiatan atau hobi lainnya yang relevan, seperti berorganisasi dan berpraktek di bidang kesehatan.

BAB 4

Rute Pemberian Obat

apt. Alfiranty Yunita, S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Obat adalah suatu komponen senyawa yang sering digunakan oleh manusia karena sifatnya yang mampu mencegah, mengatasi atau mengobati, dan juga digunakan untuk mendiagnosis penyakit tertentu (Wiputri et al., 2024). Menurut Nuryati (2017), hal-hal yang harus diperhatikan dalam pemilihan rute pemberian obat harus sesuai agar mampu mencapai tujuan terapi baik secara lokal maupun sistemik diantaranya adalah sebagai berikut.

- a. Lama obat untuk memberikan efek.
- b. Stabilitas obat terutama pada pH tertentu.
- c. Keamanan pasien dalam penggunaan obat melalui berbagai macam rute.
- d. Harga obat terjangkau.
- e. Keadaan pasien, misalnya pada pasien yang tidak sadar ataupun yang tidak mampu menelan obat dengan baik.

Rute pemberian obat harus disesuaikan karena masing-masing obat memiliki perbedaan dalam tujuan pengobatan. Hal ini dikarenakan keberagaman mekanisme kerja obat, ada obat dengan zat aktif yang harus dilepas dengan cepat dan ada juga obat dengan zat aktif yang harus dilepas secara lambat. Dengan adanya hal tersebut, bentuk sediaan obat pun juga beragam karena menyesuainya dengan efek yang dihasilkan, yaitu efek lokal maupun efek sistemik. Obat dengan efek sistemik harus diberikan melalui rute pemberian secara oral maupun parenteral, sedangkan efek lokal diberikan melalui rute yang

beragam, seperti melalui kulit, mata, hidung, telinga, rektal, hingga vaginal (Nuryati, 2017).

B. Rute Pemberian Obat

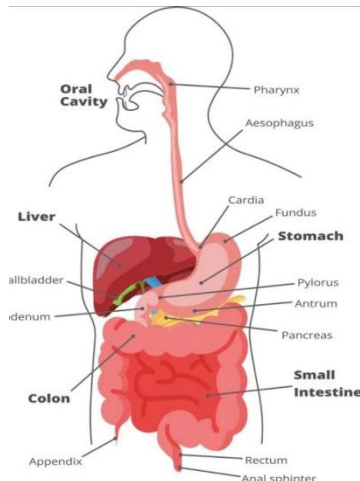
Rute pemberian obat dibagi atas beberapa bagian yaitu pemberian obat secara sistemik, secara lokal, sublingual, dan bukal. Pemberian obat secara sistemik merupakan suatu rute pemberian obat yang langsung dimasukkan ke dalam sirkulasi darah sehingga mampu memberikan efek farmakologis sesegera mungkin. Melalui rute pemberian ini, obat dapat langsung masuk ke sirkulasi sistemik. Adapun cara pemberian secara sistemik dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu sebagai berikut (Mohite & Gedam, 2020).

1. Secara Oral

Pada rute pemberian ini, obat dimasukkan ke dalam saluran pencernaan, seperti esofagus, lambung, serta usus halus dan besar yang kemudian akan diserap ke dalam darah. Rute pemberian oral dilakukan dengan menghantarkan obat melalui mulut selanjutnya ditelan dan juga disebut per oral (p.o) (Mohite & Gedam, 2020). Karakteristik fisika kimia yang harus selalu diperhatikan agar obat mampu larut di saluran cerna dan hal tersebut dimulai sejak awal memformulasikan suatu sediaan obat. Dengan adanya hal tersebut, maka pemilihan rute pemberian obat dapat disesuaikan agar bioavailabilitas obat dapat tercapai yang mendukung efek terapi dari obat tersebut (Angin et al., 2018). Obat-obatan yang umum beredar di pasaran, seperti baik sediaan bentuk padat maupun bentuk cair adalah obat yang digunakan melalui oral dan diminum dengan bantuan air. Obat yang merupakan bentuk sediaan padat berupa tablet, kapsul, kaplet, sirup, effervescent, dan puyer. Sedangkan obat yang merupakan bentuk sediaan cair berupa sirup, suspensi, emulsi, dan elixir (Nuryati, 2017).

Rute pemberian oral merupakan rute yang sering digunakan dibandingkan beberapa rute lainnya karena memiliki beberapa keunggulan, seperti fleksibel dan

memberikan kemudahan bagi pasien dalam penggunaannya. Selain memiliki keuntungan, rute pemberian oral juga memiliki kekurangan yaitu kesulitan dalam menelan dan memberikan rasa yang tidak enak di lidah terutama bagi pasien anak-anak dan lansia, memerlukan waktu yang lama untuk mencapai target terapi karena mengalami *first pass effect*, bioavailabilitas obat yang dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, tidak dapat diberikan pada pasien koma, serta zat aktif obat dapat terdegradasi oleh asam lambung (Angin et al., 2018; Berlian & Subarnas, 2018; Nuryati, 2017).



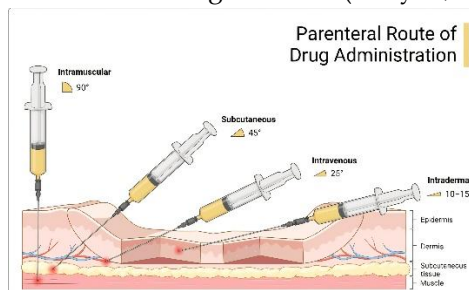
Gambar 1. Rute pemberian secara peroral (yang dimulai dari organ pertama sistem pencernaan yaitu mulut dan diekskresikan melalui urin atau feses)

2. Secara Parenteral

Pemberian obat melalui rute parenteral adalah memasukkan obat langsung ke dalam jaringan tubuh tanpa melalui mulut, melainkan langsung ke pembuluh darah. Rute pemberian secara parenteral baik untuk senyawa aktif obat terutama bagi obat yang memiliki bioavailabilitas rendah dan memiliki indeks terapi yang sempit. Pemberian secara parenteral dapat melalui cara

subkutan, intramuscular, dan intravena. Perkembangan teknologi juga berpengaruh pada berkembangnya bentuk sediaan parenteral termasuk pemberian obat koloid melalui rute parenteral seperti nanopartikel, niosom, liposom, polimer misel, dan bentuk *in situ* sistem pemberian obat secara parenteral (Mansauda & Rumondor, 2020).

Rute pemberian secara parenteral disukai karena mempunyai beberapa keunggulan, seperti dapat diberikan pada pasien yang tidak sadar dan tidak kooperatif, dapat menghindari kerusakan obat di saluran cerna dan hati, serta tidak dapat digunakan bagi obat yang dapat mengiritasi lambung pasien. Sedangkan keterbatasan dari rute parenteral adalah kurang aman digunakan karena tidak dapat dikeluarkan dari tubuh jika terjadi kesalahan, memberikan rasa sakit dan tidak nyaman bagi kulit pasien, dan juga dapat menimbulkan bahaya kontaminasi silang dari suntikan bekas injeksi. Adapun beberapa cara yang injeksi yang dapat digunakan pada pemberian secara parenteral adalah sebagai berikut (Nuryati, 2017).



Gambar 2. Rute pemberian obat secara parenteral (intramuscular, subkutan, intravena)

c. Subkutan

Pemberian obat melalui cara subkutan adalah dilakukan dengan menginjeksikan obat yang umumnya bersifat tidak iritatif terhadap jaringan. Efek absorpsi yang terjadi umumnya lambat tetapi tetap konstan sehingga memberikan efek yang mampu bertahan lama. Obat yang diinjeksikan secara

subkutan dapat mengurangi risiko infeksi. Perlu diperhatikan pada pemberian dengan obat vasokonstriktor karena dapat memperlambat absorpsinya (Nuryati, 2017).

Pada pemberian obat melalui rute subkutan memiliki keunggulan, seperti mampu mencegah kerusakan pada daerah sekitar saluran cerna dan dapat digunakan sendiri oleh pasien, tetapi diperlukan pelatihan dari tenaga kesehatan sederhana. Sedangkan keterbatasan dari pemberian obat melalui cara ini adalah memberikan rasa yang sakit dan kerusakan pada kulit, efek kerjanya yang agak lambat tetapi tetap konstan dalam waktu yang lama, memiliki bioavailabilitas yang beragam tergantung lokasi injeksi, dan tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki volume besar (Nuryati, 2017).

d. Intramuskular

Pemberian obat melalui cara intramuscular adalah pemberian obat dengan yang dilakukan dengan menginjeksikan obat langsung ke dalam jaringan otot. Obat yang diinjeksikan memiliki kemampuan absorpsi yang perlahan tergantung dari tingkat kepolaran obat tersebut. Obat yang memiliki sifat kepolaran yang agak sukar larut dalam air, seperti diazepam akan mengendap di tempat suntikan yang mengakibatkan absorpsi obat berjalan sangat lambat dan memberikan efek terapi yang tidak teratur. Obat akan larut dengan perlahan sehingga dosisnya mampu terjaga untuk memberikan efek terapi dalam waktu yang panjang (Nuryati, 2017).

Pada pemberian obat melalui rute intramuskular memiliki keunggulan, seperti mampu digunakan pada obat yang larut sifatnya nonpolar, absorpsi yang cepat terutama bagi obat yang sifatnya polar, dan mampu dilakukan sendiri tanpa bantuan tenaga ahli khusus. Sedangkan keterbatasan dari rute

ini adalah kemampuan bioavailabilitas obat yang sangat bervariasi sehingga memungkinkan obat dapat menggumpal dan mengendap di lokasi injeksi dan pasien mengalami rasa sakit saat diinjeksikan (Nuryati, 2017).

e. Intravena

Pemberian obat melalui intravena adalah pemberian yang paling sering digunakan terutama pada obat yang tidak mampu diabsorpsi secara oral. Obat akan langsung masuk ke dalam pembuluh darah sehingga kadar mampu tercapai optimal dalam waktu yang cepat dan harus disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Pemberian secara intravena diberikan untuk menghindari obat dari metabolisme *first pass effect* di hati (Nuryati, 2017).

Pemberian obat melalui intravena ini digunakan karena memiliki beberapa keunggulan, seperti mampu dengan cepat mencapai konsentrasi puncak, memberikan dosis yang tepat pada pasien, dan dosisnya dapat disesuaikan. Sedangkan keterbatasan dari cara pemberian intravena adalah obat yang sudah diinjeksi tidak dapat ditarik kembali, risiko terjadinya efek toksik dan alergi pada pasien, memiliki risiko infeksi terutama pada bagian kulit tempat injeksi, serta tidak dapat digunakan sendiri yang perlu tenaga kesehatan ahli dalam pemberian melalui rute ini (Nuryati, 2017).

Pemberian obat secara lokal merupakan pemberian obat dengan cara mengoleskan obat pada beberapa lokasi di tubuh, seperti pada kulit, membran mata, hidung, lubang telinga, rektum, ataupun pada vagina. Tujuan dari pemberian obat melalui rute ini adalah untuk menurunkan gejala gangguan pada area tertentu dan juga untuk memberikan perawatan pada area yang terluka. Obat yang dapat diberikan secara lokal terbatas kepada obat yang tidak mampu menembus lapisan kulit,

seperti krim, lotion, salep, dan gel. Tingkat keberhasilan pengobatan secara lokal tergantung pada beberapa faktor, seperti usia, keparahan penyakit, konsentrasi bahan aktif dalam suatu sediaan, lama pemakaian, dan cara pengaplikasian obat tersebut (Nuryati, 2017).

3. Topikal Melalui Kulit

Pemberian obat melalui cara topikal disebut pemberian secara lokal karena obat hanya diberikan kepada bagian kulit tertentu untuk mengobati gangguan tertentu, mencegah kerusakan yang lebih parah, dan menghilangkan nyeri pada daerah tertentu. Obat yang diaplikasikan dapat berupa salep, krim, gel, serbuk, hingga minyak (Nuryati, 2017).



Gambar 3. Pemberian obat secara topikal melalui kulit

4. Melalui Rongga Hidung

Pemberian obat melalui cara inhalasi umumnya menggunakan obat dalam bentuk tetes dengan tujuan memudahkan dalam penggunaannya ke dalam rongga hidung. Selain bentuk sediaan tetes hidung, sediaan lain yang umumnya digunakan adalah seperti berikut ini (Nuryati, 2017).

- a. Lotion merupakan sediaan yang terdiri dari minyak yang dicampur dengan air tanpa kandungan alkohol sehingga mampu bertahan lebih lama dibandingkan *shake lotion*.
- b. Shake lotion merupakan sediaan yang terdiri dari campuran minyak dengan basis air yang biasanya

terpisah menjadi beberapa bagian bila didiamkan, sehingga harus dikocok terlebih dahulu sebelum digunakan.

- c. Krim merupakan sediaan yang memiliki campuran yang lebih tebal dibandingkan dengan lotion karena bentuknya mampu bertahan bila wadah dibalik dan digunakan untuk mempertahankan kelembaban kulit.
- d. Salep merupakan sediaan yang homogen dan memiliki karakteristik kental, semi-padat, tebal, memiliki viskositas yang tinggi, berminyak, serta umumnya digunakan sebagai perlindungan terutama pada pasien yang memiliki risiko sensitivitas yang tinggi dan terapi pada beberapa kasus penyakit.



Gambar 4. Pemberian obat melalui rongga hidung menggunakan sediaan tetes hidung

5. Melalui Membran Mata

Pemberian obat melalui membran mata umumnya menggunakan sediaan obat dengan bentuk cair berupa tetes mata dan salep mata. Penggunaan obat melalui membran mata dilakukan gua untuk mengurangi dan menghilangkan penyebab nyeri yang terjadi, mengobati gangguan penyakit, membantu merilekskan otot lensa mata, dan mampu menjaga kelembaban pada daerah mata terutama pada pasien dengan gangguan iritasi pada matanya (Nuryati, 2017).



Gambar 5. Pemberian obat melalui membrane mata menggunakan sediaan tetes hidung

6. Melalui Rongga Telinga

Pemberian obat melalui telinga umumnya menggunakan sediaan obat tetes telinga sesuai anjuran dokter dan tujuan penggunaannya untuk memberikan efek lokal dalam pengurangan peradangan dan mematikan mikroorganisme, membantu melunakkan serumen telinga agar mudah diambil, dan mampu mengatasi nyeri (Nuryati, 2017).



