

*Bunga Rampai*

# FARMAKOLOGI DAN TERAPI

Rini Handayani  
Michael Vallery Loueis Tumbol  
Farida Fakhrunnisa

Editor: Suwanti



# **BUNGA RANPAI**

## **FARMAKOLOGI DAN TERAPI**

### **Penulis:**

apt. Rini Handayani, S.Farm., M.Si.  
Michael Vallery Loueis Tumbol, S.Farm., M.Kes., Apt.  
Apt. Farida Fakhrunnisa, M.Farm.

### **Editor:**

Suwanti, SST., M.Kes.



**Nuansa  
Fajar  
Cemerlang**

## **Bunga Rampai Farmakologi dan Terapi**

**Penulis:** apt. Rini Handayani, S.Farm., M.Si.  
Michael Vallery Loueis Tumbol, S.Farm., M.Kes., Apt.  
Apt. Farida Fakhrunnisa, M.Farm.

**Editor:** Suwanti, SST., M.Kes.

**Desain Sampul:** Raden Bhoma Wikantioso Indrawan  
**Tata Letak:** Muhammad Ilham

**ISBN:** 978-634-7219-21-3

**Cetakan Pertama:** April 2025

Hak Cipta 2025

---

Hak Cipta Dilindungi Oleh  
Undang-Undang

---

**Copyright © 2025**

**by Penerbit PT Nuansa Fajar Cemerlang Jakarta**

*All Right Reserved*

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian

atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

website: [www.nuansafajarcemerlang.com](http://www.nuansafajarcemerlang.com)

instagram: @bimbel.optimal

**PENERBIT:**

**PT Nuansa Fajar Cemerlang**

**Grand Slipi Tower, Lantai 5 Unit F**

**Jl. S. Parman Kav 22-24, Palmerah**

**Jakarta Barat, 11480**

**Anggota IKAPI (624/DKI/2022)**



# PRAKATA



Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas tersusunnya buku Bunga Rampai Farmakologi dan Terapi ini. Buku ini disusun sebagai referensi praktis bagi mahasiswa, apoteker, dan tenaga kesehatan dalam memahami aspek farmakologi dan penggunaan obat secara rasional.

Buku ini mencakup tiga topik utama: terapi gangguan endokrin seperti tiroid, diabetes, dan hormon seks; penggunaan antibiotika yang tepat serta upaya mengatasi resistensi; dan manajemen nyeri, baik akut maupun kronis, termasuk penggunaan opioid dan non-opioid. Setiap bab disusun oleh penulis berkompeten dengan pendekatan ilmiah yang mudah dipahami.

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penulisan buku ini. Semoga buku ini dapat menjadi sumber belajar yang bermanfaat serta mendorong praktik farmakoterapi yang lebih bijak dan efektif.

**Penulis**



# DAFTAR ISI



**PRAKATA.....iii**

**DAFTAR ISI.....iv**

**CHAPTER 1 OBAT-OBAT UNTUK GANGGUAN  
ENDOKRIN: PENGOBATAN PENYAKIT TIROID,  
DIABETES, DAN PENGELOLAAN HORMON SEKS..... 1**

apt. Rini Handayani, S.Farm., M.Si. .... 1

A. Pendahuluan/Prolog ..... 1

B. Penyakit Tiroid ..... 2

C. Penyakit Diabetes Mellitus ..... 7

D. Hormon Seks..... 17

E. Simpulan ..... 22

F. Referensi ..... 23

**CHAPTER 2 PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA YANG  
TEPAT..... 27**

Michael Vallery Loueis Tumbol, S.Farm, M.Kes, Apt..... 27

A. Pendahuluan ..... 27

B. Strategi Penggunaan Antibiotika Yang Rasional ..... 32

C. Pemahaman Tentang Resistensi Antibiotika..... 35

D. Pengelolaan Infeksi Bakteri. .... 46

E. Kesimpulan ..... 47

F. Referensi .....49

**CHAPTER 3 OBAT PENGHILANG NYERI:  
PENGELOLAAN NYERI AKUT DAN KRONIS,  
PENGUNAAN OPIOID DAN NON OPIOID DALAM  
MANAJEMEN NYERI ..... 51**

Apt. Farida Fakhrunnisa, M.Farm ..... 51

- A. Pendahuluan/Prolog ..... 51
- B. Definisi Nyeri..... 52
- C. Klasifikasi Rasa Nyeri..... 53
- D. Mekanisme Dasar Rasa Nyeri ..... 55
- E. Klasifikasi Nyeri berdasar Durasinya ..... 60
- F. Management Nyeri..... 63
- G. Obat – Obat untuk Mengatasi Nyeri..... 65
- H. Simpulan ..... 87
- I. Referensi ..... 88
- J. Glosarium..... 91

**PROFIL PENULIS ..... 93**



# CHAPTER 1

## OBAT-OBAT UNTUK GANGGUAN ENDOKRIN: PENGOBATAN PENYAKIT TIROID, DIABETES, DAN PENGELOLAAN HORMON SEKS

apt. Rini Handayani, S.Farm., M.Si.

### A. Pendahuluan/Prolog

---

Gangguan endokrin adalah kondisi medis yang terjadi akibat tidak seimbangnya hormon yang diproduksi oleh kelenjar endokrin. Kelenjar-kelenjar ini mengatur berbagai fungsi penting dalam tubuh, seperti metabolisme, pertumbuhan, dan reproduksi. Gangguan endokrin yang paling umum meliputi penyakit tiroid, diabetes, dan masalah terkait hormon seks. Studi dari tahun 2020 hingga 2024 menunjukkan prevalensi hipotiroidisme di Indonesia relatif tinggi, terutama di kalangan wanita. Penelitian lebih lanjut mengungkapkan bahwa hipotiroidisme subklinis juga cukup banyak ditemukan. Faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin (terutama wanita), dan adanya riwayat keluarga menjadi faktor risiko utama. Penggunaan yodium yang tidak memadai juga dapat mempengaruhi prevalensi hipotiroidisme di beberapa daerah.

