

SUMBER BELAJAR PENUNJANG PLPG 2016

FARMASI

BAB 4: FARMAKOLOGI UMUM



Nora Susanti, M.Sc, Apk

KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
DIREKTORAT JENDERAL GURU DAN TENAGA KEPENDIDIKAN
2016

BAB IV

FARMAKOLOGI UMUM

Dalam arti luas, obat adalah setiap zat kimia yang dapat mempengaruhi proses hidup, maka farmakologi merupakan ilmu yang sangat luas cakupannya. Namun untuk seorang dokter ilmu ini dibatasi tujuannya yaitu agar dapat menggunakan obat untuk maksu pencegahan, diognisis, dan pengobatan penyakit. Selain itu, agar mengerti bahwa penggunaan obat dapat mengakibatkan berbagai gejala penyakit.

Dahulu farmakologi merupakan pengetahuan tentang sejarah, sumber, sifat kimia dan fisik, komposisi, efek biologis dan biokimia , mekanisme kerja penggunaan obat. Namun dengan berkembangnya pengetahuan, beberapa bidang ilmu tersebut telah berkembang menjadi cabang ilmu tersendiri. Farmakologi klinik adalah cabang farmakologi yang mempelajari efek obat pada manusia tercakup dalam cabang ilmu ini dengan tyjuan mendapatkan dasar ilmiah untyk penggunaan obat. Pengembangan dan penilaiaan obat akan dibahas selanjutnya.

Farmakokinetik ialah aspek farmakologi yang mencakup nasib obat dalam tubuh, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresinya. Farmakosinamik mempelajari efek obat terhadap fisiologi dan biokimia berbagai organ tubuh, serta mekanisme kerjanya.

Farmakoterapi ialah cabang ilmu yang berhubungan dengan penggunaan obat dalam pencegahan dan pengobatan penyakit. Dalam farmakoterapi ini dipelajari aspek farmakikinetik dan farmakodinamik sutau obat yang dimanfaatkan untuk mengobati penyakit tertentu.

1.1 Farmakokinetika

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

Di tubuh manusia, obat harus menembus sawar (*barrier*) sel di dalam jaringan. Pada umumnya obat melintasi lapisan sel ini dengan menembusnya, bukan dengan melewati celah antar sel, kecuali pada endotel kapiler. Karena peristiwa terpenting dalam proses farmakokinetik adalah transport lintas membran. Membran sel terdiri dari dua lapisan lemak yang membentuk fase hidrofilik di kedua sisi membran dan fase hidrofobik di antaranya. Molekul-molekul protein yang tertanam di kedua sisi membran atau menembus membran berupa mozaik pada membran. Molekul-molekul protein ini, membentuk kanal hidrofilik, untuk transport air dan molekul kecil lainnya yang larut dalam air. Cara-cara transport obat lintas membran yang terpenting adalah difusi pasif, dan transport aktif; yang terakhir melibatkan komponen-komponen membran sel dan membutuhkan energi. Sifat fisiko-kimia obat yang menentukan cara transport ialah bentuk dan ukuran molekul, kelarutan dalam air, derajat ionisasi, dan kelarutan dalam lemak.

Umumnya absorpsi dan distribusi obat terjadi secara difusi pasif. Mula-mula obat harus berdifusi dalam larutan air pada permukaan membran sel, kemudian molekul obat akan melintasi dengan melarut dalam lemak membran. Pada proses ini, obat bergerak dari sisi yang kadarnya lebih tinggi ke sisi lain. Setelah keadaan mantap (*steady state*) dicapai, kadar obat bentuk non-ion di kedua sisi membran akan sama.

Kebanyakan obat berupa elektrolit lemah, yakni asam lemah atau basa lemah. Dalam larutan, elektrolit lemah akan terionisasi. Derajat ionisasi ini tergantung pada pKa obat dan pH larutan. Untuk obat asam, pKa rendah berarti relative kuat, sedangkan untuk basa, pKa tinggi yang relative kuat. Bentuk ion-ion umumnya larut baik dalam lemak sehingga mudah berdifusi melintasi membran. Sedangkan bentuk non-ion, sukar melintasi membran karena sukar larut dalam lemak. Pada keadaan mantap, kadar obat bentuk ion-ion saja yang sama di kedua sisi membran, sedangkan kadar obat bentuk non-ionnya tergantung dari perbedaan pH di kedua sisi membran.

Membran sel merupakan membran semipermeabel, artinya hanya dapat dirembesi air dan molekul-molekul kecil. Air berdifusi atau mengalir melalui kanal hidrofilik pada membran akibat perbedaan tekanan hidrostatik maupun tekanan osmotik. Bersama aliran air akan

tebawa zat-zat terlarut bukan ion yang berat molekulnya kurang dari 100-200 misalnya urea, etanol, dan antipirin. Meskipun berta atomnya kecil, ion anorganiknya ukurannya membesar karena mengikat air sehingga tidak dapat melewati kanal hidrofilik bersama air. Kini telah ditemukan kanal sedikit selektif untuk ion-ion Na, K, Ca.