Gambar 6. Pemberian obat melalui telinga menggunakan sediaan tetes telinga

7. Sublingual

Pemberian obat melalui cara sublingual dilakukan dengan cara meletakkan obat di bawah lidah dengan tujuan mempercepat kerja obat karena obat mampu diabsorpsi langsung ke dalam pembuluh darah. Tujuan pemberian obat menggunakan cara sublingual terutama pada pasien dengan kondisi gangguan pada jantung. Pemberian secara sublingual harus diletakkan di bawah lidah dan tidak untuk ditelan karena bila ditelan, obat menjadi tidak aktif karena akan didegradasi oleh cairan lambung. Contoh obat yang diberikan dengan cara sublingual adalah nitrogliserin yang bekerja sebagai vasodilator untuk mengatasi nyeri dada pada pasien dengan angina pectoris (Nuryati, 2017).

Pemberian secara sublingual memiliki berbagai keunggulan, seperti memberikan efek terapi yang cepat, menghindari kerusakan obat oleh asam lambung, dan digunakan pada pasien yang sadar dan tidak sadar. Sedangkan pemberian secara sublingual memiliki keterbatasan, seperti absorpsi obat yang tidak kuat, ketidakpatuhan karena kebiasaan pasien yang menelan obat, tidak untuk digunakan terus menerus dalam jangka waktu yang panjang karena merangsang sekresi lendir yang berlebihan (Nuryati, 2017).



Gambar 7. Pemberian obat secara sublingual

8. Bukal

Pemberian obat secara bukal dilakukan dengan meletakkan obat diantara gigi dengan pipi bagian dalam. Mekanisme kerja obat yang diberikan secara bukal dan sublingual kuran lebih hampir sama karena obat akan langsung diabsorbsi dan cepat dalam memberikan efek. Namun, pemberian secara bukal tidak digunakan untuk semua obat, melainkan hanya obat hormon dan beberapa enzim tertentu, seperti hormon polipeptida oksitosin (Nuryati, 2017).

Pemberian obat secara bukal memiliki keunggulan yaitu aksi kerja obat yang cepat dan terhindar dari metabolisme *first pass effect*. Sedangkan keterbatasan pemberian ini adalah absorpsi obat yang tidak kuat, ketidakpatuhan karena kebiasaan pasien yang menelan obat, tidak untuk digunakan terus menerus dalam jangka waktu yang panjang karena merangsang sekresi lendir yang berlebihan (Nuryati, 2017).



Gambar 8. Pemberian obat secara bukal

DAFTAR PUSTAKA

- Angin, M.P., Damayanti, P., Suprehaten, R., Putri, A., Sari, R.T., & Mardani, R.H, T (2022). Konseling, Informasi, Dan Edukasi Pengetahuan Tentang Penggunaan Obat Yang Baik Dan Benar Berdasarkan Bentuk Sediaan Obat. *Jurnal Pengabdian Farmasi Malahayati* 5(2): 86-93.
- Berlian, A. V & Subarnas, A (2018). Review Mekanisme, Karakterisasi Dan Aplikasi Sodium Starch Glycolate(Ssg) Dalam Bidang Farmasetik. *Farmaka* 16(2): 556-563.
- Nuryati (2017). *Farmakologi: Bahan Ajar Rekam Medis dan Informasi Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Mansauda, K., & Rumondor, E. M (2020). Review-Pengembangan Kurkumin Dan Andrografolida Untuk Sediaan Parenteral. *Pharmacon*, 9(1): 131. <https://doi.org/10.35799/pha.9.2020.27419>
- Mohite, P. B., & Gedam, P. (2020). Route of Administration of Drugs. *International Journal of Pharmaceutical Science & Innovation* 1(1): 26-35.
- Wiputri, O. I., Afifah, W., Az Zahra, A. N., Syamsiyah, D. F. N., Nurjannah, E. S., & Firdausi, N. H (2024). Edukasi DAGUSIBU (DApatkan, GUnakan, SIMpan, dan BUang) Obat sebagai Media Peningkatan Kesadaran Mahasiswa Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surabaya. *Sewagati* 8(6): 2347-2356.

BIODATA PENULIS

apt. Alfiranty Yunita, S.Farm.,M.Si lahir di Bone, pada 26 Juni 1989. Ia mengabdikan sebagai dosen di Fakultas Farmasi Universitas Sembilanbelas November Kolaka. Wanita yang kerap disapa Fira ini adalah anak sulung dari tiga bersaudara dan putri dari pasangan Almubarak, S.Kom (Bapak) dan Sitti Fatimah Abu, S.Pd (Mama), suami bernama Riswanto Langgou, AMK yang menjadi sumber inspirasi dan semangatnya dalam menempuh berbagai jenjang pendidikan dan karir. Di balik kesibukannya sebagai pengajar, Ia juga aktif menjalankan profesinya sebagai Apoteker di salah satu apotek swasta. Perannya sebagai pendidik dan tenaga profesional kesehatan menjadikan dirinya sosok yang produktif dan berdedikasi tinggi.

BAB 5 | Faktor yang Mempengaruhi Respon Obat

Muhammad Yusuf, S.Farm., M.Sc.

A. Pendahuluan

Respon obat mencirikan efek farmakologis yang diharapkan (terapi) maupun efek samping toksik. Variabilitas antar individu dalam respon terhadap obat merupakan tantangan klinis yang utama karena memengaruhi keamanan dan efektivitas terapi (Biswas *et al.*, 2024). Oleh karena itu, pemahaman terhadap faktor-faktor yang memengaruhi respon obat sangat krusial dalam praktik farmasi dan penyesuaian dosis (Agundez, 2025).

Respon obat adalah hasil interaksi antara senyawa farmakologis dengan sistem biologis pasien yang menghasilkan efek terapeutik, efek samping, atau bahkan toksisitas. Respon ini sangat bervariasi antar individu karena adanya perbedaan biologis, genetik, lingkungan, dan perilaku. Pemahaman terhadap variabilitas ini menjadi landasan dalam penerapan terapi yang tepat dan aman, terutama di era *personalized medicine* yang menekankan pada penyesuaian terapi berdasarkan karakteristik unik setiap pasien (Rang *et al.*, 2024).

Faktor-faktor yang mempengaruhi respon obat dapat dikelompokkan menjadi faktor **intrinsik** (misalnya genetik, usia, jenis kelamin, status fisiologis, dan kondisi patologis) serta faktor **ekstrinsik** (misalnya interaksi obat, pola makan, paparan lingkungan, dan kebiasaan hidup). Selain itu, faktor psikologis seperti efek *placebo* dan tingkat kepatuhan pasien juga berperan penting. Kompleksitas ini menunjukkan bahwa pemberian dosis "standar" tidak selalu memberikan hasil yang seragam pada semua pasien (Katzung & Vanderah, 2023).

Secara farmakokinetik, variasi faktor tersebut memengaruhi **Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME)** obat. Misalnya, polimorfisme genetik pada enzim metabolisme hati seperti CYP2D6 atau CYP2C19 dapat mempercepat atau memperlambat metabolisme obat, yang berdampak pada konsentrasi plasma dan durasi kerja obat. Dari sisi farmakodinamik, variasi ekspresi atau sensitivitas reseptor target obat dapat mengubah intensitas efek meskipun kadar obat dalam plasma sama. Hal ini menjelaskan mengapa dua pasien dengan dosis yang sama dapat menunjukkan efek terapi yang berbeda (Rang et al., 2024).

Dalam konteks klinis, pemahaman mengenai faktor-faktor ini sangat penting untuk mencegah *adverse drug reactions* (ADR) dan *therapeutic failure*. Data dari *World Health Organization (WHO)* menunjukkan bahwa ADR menjadi salah satu penyebab utama rawat inap yang dapat dicegah, dan banyak kasus terkait dengan dosis yang tidak disesuaikan dengan faktor individu pasien (Biswas et al., 2024). Oleh karena itu, farmasis dan tenaga kesehatan perlu mempertimbangkan semua determinan respon obat sebelum memutuskan regimen terapi.

Perkembangan di bidang *pharmacogenomics* dan *population pharmacokinetics* kini memfasilitasi proses penyesuaian dosis berbasis bukti. Integrasi hasil pemeriksaan genetik, parameter fisiologis, dan data gaya hidup pasien menjadi kunci dalam mencapai efektivitas terapi maksimal dengan risiko minimal. Buku teks farmakologi modern, seperti **Rang & Dale's Pharmacology** dan **Katzung's Basic & Clinical Pharmacology**, menekankan bahwa pendekatan ini bukan lagi sekadar teori, melainkan kebutuhan dalam praktik farmasi klinis modern.

B. Faktor Genetik (Farmakogenomik)

Variabilitas respon obat yang disebabkan oleh faktor genetik adalah salah satu aspek paling penting dalam farmakologi modern. *Pharmacogenomics* mempelajari bagaimana variasi urutan DNA memengaruhi farmakokinetik dan

farmakodinamik obat pada individu. Variasi ini dapat terjadi pada gen yang mengkode enzim metabolisme, transporter membran, atau reseptor target, sehingga memodifikasi efek terapi maupun risiko efek samping (Rang et al., 2024; Katzung & Vanderah, 2023).

1. Polimorfisme Enzim Metabolisme

Enzim sitokrom P450 (CYP) adalah kelompok enzim hati utama yang terlibat dalam metabolisme obat. Polimorfisme genetik pada CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, dan CYP3A4 menghasilkan variasi fenotipe metabolisme: *poor metabolizer (PM)*, *intermediate metabolizer (IM)*, *extensive metabolizer (EM)*, dan *ultra-rapid metabolizer (UM)*.

- a. CYP2D6: PM mengalami metabolisme lambat terhadap obat seperti kodein, sehingga tidak cukup mengubahnya menjadi morfin yang aktif → mengurangi efek analgesia. Sebaliknya, UM memproduksi morfin secara berlebihan, meningkatkan risiko depresi pernapasan.
- b. CYP2C19: Polimorfisme dapat mengurangi aktivasi *prodrug* seperti clopidogrel, menurunkan efek antiplatelet dan meningkatkan risiko trombosis stent.
- c. CYP2C9 & VKORC1: Variasi gen ini mempengaruhi dosis warfarin yang diperlukan. Kombinasi genotipe CYP2C9*3/*3 dan haplotipe VKORC1 sensitif membutuhkan dosis jauh lebih rendah untuk menghindari perdarahan (Agúndez, 2025).

Variasi genetik pada gen CYP seperti CYP2D6, CYP2C9, dan CYP3A4 berkontribusi besar terhadap perbedaan kelarutan dan eliminasi obat (Biswas et al., 2024; Qahwaji, 2024). Misalnya, fenotipe *poor metabolizer* CYP2C9*3/*3 memerlukan dosis warfarin ~34% dari homozygous *1/1 (CYP2C91) (CYP2C9 variants). Polimorfisme VKORC1 dan CYP2C9 menjelaskan lebih dari 40 % variasi dosis warfarin (VKORC1 dan CYP2C9).

2. Gen Transporter Obat

Transporter membran seperti P-glycoprotein (ABCB1) dan OATP1B1 berperan dalam absorpsi, distribusi, dan

eliminasi obat. Polimorfisme ABCB1 dapat memengaruhi bioavailabilitas obat kemoterapi seperti paclitaxel. Sementara itu, variasi OATP1B1 dapat meningkatkan kadar statin dalam plasma, meningkatkan risiko *statin-induced myopathy*.

3. Gen Target Obat

Variasi pada gen target dapat memengaruhi sensitivitas obat meskipun kadar obat di plasma sama. Misalnya, mutasi BCR-ABL1 memengaruhi respons terhadap imatinib pada leukemia mieloid kronis, dan varian ADRB2 memengaruhi respons β -agonis pada asma.

Selain metabolisme, varian gen target obat – misalnya BCR::ABL1 pada leukemia atau APOE ϵ 4 pada Alzheimer – juga dapat menentukan keberhasilan terapi (Agúndez, 2025).

4. Interaksi Genetik & Non-genetik

Pemanfaatan data genetik untuk menyesuaikan terapi kini menjadi bagian dari *precision medicine*. Uji genetik sebelum terapi warfarin atau clopidogrel dapat mengoptimalkan hasil klinis dan mengurangi risiko efek samping. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)* telah menerbitkan panduan yang menghubungkan genotipe dengan rekomendasi dosis obat secara spesifik (Rang et al., 2024).

Efek gabungan antara genom dan interaksi obat-obat dapat bersifat sinergistik atau antagonistik dalam mempengaruhi respon klinis (Roden et al., 2011; Biswas et al., 2024).

C. Faktor Biologis Intrinsik

1. Usia

Neonatus, anak-anak, dewasa, dan lansia menunjukkan perbedaan signifikan dalam farmakokinetik – khususnya absorpsi, metabolisme, distribusi, dan eliminasi (Bansal, 2024). Lansia biasanya mengalami penurunan fungsi hati dan ginjal serta perubahan komposisi tubuh yang mempengaruhi volume distribusi.

2. Jenis Kelamin

Perbedaan hormon dan distribusi lemak menyebabkan variabilitas dalam aktivitas enzim CYP—misalnya wanita punya ekspresi CYP3A4 lebih tinggi sehingga clearance obat lebih cepat dibanding pria (CYP3A4 regulation).

3. Berat badan & Komposisi Tubuh

Volume distribusi dan kelarutan berubah tergantung distribusi lemak dan massa otot, mempengaruhi konsentrasi obat efektif.

4. Kondisi Fisiologis & Patologis

Kehamilan, menyusui, status hidrasi, serta penyakit kronis seperti sirosis hati dan gagal ginjal mengubah profil ADME dan reseptor target (Biswas et al., 2024)

D. Faktor Ekstrinsik

Faktor ekstrinsik merupakan determinan respon obat yang berasal dari luar tubuh pasien. Faktor ini meliputi interaksi obat-obat, interaksi obat–makanan, pengaruh lingkungan, dan kebiasaan hidup. Keempatnya dapat memodifikasi farmakokinetik (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) dan farmakodinamik obat, sehingga memengaruhi efektivitas terapi maupun risiko toksisitas (Katzung & Vanderah, 2023; Rang *et al.*, 2024).

1. Interaksi Obat-Obat

Penggunaan kombinasi obat dapat menyebabkan induksi atau inhibisi enzim CYP, mengubah AUC dan waktu paruh obat target (Takura, 2024; faktor interaksi PGx dan DDIs).

Interaksi obat dapat bersifat farmakokinetik atau farmakodinamik.

- a. Farmakokinetik: Induksi atau inhibisi enzim metabolisme hati. Contoh, rifampisin menginduksi CYP3A4, menurunkan kadar kontrasepsi oral sehingga efektivitasnya berkurang. Sebaliknya, eritromisin menghambat CYP3A4 sehingga meningkatkan kadar

obat seperti simvastatin dan meningkatkan risiko *rhabdomyolysis*.