Di Indonesia, diabetes melitus (DM) menjadi masalah kesehatan utama. Menurut beberapa studi, prevalensi DM di Indonesia terus meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup dan pola makan. Data dari *Riskesdas* 2018 menunjukkan bahwa prevalensi DM pada usia  $\geq 15$  tahun

mencapai 8,56%. Diagnosis DM tipe 2 menunjukkan peningkatan. Hal ini dikaitkan dengan obesitas dan pola makan yang buruk. Oleh karena itu upaya pencegahan dan pengelolaan DM semakin difokuskan pada perubahan gaya hidup, pengendalian berat badan, kepatuhan pengobatan dan edukasi diabetes.

Ketidakeimbangan hormon tiroid juga dapat mempengaruhi siklus menstruasi pada wanita, mempengaruhi kesuburan baik pada pria maupun wanita, mempengaruhi fungsi reproduksi dan seksual, dan dapat berdampak pada libido. Obat-obat yang digunakan untuk mengelola gangguan-gangguan ini sangat bervariasi, tergantung pada jenis gangguan dan tujuan pengobatan. Bab ini akan membahas pengobatan untuk penyakit tiroid, diabetes, serta pengelolaan hormon seks pada pria dan wanita.

## **B. Penyakit Tiroid**

---

### **1. Etiologi dan Patofisiologi**

Penyakit tiroid merupakan gangguan pada kelenjar tiroid. Kelenjar ini terletak di bagian depan leher. Kelenjar ini berfungsi menghasilkan hormon tiroid (T3 dan T4). Hormon tiroid sendiri berfungsi mengatur berbagai fungsi tubuh, seperti metabolisme, pertumbuhan, dan suhu tubuh. Kelainan pada kelenjar tiroid menyebabkan ketidakseimbangan hormon. Secara garis besar penyakit tiroid dapat dibagi menjadi beberapa jenis, seperti hipotiroidisme, hipertiroidisme, dan kanker tiroid.

Penyakit tiroid dapat didiagnosis melalui tes darah untuk mengukur kadar hormon tiroid yaitu; *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), triiodotironin (T3), dan tiroksin (T4) serta pemeriksaan fisik. Pengobatan tergantung pada jenis dan tingkat keparahan penyakit. Tujuan pengobatan umumnya untuk menormalkan Kembali kadar hormon, mengurangi gejala, mencegah komplikasi, meningkatkan kualitas hidup, dan evaluasi kondisi pasien.

Ada beberapa jenis penyakit tiroid yang sering terjadi, di antaranya:

#### **a. Hipotiroidisme**

Hipotiroidisme adalah suatu kondisi dimana kadar hormon tiroid rendah. Hal ini terjadi karena kelenjar tiroid tidak mampu membuat hormon tiroid untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Gejala yang sering dirasakan akibat hipotiroidisme adalah kelelahan, kenaikan berat badan, kulit kering, rambut rontok, depresi, dan sembelit. Hipotiroidisme yang tidak diobati dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Hipotiroidisme sering terjadi pada wanita, terutama setelah usia 60 tahun (Suryantini, N. K., et al., 2024).

#### **b. Hipertiroidisme:**

Hipertiroidisme terjadi karena adanya peningkatan produksi maupun sekresi hormon tiroid yang ditandai dengan peningkatan T3 dan T4. Hal ini dapat disebabkan karena sistem kekebalan tubuh menyerang kelenjar tiroid. Faktor resiko terbesar adalah genetik. Gejala yang terlihat diantaranya terjadi

penurunan berat badan, detak jantung cepat, cemas yang berlebihan, gemetar, dan suhu tubuh tinggi (Yusrita, A., et al., 2023).

**c. Penyakit Graves**

Penyakit ini merupakan penyebab utama hipertiroidisme. Penyakit graves disebabkan oleh autoimun, dimana sistem kekebalan tubuh menyerang kelenjar tiroid dan menyebabkan kelenjar tersebut membesar, menghasilkan hormon tiroid berlebihan. Salah satu gejala penyakit ini adalah mata menonjol (proptosis). Penyakit ini lebih sering dialami oleh perempuan di usia 20 hingga 50 tahun (Lestary, A. R., et al., 2023).

**d. Penyakit Hashimoto**

Hashimoto merupakan salah satu penyakit autoimun yang menyebabkan kelenjar tiroid menjadi meradang dan akhirnya rusak. Penyakit ini merupakan penyebab paling umum terjadinya hipotiroidisme.

**e. Gondok**

Gondok dapat disebabkan karena kekurangan yodium, gangguan autoimun, atau tumor dan berbagai faktor lainnya. Gejala penyakit ini adalah pembesaran kelenjar tiroid yang dapat terlihat.

**f. Tumor Tiroid**

Tumor tiroid dapat bersifat jinak atau ganas. Tumor tiroid yang bersifat ganas relatif jarang. Namun perlu diwaspadai jika terdapat benjolan di leher atau perubahan suara.

Pengobatan penyakit tiroid tergantung pada jenis gangguan tiroid yang dialami. Bab ini khusus membahas penyakit tiroid yang paling umum terjadi yaitu hipotiroidisme. Seringkali hipotiroidisme tidak memberikan gejala yang signifikan. Biasanya pasien merasa cepat lelah, kulit dan rambut lebih kering, tidak nafsu makan, ada juga yang justru mengalami kenaikan berat badan ringan, kesulitan menurunkan berat badan, berpikir lebih lambat, mendengkur saat tidur, nyeri sendi, konstipasi, penumpukan cairan pada bagian tubuh tertentu, gangguan ritme menstruasi, gangguan suasana hati, suara serak, gangguan pendengaran, dan gondok. Sedangkan gejala pada anak dapat menyebabkan pertumbuhan terhambat atau menjadi lambat.

## **2. Penatalaksanaan Hipotiroidisme**

Penatalaksanaan hipotiroidisme meliputi terapi farmakologi dan non farmakologi.

### **a. Terapi Farmakologi**

Monoterapi levotiroksin dinilai memberikan hasil lebih baik daripada terapi kombinasi levothyroxine dan liothyronine (Chaker et al., 2017). Dosis yang diberikan pada pasien adalah sebagai berikut:

- 1) pasien  $\leq$  60 tahun tanpa penyerta kardiovaskular dapat diberikan levotiroksin dosis 1,6 mcg/kg/hari dan melakukan evaluasi kadar TSH selama 6-8 minggu.
- 2) pasien  $>$  60 tahun dengan penyakit penyerta kardiovaskular diberikan terapi levotiroksin dosis

rendah, yaitu 12,5-50 mcg/hari dengan titrasi 12,5-25 mcg setiap 4-8 minggu dengan pemantauan kadar TSH setiap 6-8 minggu.