Transport obat melintasi endotel kapiler terutama melalui celah-celah antar sel, kecuali di susunan saraf pusat (SSP). Celah antar sel endotel kapiler demikian besarnya sehingga dapat meloloskan semua molekul yang berat molekulnya kurang dari 69.000 (BM albumin), yaitu semua obat bebas, termasuk yang tidak larut dalam lemak, dan bentuk ion sekalipun. Proses ini berperan dalam absorpsi obat setelah pemberian parenteral dan dalam filtrasi lewat membran glomerulus di ginjal. Pinositosis ialah cara transport dengan membentuk vesikel, misalnya untuk makromolekul seperti protein. Jumlah obat yang diangkut dengan cara ini sangat sedikit.

Transport obat secara aktif, biasanya terjadi pada sel saraf, hati dan tubuli ginjal. Proses ini membutuhkan energi yang diperoleh dari aktifitas membran sendiri, sehingga zat dapat bergerak melawan perbedaan kadar atau potensial listrik. Selain dapat dihambat secara kompetitif, transport aktif ini maksimal (dapat mengalami kejenuhan). beberapa obat bekerja mempengaruhi transport aktif zat-zat endogen, dan transport aktif suatu obat dapat pula dipengaruhi obat lain.

Difusi terfasilitasi (*Faciliated diffusion*) ialah suatu proses transport yang terjadi dengan bantuan suatu faktor pembawa (*carrier*) yang merupakan komponen membran sel tanpa menggunakan energi, sehingga tidak dapat melawan perbedaan kadar sifat selektif, terjadi pada zat endogen yang transportnya secara difusi biasa terlalu lambat, misalnya untuk masuknya glukosa ke dalam sel perifer.

Absorpsi dan Bioavailabilitas

Kedua istilah tersebut tidak sama artinya. Absorpsi yang merupakan proses penyerapan obat di tempat pemberian, menyangkut kelengkapan dan kecepatan proses tersebut. Kelengkapan dinyatakan dalam persen dari jumlah obat yang diberikan. Tetapi secara klinik, yang lebih penting adalah bioavailabilitas. Istilah ini menyatakan jumlah obat, dalam persen terhadap dosis, yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/aktif. Ini terjadi karena untuk obat-obat tertentu tidak semua yang diabsorpsi dari tempat pemberian untuk mencapai sirkulasi sistemik. Sebagian akan dimetabolisme oleh enzim di dinding usus, pada pemberian oral dan/atau di hati pada lintasan pertamanya melalui organ-organ tersebut. Metabolisme ini disebut metabolisme atau eliminasi lintas pertama (*first pass metabolism or eliminaton*) atau eliminasi parasistemik. Obat demikian mempunyai bioavailabilitas oral yang tidak begitu tinggi meskipun absorpsi oralnya mungkin hampir sempurna. Jadi istilah bioavailabilitas menggambarkan kecepatan dan kelengkapan absorpsi sekaligus metabolisme obat sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Eliminasi lintas pertama ini dapat dihindari atau dikurangi dengan cara pemberian parenteral (misalnya lidokalin), sublingual (misalnya nitroglicerine), rectal, atau ,memberikannya bersama makanannya.

Bioekuivalensi

Ekuivalensi kimia-kesetaraan jumlah obat dalam sediaan-belum tentu menghasilkan kadar obat yang sama dalam darah dan jaringan yaitu yang disebut ekuivalensi biologik atau bioekuivalensi. Dua sediaan obat yang berekuivalensi kimia tetapi tidak berekuivalensi biologik dikatakan memperlihatkan bioinekuivalensi. Ini terutama terjadi pada obat-obat yang absorpsinya lambat karena sukar larut dalam cairan saluran cerna, misalnya digoksin dan difenilhidanton, dan pada obat yang mengalami metabolisme selama absorpsi, misalnya eritromisin dan levodopa. Perbedaan bioavailabilitas sampai dengan 10% umumnya tidak dapat menimbulkan perbedaan berarti dalam efek kliniknya artinya memperlihatkan ekuivalensi terapi. Bioekuivalensinya lebih dari 10% dapat menimbulkan inekuivalensi terapi, terutama untuk obat-obat yang indeks terapinya sempit, misalnya digoksin, difenilhidatoin, teofilin.

Pemberian Obat Per Oral

Cara ini merupakan cara pemberian obat yang paling umum dilakukan karena umum, aman, dan murah. Kerugiannya ialah banyak faktor dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya, obat dapat mengiritasi saluran cerna, dan perlu kerja sama dengan penderita; tidak bisa dilakukan bila pasien koma.