- b. Farmakodinamik: Interaksi langsung pada reseptor atau sistem fisiologis. Misalnya, penggunaan bersamaan β -blocker dengan verapamil dapat menghambat konduksi AV secara aditif, memicu *heart block*.

Kasus klinis: Pasien yang menggunakan warfarin dan diberi antibiotik metronidazol mengalami peningkatan INR secara signifikan akibat inhibisi metabolisme warfarin (Rang *et al.*, 2024).

2. Interaksi Obat-Makanan & Lingkungan

Konsumsi grapefruit juice menghambat CYP3A4 di usus sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat tertentu hingga risiko toksisitas (CYP3A4 grapefruit) (Biswas *et al.*, 2024).

Makanan dapat mempengaruhi absorpsi, metabolisme, dan distribusi obat:

- a. Grapefruit juice menghambat CYP3A4 di mukosa usus, meningkatkan bioavailabilitas obat seperti nifedipin atau ciclosporin, yang berisiko menyebabkan toksisitas.
- b. Produk susu yang kaya kalsium dapat membentuk kelat dengan tetrasiklin atau fluorokuinolon, menurunkan absorpsinya.
- c. Makanan tinggi lemak dapat meningkatkan absorpsi obat lipofilik seperti griseofulvin.

Kasus klinis: Pasien hipertensi yang mengonsumsi amlodipin bersama grapefruit juice mengalami hipotensi berat akibat peningkatan kadar obat (Bailey *et al.*, 2013).

3. Faktor Lingkungan

Lingkungan fisik, kimia, dan sosial dapat mempengaruhi metabolisme obat:

- a. Paparan asap rokok menginduksi CYP1A2, meningkatkan metabolisme obat seperti teofilin dan olanzapin, sehingga konsentrasi plasma menurun.

- b. Paparan pestisida atau bahan kimia tertentu dapat mengubah fungsi hati atau ginjal, memodifikasi farmakokinetik obat.
- c. Suhu lingkungan ekstrem dapat memengaruhi vasodilatasi atau vasokonstriksi, sehingga mengubah distribusi obat di jaringan perifer.

4. Gaya Hidup

Merokok, alkohol, diet, dan olahraga memengaruhi aktivitas enzim metabolisme dan komposisi mikrobiota usus yang pada gilirannya memodulasi respon obat (Nature review microbiota).

Perilaku sehari-hari seperti merokok, konsumsi alkohol, pola diet, dan tingkat aktivitas fisik memengaruhi respon obat:

- a. Alkohol: Penggunaan akut dapat menghambat metabolisme obat tertentu (misal: warfarin), sedangkan penggunaan kronis dapat menginduksi enzim metabolisme hati dan mempercepat eliminasi obat.
- b. Olahraga intens: Meningkatkan perfusi otot dan metabolisme, mempengaruhi distribusi obat tertentu seperti β 2-agonis inhalasi.
- c. Kafein: Dapat memperkuat efek stimulan obat seperti pseudoefedrin, atau menurunkan efektivitas obat penenang.

Kasus klinis: Pasien epilepsi yang rutin berolahraga intens mengalami kadar plasma fenitoin lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak aktif secara fisik, meskipun dosis sama.

5. Integrasi dalam Praktik Klinis

Memahami faktor ekstrinsik memungkinkan farmasis dan dokter untuk mengidentifikasi potensi interaksi dan memberikan edukasi kepada pasien. Misalnya, pasien yang memulai terapi warfarin harus diberi penjelasan mengenai pembatasan makanan kaya vitamin K, serta menghindari penggunaan herbal yang dapat mempengaruhi pembekuan

darah seperti ginkgo biloba atau St. John's Wort (Katzung & Vanderah, 2023).

E. Faktor Psikologis dan Kepatuhan

Efek placebo dan nocebo menunjukkan bahwa kondisi psikologis pasien, termasuk harapan dan stres, dapat memengaruhi efektivitas obat. Kepatuhan terhadap regimen obat (medication compliance) secara signifikan dipengaruhi oleh pola perilaku (Iino et al., 2024)

F. Farmakokinetik & Farmakodinamik: Integrasi Faktor

Diagram di bawah ini menjelaskan bagaimana faktor-faktor tersebut mempengaruhi ADME dan efek akhir: [Pengaruh Faktor Genetik, Biologis, Ekstrinsik, Psikologis → ADME → Respon Obat].

Secara ringkas, faktor-faktor memodifikasi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, serta reseptor dan downstream signalling, hingga akhirnya menghasilkan respon terapeutik atau toksik.

Tabel 1. Integrasi Faktor Farmakokinetik & Farmakodinamik

Faktor	Mekanisme Modifikasi	Contoh Klinis	Referensi
CYP2C9 polimorfisme	Metabolisme melambat	Dosis warfarin pada PM ~34 % normal	Biswas et al., Qahwaji 2024 (Wikipedia , MDPI)
VKORC1 varian	Reseptor target (vit K recyc.)	Variasi dosis warfarin 30 %-40 %	Agúndez 2025; VKORC1 review (PMC , Wikipedia)
Grapefruit juice	Inhibisi CYP3A4 di dinding usus	↑ bioavailabilitas nifedipine etc.	CYP3A4 grapefruit review (Wikipedia)
Usia lansia	Penurunan fungsi hati/ginjal	Penyimpanan obat berkepanjangan	Bansal, 2024 (pm.amegroups.org)
Diet /	Modulasi	Perubahan	Zhao et al., 2023

mikrobiota	metabolisme dan respons	efek obat via gut microbiota	(Nature)
Kepatuhan harian	Jadwal konsumsi dan perilaku	Tingkat compliance ~0,4 koef regresi	Iino et al., 2024 (formative.jmir.org)

G. Ilustrasi Kasus Klinis

1. Kasus 1

Pasien lansia positif varian VKORC1 low-dose haplotype dan CYP2C9*3/*3—mengalami INR-tinggi lebih cepat, risiko perdarahan meningkat, perlu dosis awal lebih rendah dan monitoring ketat.

2. Kasus 2

Pasien dengan status CYP2D6 UM memetabolisme codeine menjadi morfin lebih cepat → risiko depresi pernapasan, dosis perlu disesuaikan atau obat alternatif digunakan.

3. Kasus 3

Seorang pasien TBC dengan fenotipe NAT2 slow acetylator menerima isoniazid standar 300 mg/hari. Setelah 2 minggu, pasien menunjukkan peningkatan kadar hepatotoksik dan neuropati perifer. Studi menunjukkan NAT2 slow acetylator berisiko tinggi terjadi toksisitas isoniazid akibat eliminasi yang lambat (Gutiérrez-Virgen et al., 2023).

4. Kasus 4

Pasien lansia dengan gagal ginjal sedang menerima phenytoin. Walau dosis umum, kadar plasma meningkat drastis karena penurunan clearance, menyebabkan ataksia dan kebingungan. Ini menyoroti pentingnya *therapeutic drug monitoring* pada pasien dengan variasi ekskresi (monitoring diperlukan karena narrow therapeutic index).

5. Kasus 5

Seorang pasien pasca-angioplasti diberikan clopidogrel. Pasien genotipe CYP2C19 poor metabolizer menunjukkan efek tromboproteksi rendah, dengan risiko trombosis stent yang lebih tinggi. Penyesuaian terapi menggunakan prasugrel atau ticagrelor dianjurkan berdasarkan cetak biru farmakogenetik (Rang & Dale, 2023).

Tabel 2. Kasus Klinis

Kasus Klinis	Faktor Utama	Mekanisme	Referensi
Isoniazid & NAT2 slow acetylator	Polimorfisme NAT2	Eliminasi lambat → toksisitas	Rang & Dale ed. 10; Katzung ed. 16
Phenytoin pada gagal ginjal lansia	Fungsi ginjal menurun	Clearance rendah → akumulasi	Katzung ed. 16; monitoring terapi
Clopidogrel & CYP2C19 poor metabolizer	Metabolisme obat tidak adekuat	Efek farmakodinamik lemah	Rang & Dale ed. 10; personalized therapy

H. Kesimpulan

Faktor-faktor yang memengaruhi respon obat terbagi menjadi genetik, biologis intrinsik, ekstrinsik, psikologis, serta kepatuhan. Integrasi pendekatan *precision dosing* sangat penting dalam praktik farmasi modern. Studi-studi mutakhir menunjukkan bahwa genotipe, kondisi fisiologis, interaksi obat-makanan/gaya hidup, serta faktor perilaku berpengaruh nyata terhadap efektivitas dan keamanan terapi (Biswas et al., 2024; Zhao et al., 2023; Agúndez, 2025).

DAFTAR PUSTAKA

- Agúndez, J. A. G. (2025). *Insights in pharmacogenetics and pharmacogenomics: 2023. The Pharmacogenomics Journal.*
- Bailey, D. G., Dresser, G. K., & Arnold, J. M. O. (2013). Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*, 185(4), 309–316. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120951>
- Biswas, M., et al. (2024). Pharmacogenomics and non-genetic factors affecting drug response. *Frontiers in Pharmacology.*
- Bansal, N. (2024). Pharmacokinetics of drugs: newborn perspective. *AMEM Group.*
- Iino, H., et al. (2024). Identifying the relative importance of factors influencing medication compliance. *JMIR Formative Research.*
- Katzung, B. G., & Vanderah, T. W. (2023). *Basic & Clinical Pharmacology* (edisi ke-16). McGraw Hill.
- Qahwaji, R. (2024). Pharmacogenomics: A Genetic Approach to Drug Response. *Pharmaceuticals.*
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2023). *Rang & Dale's Pharmacology* (edisi ke-10). Elsevier Health Sciences.
- Roden, D. M., et al. (2011). Pharmacogenomics: The genetics of variable drug responses. *Pediatric Clinics of North America.*
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zhao, Q., et al. (2023). Drug-microbiota interactions: an emerging priority for IVDR. *Signal Transduction and Targeted Therapy.*

BIODATA PENULIS



Muhammad Yusuf, S.Farm., M.Sc. adalah Dosen pada Program Studi Farmasi, Universitas Sembilanbelas November Kolaka. Ia lahir di Kota Depok pada 22 November 1992. Latar belakang pendidikannya meliputi Sarjana Farmasi (S.Farm.) yang diperoleh pada tahun 2014 dari Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar. Selanjutnya, ia meraih gelar Magister Sains (M.Sc.) pada tahun 2016 melalui Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedis, dengan konsentrasi Farmakologi, di Universitas Gadjah Mada.

Dalam perjalanan kariernya, ia pernah mengabdikan diri di Universitas Megarezky, Makassar, sebelum bergabung di Universitas Sembilanbelas November Kolaka. Minatnya pada bidang Farmakologi mendorongnya aktif menulis sejak menjadi dosen, dengan fokus pada penelitian dan publikasi ilmiah.

Selain mengajar, ia juga terlibat dalam berbagai kegiatan riset kesehatan berskala nasional yang diselenggarakan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, di antaranya sebagai Penanggung Jawab Teknis (PJT)

Kabupaten/Kota untuk Riset Ketenagaan di Bidang Kesehatan (Risnakes) 2017, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, Riset Fasilitas Kesehatan (Rifaskes) 2019, serta Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023.


Informasi lebih lanjut mengenai karya dan kegiatannya dapat diakses melalui:

 Email:

yusuf.sukarta@gmail.com

 Google Scholar:

tOdPXcgAAAAJ&hl=id

 LinkedIn:

<https://www.linkedin.com/in/yusufsukarta/>

BAB 6

Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan

apt. Akhmad Ardiansyah., S.Farm., M.Si.

A. Pendahuluan

Reaksi obat yang tidak diinginkan (*Adverse Drug Reactions* atau ADR) adalah kejadian yang merugikan dan tidak diharapkan dari suatu obat yang terjadi akibat penggunaan obat dengan dosis. Reaksi ini hampir setiap hari terjadi di fasilitas pelayanan kesehatan dan dapat berdampak buruk terhadap kualitas hidup pasien, bahkan sering kali menimbulkan kesakitan yang serius dan berisiko menyebabkan kematian. Bab ini akan membantu pembaca memahami konsep dasar mengenai kesalahan pengobatan (*medication errors*), pengobatan farmakologis reaksi alergi, serta langkah-langkah kewaspadaan dalam penggunaan obat berisiko tinggi dan proses rekonsiliasi obat (Schatz dan Weber, 2015).

ADR merupakan masalah penting bukan hanya pada praktik kefarmasian namun juga pelayanan kesehatan secara global. Kejadian ADR tidak hanya menyebabkan ketidaknyamanan pasien, tetapi juga berdampak serius terhadap morbiditas, mortalitas, lama rawat inap, dan peningkatan biaya kesehatan. Menurut sistem pelaporan FDA (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System/FAERS*) di Amerika Serikat, pada tahun 2022 tercatat lebih dari 1,25 juta kejadian ADR serius dan hampir 175.000 kematian yang terkait dengan penggunaan obat. Diperkirakan terdapat sekitar 6 kunjungan unit gawat darurat (UGD) per 1.000 pasien akibat efek terapi maupun nonterapi dari obat, dan hampir 38% dari kunjungan tersebut memerlukan rawat inap lanjutan. Lebih jauh lagi, 3 dari setiap 1.000 pasien yang

dirawat di rumah sakit meninggal akibat ADR (Budnitz et al., 2021).

Di tengah tantangan meningkatnya penggunaan obat jangka panjang, polifarmasi, dan kompleksitas terapi pasien dengan komorbiditas, peran apoteker menjadi sangat penting dalam mendeteksi, menangani, serta mencegah ADR. Bab ini akan mengulas secara sistematis mengenai klasifikasi ADR, mekanisme terjadinya reaksi, strategi deteksi dan pelaporan, serta pendekatan pencegahan melalui penguatan peran farmasis dalam praktik klinis. Dengan memahami bab ini, diharapkan pembaca dapat meningkatkan keselamatan pasien, ketepatan terapi, dan berkontribusi aktif dalam pengelolaan risiko penggunaan obat di berbagai pelayanan kesehatan.

B. Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (*Adverse Drug Reactions* - ADR)

1. Konsep dan Klasifikasi Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) bersama dengan *World Health Organization (WHO)* dan *Food and Drug Administration (FDA)* Amerika Serikat dalam Kommu et.al. (2025) menyebutkan bahwa, reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR) didefinisikan sebagai respons terhadap obat yang merugikan dan tidak diinginkan, yang terjadi pada dosis yang digunakan secara normal untuk pencegahan, diagnosis, atau pengobatan penyakit, maupun untuk modifikasi fungsi fisiologis tubuh (Kommu et al., 2025).