Dosis terapi selanjutnya disesuaikan dengan gejala dan hasil evaluasi TSH. Apabila terdapat gejala dan kadar TSH >10mU/L, maka terapi harus dilanjutkan (Tarigan and Siahaan, 2021).

Levotiroksin diberikan 2-3 jam setelah makan malam atau 4 jam setelah makan atau 1 jam sebelum sarapan. Levotiroksin dapat berinteraksi dengan kalsium, antasida, zat besi, dan obat-obat penghambat pompa proton. Efek samping levotiroksin yang mungkin terjadi seperti gangguan kardiovaskular, palpitasi, dan osteoporosis.

Penderita hipotiroidisme perlu dipantau dalam proses pengobatannya dan tidak menghentikan pengobatan ketika gejala telah hilang karena gejala penyakit ini dapat hilang 3-6 bulan setelah kadar TSH menjadi normal (Setiawati et al., 2014). Skrining yang dilakukan sejak dini juga penting untuk dilakukan terutama bagi anak, karena akan terhindar dari kemungkinan keterbelakangan mental hingga kematian (Karunaratna and Hettiarachchi, 2021).

## **b. Terapi Non-Farmakologi**

Selain pengobatan dengan obat, berikut adalah pendekatan non-farmakologi yang membantu dalam mengelola hipotiroidisme:

a. diet sehat dan seimbang

Beberapa contoh makanan yang dapat mendukung fungsi tiroid seperti ikan laut, kacang-kacangan, biji-bijian, dan sayuran hijau. Makanan tersebut kaya akan selenium, zinc, dan yodium.

b. olahraga teratur

Hipotiroidisme menyebabkan metabolisme tubuh menjadi lambat. Olahraga 30 menit sehari dapat menjaga berat badan dan membantu meningkatkan metabolisme.

c. manajemen stress

Salah satu yang menyebabkan gejala hipotiroidisme semakin memburuk adalah stres. Stres dapat dikurangi dengan teknik relaksasi seperti meditasi, yoga, atau pernapasan dalam.

d. cukup tidur

Tidur yang berkualitas dapat mengurangi rasa kelelahan akibat hipotiroidisme.

e. pemeriksaan rutin

Pemeriksaan kadar hormon tiroid secara berkala penting untuk memantau respons terhadap terapi dan memastikan kondisi tetap terkendali.

## C. Penyakit Diabetes Mellitus

---

### 1. Etiologi dan Patofisiologi

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik, dimana terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, sehingga kadar glukosa meningkat di dalam darah. Kondisi peningkatan kadar glukosa darah juga

terjadi akibat tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara cukup atau tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif.

Angka kejadian penyakit DM terus meningkat setiap tahun dan ini menjadi masalah kesehatan global. *World Health Organization* (WHO) dan *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan hampir di seluruh dunia, prevalensi penyakit DM terus meningkat. Banyak faktor yang menjadi penyebab peningkatan kasus penyakit DM, diantaranya adalah:

- a. Usia
- b. Perubahan gaya hidup
- c. Faktor genetik
- d. Stres
- e. Obesitas
- f. Urbanisasi

Klasifikasi diabetes mellitus secara umum dikelompokkan menjadi 4 kelompok, yaitu: DM tipe 1; DM tipe 2; DM gestasional; dan diabetes spesifik lain. Namun dalam bab ini hanya membahas tentang DM tipe 1 dan DM tipe 2 saja.

#### **a. Diabetes Mellitus Tipe 1**

Diabetes mellitus tipe 1 terjadi karena sel  $\beta$  pankreas yang berfungsi memproduksi dan mensekresi hormon insulin mengalami kerusakan atau penurunan fungsi. Hal ini dapat terjadi karena beberapa faktor di bawah ini:

- 1) Autoimun

sel  $\beta$  pankreas dapat rusak karena autoimun. Pada kondisi ini sistem kekebalan tubuh menyerang sel  $\beta$  pankreas, sehingga terjadi defisiensi insulin. Hal ini menyebabkan penurunan atau penghentian total produksi insulin. Faktor lingkungan, seperti infeksi virus atau paparan zat-zat tertentu di awal kehidupan, juga dapat memicu respons autoimun yang akhirnya menyebabkan DM tipe 1.

## 2) Genetik

faktor genetik menyebabkan usia anak-anak dan remaja telah terserang DM. Seseorang dari keturunan dengan riwayat penyakit DM memiliki risiko terserang DM lebih besar. Gen HLA (*Human Leukocyte Antigen*), diketahui berperan dalam meningkatkan risiko DM tipe 1. Faktor lain yang dapat memicu DM adalah faktor lingkungan.

### **b. Diabetes Mellitus Tipe 2**

Diabetes mellitus tipe 2 disebut juga diabetes tidak tergantung insulin. Pada diabetes tipe ini terjadi resistensi insulin, dimana tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif dan tubuh tidak memproduksi insulin dengan cukup. Kasus DM tipe ini mencapai 90-95% dari kasus diabetes keseluruhan dan lebih sering terjadi pada orang dewasa. Gaya hidup yang tidak baik seperti obesitas dan kurangnya aktivitas fisik merupakan penyebab paling tinggi terjadinya diabetes tipe ini. Diabetes tipe ini seringkali tidak memberikan gejala pada awalnya dan

berkembang secara perlahan. Meskipun kondisi DM tipe 2 lebih sering ditemukan pada orang dewasa, namun kasus ini semakin banyak ditemukan pada anak-anak dan remaja. Ada beberapa faktor risiko terjadinya DM tipe ini, yaitu sebagai berikut:

- 1) usia lanjut
- 2) obesitas
- 3) pola makan yang buruk
- 4) kurang aktivitas fisik
- 5) riwayat keluarga

## **2. Gejala Diabetes Mellitus**

Gejala diabetes mellitus yang paling sering adalah 3P (Polidipsia; Poliuria; dan Polifagia).

