

Prinsip Dasar Farmakologi

Farmakologi • SKDI BIOMEDIK

Course biomedik yang membahas prinsip-prinsip dasar farmakologi: farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi), farmakodinamik (reseptor, agonis, antagonis), hingga korelasi klinis singkat. Cocok untuk mahasiswa kedokteran tahap awal.

Modul 1: Pengantar Farmakologi dan Farmakokinetik

1.1 Definisi, Ruang Lingkup, dan Sejarah Farmakologi

Definisi dan Ruang Lingkup Farmakologi

Farmakologi (pharmacology) adalah ilmu yang mempelajari interaksi zat kimia (obat/obat-obatan) dengan sistem biologis. Disiplin ini secara garis besar terbagi menjadi dua cabang besar. Farmakokinetik (pharmacokinetics) membahas apa yang dilakukan tubuh terhadap obat, mencakup proses absorpsi, distribusi, metabolisme (biotransformasi), dan ekskresi — dikenal dengan akronim ADME. Sementara itu, farmakodinamik (pharmacodynamics) membahas apa yang dilakukan obat terhadap tubuh, yaitu mekanisme kerja obat pada tingkat molekuler, seluler, dan organ. Cabang lain yang penting adalah toksikologi, farmakologi klinis, kemoterapi, dan farmakologi molekuler.

Sejarah Singkat

Obat telah digunakan sejak peradaban kuno (Papyrus Ebers, 1550 SM). Tonggak penting meliputi isolasi morfin oleh Friedrich Sertürner (1804), konsep reseptor oleh Ehrlich (1900-an), pengembangan antibiotik pada abad ke-20, dan akhirnya revolusi farmakologi molekuler dengan penemuan reseptor spesifik, kanal ion, dan enzim sebagai target obat modern.

Nama Obat

Obat memiliki tiga macam nama. Nama kimia menjelaskan struktur molekul, nama generik (INN, International Nonproprietary Name) adalah nama resmi yang berlaku internasional, dan nama dagang/merek adalah nama paten yang diberikan oleh pabrik farmasi. Contohnya asam asetilsalisilat (kimia) -> asam asetilsalisilat/acetosal (generik) -> Aspilet, Ascardia (merek).

Korelasi Klinis Singkat

Pemahaman tentang cabang farmakologi menentukan pemilihan regimen dosis yang tepat serta antisipasi efek samping pada pasien. Dokter yang memahami farmakokinetik dan farmakodinamik dapat melakukan individualisasi terapi, misalnya menyesuaikan dosis pada pasien geriatri dengan penurunan fungsi ginjal atau hepar.

Poin Kunci

- Farmakologi = studi interaksi zat kimia dengan sistem biologis
- ADME: absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi
- Farmakodinamik = mekanisme kerja obat pada target biologis
- Tiga nama obat: kimia, generik (INN), dan dagang/merek

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.2 Farmakokinetik I: Absorpsi dan Distribusi Obat

Absorpsi Obat

Absorpsi adalah proses perpindahan obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Faktor-faktor yang memengaruhi absorpsi antara lain sifat fisikokimia obat (berat molekul, kelarutan lipid, derajat ionisasi), bentuk sediaan, dan luas permukaan tempat absorpsi. Obat bersifat asam lemah lebih banyak terion pada pH basa (plasma) sehingga laju absorpsi berkurang, sedangkan basa lemah lebih banyak terion pada pH asam. Prinsip ini dirangkum dalam teori ion-trapping Henderson-Hasselbalch: obat yang tidak terion lebih mudah melewati membran lipid bilayer.

Rute pemberian sangat memengaruhi kecepatan dan kelengkapan absorpsi. Rute intravena (IV) memberikan bioavailabilitas 100% karena obat langsung masuk sirkulasi sistemik. Rute oral harus melewati first-pass effect (efek lintas pertama) di hepar, yang dapat menurunkan bioavailabilitas secara signifikan. Rute lain meliputi subkutan, intramuskular, intradermal, sublingual, rektal, inhalasi, dan topikal.

Distribusi Obat

Setelah berada di sirkulasi, obat didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Volume distribusi (V_d) adalah parameter yang menggambarkan derajat distribusi obat. Nilai V_d besar menunjukkan obat banyak terdistribusi ke jaringan (mis. pada obat lipofilik seperti klorokuin), sedangkan V_d kecil menunjukkan obat terutama berada di plasma (mis. heparin, warfarin). Distribusi obat dipengaruhi oleh pengikatan protein plasma (albumin untuk obat asam, α -1-acid glycoprotein untuk obat basa), permeabilitas sawar darah-otak (blood-brain barrier), sawar darah-plasenta, dan perfusi jaringan.