Sementara itu, *adverse drug event (ADE)* memiliki definisi yang berbeda, yakni setiap kejadian medis yang merugikan yang muncul selama terapi dengan suatu produk farmasi, namun belum tentu memiliki hubungan sebab-akibat langsung dengan pengobatan tersebut. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa ADR adalah bagian dari ADE yang memiliki hubungan kausal langsung dengan penggunaan obat (Nebeker et al., 2004).

Edwards dan rekan-rekannya mengemukakan bahwa definisi tersebut belum sepenuhnya mencakup semua aspek penting. Lee et.al. (2022) mendefinisikan ADR sebagai reaksi yang secara nyata merugikan atau tidak menyenangkan akibat suatu intervensi yang berkaitan dengan penggunaan obat, yang mengindikasikan adanya risiko pada pemberian berikutnya, serta memerlukan tindakan pencegahan, pengobatan khusus, penyesuaian dosis, atau penghentian obat (Edwards & Aronson, 2000; Lee et al., 2022).

- a. Perbedaan ADR dengan efek samping (side effect), toksisitas, dan alergi obat.

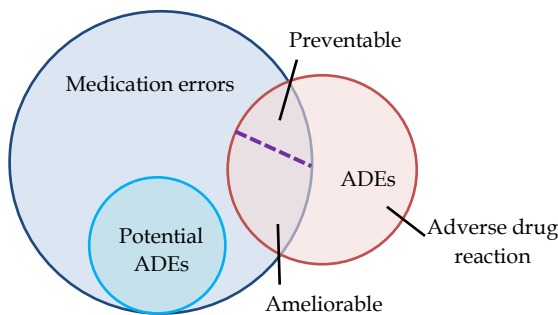
Insiden didefinisikan menjadi segala bentuk ketidakteraturan atau kegagalan yang terjadi dalam proses penggunaan obat. Istilah ini mencakup berbagai kemungkinan, termasuk *adverse drug event* (ADE), *potential ADE*, kesalahan pengobatan (*medication error*), atau bahkan tidak termasuk dalam ketiganya. Dengan kata lain, "insiden" merupakan istilah awal yang digunakan sebelum suatu kejadian diklasifikasikan lebih lanjut. Insiden dapat terjadi pada tahap mana pun dalam proses penggunaan obat, mulai dari persepsan (*ordering*), penulisan ulang resep (*transcribing*), distribusi/dispensasi (*dispensing*), pemberian (*administration*), hingga pemantauan efek obat (*monitoring*) (Morimoto et al., 2004).

Pada pelayanan rawat inap maupun rawat jalan, munculnya gejala baru atau memburuknya kondisi pasien sering kali merupakan tanda awal dari reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR). Dalam praktik di apotek, pasien sering datang untuk meminta saran terkait gejala yang dialaminya di rumah. Situasi ini menjadi kesempatan penting bagi apoteker untuk mengevaluasi apakah gejala tersebut mungkin berkaitan dengan penggunaan obat. Sebagai contoh, jika seorang pasien datang meminta obat

untuk mengatasi diare, apoteker sebaiknya menanyakan terlebih dahulu obat apa saja yang sedang dikonsumsi pasien. Jika ternyata pasien sedang menjalani terapi antibiotik, maka diare bisa merupakan ADR yang umum dari antibiotik tersebut, dan obat bebas (OTC) mungkin tidak diperlukan karena gejala tersebut bisa mereda setelah terapi selesai.

Di pelayanan rawat inap, pasien mungkin menyampaikan keluhan gejala baru kepada perawat atau dokter, yang kemudian dapat menghubungi apoteker untuk klarifikasi. Dalam situasi seperti ini, mengajukan pertanyaan yang rinci terkait gejala pasien sebelum langsung memberikan rekomendasi pengobatan dapat membantu mengidentifikasi ADR lebih dini, sehingga menghindari pemberian obat yang tidak perlu atau timbulnya reaksi yang lebih parah. Pendekatan ini mendukung pengobatan yang lebih aman dan rasional, serta memperkuat peran apoteker dalam sistem deteksi dini ADR.

Dalam gambar 1 dijelaskan hubungan antara *Medication error* dan *Advers Drug Reaction* (Morimoto et al., 2004; Nebeker et al., 2004).



Gambar 1. Hubungan antara Kejadian Obat Merugikan (ADE), ADE Potensial, dan Medication errors

Medication error dapat terjadi pada tahap mana pun dari proses penggunaan obat. Beberapa kejadian

ADE disebabkan oleh *medication error*, dan seluruh potential ADE merupakan bagian dari kesalahan pengobatan. Namun, kesalahan kecil yang tidak menimbulkan potensi bahaya, seperti keterlambatan pemberian obat (misalnya docusate diberikan beberapa jam lebih lambat), tetap dikategorikan sebagai kesalahan pengobatan meskipun tidak dianggap sebagai potential ADE. Sebaliknya, jika suatu insiden berpotensi membahayakan pasien, misalnya dosis antibiotik intravena tidak diberikan tepat waktu, maka kejadian tersebut tergolong baik sebagai *medication error* maupun potential ADE (Morimoto et al., 2004).

Potential ADE sendiri adalah kesalahan pengobatan yang berpotensi menimbulkan cedera tetapi tidak sampai menyebabkan cedera, dikarenakan kondisi khusus yang melindungi pasien, Faktor keberuntungan, atau karena kesalahan tersebut berhasil dicegah atau diperbaiki sebelum mencapai pasien. Contoh: Seorang dokter menulis resep dengan dosis obat yang terlalu tinggi, tetapi kesalahan tersebut dicegah oleh apoteker sebelum obat diberikan ke pasien (Morimoto et al., 2004).

ADE (*Adverse Drug Event*) adalah cedera atau dampak negatif yang disebabkan oleh obat. Contoh: Batuk yang muncul akibat penggunaan *angiotensin converting enzyme* (ACE) inhibitors dikategorikan sebagai ADE. ADE bisa terjadi dengan atau tanpa kesalahan pengobatan. Jika batuk terjadi pada pasien yang tidak memiliki riwayat reaksi terhadap ACE inhibitor, maka itu bukan kesalahan pengobatan. Namun, jika pasien sudah diketahui memiliki riwayat batuk akibat ACE inhibitor, dan obat tetap diberikan, maka itu merupakan *medication error*. *Preventable ADE* (ADE yang Dapat Dicegah) adalah cedera akibat obat yang disebabkan oleh kesalahan pada salah satu

tahap proses penggunaan obat. Contoh: Pasien mengalami koma karena overdosis obat penenang. Berbeda dengan *Preventable ADE*, *Non-preventable ADE* (ADE yang Tidak Dapat Dicegah) adalah cedera akibat obat yang terjadi tanpa adanya kesalahan dalam proses pengobatan. Contoh: Reaksi alergi pada pasien yang tidak diketahui sebelumnya memiliki alergi terhadap obat tersebut. Jenis ADE ini juga dikenal sebagai Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ADR) yang tidak dapat dicegah, termasuk efek samping atau reaksi alergi yang tidak terduga (Morimoto et al., 2004; Ray et al., 2018).

Ameliorable ADE (ADE yang Bisa Diredakan) adalah cedera akibat obat yang tingkat keparahan atau durasinya bisa dikurangi secara signifikan jika dilakukan tindakan yang berbeda atau lebih tepat. Contoh: Gangguan fungsi seksual yang berlangsung selama beberapa bulan saat menggunakan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), dan seharusnya bisa dikelola lebih awal atau dengan penyesuaian. *Non-ameliorable ADE* (ADE yang Tidak Bisa Diredakan) adalah cedera yang tidak bisa dikurangi tingkat keparahan atau durasinya dengan pendekatan pengobatan saat ini. Contoh: Terjadinya bradikardia (detak jantung lambat) setelah pemberian dosis pertama beta-blocker yang sesuai dengan aturan (Morimoto et al., 2004; Nebeker et al., 2004).

Reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR) mencakup toksisitas dan alergi obat. Toksisitas adalah efek merugikan yang terjadi akibat dosis obat yang berlebihan atau akumulatif, bersifat dapat diprediksi dan tergantung dosis (Ray et al., 2018). Alergi obat adalah reaksi imunologis yang tidak terduga terhadap obat dalam dosis normal, tidak tergantung dosis, dan tidak dapat diprediksi (Warrington et al., 2018). Keduanya merupakan bentuk ADR dengan

mekanisme dan pendekatan pencegahan yang berbeda.

b. Klasifikasi ADR:

Reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR) awalnya diklasifikasikan ke dalam dua tipe utama, yaitu Tipe A dan Tipe B.

Tipe A merupakan reaksi yang bergantung pada dosis dan umumnya dapat diprediksi. Reaksi ini merupakan kelanjutan atau penguatan dari efek farmakologis obat yang sudah diketahui sebelumnya. Contohnya adalah hipotensi ortostatik yang terjadi akibat penggunaan obat antihipertensi. Sebaliknya, Tipe B merupakan reaksi yang tidak tergantung dosis, jarang terjadi, dan tidak dapat diprediksi, karena tidak berkaitan langsung dengan mekanisme kerja obat. Tipe ini sering muncul hanya pada sebagian kecil populasi, menunjukkan adanya faktor individu yang berperan, seperti predisposisi genetik atau imunologis. Reaksi hipersensitivitas (alergi) terhadap obat merupakan contoh khas dari ADR Tipe B.

Tipe A kemudian dikenal dengan istilah *augmented* (penguatan), sedangkan Tipe B disebut *bizarre* (tidak lazim). Seiring perkembangan, klasifikasi ini diperluas dengan penambahan empat tipe reaksi lainnya: Tipe C (*Chronic*) adalah reaksi yang berkaitan dengan dosis dan waktu, muncul setelah penggunaan jangka panjang; Tipe D (*Delayed*) adalah reaksi yang tertunda, bisa muncul lama setelah penghentian obat. Tipe E (*End of Use*) adalah reaksi yang terjadi akibat penghentian obat secara tiba-tiba (*withdrawal*); Tipe F (*Failure*) adalah kegagalan terapi yang tidak terduga, sering kali disebabkan oleh interaksi obat atau resistensi (Schatz & Weber, 2015).

Sekitar 80% dari ADR yang terjadi di rumah sakit selama perawatan atau penyebab pasien masuk rumah sakit adalah golongan Tipe A. Jenis reaksi ini

umumnya dapat dicegah karena dapat diprediksi. Obat-obatan yang paling sering menyebabkan ADR pada orang dewasa antara lain: Kortikosteroid adrenal, Antibiotik, Antikoagulan, Obat antikanker dan imunosupresif, Obat kardiovaskular, Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dan opioid (Schatz & Weber, 2015). Tabel 1 menguraikan ciri-ciri dan manajemen penanganan untuk masing-masing klasifikasi ADR.

Tabel 1. Klasifikasi Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ADR). Sumber adaptasi: Edwards IR & Aronson JK, *The Lancet* (2000)

Tipe Reaksi (Mnemonic)	Ciri Utama	Contoh Kasus	Penanganan
A Terkait Dosis (Augmented)	<ul style="list-style-type: none"> • Umum terjadi • Berhubungan dengan aksi farmakologis obat (respon berlebihan) • Dapat diprediksi • Mortalitas rendah 	Mulut kering oleh antidepresan trisiklik, depresi napas akibat opioid, perdarahan karena warfarin, sindrom serotonin oleh SSRI, toksisitas digoksin	Kurangi dosis atau hentikan obat Evaluasi interaksi dengan obat lain
B Tidak Terkait Dosis (Bizarre)	<ul style="list-style-type: none"> • Jarang terjadi • Tidak terkait mekanisme farmakologis obat • Tidak dapat diprediksi • Mortalitas tinggi 	Reaksi imun: anafilaksis akibat penisilin Reaksi idiosinkratik: hipertermia maligna akibat anestesi umum	Hentikan segera dan hindari penggunaan di masa depan
C Terkait Dosis dan Waktu (Chronic)	<ul style="list-style-type: none"> • Jarang terjadi • Berhubungan dengan dosis kumulatif 	Supresi poros HPA oleh kortikosteroid, osteonekrosis mandibula oleh bifosfonat	Kurangi atau hentikan obat Penghentian bisa memerlukan waktu lama

Tipe Reaksi (Mnemonic)	Ciri Utama	Contoh Kasus	Penanganan
D Tertunda (Delayed)	<ul style="list-style-type: none"> Jarang terjadi Umumnya terkait dosis Muncul setelah penggunaan jangka panjang 	Karsinogenesis, tardive dyskinesia, teratogenesis, leukopenia oleh lomustin	Sering sulit ditangani; terapi suportif
E Sindrom Putus Obat (End of use)	<ul style="list-style-type: none"> Jarang terjadi Timbul segera setelah penghentian obat 	Gejala putus zat akibat opioid atau benzodiazepin (insomnia, cemas)	Beri kembali obat lalu turunkan dosis secara bertahap
F Kegagalan Terapi (Failure)	<ul style="list-style-type: none"> Umum terjadi Terkait dosis Sering disebabkan oleh interaksi obat 	Kontrasepsi oral gagal saat dikombinasi dengan <i>enzyme inducer</i> , resistensi antibiotik	Tingkatkan dosis Tinjau efek interaksi obat lain

c. Reaksi Obat Tipe B dan Mekanisme Hipersensitivitas

Reaksi obat tipe B adalah jenis reaksi yang tidak dapat diprediksi berdasarkan sifat farmakologi obat yang telah diketahui. Reaksi ini bersifat idiosinkratik dan melibatkan mekanisme imunologis atau inflamasi, sering kali terjadi pada individu dengan sensitivitas khusus (Coleman & Pontefract, 2016). Salah satu bentuk utama dari reaksi tipe B adalah reaksi hipersensitivitas, yang diperkirakan mencakup sekitar 6% hingga 10% dari seluruh kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR). Reaksi hipersensitivitas ini dibagi menjadi empat tipe berdasarkan mekanisme imunologis yang mendasarinya (Nebeker et al., 2004).

Tipe I adalah reaksi hipersensitivitas yang dimediasi oleh immunoglobulin E (IgE) dan melibatkan sel mast serta basofil. Reaksi ini bersifat

cepat (*immediate onset*), di mana paparan awal terhadap obat memicu pembentukan antibodi IgE spesifik, yang kemudian melekat pada reseptor sel mast dan basofil. Bila terjadi paparan ulang, ikatan antara obat dan antibodi IgE menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, yang dapat menimbulkan gejala berupa urtikaria, pruritus, dan flushing. Pada kasus berat, dapat terjadi angioedema, hipotensi, hingga anafilaksis. Obat yang sering menyebabkan reaksi ini meliputi beta-laktam, kuinolon, dan kemoterapi berbasis platinum (Abbas et al., 2025).