### **a. Polidipsia**

Polidipsia adalah gejala yang dirasakan oleh penderita DM, dimana penderita DM sering merasa haus. Hal ini terjadi karena ginjal harus bekerja lebih keras untuk menyaring dan mengekskresikan glukosa melalui urine akibat kadar glukosa darah yang meningkat. Kondisi ini dapat menyebabkan penderita mengalami dehidrasi.

### **b. Poliuria**

Poliuria adalah kondisi dimana penderita sering buang air kecil terutama pada malam hari. Glukosa darah pada keadaan normal tidak diekskresikan melalui urine, namun glukosa yang berlebihan membuat ginjal tidak mampu menyerap semua

glukosa kembali ke dalam darah, sehingga sebagian glukosa diekskresikan melalui urine.

c. Polifagia

Polifagia adalah peningkatan rasa lapar. Kondisi ini terjadi karena tubuh tidak dapat menggunakan glukosa dengan efektif sebagai energi, sehingga membuat penderita merasa lebih lapar, walaupun sudah makan.

Selain gejala-gejala di atas terdapat gejala lainnya yang sering dikeluhkan oleh penderita diabetes mellitus secara umum seperti pandangan kabur, konstipasi, penurunan berat badan, rasa Lelah, dan infeksi yang sulit sembuh.

### **3. Komplikasi Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM) yang tidak terkontrol dalam jangka Panjang dapat menyebabkan berbagai komplikasi. Komplikasi yang paling sering terjadi seperti di bawah ini:

a. **Nefropati Diabetik**

Nefropati diabetik adalah kerusakan pada pembuluh darah kecil di ginjal yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal, bahkan gagal ginjal jika tidak ditangani dengan baik.

b. **Neuropati Diabetik**

Neuropati diabetik adalah kerusakan pada saraf yang disebabkan oleh kadar glukosa darah yang tinggi. Kondisi ini mengakibatkan mati rasa, kesemutan, atau rasa sakit, terutama pada kaki dan tangan.

c. **Retinopati Diabetik**

Retinopati diabetik adalah kerusakan pada pembuluh darah di mata. Kondisi ini dapat menyebabkan gangguan penglihatan dan dapat menyebabkan kebutaan.

Komplikasi lainnya yang sering terjadi pada penderita diabetes mellitus adalah infeksi dan penyembuhan luka yang lambat. Kondisi ini sering terjadi pada kaki, yang bisa berkembang menjadi ulkus diabetik. Diabetes menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan saraf yang dapat menyebabkan disfungsi ereksi atau impotensi. Gangguan pencernaan seperti mual, muntah, dan perut kembung dapat terjadi akibat kerusakan pada saraf yang mengontrol pencernaan penderita diabetes.

Pada pasien diabetes, risiko infeksi pada gigi dan gusi meningkat. Komplikasi lainnya adalah kardiovaskular diabetes yang dapat meningkatkan risiko penyakit jantung dan pembuluh darah, seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan hipertensi.

#### **4. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus**

##### **a. Terapi Farmakologi**

Berdasarkan mekanisme kerja antidiabetika dapat dibagi menjadi 5 golongan:

##### 1) meningkatkan sensitivitas insulin (Metformin)

Metformin adalah satu-satunya obat golongan biguanida yang tersedia (Depkes RI, 2005). Obat ini merupakan terapi pilihan pertama untuk penderita DM tanpa komplikasi (ADA, 2015). Metformin

mengaktifkan AMP kinase dan bekerja langsung pada hati, menurunkan produksi glukosa hati (menurunkan "*hepatic glucose output*")(ADA, 2015) serta meningkatkan sensitivitas sel tubuh terhadap insulin. Obat ini hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia (Depkes RI, 2005). Metformin memperbaiki resistensi insulin tanpa mempengaruhi sekresi insulin. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Pemberian Metformin dapat dikombinasi dengan insulin atau dengan obat hipoglikemik oral lainnya. Kelebihan metformin disbanding dengan golongan sulfonilurea yaitu tidak menyebabkan kenaikan berat badan. Obat lain yang memiliki kerja meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin adalah thiazolidinediones (TZDs). Obat ini cenderung memiliki efek samping seperti penambahan berat badan dan retensi cairan. Contoh obat ini adalah Pioglitazone dan Rosiglitazone.

- 2) meningkatkan sekresi insulin (*insulin secretagogue*)  
Termasuk dalam golongan ini adalah obat golongan sulfonilurea (glibenklamida, glibepirid) dan Meglitinides (repaglinide, nateglinide). Sulfonilurea merupakan salah satu obat yang telah lama digunakan. Derivat sulfonilurea bekerja dengan cara merangsang sel beta pulau Langerhans untuk meningkatkan sekresi insulin (ADA, 2015) dengan

cara mengikat reseptor sulfonilurea. Obat ini tidak bermanfaat bagi penderita DM tipe 1 karena pankreasnya sudah rusak, sehingga tidak dapat mensekresi insulin. Salah satu efek samping yang harus diwaspadai dari obat golongan ini yaitu hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Obat ini bekerja pada sekresi insulin fase pertama, sehingga pemberian obat ini disarankan 30 menit ante coenam. Meglitinides merupakan obat hipoglikemik generasi baru yang memiliki kerja mirip dengan sulfonilurea. Obat ini memiliki onset yang cepat dan durasi yang pendek, sehingga efek samping hipoglikemik dari obat-obat ini lebih jarang dibandingkan golongan sulfonilurea. Golongan obat ini umumnya dipakai dalam bentuk kombinasi dengan obat-obat antidiabetika oral lainnya (Depkes RI, 2005).

- 3) penghambat absorpsi glukosa (inhibitor alfa glukosidase)  
enzim alfa glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase, dan sukrase) (Depkes RI, 2015) merupakan enzim karbohidrolase yang bekerja mengkatalisis pelepasan alfa glukosa (Laranja, 2012). Enzim ini berperan pada konversi karbohidrat menjadi glukosa, menghidrolisis oligosakarida pada dinding usus halus (Yuliasuti, 2011). Glukosa yang dilepas akan diabsorpsi pada lumen usus dan masuk ke sirkulasi darah sehingga terjadi hiperglikemia

*post prandial* (Loranza, 2012). Obat golongan ini bekerja dengan cara memperlambat absorpsi karbohidrat pada saluran cerna, sehingga bermanfaat untuk menurunkan glukosa darah setelah makan. Obat ini menghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus (ADA, 2015). Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat memperlambat laju karbohidrat yang diabsorpsi dari saluran pencernaan (ADA, 2015; Yuriska, 2009). Contoh obat golongan ini adalah acarbose dan voglibose. Efek samping yang sering dilaporkan oleh pengguna obat ini adalah gangguan pada saluran cerna, seperti rasa kembung, sering buang angin (flatus) dan diare.