Absorpsi obat melalui saluran cerna pada umumnya terjadi secara difusi aktif, karena itu absorpsi mudah terjadi bila obat dalam bentuk non-ion dan mudah larut dalam lemak. Absorpsi obat di usus halus selalu jauh lebih cepat dibandingkan di lambung karena permukaan epitel usus jauh lebih luas dibandingkan dengan epitel lambung. Selain itu, epitel lambung tertutup lapisan mucus yang lebih tebal dan mempunyai tahanan listrik yang tinggi. Oleh karena itu, peningkatan kecepatan pengosongan lambung biasanya akan mengakibatkan kecepatan absorpsi obat dan sebaliknya. Akan tetapi perubahan dalam kecepatan pengosongan lambung atau motilitas saluran cerna biasanya tidak mempengaruhi jumlah obat yang diabsorpsi atau yang mencapai sirkulasi sistemik, kecuali pada tiga hal berikut. (1) Obat yang absorpsinya lambat karena sukar larut dalam cairan usus (misalnya digoksin, difenildantoin) memerlukan waktu transit dalam saluran cerna yang cukup panjang untuk kelengkapan absorpsinya. (2) Sediaan salut enteric atau sediaan lepas lambat yang absorpsinya yang biasanya kurang baik atau inkonsisten akibat perbedaan pelepasan obat di lingkungan berbeda, memerlukan waktu transit yang lama dalam usus, untuk meningkatkan jumlah yang diserap. (3) Pada obat-obat yang mengalami metabolisme di saluran cerna, misalnya penisilin G dan eritromisin oleh asam lambung, levodopa dan klorpromazin oleh enzim dalam dinding saluran cerna, pengosongan lambung dan transit gastrointestinal, yang lambat akan mengurangi jumlah obat yang diserap untuk mencapai sirkulasi sistemik. Untuk obat yang waktu paruh eliminasinya pendek, misalnya prokainamid, perlambatan absorpsinya tidak berkurang.

Absorpsi secara transport aktif terjadi terutama di usus halus untuk zat-zat makanan : glukosa dan gula lain, asam amino, basa purin dan pirimidin, mineral dan beberapa vitamin.

Cara lain juga terjadi untuk obat-obatan yang struktur kimianya mirip struktur zat makanan tersebut, misalnya levodopa, metildopa, 6-merkaptopurin, dan 5-fluorourasil.

Kecepatan absorpsi obat bentuk padat ditentukan oleh kecepatan disintegrasi dan disolusinya sehingga tablet yang dibuat oleh pabrik yang berbeda dapat berbeda pula bioavailabilitasnya. Ada kalanya sengaja dibuat sediaan yang waktu disolusinya lebih lama untuk memperpanjang masa absorpsinya sehingga obat dapat diberikan dengan interval lebih lama. Sediaan ini disebut sediaan lepas lambat (*sustained-release*). Obat yang dirusak oleh asam lambung atau yang menyebabkan iritasi lambung sengaja dibuat tidak terdisintegrasi di lambung yaitu sebagai sediaan salut enterik (*enteris-coated*).

Absorpsi dapat pula terjadi di mukosa mulut dan rectum walaupun permukaan absorpsinya tidak terlalu luas. Nitrogliserin ialah obat yang sangat poten dan larut baik dalam lemak maka pemberian sublingual atau percutan sudah cukup untuk menimbulkan efek. Selain itu, obat terhindar dari metabolisme lintas pertama di hati karena aliran darah dari mulut tidak melalui hati melainkan langsung ke v. kava superior. Pemberian per rectal sering diperlakukan pada penderita yang muntah-muntah, tidak sadar, dan pasca bedah. Metabolisme lintas pertama di hati lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian per oral karena hanya sekitar 50% obat yang diabsorpsi dari rectum atau melalui sirkulasi portal. Namun banyak obat mengiritasi mukosa rektum, dan absorpsi di sana sering tidak lengkap dan tidak teratur.

Pemberian Secara Suntikan

Keuntungan pemberian obat secara suntikan (parental) ialah : (1) efeknya timbul lebih cepat dan teratur dibandingkan dengan pemberian per oral; (2) dapat diberikan pada penderita yang tidak kooperatif, tidak sadar, atau muntah-muntah ; dan (3) sangat berguna dalam keadaan darurat. Kerugian ialah dibutuhkan cara aseptis, menyebabkan rasa nyeri, ada bahaya penularan hepatitis serum, sukar dilakukan sendiri oleh penderita, dan tidak ekonomis.