Tipe II merupakan reaksi yang dimediasi oleh IgG atau IgM, yang berikatan dengan antigen pada permukaan sel atau matriks ekstraselular. Akibatnya, terjadi penghancuran sel dan kerusakan jaringan. Reaksi ini bersifat lambat (*late onset*), biasanya muncul 5–8 hari setelah paparan obat. Contohnya antara lain anemia hemolitik akibat sefalosporin atau penisilin, trombositopenia akibat heparin, apiksaban, quinidin, dan sulfonamid, serta neutropenia akibat propiltiourasil dan flekainid (Bajwa & Mohammed, 2025).

Tipe III merupakan reaksi yang melibatkan pembentukan kompleks imun antara obat dan IgG spesifik, yang kemudian mengaktifkan sistem komplemen. Reaksi ini juga bersifat tertunda, dan gejalanya dapat muncul beberapa minggu setelah paparan obat. Kompleks imun ini dapat menumpuk di jaringan seperti ginjal, sendi, dan pembuluh darah. Contoh reaksi tipe III meliputi serum sickness akibat antitoksin kuda dan antibodi monoklonal, vaskulitis akibat penisilin, sefalosporin, dan fenitoin, serta reaksi Arthus setelah vaksin difteri atau tetanus.

Tipe IV adalah reaksi hipersensitivitas yang dimediasi oleh sel T, dan memiliki onset yang lambat.

Reaksi ini terbagi lagi menjadi beberapa subtipe tergantung jenis sel yang dominan dalam respons imun: tipe IVa (makrofag), IVb (eosinofil), IVc (limfosit T sitotoksik), dan IVd (neutrofil). Manifestasi klinisnya sangat beragam, mulai dari dermatitis kontak, *acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP), hingga reaksi berat seperti *Stevens-Johnson syndrome* (SJS), *drug-induced hypersensitivity syndrome* (DiHS), dan DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

Selain reaksi hipersensitivitas yang telah diklasifikasikan secara klasik, terdapat beberapa bentuk lain dari reaksi imunologis akibat obat yang perlu dikenali. Autoimunitas yang dipicu oleh obat merupakan salah satu bentuk reaksi imunologis yang dapat berkembang setelah paparan terhadap obat tertentu dan berujung pada penyakit autoimun (Utrecht, 2005). Contohnya adalah sindrom lupus-like yang dapat terjadi setelah penggunaan isoniazid, fenitoin, prokainamid, atau hidralazin. Selain itu, beberapa reaksi dermatologis autoimun juga dapat diinduksi oleh obat, seperti dermatosis bulosa IgA akibat vancomycin atau seftriakson, serta gangguan mirip pemfigus yang dapat dipicu oleh penisilamin (Kommu et al., 2025).

Jenis reaksi imunologis lainnya adalah fixed drug eruption (FDE), yaitu lesi kulit yang muncul kembali pada lokasi anatomis yang sama setiap kali pasien terpapar obat tertentu. Lesi ini umumnya berbentuk plak eritematosa dengan pusat keabuan dan sering ditemukan di bibir, lidah, area genital, wajah, serta ekstremitas distal. Secara imunologis, FDE dimediasi oleh sel T CD8+ intraepidermal yang tetap dorman pada lokasi bekas lesi, namun akan kembali aktif dan melepaskan interferon-gamma serta granula sitotoksik ketika

pasien kembali terpapar obat penyebab (Mizukawa & Shiohara, 2009; Ozkaya, 2008). Obat-obatan yang diketahui dapat memicu FDE antara lain sulfonamid dan antikoagulan (Ozkaya, 2008).

Sementara itu, reaksi idiosinkratik merupakan bagian dari reaksi Tipe B yang tidak dimediasi oleh mekanisme imunologi maupun inflamasi. Reaksi ini biasanya disebabkan oleh faktor genetik atau sensitivitas individual yang tidak biasa terhadap obat. Contohnya adalah hemolisis akibat dapson pada pasien dengan defisiensi G6PD, atau munculnya tinnitus setelah dosis tunggal aspirin pada individu yang sangat sensitif.

Terakhir, terdapat reaksi pseudoalergi, yaitu reaksi yang secara klinis menyerupai alergi obat, namun tidak melibatkan mekanisme imunologi. Reaksi ini sering disebut sebagai nonimmune hypersensitivity reactions dan terjadi akibat aktivasi langsung sel inflamasi tanpa mediasi IgE. Mekanisme utama reaksi ini melibatkan reseptor MRGPRX2 (Mas-Related G-Protein Coupled Receptor Member X2) pada sel mast, yang dapat diaktifkan langsung oleh obat tertentu seperti fluoroquinolon dan agen pemblok neuromuskular, menyebabkan anafilaksis nonimunogenik (McNeil et al., 2015). Salah satu contoh pseudoalergi yang umum ditemui di ruang rawat inap adalah sindrom flushing akibat vancomycin, di mana obat memicu degranulasi langsung sel mast dan basofil, menyebabkan pelepasan histamin dan gejala kemerahan. Menariknya, reaksi ini dapat dicegah atau diminimalkan dengan memperlambat laju infus, sehingga pelepasan histamin dapat dikendalikan (Martel et al., 2025).

2. Klasifikasi ADR Berdasarkan Hubungan dengan Dosis (Model DoTS: *Dose-relatedness*)

Reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR) dapat diklasifikasikan berdasarkan hubungan dengan dosis menggunakan model DoTS (*Dose-Time-Susceptibility*). Berdasarkan dosis, ADR dibagi menjadi tiga jenis utama: efek toksik, efek kolateral, dan reaksi hipersusseptibilitas.

Efek toksik terjadi ketika obat diberikan pada dosis yang melebihi batas terapi, atau jika ada gangguan ekskresi obat, interaksi dengan obat lain, atau penyakit penyerta yang memengaruhi metabolisme obat. Contohnya termasuk nefrotoksisitas akibat aminoglikosida dosis tinggi (seperti gentamisin), bradikardia dan aritmia akibat toksisitas digoksin, serta gangguan neurologis akibat kadar fenitoin yang berlebihan. Kondisi seperti muntah dan diare yang menyebabkan dehidrasi juga dapat memperparah efek hipotensi pada pasien yang menggunakan ACE inhibitor.

Efek kolateral adalah reaksi yang terjadi pada dosis terapi standar, sebagai akibat dari aksi farmakologis obat pada organ atau sistem tubuh lain. Misalnya, beta-blocker diberikan pasca infark miokard untuk menurunkan denyut jantung dan mencegah aritmia, namun juga dapat menyebabkan bronkokonstriksi pada paru-paru dan memperburuk gejala asma. Contoh lainnya adalah penggunaan antibiotik spektrum luas yang dapat mengganggu flora usus, sehingga meningkatkan risiko infeksi *Clostridioides difficile* dan menyebabkan kolitis pseudomembranosa.

Reaksi hipersusseptibilitas terjadi pada dosis yang lebih rendah dari dosis terapi, namun hanya pada pasien yang memiliki kerentanan tertentu. Contohnya adalah anafilaksis akibat penisilin, yang merupakan reaksi imun Tipe I. Faktor genetik juga dapat menyebabkan hipersensitivitas, seperti apnea berkepanjangan akibat mutasi gen *pseudocholinesterase* pada pasien yang diberi

suksinilkolin. Selain itu, penyakit tertentu juga dapat meningkatkan kerentanan, misalnya pasien dengan mononukleosis infeksiosa yang hampir selalu mengalami ruam kulit saat diberi ampisilin.

Beberapa reaksi yang menyerupai anafilaksis juga dapat terjadi bukan karena mekanisme imunologi, melainkan akibat rangsangan farmakologis yang menyebabkan pelepasan mediator inflamasi. Reaksi semacam ini disebut reaksi anafilaktoid, dan dapat terjadi akibat media kontras iodinated, infus asetilsistein, atau plasma ekspander gelatin termodifikasi. Urtikaria dan angioedema akibat NSAID diyakini disebabkan oleh peningkatan produksi leukotrien sebagai efek samping dari penghambatan enzim *siklooksigenase-1* (COX-1).

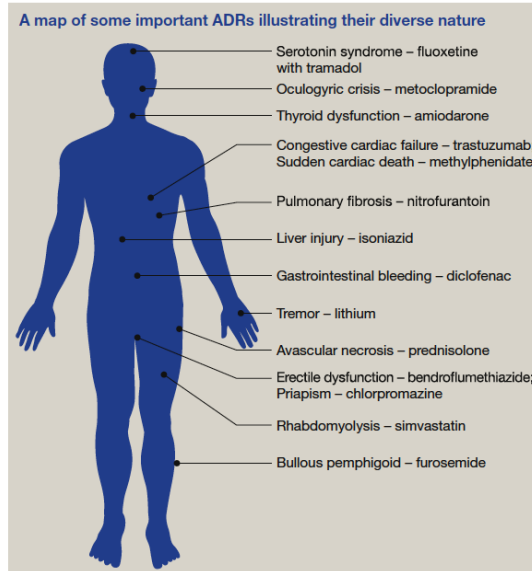
Selain dipengaruhi oleh dosis, reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR) juga dapat diklasifikasikan berdasarkan waktu terjadinya (*time course*) dan kerentanan individu (*susceptibility*). Beberapa ADR tidak hanya tergantung pada konsentrasi obat di tempat kerjanya, tetapi juga pada lama dan frekuensi paparan. Misalnya, toksisitas metotreksat lebih berat bila diberikan dalam dosis kecil berulang dibandingkan dengan pemberian satu kali dalam dosis yang sama. Demikian pula, efek samping kortikosteroid lebih sering terjadi pada penggunaan jangka panjang atau dalam dosis sangat tinggi.

Secara umum, ADR berdasarkan waktu dapat dibedakan menjadi dua jenis yaitu Reaksi yang tidak tergantung waktu (*time-independent*): dapat terjadi kapan saja selama pengobatan, tanpa tergantung lamanya terapi. Contohnya, risiko perdarahan pada pasien yang menggunakan warfarin bergantung pada tingkat antikoagulasi yang bisa berubah-ubah selama terapi.

Reaksi yang tergantung waktu (*time-dependent*): memiliki pola waktu yang khas antara pemberian obat dan timbulnya reaksi. Misalnya, reaksi anafilaksis biasanya

muncul segera setelah pemberian dosis pertama, sedangkan hipersensitivitas tipe lambat, seperti *toxic epidermal necrolysis* (TEN) akibat karbamazepin, sering muncul antara hari ke-10 hingga minggu ke-10 setelah memulai terapi. Beberapa efek samping, seperti sindrom Cushing akibat kortikosteroid, baru muncul setelah penggunaan selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan. Bahkan, ada reaksi tertunda yang muncul bertahun-tahun setelah terapi, misalnya kanker sekunder akibat kemoterapi alkilasi yang diberikan di masa lampau.

Sementara itu, kerentanan (*susceptibility*) terhadap ADR dapat sangat bervariasi antar individu. Variasi ini bisa bersifat normal atau dipengaruhi oleh usia, fungsi ginjal, kondisi fisiologis, dan faktor genetik, yang semuanya berpengaruh terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Beberapa ADR jarang terjadi namun hanya muncul pada kelompok pasien tertentu yang memiliki kerentanan genetik khusus, misalnya terkait metabolisme atau respons tubuh terhadap obat. Faktor etnisitas juga dapat memengaruhi risiko ADR; sebagai contoh, pasien berkulit hitam memiliki risiko tiga kali lebih tinggi mengalami angioedema akibat ACE inhibitor dibandingkan dengan pasien non-kulit hitam.



Gambar 2. Reaksi ADR kolateral terjadi pada dosis terapi standar (Ferner & Pucci, 2020)

3. Faktor Risiko dan Variabilitas Kejadian Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ADR)

Insidensi dan tingkat keparahan reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR) sangat bervariasi, tergantung pada karakteristik pasien maupun sifat dari obat yang digunakan. Faktor pasien yang memengaruhi antara lain usia, jenis kelamin, etnis, kondisi medis yang menyertai, serta faktor genetik dan geografis (Schatz & Weber, 2015). Sementara itu, dari sisi obat, variabel seperti jenis obat, rute pemberian, dosis, ketersediaan hayati (bioavailabilitas), dan durasi terapi juga berperan penting. Risiko ADR terbukti meningkat secara signifikan pada lansia dan pada kondisi polifarmasi. Namun, kontribusi dari kesalahan resep oleh tenaga medis maupun kepatuhan pasien yang buruk terhadap rejimen terapi masih menjadi aspek yang belum sepenuhnya jelas.

Populasi dengan risiko tinggi mengalami ADR antara lain adalah lansia, anak-anak, pasien dengan

gangguan fungsi ginjal atau hati, serta individu dengan variasi genetik tertentu, seperti predisposisi terhadap reaksi hipersensitivitas abakavir. Secara khusus, kejadian dan keparahan ADR jauh lebih tinggi pada pasien lansia, meskipun penelitian menunjukkan bahwa komorbiditas mungkin menjadi penyebab utama dibanding faktor usia itu sendiri. Berdasarkan data dari sistem farmakovigilans Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), ADR yang bersifat fatal paling sering terjadi pada pasien berusia di atas 75 tahun (Montastruc et al., 2021). Di Amerika Serikat, sistem pemantauan cedera (National Electronic Injury Surveillance System) menunjukkan bahwa penggunaan terapeutik antikoagulan dan obat diabetes merupakan penyebab utama kunjungan gawat darurat yang terkait ADR pada pasien lansia. Selain itu, penggunaan non-terapeutik obat penenang, hipnotik seperti benzodiazepin, serta analgesik juga berkontribusi terhadap cedera terkait obat pada kelompok usia ini. Oleh karena itu, perhatian khusus terhadap pemilihan, pemantauan, dan pengelolaan terapi obat pada kelompok rentan menjadi aspek krusial dalam pencegahan ADR (Budnitz et al., 2021).

4. Pencegahan dan Penatalaksanaan Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ADR)

Pencegahan reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR) memerlukan pemahaman yang baik terhadap karakteristik obat serta potensi efek samping yang menyertainya. Banyak penyebab ADR sebenarnya dapat dicegah melalui pendekatan sistematis dalam praktik klinis. Salah satu upaya penting adalah pemanfaatan sistem pelaporan ADR, seperti FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS), yang menyediakan informasi kepada klinisi, pasien, otoritas regulasi, dan produsen obat untuk menghindari kejadian ADR serupa di masa depan. Dalam era digital, penggunaan rekam medis elektronik memungkinkan identifikasi dini interaksi obat melalui fitur peringatan otomatis, sementara apotek modern juga

telah dilengkapi dengan sistem digital untuk memverifikasi interaksi obat sebelum melakukan dispensing.