#### 4) Inhibitor DPP-4

Inhibitor DPP-4 (dipeptidil peptidase-4) merupakan obat baru dalam terapi DM tipe 2, yaitu suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Golongan obat ini bekerja dengan cara menghambat aktivitas DPP-4 dan meningkatkan aktivitas incretins potprandial. Dengan demikian sekresi insulin meningkat dan sekresi glukagon menurun. Incretins merupakan peptida yang disekresi usus halus akibat adanya makanan. Terdapat 2 jenis incretins yaitu GLP-1 (*Glucagon Like peptide-1*) dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Namun peran GIP dalam metabolisme glukosa lebih sedikit (ADA,

2015). Contoh obat golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin.

5) penghambat *sodium glucose co-transporter 2* (SGLT-2)

*sodium glucose co-transporter 2* (SGLT-2) adalah protein pada manusia yang memfasilitasi reabsorpsi glukosa dalam ginjal. Cara kerja obat ini dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin sehingga kadar glukosa darah akan menurun. Obat yang termasuk golongan ini, yaitu empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin dan ipragliflozin.

**b. Terapi Non-farmakologi**

Beberapa terapi non-farmakologi yang dilakukan oleh penderita DM antara lain:

1) mengatur asupan makanan

mengatur asupan makanan dengan cara memperhatikan jumlah gula yang terkandung dalam makanan. Buah dan sayur merupakan makanan bergizi, namun ada beberapa buah yang memiliki kadar gula tinggi dan sebaiknya dihindari oleh pasien DM, yaitu: pisang, mangga, durian, nenas, dan anggur. Sebaliknya, apel, pir, jeruk, strawberry dan kiwi merupakan buah yang aman dikonsumsi pasien DM karena memiliki indeks glikemik rendah. Selain buah-buahan, sayuran tinggi serat seperti bayam, kangkung, brokoli, kol,

sawi, dan wortel serta kacang-kacangan juga memiliki kadar gula yang rendah.

2) olah raga teratur

Olah raga ringan seperti jalan kaki dan bersepeda selama 30 menit dapat meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga membantu menurunkan kadar glukosa darah.

3) mengelola stres dan cukup tidur

Tidur yang tidak berkualitas akan mempengaruhi seseorang menjadi mudah stress. Stres dan tidur yang kurang berpengaruh terhadap peningkatan kadar glukosa darah. Pasien DM dianjurkan untuk mengurangi stres dengan melakukan relaksasi seperti meditasi, yoga, atau pernapasan dalam dan istirahat yang cukup.

## **D. Hormon Seks**

---

### **1. Etiologi dan Patofisiologi**

Hormon seks memiliki peran penting pada tubuh manusia dalam perkembangan dan fungsi organ reproduksi. Selain itu, hormon seks juga berperan dalam mengatur karakteristik seksual, seperti pertumbuhan fisik, siklus menstruasi, perkembangan payudara, produksi sperma, dan perubahan suara. Dalam bab ini akan dibahas tentang hormon androgen dan estrogen yang mempengaruhi seks dalam tubuh manusia. Estrogen utamanya dihasilkan oleh ovarium dan sedikit diproduksi oleh testis dan kelenjar adrenal. Sedangkan androgen

(testosteron) sebagian besar diproduksi oleh testis dan dalam jumlah kecil diproduksi oleh ovarium dan kelenjar adrenal. Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi keseimbangan hormon seks, yaitu:

- a. faktor genetik
- b. gangguan endokrin
- c. kondisi kesehatan lainnya
- d. usia
- e. penggunaan obat-obatan
- f. stres dan faktor lingkungan

Ketidakseimbangan hormon dapat menyebabkan ketidakseimbangan estrogen dan progesteron. Estrogen yang berlebih dapat menyebabkan berbagai penyakit, seperti Sindrom Polikistik Ovarium (PCOS) dan endometriosis. Sebaliknya kekurangan hormon ini dapat menyebabkan gejala menopause, kepadatan tulang menurun, dan perubahan mood. Pada laki-laki, kekurangan testosteron dapat menyebabkan Hipogonadisme dan gejala disfungsi ereksi. Sedangkan kelebihan testosteron menyebabkan agresivitas, peningkatan risiko penyakit jantung, dan gangguan pada fungsi hati.

## **2. Penatalaksanaan Sindrom Polikistik Ovarium (PCOS)**

- a. Terapi Farmakologi

Penanganan PCOS dapat dilakukan dengan pemberian obat-obat:

- 1) metformin, klomifen sitrat, penghambat aromatase dan glukokortikoid

2) gangguan menstruasi dapat diberikan progestin siklik dan kombinasi oral kontrasepsi seperti estrogen dan progestin.

3) *androgen related symptom* (anti-androgen, glukokortikoid, *gonadotropin-releasing hormone agonist*, oral kontrasepsi seperti etinil estradiol) (Badawy and Elnashar, 2011).

b. Terapi Non-farmakologi

Terapi lini pertama untuk sindrom polikistik ovarium adalah dengan modifikasi gaya hidup yaitu diet dan aktivitas fisik. Pengaturan makanan meliputi mengurangi konsumsi karbohidrat dan olah raga rutin 30 menit selama 3 sampai 5 hari seminggu untuk membakar lemak dan memberikan berat badan yang ideal.