Korelasi Klinis Singkat

Pada pasien dengan hipoalbuminemia (mis. sirosis hati, sindrom nefrotik), fraksi obat bebas meningkat sehingga efek farmakologis meningkat despite kadar total normal. Pemahaman mengenai first-pass effect menjelaskan mengapa dosis oral beberapa obat (mis. propranolol, nitrat) jauh lebih besar daripada dosis IV.

Poin Kunci

- Bioavailabilitas IV = 100%; oral dipengaruhi first-pass hepatic
- V_d mencerminkan derajat distribusi jaringan
- Ikatan protein plasma membatasi obat bebas yang aktif
- Teori ion trapping menjelaskan distribusi pH-dependen

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.3 Farmakokinetik II: Metabolisme dan Ekskresi Obat

Biotransformasi (Metabolisme) Obat

Metabolisme obat terutama terjadi di hepar, walaupun organ lain seperti paru, ginjal, dan saluran cerna juga berperan. Tujuan utama metabolisme adalah mengubah obat yang bersifat lipofilik menjadi metabolit yang lebih polar sehingga mudah diekskresi. Proses umumnya dibagi dua fase. Fase I melibatkan reaksi oksidasi, reduksi, atau hidrolisis, dengan enzim utama sitokrom P450 (CYP450) pada retikulum endoplasma halus. Fase II adalah reaksi konjugasi — obat atau metabolit fase I digabung dengan asam glukuronat, sulfat, asetat, atau glisin — sehingga kelarutan air meningkat tajam.

Sitokrom P450 dan Interaksi Obat

Isoenzim CYP yang berperan paling banyak adalah CYP3A4 (metabolisme ~50% obat), CYP2D6, CYP2C9, dan CYP1A2. Setiap individu membawa polimorfisme genetik yang menjelaskan variasi respon obat (mis. CYP2D6 poor metabolizer pada kodein -> analgetik lemah). Induksi enzim (mis. oleh rifampisin, fenobarbital, karbamazepin) mempercepat metabolisme, sedangkan inhibisi (mis. ketokonazol, jus grapefruit menghambat CYP3A4) memperlambat metabolisme dan dapat menimbulkan toksisitas.

Ekskresi Obat

Ginjal merupakan organ ekskresi utama, melalui tiga proses: filtrasi glomerulus, sekresi tubular aktif, dan reabsorpsi pasif tubular. Parameter farmakokinetik yang relevan adalah klirens (Cl) dan waktu paruh ($t_{1/2}$). Obat dengan klirens tinggi diekskresi cepat dan memiliki $t_{1/2}$ pendek. Obat yang terutama diekskresi melalui empedu (mis. digoksin, steroid) dapat mengalami enterohepatik recycling. Ekskresi lain melalui paru (anestesi volatil), keringat, air susu, dan saliva bersifat kuantitatif lebih kecil.

Korelasi Klinis Singkat

Pada pasien gagal ginjal, dosis obat yang diekskresi terutama melalui ginjal (mis. aminoglikosida, digoksin, metformin) harus dikurangi. Memahami jalur CYP mencegah interaksi obat fatal, misalnya kombinasi klaritromisin dan statin yang dapat menyebabkan rhabdomiolisis karena inhibisi CYP3A4.

Poin Kunci

- Fase I (CYP450): oksidasi/reduksi/hidrolisis; Fase II: konjugasi
- CYP3A4 memetabolisme sekitar separuh obat klinis
- Induksi dan inhibisi enzim menjelaskan banyak interaksi obat
- Klirens dan $t_{1/2}$ menentukan regimen dosis

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Modul 2: Farmakodinamik dan Prinsip Klinis

2.1 Mekanisme Kerja Obat dan Jenis Reseptor

Target Molekuler Obat

Obat menimbulkan efek melalui interaksi dengan target biologis spesifik. Target utama tersebut meliputi reseptor (terbesar, ~50% obat modern), kanal ion, enzim, transporter, dan asam nukleat. Ikatan obat-reseptor biasanya bersifat reversibel melalui ikatan lemah (Van der Waals, ikatan hidrogen, interaksi ionik) atau ireversibel melalui ikatan kovalen. Konsep afinitas menggambarkan kekuatan ikatan, sedangkan efikasi intrinsik menggambarkan kemampuan menghasilkan respons setelah ikatan terjadi.