Dalam aspek pemberian dosis, perhatian khusus perlu diberikan pada kelompok lansia dan anak-anak (American Geriatrics Society, 2023). Pada pasien lanjut usia, pemilihan obat dan dosis awal harus dilakukan secara hati-hati untuk menghindari akumulasi dan toksisitas. Sementara pada anak-anak, penghitungan dosis berdasarkan berat badan mutlak diperlukan, dan pengukuran berat badan secara akurat sebelum meresepkan obat menjadi langkah krusial.

Selain itu, kemajuan dalam bidang farmakogenomik memberikan kontribusi signifikan dalam upaya pencegahan ADR (Zhou et al., 2015). Penelitian telah menemukan bahwa variasi genetik, seperti *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) yang memengaruhi enzim hati terutama sistem sitokrom P450, dapat berdampak nyata terhadap metabolisme obat yang umum digunakan. Oleh karena itu, tes farmakogenetik preemptif terbukti mampu menurunkan risiko ADR hingga 33% dibandingkan dengan perawatan standar (Chenchula et al., 2024; Gerogianni et al., 2018; Micaglio et al., 2021). Meskipun demikian, implementasi pengujian ini dalam praktik klinis rutin masih terbatas, dengan contoh paling umum adalah terapi warfarin berbasis genotipe (Amin, 2020).

Dalam hal penatalaksanaan ADR, pendekatan utama adalah menghentikan penggunaan obat yang dicurigai, atau menyesuaikan dosis jika reaksi bersifat dosis-tergantung. Pada kasus reaksi hipersensitivitas, obat sebaiknya dihentikan secara permanen, dan penggantian dengan kelas obat lain diperlukan. Namun, dalam situasi klinis tertentu di mana obat tersebut adalah satu-satunya pilihan terapi yang efektif, dapat dipertimbangkan premedikasi dengan antihistamin atau kortikosteroid (misalnya pada pasien kemoterapi yang memiliki riwayat

alergi terhadap obat tertentu), atau bahkan dilakukan desensitisasi (seperti pada terapi sifilis pada ibu hamil dengan alergi penisilin). Untuk informasi lebih lanjut mengenai penanganan spesifik ADR, panduan klinis terkait reaksi hipersensitivitas obat, erupsi kulit akibat obat, dan anafilaksis dapat dijadikan rujukan tambahan. Dengan pendekatan preventif berbasis teknologi, pemantauan klinis yang cermat, serta intervensi farmakogenetik yang tepat, risiko terjadinya ADR dapat diminimalkan secara signifikan, sekaligus meningkatkan keselamatan pasien dan efektivitas terapi.

Dalam menentukan pendekatan yang optimal untuk mendeteksi, menangani, dan mencegah reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR), farmasis perlu memperhatikan beberapa hal penting. Pertama, definisi dan klasifikasi ADR yang tepat sangat membantu dalam menentukan strategi penatalaksanaan dan pilihan terapi obat. Penting untuk membedakan penanganan ADR dari kejadian obat merugikan (ADE) atau *Medication errors*, serta memahami bahwa reaksi tipe A dan tipe B memerlukan pendekatan yang berbeda. Kedua, kelompok pasien yang rentan seperti anak-anak dan lansia memiliki risiko tinggi mengalami ADR, namun sering kali tidak termasuk dalam uji klinis pra-pemasaran. Oleh karena itu, laporan kasus dan data dari sistem pelaporan nasional ADR menjadi sumber informasi yang sangat penting bagi populasi ini. Data tersebut dapat mendorong regulasi yang signifikan, seperti perubahan label obat, informasi keselamatan baru, pembatasan penggunaan, implementasi strategi mitigasi risiko (*Risk Evaluation and Mitigation Strategies/REMS*), atau bahkan penarikan obat dari pasaran. Dengan demikian, deteksi dan pengelolaan ADR yang tepat berbasis pelaporan sistemik tidak hanya meningkatkan keselamatan pasien, tetapi juga berkontribusi pada kebijakan penggunaan obat yang lebih aman dan berbasis bukti.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, M., Moussa, M., & Akel, H. (2025). *Type I Hypersensitivity Reaction*.
- American Geriatrics Society. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(7), 2052–2081. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
- Amin, N. S. (2020). Utilizing Pharmacogenomics to Reduce Adverse Drug Events. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 11(3), 258–261. <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2020.11.001638>
- Bajwa, S. F., & Mohammed, R. H. (2025). *Type II Hypersensitivity Reaction*.
- Budnitz, D. S., Shehab, N., Lovegrove, M. C., Geller, A. I., Lind, J. N., & Pollock, D. A. (2021). US Emergency Department Visits Attributed to Medication Harms, 2017-2019. *JAMA*, 326(13), 1299–1309. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13844>
- Chenchula, S., Atal, S., & Uppugunduri, C. R. S. (2024). A review of real-world evidence on preemptive pharmacogenomic testing for preventing adverse drug reactions: a reality for future health care. *The Pharmacogenomics Journal*, 24(2), 9. <https://doi.org/10.1038/s41397-024-00326-1>
- Coleman, J. J., & Pontefract, S. K. (2016). Adverse drug reactions. *Clinical Medicine*, 16(5), 481–485. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-481>
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
- Ferner, R., & Pucci, M. (2020). Adverse drug reactions. *Medicine*, 48(7), 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.04.010>
- Gerogianni, K., Tsezou, A., & Dimas, K. (2018). Drug-Induced Skin Adverse Reactions: The Role of Pharmacogenomics in Their

- Prevention. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 22(3), 297–314. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0330-3>
- Kommu, S., Carter, C., & Whitfield, P. (2025). *Adverse Drug Reactions*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599521/?report=classic>
- Lee, L. M., Carias, D. C., Gosser, R., Hannah, A., Stephens, S., & Templeman, W. A. (2022). ASHP Guidelines on Adverse Drug Reaction Monitoring and Reporting. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 79(1), e83–e89. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab324>
- Martel, T. J., Jamil, R. T., & Afzal, M. (2025). *Vancomycin Infusion Reaction*.
- McNeil, B. D., Pundir, P., Meeker, S., Han, L., Undem, B. J., Kulka, M., & Dong, X. (2015). Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*, 519(7542), 237–241. <https://doi.org/10.1038/nature14022>
- Micaglio, E., Locati, E. T., Monasky, M. M., Romani, F., Heilbron, F., & Pappone, C. (2021). Role of Pharmacogenetics in Adverse Drug Reactions: An Update towards Personalized Medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.651720>
- Mizukawa, Y., & Shiohara, T. (2009). Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Current Allergy and Asthma Reports*, 9(1), 71–77. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0011-8>
- Montastruc, J., Lafaurie, M., de Canecaude, C., Durrieu, G., Sommet, A., Montastruc, F., & Bagheri, H. (2021). Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(11), 4334–4340. <https://doi.org/10.1111/bcp.14851>
- Morimoto, T., Gandhi, T. K., Seger, A. C., Hsieh, T. C., & Bates, D. W. (2004). Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Quality and Safety in*

- Health Care*, 13(4), 306–314.
<https://doi.org/10.1136/qhc.13.4.306>
- Nebeker, J. R., Barach, P., & Samore, M. H. (2004). Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Annals of Internal Medicine*, 140(10), 795–801. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00009>
- Ozkaya, E. (2008). Fixed drug eruption: state of the art. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, 6(3), 181–188. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06491.x>
- Ray, S. D., Black, A. T., Shah, S. K., & Stohs, S. J. (2018). ADRs, ADEs and SEDs: A Bird's Eye View (pp. xxvii–xliv). [https://doi.org/10.1016/S0378-6080\(18\)30060-6](https://doi.org/10.1016/S0378-6080(18)30060-6)
- Schatz, S. N., & Weber, R. J. (2015). CNS/Pharmacy Practice: Adverse Drug Reactions. In *Pharmacotherapy Self-Assessment Program (PSAP)* (2nd ed., pp. 5–26). American College of Clinical Pharmacy. <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015b2.samplechapter.pdf>
- Utrecht, J. (2005). Current trends in drug-induced autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 4(5), 309–314. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.01.002>
- Warrington, R., Silviu-Dan, F., & Wong, T. (2018). Drug allergy. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 14(Suppl 2), 60. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0289-y>
- Zhou, Z.-W., Chen, X.-W., Sneed, K. B., Yang, Y.-X., Zhang, X., He, Z.-X., Chow, K., Yang, T., Duan, W., & Zhou, S.-F. (2015). Clinical Association Between Pharmacogenomics and Adverse Drug Reactions. *Drugs*, 75(6), 589–631. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0375-0>

BIODATA PENULIS

apt. Akhmad Ardiansyah, S.Farm., M.Si. Penulis kelahiran Bantaeng, 18 oktober 1993 merupakan seorang dosen pada Program Studi S1-Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sembilanbelas November (USN) Kolaka, Sulawesi Tenggara, sejak tahun 2024. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Ilmu Farmasi dan Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta. Gelar Magister Sains diperoleh dari Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin Makassar.

Sebagai akademisi, penulis aktif dalam pengajaran dan penelitian, khususnya di bidang farmakologi serta farmasi klinis dan komunitas. Penulis mengampu berbagai mata kuliah yang berkaitan dengan penggunaan obat, terapi rasional, dan pelayanan kefarmasian pada tingkat individu maupun masyarakat.

BAB 7

Interaksi Obat

Apt. Harni Sartika Kamaruddin, S.Si.,M.Si

A. Pendahuluan

Interaksi obat merupakan modifikasi efek suatu obat oleh senyawa kimia lain, baik berupa obat, komponen makanan, komponen herbal, maupun senyawa lain atau senyawa lain yang berbeda bersamaan di dalam tubuh atau pada permukaan tubuh. Interaksi obat merupakan terjadinya perubahan efek suatu obat akibat adanya obat lain, obat tradisional, makanan, minuman atau akibat adanya zat kimia di lingkungan. Interaksi obat merupakan peristiwa dimana kerja obat dipengaruhi oleh obat lain yang diberikan bersamaan, akibat yang tidak dikehendaki dari peristiwa interaksi ini yakni meningkatnya efek toksik atau efek samping obat atau berkurangnya efek klinis yang diharapkan (Payne & Avery, 2011)

B. Jenis Interaksi

1. Interaksi Farmasetik

Interaksi farmasetik merupakan interaksi yang terjadi sebelum obat masuk ke dalam tubuh pasien. Faktor yang mempengaruhi interaksi farmasetik biasanya terjadi karena pencampuran 2 obat atau lebih yang diberikan bersamaan seperti obat injeksi dan cairan infus. Obat yang berinteraksi tersebut menyebabkan cairan obat tampak berkabut, berubah warna, dan berpartikel (Gujjarlamudi, 2016)

2. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik yaitu interaksi yang terjadi apabila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain. Dengan demikian

interaksi ini meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia (dalam tubuh) untuk dapat menimbulkan efek farmakologinya. Tidak mudah untuk memperkirakan interaksi jenis ini dan banyak diantaranya hanya mempengaruhi pada sebagian kecil pasien yang mendapat kombinasi obat-obat tersebut. Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada satu obat belum tentu akan terjadi pula dengan obat lain yang sejenis, kecuali jika memiliki sifat-sifat farmakokinetik yang sama (BPOM, 2023)

a. Absorpsi

Beberapa faktor yang mempengaruhi absorpsi obat melalui mukosa gastrointestinal diantaranya yaitu:

1) Perubahan pH lambung

Beberapa obat yang diberikan secara oral memerlukan kondisi pH lambung antara 2,5-3 untuk di absorpsi. Oleh karena itu, obat yang mampu meningkatkan pH lambung seperti antasida, penghambat pompa proton dan antagonis H₂ dapat berubah jika diberikan bersamaan dengan obat lain. Misalnya pemberian obat antijamur seperti ketokonazol yang memerlukan lingkungan asam, apabila diberikan bersamaan dengan obat yang dapat meningkatkan pH lambung maka dapat menyebabkan penurunan disolusi dan penyerapan obat antijamur (Palleria et al., 2013)

2) Pembentukan kompleks

Faktor pembentukan kompleks dapat terjadi karena adanya pencampuran antara obat dengan zat kimia dalam saluran cerna. Misalnya, pemberian obat tetrasiklin ketika mulai memasuki saluran pencernaan dapat bergabung dengan ion logam (magnesium, aluminium) sehingga membentuk kompleks yang sulit diserap. Akibatnya, obat-obatan seperti antasida yang mengandung magnesium, aluminium dapat

mengurangi penyerapan tetrasiklin (Palleria et al., 2013).