### 3. Penatalaksanaan Endometriosis

Tatalaksana yang dapat diberikan pada pasien endometriosis adalah obat-obatan, hormonal, bedah, serta kombinasi obat dan bedah.

a. Terapi Farmakologi

Endometriosis dapat diberikan obat simptomatik untuk mengurangi rasa sakit yang dirasakan pasien. Obat-obat ini meliputi analgetika seperti parasetamol, antiinflamasi nonsteroid seperti ibuprofen, dan asam mefenamat. Untuk rasa nyeri yang parah dapat diberikan tramadol atau parasetamol dengan codein. Endometriosis juga dapat diberikan obat kontrasepsi oral dosis rendah. Obat lain yang dapat diberikan

untuk penyakit ini adalah Progestin, Danazol, Gestrinon, *Gonadotropin Releasing Hormone Agonist* (GnRHa), Aromatase Inhibitor.

b. Terapi Non-farmakologi

Pembedahan pada kasus endometriosis bertujuan untuk menangani efek endometriosis seperti nyeri panggul, sebfertilitas, dan kista. Prosedur ini bertujuan untuk menghilangkan gejala, meningkatkan kesuburan, menghilangkan bintik-bintik dan kista endometriosis, serta menahan laju kekambuhan.

#### **4. Penatalaksanaan Hipogonadisme**

a. Terapi Farmakologi

Penatalaksanaan hipogonadisme bertujuan untuk menggantikan hormon seks steroid pada pria maupun wanita supaya dapat mengembangkan dan mempertahankan karakteristik seks sekunder. Pemilihan terapi utama pada hipogonadisme adalah terapi pengganti testosteron dan estrogen.

b. Terapi Non-farmakologi

Penyakit ini harus didukung dengan perubahan gaya hidup. Pengaturan makan dianjurkan makanan yang kaya akan vitamin D, seng, dan asam lemak omega-3. Selain mengatur asupan ke dalam tubuh, disarankan untuk menjalani aktivitas fisik, seperti olah raga (angkat beban) yang dapat merangsang produksi testosteron. Olah raga teratur 30 menit setiap 3 sampai 5 hari seminggu dapat memberikan berat badan ideal, karena obesitas dapat mempengaruhi produksi

hormon gonadotropin. Tidur atau istirahat yang cukup tidak kalah pentingnya dibutuhkan oleh tubuh untuk memproduksi hormon, terutama testosteron. Kelola stres dengan relaksasi seperti meditasi dan yoga dapat membantu memperbaiki kadar hormon.

## **5. Penatalaksanaan Disfungsi Ereksi**

Disfungsi ereksi adalah keadaan dimana organ reproduksi pria tidak mampu melakukan hubungan seksual. Hal ini dapat terjadi akibat ereksi penis. Disfungsi ereksi dapat ditangani dengan cara pemberian medikamentosa yaitu dengan pemberian sildenafil (viagra). Apabila tidak berhasil, maka dapat dilakukan tindakan pembedahan. Semakin cepat diketahui penyebab disfungsi ereksi maka kemungkinan fungsi tubuh kembali secara reversibel semakin besar. Dengan demikian harapan dan kualitas hidup lebih besar (Sumampouw, A.M., et al, 2015). Ada beberapa faktor penting dalam menangani disfungsi ereksi sejak dini, yaitu: (1) perlu diketahui penyebab ketidakmampuan penis untuk ereksi, (2) apabila terdapat penyakit penerta seperti hipertensi, diabetes mellitus dan kardiovaskuler, penyakit ginjal, penyakit neurologis (saraf dan otak), dan kanker prostat, maka perlu ditindaklanjuti segera, (3) viagra merupakan terapi pilihan untuk menangani penyakit ini sejak dini.

## E. Simpulan

---

Terapi penyakit tiroid, diabetes mellitus, dan penyakit terkait hormon seks sangat bergantung pada jenis gangguan yang dialami. Terapi dapat berupa terapi farmakologi maupun terapi non farmakologi atau keduanya. Levotiroksin merupakan hormon sintetis yang menjadi pilihan pada umumnya untuk terapi penyakit tiroid atau obat antitiroid yang bertujuan untuk mengatur kadar hormon tiroid dalam tubuh. Terapi diabetes mellitus (DM) dapat menggunakan prinsip segitiga, yaitu pengobatan dengan obat yang dikombinasikan dengan pengaturan pola makan serta olah raga teratur. *Drug of choice* diabetes mellitus tipe 1 adalah insulin, sedangkan diabetes mellitus tipe 2 dapat diberikan dengan obat diabetika oral seperti golongan biguanida (metformin) atau sulfonilurea (glibenklamid, glimepirid). Metformin sebagai obat diabetika oral memiliki kelebihan yaitu dapat membantu menurunkan berat badan penderita DM yang obesitas. Sementara itu, pengelolaan hormon seks, terutama pada gangguan hormon seperti pada menopause atau hipogonadisme, seringkali melibatkan terapi penggantian hormon untuk menyeimbangkan kadar hormon dan mengurangi gejala yang muncul. Pendekatan pengobatan ini bertujuan untuk mengontrol gejala, mencegah komplikasi lebih lanjut, dan meningkatkan kualitas hidup pasien yang mengalami gangguan endokrin.

## F. Referensi

---

American Diabetes Association (ADA). (2015). Standards of medical Care In Diabetes-2015. *The Journal Clinic and Applied Research and Education Diabetes Care*. 38 (1): 38-40.

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2018). *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018: Laporan Nasional* [PDF]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Badawy A, Elnashar A. 2011. Treatment Options for Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Women's Health*. 3:25-35.

Chaker, L. et al. (2017). *Hypothyroidism*. *The Lancet*. 390(10101): 1550–1562. Available at: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S01406736(17)30703-1).

Depkes RI. (2005). *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 7-17.

doi:10.2147/IJWH.S11304

Karunaratna, N. and Hettiarachchi, M. (2021). Cost-Effective Analysis of the Congenital Hypothyroidism Screening Program in Sri Lanka. *Value in Health Regional Issues*. 24, pp. 181–186. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.01.001>.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. URL: <https://www.depkes.go.id>

- Lestary, A. R., Ahda, F. R., Bhuwana Cakra, I. G. A. S., Puspita, N. M. S., & Triani, E. (2023). *Graves disease: Diagnosis dan tatalaksana. Nama Jurnal, 2(2)*, 57-66. DOI 10.29303/lmj.v2i2.2754.
- Loranza, B. (2012). *Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Alfa Glukosidase dan Identifikasi Golongan Senyawa Kimia dari Fraksi Teraktiv Daun Buni ( Antidesma bunius, L.), Skripsi*. Jakarta: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Sarjana Farmasi. Universitas Indonesia.
- Luqyana SD, Rodiani. *Diagnosis dan Tatalaksana Terbaru Endometriosis*. JIMKI. 2019;7(2):67–75.
- Prawirohardjo S. *Ilmu Kandungan*. 3rd ed. Anwar M, editor. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2011. 239-249 p
- Suryantini, N. K. M., Putri, L. L., Salim, B. H., Mawaddah, A., & Triani, E. (2024). *Gangguan hormon tiroid hipotiroidisme: Literature review. Jurnal Kesehatan Malahayati, 11(6)*, 1227-1234.
- T. Arthi, E.B. Kathryn, K.A. John. *Treatment of Hypogonadism: Current and Future Therapies*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265703/pdf/f1000research-6-10883.pdf>
- Tarigan, M.B. and Siahaan, J.M. (2021). *Diagnosis Dini Dan Tatalaksana Hipotiroid*. *Majalah Methoda*. Available 11(2): Ilmiah 145–148. at: <https://doi.org/10.46880/methoda.vol11no2.pp145-148>.