Jenis Reseptor

Beberapa famili reseptor utama dipelajari dalam farmakologi. Reseptor ionotropik/kanal ion ligand-gated misalnya reseptor nikotinik asetilkolin dan reseptor GABA-A; pengaktifannya membuka kanal dalam milidetik. Reseptor G-protein-coupled receptor (GPCR) adalah keluarga terbesar, dengan pengaktifan lambat tetapi beragam efek intraseluler lewat second messenger (cAMP, IP3, Ca²⁺). Contoh: reseptor adrenergik, muskarinik, dopaminergik. Reseptor tirosin kinase (mis. reseptor insulin, EGFR) memicu kaskade fosforilasi yang mengatur pertumbuhan sel. Reseptor intraseluler/reseptor hormon steroid berada di sitoplasma atau nukleus dan memengaruhi transkripsi gen — kerjanya lambat tetapi bertahan berjam-jam hingga berhari-hari.

Konsep Dasar Farmakodinamik

Agonis adalah obat yang mengaktifkan reseptor (agonis penuh mempunyai efikasi intrinsik 1, agonis parsial < 1). Antagonis tidak memiliki efikasi intrinsik tetapi menghambat ikatan agonis; antagonis kompetitif bersifat reversibel dan dapat diatasi dengan peningkatan dosis agonis, sedangkan antagonis non-kompetitif bersifat ireversibel atau bekerja pada situs terpisah (alosterik). Ago-stabilisator atau biased agonist adalah konsep baru yang menstabilkan konformasi reseptor tertentu.

Korelasi Klinis Singkat

Pengetahuan mengenai sifat reseptor membantu pemilihan obat selektif. Misalnya penggunaan salbutamol (agonis β₂ selektif) untuk asma. Polimorfisme GPCR juga menjelaskan variasi respon antarindividu terhadap opioid, lokal anestetik, dan antipsikotik.

Poin Kunci

- Target obat utama: reseptor, kanal ion, enzim, transporter, asam nukleat
- Famili reseptor: ionotropik, GPCR, tirosin kinase, reseptor intraseluler

- Agonis mengaktifkan; antagonis menghambat reseptor
- Antagonis kompetitif dapat diatasi; non-kompetitif tidak

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.2 Hubungan Dosis-Respon dan Indeks Terapeutik

Kurva Dosis-Respon

Hubungan antara dosis obat dan efek yang ditimbulkan digambarkan dalam kurva dosis-respons. Kurva ini dapat berbentuk gradasi (quantal) untuk respons bertingkat atau bentuk kuantal untuk respons ya-tidak pada populasi. Parameter penting dalam kurva dosis-respons mencakup EC50 (konsentrasi efektif 50% — ukuran potensi) dan Emax (efek maksimal — ukuran efikasi). Obat dengan EC50 rendah lebih poten. Pada agonis parsial, Emax lebih rendah dibanding agonis penuh walaupun diberikan dosis maksimal.

Indeks Terapeutik

Indeks terapeutik (TI) adalah perbandingan antara dosis toksik (TD50) atau LD50 dengan dosis efektif (ED50): $TI = TD50/ED50$ atau $LD50/ED50$. Semakin besar TI, semakin lebar jendela keamanan obat. Obat dengan TI sempit (mis. digoksin, warfarin, lithium, teofilin) memerlukan monitoring ketat dan individualisasi dosis. TI menurunkan risiko toksisitas serius pada dosis terapeutik, namun tetap mungkin terjadi efek samping yang tidak terduga pada individu sensitif.

Variabilitas Respons

Kurva dosis-respons individu menunjukkan variasi biologis. Sumber variasi meliputi usia, jenis kelamin, status gizi, genetik, penyakit penyerta, dan penggunaan obat simultan. Farmakogenomik mempelajari bagaimana variasi genetik (polimorfisme) memengaruhi metabolisme dan respons obat, contoh klinis: kodein -> morfin melalui CYP2D6; 6-MP dimetabolisme TPMT; klopidoogrel dipengaruhi CYP2C19.

Toleransi dan Tachyphylaxis

Toleransi adalah penurunan respons terhadap obat setelah pemberian berulang sehingga diperlukan dosis lebih besar untuk efek yang sama. Mekanismenya berupa downregulation reseptor, induksi enzim metabolisme, atau adaptasi homeostatik. Tachyphylaxis adalah toleransi yang berkembang sangat cepat (menit-jam), mis. dengan amfetamin dan nitrogliserin (nitrat tolerance).

Korelasi Klinis Singkat

Pengetahuan TI dan monitoring terapi obat (TDM, therapeutic drug monitoring) amat

penting pada obat narrow-TI seperti aminoglikosida dan siklosporin. Variabilitas genetik berbasis farmakogenomik saat ini makin banyak dipakai untuk menyesuaikan dosis warfarin, klopidothrel, dan kodein agar terapi lebih personal.