3) Gangguan motilitas

Obat yang dapat meningkatkan waktu pengosongan lambung seperti metoklopiramid dapat mengurangi waktu kontak antara obat dan area penyerapan mukosa sehingga menyebabkan penurunan penyerapan obat (Palleria et al., 2013).

b. Distribusi

Pada fase ini, obat diangkut melalui pengikatan pada plasma dan protein plasma. Beberapa protein plasma yang berinteraksi dengan obat yaitu albumin, glikoprotein asam α_1 , dan lipoprotein. Obat yang bersifat asam biasanya terikat lebih luas pada albumin, sedangkan obat yang bersifat basa biasanya terikat lebih luas pada glikoprotein asam α_1 , lipoprotein, atau keduanya. Obat yang memiliki tingkat pengikatan protein plasma yang tinggi berpotensi lebih besar digantikan oleh obat yang memiliki afinitas lebih besar terhadap tempat pengikatan yang sama. Misalnya, pemberian obat warfarin dan diklofenak pada pasien yang diobati secara kronis dengan warfarin mengakibatkan perpindahan albumin dari tempat pengangkatannya. Peningkatan konsentrasi warfarin bebas dalam plasma menyebabkan perkembangan reaksi hemoragik yang serius (Palleria et al., 2013)

c. Metabolisme

Metabolisme disebut juga dengan biotransformasi. Enzim utama yang berperan dalam proses ini yaitu enzim sitrokrom P-450 (CYP450), konsentrasi tertinggi enzim ini terletak pada hati. Obat yang dimetabolisme oleh enzim CYP disebut sebagai substrat. Tetapi, suatu obat bisa dimetabolisme oleh beberapa enzim. Interaksi pada metabolisme obat bisa terjadi jika obat yang dikonsumsi mempengaruhi aktivitas enzim. Inhibitor, merupakan obat yang menghambat aktivitas

enzim sehingga meningkatkan efek substrat obat (Gujjarlamudi, 2016). Misalnya, omeprazol sebagai penghambat CYP2C19, menurunkan aktivitas antiplatelet clopidogrel dengan menghambat biotransformasi obat proclopidogrel menjadi metabolit aktifnya. Sedangkan obat disebut induksi jika dapat menyebabkan produksi enzim meningkat sehingga efek substrat obat menurun. Misalnya, rifampisin menginduksi enzim CYP3A di hati. Rifampisin meningkatkan eliminasi sejumlah besar obat, meskipun sebagian besar merupakan substrat untuk CYP3A4, seperti midazolam, quinidin, dan siklosporin (Palleria et al., 2013)

d. Ekskresi

Obat-obatan diekskresikan terutama melalui tubulus ginjal dan empedu. Ginjal adalah organ yang bertanggung jawab untuk eliminasi obat dan metabolitnya. Interaksi pada fase ini terjadi melalui mekanisme persaingan pada tingkat sekresi tubular aktif, dimana dua atau lebih obat menggunakan system transport yang sama (Berger, 1972). Misalnya, pemberian obat NSAID dengan obat metotreksat dapat menyebabkan ekskresi obat di ginjal terhambat sehingga menimbulkan efek toksik (Palleria et al., 2013)

3. Interaksi Farmakodinamik

Fase farmakodinamik terjadi ketika suatu obat berinteraksi langsung dengan sistem reseptor sehingga terjadi perubahan pada respon obat (Rochjana et al., 2019). Interaksi farmakodinamik lebih berpengaruh ke respon fisiologis. Fase farmakodinamik ini dapat terjadi secara aditif, sinergis, antagonis, dan potensiasi.

a. Aditif

Efek aditif merupakan jumlah respon dari masing-masing efek obat ($1+1=2$). Misalnya, liraglutid adalah hormon metabolik turunan yang bertindak sebagai

agonis reseptor peptida 1 seperti glucagon yang bekerja lama yang menurunkan glukosa. Sedangkan insulin detemir adalah turunan insulin kerja panjang yang berfungsi untuk mengurangi glukosa darah. Ketika obat diberikan bersamaan, efek penurunan glukosa dari kedua obat bersifat aditif (Roberts & Gibbs, 2018)

b. Sinergis

Efek sinergis merupakan efek dari dua atau lebih obat diberikan secara bersamaan yang hasilnya lebih besar daripada jumlah efek kedua obat tersebut ($1+1= 3$). Misalnya, kombinasi diphenhydramine dan etanol menyebabkan efek sinergisme. Etanol bertindak sebagai agonis reseptor gaba yang meningkatkan konduktansi klorida pada neuron. Diphenhydramine adalah antagonis reseptor asetilcolin muskarinik yang menyebabkan pengurangan muatan positif neuron. Hal ini menyebabkan peningkatan dalam muatan negatif di seluruh neuron dan peningkatan gangguan mental (Roberts & Gibbs, 2018)

c. Antagonis

Efek antagonis merupakan efek dari dua obat yang diberikan secara bersamaan, hasilnya kurang dari jumlah efek kedua obat tersebut ($1+1=0$). Misalnya, beta bloker menghilangkan efek bronkodilatasi activator 2-adrenoceptor (salbutamol atau terbutaline) yang digunakan untuk asma (Roberts & Gibbs, 2018)

d. Potensiasi

Efek potensiasi adalah efek obat yang ditingkatkan oleh obat kedua yang tidak mempunyai efek ($0+1= 2$). Misalnya, histamin H1-reseptor antagonis, seperti mepyramine, yang memiliki efek samping mengantuk. Efek tersebut dapat bertambah bila di konsumsi dengan alkohol (Roberts & Gibbs, 2018).

C. Tingkat Keparahan

Interaksi obat berdasarkan level signifikansi klinis atau tingkat keparahan dapat diklasifikasikan menjadi tiga tingkatan yaitu *minor*, *moderate* dan *major* (Agustin & Fitriainingsih, 2021).

1. Minor

Minor adalah sebuah interaksi yang terjadi bila efek biasanya ringan, konsentrasi mungkin mengganggu atau tidak terlalu mencolok tetapi tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi. Pengobatan tambahan biasanya tidak diperlukan. Efek yang muncul tidak terlalu signifikan mempengaruhi hasil terapi dan masih dapat diatasi. Biasanya pengobatan tambahan tidak perlu diberikan (Hasnain et al., 2017). Adapun contoh obat yang berinteraksi dengan level signifikansi minor yaitu lansoprazol dan sukralfat. Jika kedua obat tersebut digunakan secara bersamaan akan menyebabkan menurunnya bioavailabilitas lansoprazol. Cara untuk mengatasinya yaitu pemakaian antara sukralfat dan lansoprazol harus diberi jeda sekitar 30 menit (Agustin & Fitriainingsih, 2021)

2. Moderate

Sebuah interaksi dikatakan dalam keparahan moderate bila efek terjadi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Pengobatan tambahan, rawat inap, atau diperpanjang dirawat di rumah sakit mungkin diperlukan. Efek yang muncul dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Perlu diberikan pengobatan tambahan (Berlian Hanutami, 2019). Adapun contoh obat yang berinteraksi dengan tingkat keparahan moderate yaitu farsix (furosemid) dan canderin (candesartan). Interaksi yang terjadi antara kedua obat ini merupakan efek yang berlawanan dimana candesartan meningkatkan kadar kalium sedangkan furosemid menurunkan kadar kalium dalam darah. Penanganan yang dilakukan yaitu cukup dengan monitoring karena tidak terlalu berdampak serius pada pasien (Agustin & Fitriainingsih, 2021).

3. Major

Sebuah interaksi dikatakan dalam keparahan major bila terdapat probabilitas yang tinggi, berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen. Tingkat keparahan major diprioritaskan untuk dicegah dan diatasi. Pada tingkat keparahan major berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkankerusakan permanen (Berlian Hanutami, 2019). Adapun contoh obat yang berinteraksi dengan level signifikansi major yaitu amlodipin dan simvastatin. Amlodipin dapat meningkatkan AUC HMG-CoA reductase inhibitor setelah pemberian sinvastatin sehingga dapat menyebabkan kadar simvastatin dalam tubuh meningkat. Penggunaan kombinasi kedua obat ini tidak perlu dihindari walaupun termasuk interaksi major, namun sebaiknya disarankan agar pengobatan statin pada pasien dengan riwayat penyakit hipertensi dimulai dari dosis yang rendah, untuk pemberian statin cukup sampai pada dosis 20 mg setiap hari (Agustin & Fitrianingasih, 2021).

D. Faktor Yang Mempengaruhi Interaksi Obat

1. Usia

Seiring bertambahnya usia terjadi perubahan fisiologis, perubahan farmakokinetik, dan farmakodinamik sehingga pasien lanjut usia berisiko tinggi mengalami kejadian interaksi obat potensial dan efek samping akibat potensi interaksi obat.

2. Jenis kelamin

Pada laki-laki maupun perempuan terdapat perbedaan fisiologis yang dapat mempengaruhi respon obat di dalam tubuh. Jumlah senyawa kimia yang lebih tinggi maupun lebih rendah dalam tubuh dapat menyebabkan reaksi yang berbeda terhadap reaksi obat. Pria dan wanita juga memiliki perbedaan pada pola pencernaan. Pria menghasilkan lebih banyak asam lambung daripada wanita sehingga dapat mencerna makanan lebih cepat dibanding perempuan, dari perbedaan sistem tubuh tersebut dapat mempengaruhi terjadinya interaksi obat (Orlando et al., 2020)

3. Polifarmasi

Pada keadaan tertentu biasanya semakin banyak penyakit yang dialami, maka obat yang digunakan juga banyak. Semakin meningkatnya penggunaan obat-obatan di masa sekarang memerlukan perhatian lebih terkait masalah-masalah dalam pemakaian obat (Berlian Hanutami, 2019). Penggunaan beberapa obat dapat disebut sebagai polifarmasi. Polifarmasi merupakan lebih dari 5 jenis obat digunakan bersama-sama (Zulkarnaini & Martini, 2019). Resiko yang dapat terjadi dikarenakan penggunaan obat polifarmasi yakni terjadinya interaksi obat-obat (et al., 2016).

4. Penyakit komorbid

Penyakit penyerta merupakan faktor yang sangat penting yang dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat karena adanya penggunaan berbagai jenis obat. Misalnya, pasien dengan penyakit penyerta hipertensi dengan penyakit lain, maka penyakit tersebut akan berdampak pada respon tubuh terhadap obat antihipertensi karena proses metabolisme dalam tubuh akan berkurang. Pada pasien gagal ginjal, mengakibatkan efek obat pada ginjal berkurang karena menurunnya fungsi organ tersebut (Alomar, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, O. A., & Fitriyaningsih, F. (2021). Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis Terhadap Pola Peresepan Pasien Rawat Jalan Di Apotek X Jambi. *Electronic Journal Scientific of Environmental Health And Disease*, 1(1), 1–10. <https://doi.org/10.22437/esehad.v1i1.10759>
- Alomar, M. J. (2014). Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22(2), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.02.003>
- Berger, J. E. (1972). Mechanisms of drug interactions. I. *The Journal of the Indiana State Medical Association*, 65(12), 1250–1252. <https://doi.org/10.1385/1-59259-924-9:041>
- Berlian Hanutami. (2019). potensi interaksi antar obat pada resep umum di Apotek Kimia Farma 58Identifikasi Kota Bandung bulan April 2019. *Farmaka*, 17(April), 57–64.
- BPOM. (2023). *Pedoman Cara Regulatori Obat yang Baik* (Issue Mei).
- Gujjarlamudi, H. (2016). Polytherapy and drug interactions in elderly. *Journal of Mid-Life Health*, 7(3), 105–107. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.191021>
- Hasnain, H., Ali, H., Zafar, F., Sial, A. A., Hameed, K., Shareef, H., Mallick, N., Tariq, A., & Fatima, R. (2017). Drug-Drug Interaction; Facts and Comparisons With National and International Bench Marks. a Threat More Than a Challenge for Patient Safety in Clinical and Economic Scenario. *The Professional Medical Journal*, 24(03), 357–365. <https://doi.org/10.17957/tpmj/17.3670>
- Herdaningsih, S., Muhtadi, A., Lestari, K., & Annisa, N. (2016). Potential of Drug-Drug Interaction in Polypharmacy Prescription: Retrospective Study on a Drugstore in Bandung. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 5(4), 288–292. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2016.5.4.288>
- Orlando, V., Mucherino, S., Guarino, I., Guerriero, F., Trama, U., & Menditto, E. (2020). *Gender Differences in Medication Use A Drug Utiliz.pdf*.

- Palleria, C., Di Paolo, A., Giofrè, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A., De Sarro, G., & Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of Research in Medical Sciences*, *18*(7), 600–609.
- Payne, R. A., & Avery, A. J. (2011). Polypharmacy: One of the greatest prescribing challenges in general practice. *British Journal of General Practice*, *61*(583), 83–84. <https://doi.org/10.3399/bjgp11X556146>
- Roberts, A. G., & Gibbs, M. E. (2018). Mechanisms and the clinical relevance of complex drug–drug interactions. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, *10*, 123–134. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S146115>
- Rochjana, A. U. H., Jufri, M., Andrajati, R., & Sartika, R. A. D. (2019). Masalah Farmasetika dan Interaksi Obat pada Resep Racikan Pasien Pediatri: Studi Retrospektif pada Salah Satu Rumah Sakit di Kabupaten Bogor. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, *8*(1). <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.1.42>
- Zulkarnaini, A., & Martini, R. D. (2019). Gambaran Polifarmasi Pasien Geriatri Dibeberapa Poliklinik RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, *8*(1S), 1. <https://doi.org/10.25077/jka.v8i1s.916>

BIODATA PENULIS

Apt.Harni Sartika Kamaruddin, S.Si.,M.Si. Lahir di Kolaka pada 2 Mei 1985, Sulawesi Tenggara. Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi, Profesi Apoteker, dan Magister Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, Makassar. Saat ini, ia mengabdikan sebagai dosen di Program Studi Farmasi, Universitas Sembilanbelas November (USN) Kolaka. Bidang minat utamanya adalah farmasi klinik dan farmakologi.

BAB 8

Prinsip Dasar Terapi Rasional

apt. Muhammad Rahmat Masdin, M.Farm.

A. Pendahuluan

Pelayanan kefarmasian, khususnya pelayanan farmasi klinis, merupakan peran farmasi dalam menyediakan pelayanan kesehatan bagi individu dan masyarakat melalui pemberian informasi obat, konseling, pemantauan terapi, hingga evaluasi hasil terapi yang berfokus pada pasien (*patient oriented*) untuk menjamin penggunaan obat yang rasional. Prinsip terapi rasional menekankan bahwa setiap pasien menerima obat sesuai dengan kebutuhan klinis dengan dosis yang tepat untuk jangka waktu yang cukup serta terjangkau secara biaya bagi pasien. Penerapan penggunaan obat yang rasional ini dapat mengoptimalkan terapi yang efektif dan aman, meminimalkan risiko efek samping pengobatan, dan meningkatkan mutu pelayanan kefarmasian.

B. Prinsip Dasar Terapi Rasional

1. Prinsip dasar terapi rasional

Rasionalitas terapi merupakan suatu pendekatan dalam pengobatan di mana obat yang rasional yaitu obat yang diterima oleh pasien berdasarkan kebutuhan kliniknya, dengan dosis yang sesuai dengan kondisi klinik mereka, dalam periode yang tepat dan harga yang terendah untuknya (Veranita et al., 2022). Prinsip dasar dari terapi rasional yaitu jika memenuhi kriteria berikut (Kementerian Kesehatan RI, 2011; Waluyatiningsih et al., 2024):

- a. Tepat diagnosis, di mana obat diberikan berdasarkan diagnosis pasien. Kesalahan diagnosis dapat mengarah

pada kesalahan pemilihan obat sehingga kesembuhan pasien tidak dapat tercapai

- b. Tepat indikasi penyakit, di mana setiap obat memiliki efek terapi yang spesifik sehingga obat yang diberikan harus sesuai untuk menangani penyakit pasien, seperti pemberian antibiotik hanya diindikasikan untuk penyakit infeksi.
- c. Tepat pemilihan obat, di mana keputusan pemilihan obat dilakukan setelah penegakkan diagnosis yang tepat sehingga obat yang dipilih memiliki efek terapi sesuai dengan penyakit tersebut.
- d. Tepat dosis, di mana pemberian obat dengan dosis, cara, dan lama pemberian dapat mempengaruhi efek terapi. Dosis yang berlebihan dapat berisiko meningkatkan efek samping sedangkan dosis yang terlalu rendah mengakibatkan target terapi tidak dapat tercapai sesuai yang diharapkan.
- e. Tepat cara pemberian, di mana pemberian obat kepada pasien dapat dilakukan dengan menyesuaikan sediaan dari obat yang diberikan, seperti antibiotik yang tidak boleh diberikan bersamaan dengan susu karena risiko penurunan absorpsi obat antibiotik.
- f. Tepat interval waktu pemberian, di mana interval waktu pemberian obat disesuaikan secara tepat dengan obat yang harus diberikan, seperti obat yang diminum 3x sehari dapat diartikan bahwa obat tersebut diminum dalam interval waktu setiap 8 jam. Frekuensi pemberian yang lebih sering juga dapat mengurangi kepatuhan pasien dalam meminum obat, sehingga pemberian obat hendaknya sesederhana mungkin.
- g. Tepat lama pemberian, lama obat yang diberikan harus disesuaikan dengan penyakit yang diderita, seperti pengobatan tuberkulosis yang membutuhkan waktu paling singkat 6 bulan. Pemberian yang terlalu

singkat atau terlalu lama dapat mempengaruhi hasil dari pengobatan.