URL: <https://www.depkes.go.id>

- Yuriska A. (2009). Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar. *Skripsi*. Semarang: Fakultas Kedokteran. Universitas Diponegoro Semarang.
- Yusrita Anidha, Wilis Cahyaning Ayu, Nur Mufida Wulan Sari, & Siti Rahayu Nadhiroh. (2023). *Faktor Resiko dan Manifestasi Klinis Pada Hipertiroid: Tinjauan Sistematis*, 7(2), 344-351.



# CHAPTER 2

## PENGUNAAN ANTIBIOTIKA YANG TEPAT

Michael Vallery Loueis Tumbol, S.Farm, M.Kes, Apt.

### A. Pendahuluan

---

Sebagian besar senyawa antibiotik yang dikembangkan berasal dari mikroorganismenya, sehingga dapat disimpulkan bahwa antibiotik telah menjadi bagian dari dunia mikroba selama jutaan tahun. Sejak ditemukan antibiotika oleh manusia dan kemudian digunakan secara umum untuk kepentingan klinis, kenyataannya secara konsisten terjadi resistensi yang berevolusi dengan frekuensi tinggi dalam waktu singkat dan biasanya terjadi dalam waktu sekitar satu dekade. Resistensi sering kali terjadi pada tingkat yang sangat tinggi, dalam hal frekuensi dan kadar, sehingga pada akhirnya antibiotik menjadi tidak berguna untuk tujuan kemoterapi atau klinis.

Pada tahun 1890-an, Paul Ehrlich, mengembangkan gagasan untuk menggunakan senyawa mirip pewarna yang mampu memasuki sel bakteri dan membunuhnya. Karya Ehrlich menemukan *salvarsan*, antibakteri pertama di dunia. Gerhard Domagk juga menemukan senyawa *prontosil*, yang efektif melawan infeksi streptokokus, dan dalam pengembangannya menjadikannya obat golongan sulfa yang pertama, selain itu juga ternyata, selain itu juga *Prontosil* juga sangat efektif melawan demam tifoid, yang

berhubungan dengan kematian pada wanita setelah melahirkan. Obat sulfa memiliki efek samping negatif dan digunakan sangat terbatas pada pertengahan abad kedua puluh, khususnya selama Perang Dunia II. (Hutchings et al., 2019; Spagnolo et al., 2021)

Salvarsan dan prontosil adalah obat dari dua kelas pertama antibiotika yang bersifat bakterisida, dan merupakan biomolekul sintesis. Antibiotik sejati yang pertama adalah penisilin, ditemukan oleh Alexander Fleming pada tahun 1928 yang berasal dari jamur *Penicillium notatum*. Senyawa alami ini mampu menghambat pertumbuhan *stafilokokus*. Alexander Fleming segera menerbitkan temuannya dan menemukan bahwa sangat sulit membudidayakan jamur dan memurnikan penisilin. Hingga sekelompok ahli kimia yaitu Ernst Boris Chain, Howard Florey, Norman Heatley, dan Edward Abraham mampu mengisolasi dan memurnikan penisilin serta menyiapkan larutan penisilin secara efisien yang kemudian dapat diberikan kepada pasien. Tonggak sejarah lain dalam pengembangan penisilin terjadi ketika strain jamur lain, *Penicillium chrysogenum*, menghasilkan penisilin lebih banyak dibandingkan strain *Penicillium notatum*, yang diisolasi dari buah berjamur oleh Mary Hunt di Laboratorium Penelitian Regional Utara di Illinois. Penggunaan klinis penisilin dimulai pada tahun 1940, tetapi antibiotik sejati pertama di dunia sebagian besar tidak efektif melawan banyak penyakit menular karena penisilin hanya aktif pada bakteri Gram-positif sedangkan pengobatan infeksi bakteri Gram-negatif terjadi ketika

Streptomisin ditemukan di laboratorium Selman Waksman di Universitas Rutgers pada tahun 1943. (Hutchings et al., 2019; Spagnolo et al., 2021)

Resistensi antibiotik pertama kali dipublikasikan adalah Penisilin, pada tahun 1940 kemudian resistensi terhadap Streptomisin dilaporkan dalam uji klinis dilaporkan pada tahun 1948. Faktanya, semua resistensi terhadap antibiotik yang diketahui (baik antibiotika alami maupun sintetis) muncul dengan cepat setelah penggunaan obat secara klinis. Sehingga sebagai respons dari perkembangan resistensi antibiotika, kemudian para ahli mulai mengidentifikasi dan mengembangkan antibiotik baru untuk menggantikan golongan lama. Zaman keemasan antibiotik terjadi pada tahun 1950-an dan 1960-an. Namun, antibiotik baru dengan cepat habis digunakan, yang menyebabkan kurangnya pilihan pengobatan yang tersedia pada tahun 1970-an yang berlanjut hingga saat ini. Beberapa antibiotika baru juga ditemukan dan disetujui, tetapi tren ini berumur pendek. Terdapat dua alasan utama terjadinya penurunan temuan antibiotik baru selama setengah abad terakhir: dimana alasan yang utama adalah kesulitan dalam mengidentifikasi golongan obat baru dan biaya pengembangan yang sangat mahal. Biaya untuk memasarkan obat baru diperkirakan lebih dari \$3,12 miliar (dikonversi dari dolar tahun 2013). Dengan investasi sebesar itu, perusahaan farmasi tidak memiliki banyak kepentingan finansial dalam mengembangkan obat-obatan berdurasi pendek dan berlabar rendah seperti antibiotik. Kekhawatiran finansial semakin besar mengingat