Poin Kunci

- EC₅₀ = ukuran potensi; E_{max} = ukuran efikasi
- TI = TD₅₀/ED₅₀; makin tinggi makin aman
- Narrow TI memerlukan TDM (digoksin, warfarin, lithium)
- Toleransi & tachyphylaxis menurunkan respons obat

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.3 Interaksi Obat, Efek Samping, dan Prinsip Peresepan Rasional

Interaksi Obat

Interaksi obat terjadi ketika efek satu obat diubah oleh obat lain, makanan, atau suplemen. Interaksi dibedakan menjadi interaksi farmakokinetik (mempengaruhi ADME) dan interaksi farmakodinamik (mempengaruhi kerja obat pada target). Contoh farmakokinetik: simetidin menghambat CYP -> peningkatan kadar warfarin. Contoh farmakodinamik: warfarin + aspirin -> perdarahan aditif. Interaksi sinergis (aditif/sinergisme) memperkuat efek, antagonistik (reduktif) melemahkan.

Efek Samping dan Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan

Menurut WHO, reaksi obat merugikan (adverse drug reactions/ADR) dibagi menjadi tipe A (augmented, dapat diprediksi dari aksi farmakologis, dosis-dependent, contoh perdarahan akibat antikoagulan), tipe B (bizarre, tidak dapat diprediksi, tidak tergantung dosis, contoh reaksi anafilaksis penisilin), tipe C (chronic, terkait kumulatif, contoh nefropati analgesik), tipe D (delayed, baru muncul setelah latensi, contoh karsinogenesis), tipe E (end-of-use, withdrawal, contoh insomnia setelah berhenti benzodiazepin), dan tipe F (failure, kegagalan terapi tak terduga).

Prinsip Peresepan Rasional (WHO)

Peresepan rasional mengikuti langkah: 1) mendefinisikan masalah pasien; 2) menentukan tujuan terapi; 3) memilih obat berdasarkan bukti (evidence-based), kesesuaian, harga, dan keamanan; 4) memulai terapi dengan dosis efektif terendah; 5) memberikan informasi, instruksi, dan peringatan kepada pasien; 6) memonitor respons, efek samping, dan kepatuhan. Prinsip prescribing cascade harus dihindari (yaitu tidak meresepkan obat tambahan untuk menangani efek samping obat sebelumnya).

Korelasi Klinis Singkat

Dokter perlu melakukan riwayat pengobatan lengkap, termasuk obat herbal dan suplemen, untuk mencegah ADR yang fatal. Penerapan farmakovigilans pasca-pemasaran (mis. program MESO BPOM) berperan besar dalam mendeteksi sinyal efek samping langka setelah obat beredar luas di masyarakat.

Poin Kunci

- ADR Tipe A dapat diprediksi, Tipe B tidak terduga
- Interaksi farmakokinetik (ADME) & farmakodinamik
- Langkah persepsan rasional WHO: 6 langkah
- Hindari prescribing cascade untuk mencegah polifarmasi

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Daftar Pustaka / Referensi

1. Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Education (2018).
2. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone (2016).
3. Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill (2018).
4. Howland RD, Mycek MJ. Pharmacology for the Medical Profession. Wolters Kluwer (2018).
5. Blundell J, Dulloo AG, Salvador L, Fruhbeck G. 8th Fribourg Obesity Research Conference (FORC 2015) Abstracts. Obesity Reviews (2017). doi:10.1111/obr.12514
6. Yasuhiro Tsume, Naoto Igawa, Adam J. Drelich, Gregory E. Amidon, Gordon L. Amidon. The Combination of GIS and Biphasic to Better Predict In Vivo Dissolution of BCS Class IIb Drugs, Ketoconazole and Raloxifene. Journal of Pharmaceutical Sciences (2018). doi:10.1016/j.xphs.2017.09.002
7. Harvey RA, Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. Wolters Kluwer (2018).
8. Dresser MJ, Israili ZH. Basic Pharmacology: Understanding Drug Actions. Elsevier (2015).

Disclaimer / Pernyataan Penting

Materi dalam dokumen ini disusun untuk tujuan pendidikan kedokteran berdasarkan kurikulum SKDI 2012. Informasi klinis harus selalu diverifikasi dengan sumber terkini (pedoman nasional, jurnal terindeks, konsultasi supervisor klinis). Penulis dan Malayan Saintifika tidak bertanggung jawab atas keputusan klinis yang diambil berdasarkan materi ini semata.