- h. Tepat penilaian kondisi pasien. Setiap individu memiliki respon terhadap obat yang beragam sehingga dalam pemberian obat, harus mempertimbangkan kondisi pasien. Sebagai contoh, pemberian aminoglikosida tidak disarankan pada penderita kelainan ginjal karena risiko nefrotoksisitas. Selain itu, pasien dengan riwayat asma yang menderita hipertensi tidak disarankan untuk diberikan *beta blocker* karena efek *bronkhospasme*.
- i. Obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau, di mana obat harus diproduksi berdasarkan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) untuk menjamin mutu obat. Selain itu, pemilihan obat yang digunakan mendahulukan obat-obat yang terdaftar dalam daftar obat esensial dengan mempertimbangkan efektivitas obat, keamanan dan harga obat.
- j. Tepat informasi, di mana memberikan informasi yang tepat dalam menggunakan obat menjadi faktor yang penting dalam meningkatkan efektivitas terapi.
- k. Tepat tindak lanjut, di mana pertimbangan tindak lanjut perlu dilakukan saat penentuan terapi untuk memastikan bahwa ketidaktercapaian terapi atau timbulnya efek samping setelah pemberian terapi dapat segera ditangani atau ditindaklanjuti.
- l. Tepat dispensing, di mana proses penyiapan dan penyerahan obat harus dilakukan dengan tepat yang disertai dengan pemberian informasi yang tepat terkait obat, sehingga pasien dapat memahami dengan baik penggunaan obat yang diberikan.

Penggunaan obat yang rasional berdasarkan kriteria di atas, dapat membantu dalam menjamin efektivitas dan keamanan pengobatan, sehingga dapat menurunkan risiko efek samping, meningkatkan kualitas pelayanan

kefarmasian, membangun komunikasi yang baik antarprofesi kesehatan, dan mencegah terjadinya resistensi, serta meningkatkan kepercayaan masyarakat terhadap peran farmasi dalam pelayanan kesehatan (Waluyatiningsih et al., 2024). Sebaliknya, ketidakrasionalan dalam penggunaan obat dapat mengakibatkan dampak negatif berupa dampak klinik (seperti terjadinya efek samping dan resistensi mikroba terhadap antimikroba), dampak ekonomi dengan meningkatkan biaya pengobatan, dampak terhadap mutu pelayanan, dan dampak terhadap mutu ketersediaan obat (Rikomah, 2018; Veranita et al., 2022).

Adapun ciri-ciri dari penggunaan obat yang tidak rasional, yaitu (Kementerian Kesehatan RI, 2011):

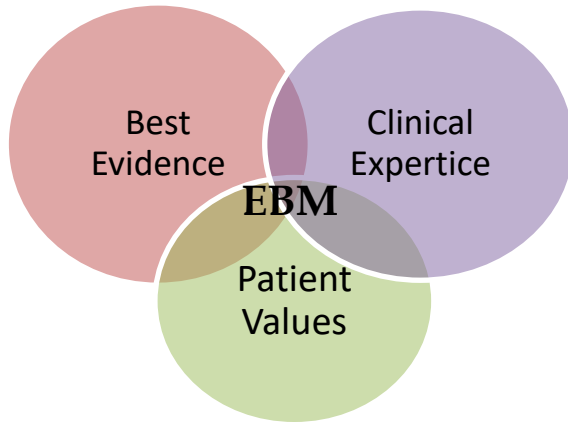
- a. Peresepan berlebih atau *overprescribing*, yaitu memberikan obat yang tidak diperlukan untuk menangani suatu penyakit, seperti pemberian antibiotik pada flu yang disebabkan oleh virus, pemberian obat dengan dosis yang lebih tinggi dari dosis yang telah dianjurkan, dan jumlah obat yang diberikan lebih banyak dari yang diperlukan dalam menangani suatu penyakit
- b. Peresepan kurang atau *underprescribing*, yaitu kurangnya obat yang diberikan dari yang diperlukan baik dosis, jumlah, hingga lama pemberian, serta obat yang seharusnya perlu namun tidak diresepkan. Sebagai contoh, tidak memberikan oralit pada pasien anak yang mengalami diare.
- c. Peresepan majemuk atau *multiple prescribing*, yaitu pemberian beberapa obat yang ditujukan untuk satu indikasi penyakit yang sama, seperti pemberian lebih dari satu obat untuk penyakit yang sebenarnya dapat ditangani dengan pemberian satu obat saja.
- d. Peresepan salah atau *incorrect prescribing*, yaitu pemberian obat yang tidak sesuai dengan indikasinya sehingga meningkatkan risiko efek samping, pemberian informasi obat yang keliru kepada pasien, dan lain sebagainya.

- e. Beberapa contoh lain dari ketidakrasionalan penggunaan obat yaitu, pemberian obat kepada pasien yang tidak memerlukan terapi obat, pemberian obat yang tidak sesuai dengan indikasinya, ketidaksesuaian penggunaan obat dengan aturan pakainya, pemilihan obat dengan potensi toksisitas yang tinggi sedangkan obat lain dengan efek yang sama tetapi lebih aman tersedia, pemberian obat yang mahal sedangkan obat yang sejenis dan semutu serta harga lebih murah tersedia, menggunakan obat yang belum terbukti keamanan dan manfaatnya secara ilmiah, serta menggunakan obat yang dapat mempengaruhi persepsi dan kebiasaan yang keliru di masyarakat terhadap hasil pengobatan.
2. Pemilihan obat berdasarkan *evidence-based medicine* (EBM)

Pengobatan yang rasional memerlukan pemilihan obat yang tepat. Pendekatan yang sesuai dalam memilih obat yang tepat saat ini yaitu dengan cara pemilihan obat berdasarkan *evidence-based medicine* (EBM). EBM merupakan suatu integrasi keahlian klinis dengan bukti penelitian terkait pengobatan pasien di mana EBM telah menjadi pendekatan praktik pengobatan untuk mengoptimalkan pengobatan pasien melalui penekanan bukti penelitian terhadap pengobatan pasien (Veranita et al., 2022). Pendekatan EBM ini menggabungkan keahlian farmasi yang mencakup patologi, farmakologi, farmakoterapi, ilmu pendukung lainnya, penelitian berbasis bukti tentang pengobatan terbaru, dan kondisi pasien (Oetari, 2017). Secara sederhana, EBM merupakan perpaduan antara bukti penelitian terbaik, keterampilan klinis dan nilai atau kondisi pasien (Wati et al., 2023). Kombinasi ilmu pengetahuan dan nilai-nilai pasien ini dapat menghasilkan keputusan medis yang terbaik bagi pasien (Niza, 2023).

Pelaksanaan EBM oleh farmasis dapat meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian melalui keterlibatan farmasis sebagai praktisi dan peneliti. EBM

sendiri memerlukan keterampilan farmasis dalam mencari literatur medis yang terbaik dengan cara yang paling efisien sehingga farmasis perlu mengembangkan kemampuan berpikir kritis terhadap literatur-literatur yang ada, sehingga hasil yang diperoleh memiliki nilai yang dapat diterapkan dalam perawatan terbaik untuk pasien (Veranita et al., 2022).



Gambar 1. Elemen *Evidence-Based Medicine* (EBM)

a. Prinsip pencarian literatur

EBM memerlukan kemampuan dalam pencarian pustaka. Langkah-langkah EBM dilakukan sebagai berikut (Oetari, 2017; Tenny & Varacallo, 2024; Veranita et al., 2022):

- 1) Memulai dengan pertanyaan klinis yang didasarkan atas permasalahan klinis pasien. Pertanyaan klinis ini dapat membantu dalam menentukan kata kunci yang sesuai untuk melakukan pencarian pustaka yang tepat
- 2) Menentukan sumber pustaka yang sesuai dengan permasalahan klinis. Berdasarkan sumber datanya, sumber pustaka terdiri atas pustaka primer yang diperoleh langsung dari penelitian seperti artikel penelitian, skripsi, tesis, disertasi; pustaka sekunder berupa kumpulan penelitian

orang lain yang dapat dirunut ke pustaka primer seperti majalah publikasi dan *prosiding*; dan pustaka tersier seperti *textbook*, *monograph*, dan *guideline*,

- 3) Melakukan penilaian kritis terkait pustaka yang diperoleh untuk menilai kevalidan pustaka tersebut, seperti menilai kredibilitas penulis dan kesesuaian bidang keilmuan dengan penelitian yang dilakukan oleh penulis. Selain itu, tingkatan rekomendasi dari pustaka tersebut dinilai berdasarkan *level of evidence*.
- 4) Bukti ilmiah yang telah dinilai tersebut kemudian diintegrasikan dengan kemampuan klinis dan nilai atau preferensi pasien sehingga dapat diterapkan sebagai terapi untuk memecahkan permasalahan kesehatan yang dihadapi oleh pasien.
- 5) Evaluasi terapi berbasis bukti yang diterapkan kepada pasien untuk menilai apakah intervensi tersebut membantu menyelesaikan permasalahan pasien? Apakah hasil klinis yang ditunjukkan sesuai dengan hasil yang diharapkan? Apakah ada informasi baru yang didapatkan? Tanpa adanya evaluasi ulang terhadap terapi, maka dampak dari terapi tidak dapat diketahui.

Secara sederhana, lima tahapan utama yang dapat dilakukan dalam menerapkan EBM pada praktik klinis yaitu menentukan pertanyaan klinis yang relevan, mencari bukti atau pustaka yang terbaik, penilaian bukti atau pustaka secara kritis, penerapan bukti atau pustaka, dan evaluasi kinerja dari EBM (Tenny & Varacallo, 2024).

b. Tingkatan bukti EBM

Tingkatan bukti dari pustaka antara lain (Oetari, 2017):

- 1) Level I: berupa bukti kuat yang berasal dari paling tidak satu *systematic review* dari uji coba terkontrol acak yang dirancang dengan baik
- 2) Level II: bukti kuat yang berasal dari setidaknya satu uji coba terkontrol acak yang dirancang dengan tepat dengan ukuran yang sesuai
- 3) Level III: berupa bukti yang berasal dari uji coba tanpa pengacakan seperti uji pre-post kelompok tunggal, uji cohort
- 4) Level IV: bukti yang berasal dari studi non-eksperimen dari satu atau lebih kelompok penelitian
- 5) Level V: berupa opini yang didasarkan dari bukti klinis, studi deskriptif, atau laporan para ahli
- 6) Level VI: berupa informasi yang pernah disampaikan oleh seseorang.

Berdasarkan tingkatan bukti di atas, maka tingkatan rekomendasi dari pustaka yang dapat digunakan ditunjukkan pada Tabel 1, di mana tingkat rekomendasi A menjadi sumber pustaka yang paling direkomendasikan untuk digunakan dalam EBM.

Tabel 1. Tingkat rekomendasi pustaka EBM (Oetari, 2017)

Tingkat Rekomendasi	Tingkat Bukti	Terapi
A	1a	<i>Systematic review of RCTs</i>
	1b	<i>Single RCT</i>
	1c	<i>"All-or-none"</i>
B	2a	<i>Systematic review of cohort studies</i>
	2b	<i>Cohort study or poor RCT</i>
	2c	<i>"Outcomes" research</i>
	3a	<i>Systematic review of case-control studies</i>
	3b	<i>Case-control study</i>
C	4	<i>Case series</i>
D	5	<i>Expert opinion, physiology, bench research</i>

DAFTAR PUSTAKA

- Kementerian Kesehatan RI. (2011). *Modul Penggunaan Obat Rasional*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Niza, H. (2023). *Buku Farmasi Klinik* (E. Santoso (ed.)). Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia.
- Oetari, R. (2017). *Evidence Based Medicine untuk Farmasi* (Dewi (ed.)). Gadjah Mada University Press.
- Rikomah, S. E. (2018). *Farmasi Klinik*. Penerbit Deepublish.
- Tenny, S., & Varacallo, M. A. (2024). *Evidence-Based Medicine*. StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470182/>
- Veranita, W., Aziz, Y. S., & Wardani, T. S. (2022). *Farmakoterapi 1*. Pustaka Baru Press.
- Waluyatiningsih, N. P., Hartayu, T. S., Yuniarti, E., Capritasari, R., & Astuti, F. (2024). *Rasionalitas Terapi Menuju Indonesia Sehat* (R. Capritasari (ed.)). Gadjah Mada University Press.
- Wati, D. K., Widiana, I. G. R., Mahalini, D. S., Subanada, I. B., Mahadita, G. W., Gunawijaya, E., Sidiartha, G. L., & Adnyana, W. L. (2023). *Evidence Based Practice*. Penerbit Deepublish Digital.

BIODATA PENULIS

apt. Muhammad Rahmat Masdin, S.Farm., M.Farm., lahir di Enrekang pada 19 Mei 1993, menyelesaikan pendidikan program sarjana Farmasi di Universitas Muslim Indonesia, pendidikan profesi apoteker di Universitas Hasanuddin, dan pendidikan pasca sarjana bidang Farmasi Klinik di Universitas Indonesia. Saat ini penulis adalah Dosen pada Program Studi Farmasi di Universitas Sembilanbelas November Kolaka.



Perkumpulan Pendidikan dan Pelatihan
Tenaga Kesehatan Progres Ilmiah Kesehatan
Jl. Kancil, Pelangi Residence
Anduonohu, Poasia
Kendari - Sulawesi Tenggara

ISBN 978-634-04-2395-2 (PDF)



9

786340

423952