Pemberian intravena (IV) tidak mengalami tahaap absorpsi, maka kadar obat dalam darah diperoleh secara cepat, tetap, dan dapat disesuaikan langsung dengan respon penderita. Larutan tertentu yang iritatif hanya dapat diberikan dengan cara ini, karena dinding pembuluh darah relative tidak sensitive bila disuntikkan secara perlahan-lahan obar segera diencerkan oleh darah. Kerugiannya ialah efek toksik mudah terjadi karena kadar obat yang tinggi segera mencapai darah dan jaringan. Di samping itu, obat yang siduntikkan IV tidak dapat ditarik kembali. Obat dalam larutan minyak uang mengendapkan konstituen darah, yang menyebabkan hemolisis, tidak boleh diberikan dengan cara lain. Penyuntikan IV harus dilakukan perlahan-lahan sambil terus mengawasi respons penderita.

Suntikan subkutan (SK) hanya boleh digunakan untuk obat yang tidak menyebabkan iritasi jaringan. Absorpsi biasanya terjadi secara lambat dan konstan sehingga efeknya bertahan lama. Obat Dallam bentuk suspense diserap lebih lambat daripada bentuk larutan. Pencampuran obat dengan vasokontriktor juga akan memperlambat absorpsi obat tersebut. Obat dalam bentuk padat yang ditanamkan di bawah kulit dapat diabsorpsi selama beberapa minggu atau beberapa bulan.

Pada suntikan intramuscular (IM), kelarutan obat dalam air menentukan kecepatan dan kelengkapan absorpsi. Obat yang sukar larut dalam air pada pH fiologis misalnya digoksin, fenitoin, dan diazepam akan mengendap di tempat suntikan sehingga absorpsinya berjalan lambat, tidak lengkap dan tidak teratur. Obat yang larut dalam air diserap cukup cepat, tergantung dari aliran darah di tempat suntikan. Absorpsi lebih cepat deltoid atau vastus laterails dari pada di gluteus maksimus. Obat-obat dalam larutan minyak atau bentuk suspense akan diabsorpsi dengan sangat lambat dan konstan (suntikan depot), misalnya penisilin. Obat yang terlalu iritatif untuk disuntikkan secara SK kadang-kadang dapat diberikan secara IM.

Suntikan intratekal, yakni suntikan langsung ke dalam ruang subaraknoid spinal, dilakukan bila diinginkan efek obat yang cepat dan setempat pada selaput otak atau sumbu serebrospinal, seperti pada anesthesia atau pengobatan infeksi SPP yang akut.

Suntikan intraperitoneal tidak dilakukan pada manusia karena bahaya infeksi dan adesi terlalu besar.

Distribusi

Setelah diabsorpsi, obat akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Selain tergantung dari aliran darah, distribusi obat juga ditentukan oleh sifat fisiokimia. Distribusi obat dibedakan atas 2 fase berdasarkan penyebarannya di dalam tubuh. Distribusi fase pertama, terjadi segera setelah penyerapan, yaitu ke organ yang perfusinya sangat baik misalnya jantung, hati, ginjal, dan otak. Selanjutnya distribusi fase kedua jauh lebih luas yaitu mencakup jaringan yang perfusinya tidak sebaik organ di atas misalnya otot, visera, kulit, dan jaringan lemak. Distribusi ini baru mencapai keseimbangan setelah waktu yang lebih lama. Difusi ke ruang interstisial jaringan yang terjadi lebih cepat karena celah antar sel endotel kapiler mampu melewatkan semua molekul obat bebas, kecuali di otak. Obat yang mudah larut dalam lemak, akan melewati membran sel yang terdistribusi ke dalam sel, sedangkan obat yang tidak larut dalam lemak akan sulit menembus membran sel sehingga distribusinya terbatas terutama di cairan eksternal. Distribusi juga dibatasi oleh ikatan obat pada protein plasma. Hanya obat bebas yang dapat berdistribusi dan memperoleh keseimbangan. Derajat ikatan obat dengan protein plasma ditentukan oleh afinitas obat terhadap protein, kadar obat, dan kadar proteinnya sendiri. Pengikatan obat oleh protein akan berkurang pada malnutrisis berat karena adanya defisiensi protein.

Obat dapat terakumulasi dalam sel jaringan karena ditransport secara aktif, atau lebih sering karena ikatannya dengan komponen intrasel, yaitu protein, fosfolipid, atau nucleoprotein. Misalnya pada penggunaan kronik, kuinakrin akan menumpuk dalam sel hati. jaringan lemak dapat berlaku sebagai reservoir yang penting untuk obat yang larut dalam lemak, misalnya thiopental. Protein plasma juga merupakan reservoir obat. Obat yang bersifat asam terikat pada albumin plasma, sedangkan obat yang bersifat basa pada asam α 1-glikoprotein. Tulang dapat menjadi reservoir untuk logam berat, misalnya timbale (Pb) atau radium. Cairan transeluler misalnya asam lambung, berlaku sebagai reservoir untuk obat yang

bersifat basa lemah akibat perbedaan pH yang besar antara darah dan cairan lambung. Saluran cerna juga berlaku sebagai reservoir untuk obat oral yang diabsorpsi lambat. Obat yang terakumulasi ini berada dalam keseimbangan dengan obat dalam plasma dan akan dilepaskan sewaktu kadar plasma menurun, maka adanya reservoir ini dapat memperpanjang kerja obat.

Redistribusi obat dari tempat kerjanya ke jaringan lain merupakan salah satu faktor yang dapat menghentikan kerja obat. Fenomena ini hanya terjadi pada obat yang sangat larut lemak, misalnya thiopental. Karena aliran darah ke otak sangat tinggi, maka setelah disuntikkan IV, obat ini segera mencapai kadar maksimal dalam otak. Tetapi karena kadar plasma dengan cepat menurun akibat difusi ke jaringan lain, maka thiopental dalam otak juga secara berdifusi kembali ke dalam plasma untuk selanjutnya didistribusi ke jaringan lain.

Distribusi dari sirkulasi ke SSP sulit terjadi karena obat harus menembus sawar khusus dikenal sebagai sawar darah-otak. Endotel kapiler otak tidak mempunyai celah antar sel maupun vesikel pinositotik, tetapi mempunyai banyak taut cekat (*tight junction*). Di samping itu terdapat sel glia yang mengelilingi kapiler otak ini. Dengan demikian obat tidak harus melintasi endotel kapiler tetapi juga membran sel glia perikapiler untuk mencapai cairan interstisial jaringan otak. Karena itu, kemampuan obat untuk menembus sawar darah-otak hanya ditentukan oleh dan sebanding dengan kelarutan bentuk ion-ion dalam lemak. Obat yang seluruhnya atau hampir seluruhnya dalam bentuk ion, misalnya ammonium kuartener atau penisilin, dalam keadaan normal tidak dapat masuk ke otak dari darah. Penisilin dosis besar sekali dapat masuk ke otak, tetapi penisilin dosis terapi hanya dapat masuk ke dalam otak bila terdapat radang selaput otak karena permeabilitas meningkat di tempat radang. Eliminasi obat dari otak kembali ke darah terjadi melalui 3 cara, yakni (1) secara transport aktif melalui epitel pleksus korois dari cairan serebrospinal (CSS) ke kapiler darah untuk ion-ion organik, misalnya penisilin; (2) secara difusi pasif lewat sawar darah-otak dan sawar darah-CSS di peksus koroid untuk obat yang larut lemak; dan (3) ikut bersama aliran CSS melalui vili

araknoid ke sinus vena untuk semua obat dan metabolit endogen, larut lemak maupun tidak, ukurn kecil maupun besar.

Sawar uri yang memisahkan darah ibu dan darah janin terdiri dari sel epitel vili dan sel endotel kapiler janin; jadi, tidak berbeda dengan sawar saluran cerna. Karena itu, semua obat oral yang diterima ibu akan masuk ke sirkulasi janin. Distribusi obat dalam tubuh janin mencapai keseimbangan dengan darah ibu dalam waktu paling cepat 40 menit.

Biotransformasi

Biotransformasi atau metabolisme obat ialah proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi dalam tubuh dan dikatalis oleh enzim. Pada proses ini molekul obat diubah menjadi lebih polar artinya lebih mudah larut dalam air dan kurang larut dalam lemak sehingga lebih mudah diekskresi melalui ginjal. Selain itu, pada umumnya obat menjadi inaktif, sehingga biotransformasi sangat berperan dalam mengakhiri kerja obat. Tetapi ada obat yang metabolitnya sama aktif, lebih aktif, atau lebih toksik. Ada obat yang merupakan calon obat (*produg*) justru diaktifkan oleh enzim biotransformasi ini. Metabolit aktif akan mengalami biotransformasi jauh lebih lanjut dan/atau diekskresi sehingga kerjanya berakhir. Reaksi biokimia yang terjadi dapat dibedakan atas reaksi fase I dan fase II. Yang termasuk reaksi fase I adalah oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Reaksi fase I ini mengubah obat menjadi metabolit yang lebih polar yang lebih polar, yang dapat bersifat inaktif, kurang aktif, atau lebih aktif dari bentuk biasanya. Reaksi fase II, yang disebut juga reaksi sintetik, merupakan konjugasi obat atau metabolit hasil reaksi fase I dengan substrat endogen misalnya asam glukuronat, sulfat, asetat, atau asam amino. Hasil konjugasi ini bersifat lebih polar dan lebih mudah terionisasi sehingga lebih mudah diekskresi. Metabolit hasil konjugasi biasanya tidak aktif kecuali untuk *produg* tertentu. Tidak semua obat dimetabolisme melalui kedua fase reaksi tersebut; ada obat yang mengalami reaksi fase I saja (satu atau beberapa macam reaksi) atau reaksi fase II (satu atau beberapa macam reaksi). Tetapi kebanyakan obat dimetabolisme melalui beberapa reaksi sekaligus atau secara berurutan menjadi beberapa macam metabolit.

Enzim yang berperan dalam biotransformasi obat dapat dibedakan berdasarkan letaknya di dalam sel, yakni enzim mikrosom yang terdapat dalam retikulum endoplasma halus (yang pada isolasi *in vitro* membentuk mikrosom), an enzim non-mikrosom. Kedua macam enzim metabolisme ini terutama terdapat dalam sel hati, tetapi juga terdapat di sel jaringan lain, misalnya ginjal, paru, epitel saluran cerna dan plasma. Di lumen saluran cerna, juga terdapat enzim nonmikrosom yang dihasilkan oleh flora usus. Enzim mikrosom mengkatalisis reaksi konjugasi glukuronid, sebagian besar reaksi oksidasi obat, serta reaksi reduksi dan hidrolisis. Sedangkan enzim nonmikrosom mengkatalisis reaksi konjugasi lainnya, beberapa reaksi oksidasi, serta reaksi reduksi dan hidrolisis.

Sebagian besar biotransformasi obat dikatalisis oleh enzim mikrosom hati, demikian juga biotransformasi asam lemak, hormon steroid, dan bilirubin. Untuk itu obat harus larut lemak agar dapat melintasi membran, masuk ke dalam retikulum endoplasma dan berikatan dengan enzim mikrosom.

Sistem enzim kromosom untuk reaksi oksidasi disebut oksidase fungsi campuran (*mixed-function oxidase* = MFO) atau monooksigenase; sitokrom P₄₅₀ ialah komponen utama dalam sistem enzim ini. Reaksi yang dikatalisis oleh MFO meliputi reaksi N- dan O- dealkilasi, hidroksilasi cincin aromatic dan rantai sampingnya, deaminasi aamin primer dan sekunder, serta desulfurasi.

Glukuronid merupakan metabolit utama dari obat yang mempunyai gugus fenol, alkohol, atau asam karboksilat. Metabolit ini biasanya tidak aktif dan cepat diekskresi melalui ginjal dan empedu secara sekresi aktif untuk anion. Glukuronid yang diekskresi melalui empedu dapat dihidrolisis oleh enzim β -glukuronidase yang dihasilkan oleh bakteri usus, dan obat yang dibebaskan dapat diserap kembali. Sirkulasi enterohepatik ini memperpanjang kerja obat. Reaksi glukuronidasi ini dikatalisis oleh beberapa jenis enzim glukuronil-transferase.

Berbeda dengan enzim nonmikrosom, enzim mikrosom dapat dirangsang maupun dihambat aktivitasnya oleh zat kimia tertentu termasuk yang terdapat di lingkungan. Zat ini menginduksi sintesis enzim mikrosom tanpa perlu menjadi substratnya. Zat penginduksi enzim ini dibagi menjadi substratnya. Zat penginduksinya enzim ini dibagi atas 2 golongan, yakni kelompok yang kerjanya menyerupai fenobarbital dan kelompok hidrokarbon polisiklik.

Fenobarbital meningkatkan biotransformasi banyak obat, sedangkan hidrokarbon polisiklik meningkatkan metabolisme beberapa obat saja. Penghambatan enzim sitokrom P₄₅₀ pada manusia dapat disebabkan misalnya oleh simetidin dan etanol. Berbeda dengan penghambatan enzim yang langsung terjadi, induksi enzim memerlukan waktu pemaparan beberapa hari, bahkan beberapa minggu sampai saat penginduksi terkumpul cukup banyak. Hilangnya efek induksi juga terjadi bertahap setelah pemaparan zat penginduksi dihentikan. Beberapa obat bersifat autoinduktif artinya merangsang metabolismenya, memerlukan peningkatan dosis obat. Misalnya, pemberian warfarin bersama fenobarbital, memerlukan peningkatan dosis warfarin untuk mendapatkan efek antikoagulan yang diinginkan. Bila fenobarbital dihentikan, dosis warfarin harus diturunkan kembali untuk menghindari terjadinya pendarahan yang hebat.

Oksidasi obat-obat tertentu oleh sitokrom P₄₅₀ menghasilkan senyawa yang sangat reaktif, yang dalam keadaan normal segera diubah menjadi metabolit yang lebih stabil. Tetapi, bila enzimnya diinduksi atau kadar obatnya tinggi sekali, maka metabolit antara yang terbentuk juga banyak sekali. Karena inaktivasinya tidak cukup cepat, maka senyawa tersebut sempat bereaksi dengan komponen sel dan menyebabkan kerusakan jaringan. Contohnya ialah parasetamol.

Enzim nonmikrosom mengkatalisis semua reaksi konjugasi yang bukan dengan glukuronat yaitu konjugasi dengan asam asetat, glisin, glutathion, asam sulfat, asam fosfat, dan gugus metal. Sistem ini juga mengkatalisis beberapa reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis.

Reaksi hidrolisis dikatalisis oleh enzim esterase nonspesifik di hati, plasma, saluran cerna, dan di tempat lain, serta oleh enzim amidase yang terutama terdapat di hati. Reaksi oksidasi terjadi di utera terdapat di hati. Reaksi oksidasi terjadi di mitokondria dan plasma sel hati serta jaringan lain, dan dikatalisis oleh enzim flora usus, dalam lingkungan usus yang anaerob.

Karena kadar terapi obat biasanya jauh di bawah kemampuan maksimum enzim metabolismenya, maka penghambatan kompetitif antara obat yang menjadi substrat enzim yang sangat jarang terjadi. Hambatan kompetitif metabolisme obat hanya terjadi pada obat yang kadar terapinya mendekati kapasitas maksimal enzim metabolismenya, misalnya

difenilhidantoin yang dihambat metabolismenya oleh dikumarol, dan 6-merkaptopurin yang dihambat metabolismenya oleh alopurinol. Akibatnya toksisitas obat yang dihambat metabolismenya meningkat.

Aktifitas enzim mikrosom maupun nonmikrosom ditentukan oleh faktor genetik, sehingga kecepatan metabolisme obat individu bervariasi, dapat sampai 6 kali lipat atau lebih. Beberapa enzim bahkan memperlihatkan polimorfisme, artinya terdapat 2 kelompok utama dalam populasi. Distribusi populasi berdasarkan aktivitas enzim ini disebut distribusi bimodal, yaitu terdiri atas yang tinggi (cepat) dan yang rendah (lambat). Misalnya untuk enzim asetilasi isoniazid, hidralazin, dan beberapa substrat lain, populasi dibagi atas beberapa kelompok asetilator cepat dan asetilator lambat; untuk enzim sitokrom P₄₅₀ yang mengoksidasi debrisoquin, metoprolol, dan beberapa substrat lain, populasi dibagi atas kelompok *extensive metabolizers* dan *poor metabolizers*. Ini juga berlaku untuk beberapa enzim lain.

Metabolisme obat di hati terganggu bila terjadi kerusakan parenkim hati, misalnya oleh adanya zat hepatotoksik atau pada sirosis hepatitis. Dalam hal ini dosis obat yang eliminasinya terutama melalui metabolisme di hati harus disesuaikan atau dikurangi. Demikian juga penurunan aliran darah hepar oleh obat, gangguan kardiovaskular, atau latihan fisik berat akan mengurangi metabolisme obat tertentu di hati.

Ekskresi

Obat dikeluarkan dari tubuh melalui berbagai organ ekskresi dalam bentuk metabolit hasil biotransformasi atau dalam bentuk asalnya. Obat-obat atau metabolit polar diekskresi lebih cepat daripada obat-obat larut lemak, kecuali pada ekskresi melalui paru. Ginjal merupakan organ ekskresi yang terpenting. Ekskresi di sini merupakan resultante dari 3 proses, yakni filtrasi di glomerulus, sekresi aktif di tubuli proksimal, dan reabsorpsi pasif di tubuli proksimal dan distal.

Glomerulus yang merupakan jaringan kapiler dapat melewatkan semua zat yang lebih kecil dari albumin melalui celah antar sel endotelnya sehingga semua obat yang tidak terikat protein plasma mengalami filtrasi di sana. Di tubuli proksimal, asam organik (penisilin, probenesid, salisilat, konjugat glukuronid, dan asam urat) disekresi aktif melalui sistem transport untuk asam organik dan basa organik (neostigmin, kolin, histamin) disekresi aktif melalui transport untuk basa organik dalam sistem transportnya masing-masing. Untuk zat-zat

endogen misalnya asam urat, sistem transport ini dapat berlangsung dua arah, artinya terjadi sekresi dan reabsorpsi.

Di tubuli proksimal dan distal terjadi reabsorpsi pasif untuk bentuk non-ion. Oleh karena itu, untuk obat berupa elektrolit lemah, proses reabsorpsi ini bergantung pada pH lumen tubuli yang menentukan derajat ionisasinya. Bila urin lebih basa, asam lemah terionisasi lebih banyak sehingga reabsorpsinya berkurang, akibatnya ekskresinya meningkat. Sebaliknya, bila urin lebih asam, ekskresi asam lemah berkurang. Keadaan yang berlawanan terjadi dalam ekskresi dapat dipercepat dengan pembasaan atau pengasaman urin, misalnya salisilat, fenobarbital.

Ekskresi obat melalui ginjal menurun pada gangguan fungsi ginjal sehingga dosis perlu diturunkan atau interval pemberian diperpanjang. Bersihan keratin dapat dijadikan patokan dalam menyesuaikan dosis atau interval pemberian obat.

Banyak metabolit obat yang terbentuk di hati diekskresi ke dalam usus melalui empedu, kemudian dibuang melalui feses, tetapi lebih sering diserap kembali di saluran cerna dan akhirnya diekskresi melalui ginjal. Ada 3 sistem transport ke dalam empedu, semuanya transport aktif yaitu masing-masing asam organik termasuk glukuroid, basa organik, dan zat netral misalnya steroid. Telah disebutkan bahwa konjugat glukuronid akan mengalami sirkulasi enterohepatik.

Ekskresi obat juga terjadi melalui keringat, liur, air mata, air susu, dan rambut, tetapi dalam jumlah relatif kecil sekali hingga tidak berarti dalam pengakhiran efek obat. Liur dapat digunakan sebagai pengganti darah untuk menentukan logam toksik, misalnya arsen, pada kedokteran forensik.

4.2 Farmakodinamik

Farmakodinamik ialah cabang ilmu yang mempelajari efek biokimia dan fisiologi obat serta, mekanisme kerjanya. Tujuan mempelajari mekanisme kerja obat ialah untuk meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel, dan mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respon yang terjadi. Pengetahuan yang baik mengenai hal ini merupakan dasar terapi rasional, dan berguna dalam sintesis obat baru.

Mekanisme Kerja Obat

Efek obat umumnya timbul karena interaksi obat dengan reseptor pada suatu sel organisme. Interaksi obat dengan reseptornya ini mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologis yang merupakan respon khas untuk obat tersebut. Reseptor obat yang mencakup 2 konsep penting. Pertama, bahwa obat dapat mengubah kecepatan kegiatan faal tubuh. Kedua, bahwa obat tidak menimbulkan suatu fungsi baru tetapi hanya memodulasi fungsi yang sudah ada. Walaupun tidak berlaku bagi terapi gen, secara umum konsep ini masih berlaku samapai sekarang. Setiap komponen makromolekul fungsional dapat berperan sebagai reseptor obat, tetapi sebagai reseptor untuk ligan endogen (hormon, neurotransmiter). Substansi yang efeknya menyebabkan senyawa endogen disebut agonis. Sebaliknya, senyawa yang tidak mempunyai aktivitas intrinsik tetapi menghambat secara kompetitif efek suatu agonis di tempat ikatan agonis (*agonist binding site*) disebut antagonis.

Reseptor Obat

SIFAT KIMIA. Komponen yang paling penting dalam reseptor obat ialah protein (mis. asetilkolinesterase, Na^+ , K^+ -ATPase, tubulin, dsb.). Asam nukleat juga dapat merupakan reseptor obat yang penting, misalnya untuk sitostatika. Ikatan obat reseptor dapat berupa ikatan ion, hidrogen, hidrofobik, van der Waals, atau kovalen, tetapi umumnya merupakan campuran berbagai ikatan di atas. Perlu diperhatikan bahwa ikatan kovalen merupakan ikatan yang kuat sehingga lama kerja obat seringkali, ikatan nonkovalen yang afinitasnya tinggi juga dapat bersifat permanen.

HUBUNGAN STRUKTUR-AKTIVITAS. Struktur kimia suatu obat berhubungan erat dengan afinitasnya terhadap reseptor dan aktivitas intrinsiknya, sehingga perubahan kecil dalam molekul obat, misalnya perubahan stereoisomer, dapat menimbulkan perubahan besar dalam sifat farmakologinya. Pengetahuan mengenai hubungan struktur-aktivitas bermanfaat dalam strategi pengembangan obat baru, sintesis obat yang rasio terapinya lebih baik, atau sintesis obat yang selektif terhadap jaringan tertentu.

RESEPTOR FISIOLOGIS. Istilah reseptor sebagai makromolekul seluler tempat terikatnya obat untuk menimbulkan respon telah dijelaskan di atas. Tetapi terdapat juga protein seluler yang berfungsi sebagai reseptor fisiologik bagi ligan endogen seperti hormon, neurotransmiter,

dan autokoid. Fungsi reseptor ini meliputi pengikatan ligand yang sesuai (oleh ligand binding domain) dan penghantar sinyal (oleh effector domain) yang dapat secara langsung menimbulkan efek intrasel atau secara tak langsung melalui sintesis maupun pelepasan molekul intrasel lain yang dikenal sebagai *second messenger*.

PLPG 2016