harapan hidup produk-produk baru dan mahal ini secara konsisten terbatas pada penggunaan klinis yang memiliki waktu kurang dari satu dekade karena strain yang resistan terhadap antibiotik meningkat ke frekuensi tinggi dalam kurun waktu tersebut. Sebagai reaksi terhadap masalah resistensi antibiotik dan dengan berkurangnya pilihan pengobatan, sehingga Lembaga pemerintah di bidang kesehatan masyarakat berupaya mengendalikan penggunaan antibiotik sebagai sarana untuk mengendalikan resistensi dengan harapan tingkat resistensi akan berkurang seiring dengan menurunnya penggunaan antibiotik. Namun, kenyataannya resistensi tetap ada walaupun dalam praktik pengelolaan obat skala kecil ataupun besar. Pendekatan yang gagal ini disebut "*The Ecological Fallacy*" atau kekeliruan ekologis". Intinya, keberadaan konsentrasi klinis antibiotik lebih kuat menyeleksi resistensi daripada tidak adanya antibiotik menyeleksi kembalinya sensitivitas antibiotik. (Hutchings et al., 2019; Spagnolo et al., 2021)

Mikroba adalah organisme tertua yang sudah ada sejak miliaran tahun, keberadaannya sejak dahulu telah bersentuhan erat dengan berbagai jenis molekul beracun. Genomik mikroba telah tersedia banyak data yang menunjukkan sebagian besar genom bakteri memiliki gen yang memungkinkan bakteri ini menjadi resistan terhadap satu atau lebih antibiotik. Data ini telah mengarah pada pengembangan konsep "resisten antibiotik", yang mencakup semua gen resistensi antibiotik atau *antibiotic resistance genes* (ARG) dengan prekursornya adalah bakteri patogen

dan nonpatogen. Analisis metagenomik DNA purba menunjukkan dengan jelas bahwa resistensi antibiotik adalah mekanisme alami yang mendahului penggunaan antibiotik sebagai obat terapeutik. Bakteri tanah memainkan peran penting dalam produksi antibiotik dan memberikan wawasan mendalam tentang kapasitas untuk menonaktifkannya. Misalnya, genom aktinomiset tanah mengandung lebih dari 20 gugus gen biosintetik untuk berbagai senyawa bioaktif dan ARG. Selain itu, ada bakteri tanah yang dapat menggunakan antibiotik sebagai satu-satunya sumber karbon. Pemahaman mendalam tentang peran fungsional biosintesis antibiotik dan ARG di lingkungan dapat menjelaskan cara mengatasi penggunaan antibiotik di masa mendatang untuk melawan infeksi bakteri. ( Hutchings et al., 2019; Spagnolo et al., 2021)

Investigasi retrospektif terhadap keberadaan resistensi pada masa sebelum penisilin diperkenalkan menunjukkan bahwa ARG tidak hanya ada tetapi juga umum dalam berbagai spesies bakteri, terutama pada plasmid. Meskipun jumlah studi era praantibiotik tersebut terbatas, kita melihat bahwa resistensi terhadap antibiotik yang terjadi secara alami adalah umum, dengan lebih dari satu ARG yang ada untuk antibiotik alami seperti penisilin. Jumlah dan keragaman ARG di era praantibiotik jauh lebih banyak dari yang diperkirakan, dan plasmid yang membawa gen ini telah lama ditransfer secara horizontal di dalam dan di antara spesies. Hal ini menunjukkan bahwa resistensi antibiotik

telah ada selama antibiotik itu sendiri. (Hutchings et al., 2019; Spagnolo et al., 2021)

## **B. Strategi Penggunaan Antibiotika Yang Rasional**

---

Dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi peningkatan yang signifikan frekuensi patogen yang resistan terhadap antibiotik dari infeksi pernapasan yang didapat dari masyarakat, terutama pneumokokus, di sebagian besar wilayah di dunia. Hal ini memerlukan tinjauan rekomendasi tentang penggunaan antibiotik dalam pengobatan infeksi dalam praktik rawat jalan. Pada tahun 2017, dua dokumen mendasar tentang penggunaan antibiotik yang rasional dalam praktik rawat jalan telah diterbitkan: Pedoman Klinis Eurasia dan Daftar Obat Esensial WHO ke-20 dengan rekomendasi tentang pilihan antibiotik untuk infeksi yang didapat dari masyarakat. Pendapat para ahli dalam kedua dokumen ini hampir sepenuhnya dengan ketentuan utama terapi antibiotik yang rasional. Terdapat 5 (lima) ketentuan utama dari rekomendasi ini adalah sebagai berikut. (Yakovlev et al., 2019).

1. Dalam rekomendasi untuk terapi antibiotik, antibiotik dibagi menjadi tiga lini atau kelompok berdasarkan prioritas pemberian.
2. Amoksisilin adalah antibiotik dari lini pertama terapi dalam pengobatan semua infeksi akut pada saluran pernapasan atas dan bawah.
3. Makrolida harus dipertimbangkan sebagai antibiotik lini kedua terapi (atau kelompok kedua) untuk infeksi saluran

pernapasan; penggunaannya dibenarkan hanya jika tidak mungkin menggunakan penisilin; Azitromisin tidak direkomendasikan untuk pengobatan infeksi saluran pernapasan karena bahaya lingkungan dan risiko kardi toksisitas.

4. Fluoroquinolone adalah antibiotik cadangan dan tidak direkomendasikan untuk pengobatan infeksi akut tanpa komplikasi dalam praktik rawat jalan.
5. Antibiotik harus memiliki kualitas yang memadai dan dalam bentuk sediaan yang optimal; para ahli WHO dan UNICEF merekomendasikan penggunaan antibiotik dalam bentuk yang paling optimal - dalam bentuk tablet yang dapat didispersikan, yang meningkatkan keamanan pengobatan dan kepatuhan pasien terhadap rekomendasi medis.

Konsekuensi kesehatan dan ekonomi yang parah dari resistensi antibiotika sudah diketahui dengan baik. Faktor pendorong penggunaan antibiotik yang tidak rasional yang menunjukkan kompleksitas masalah yang perlu ditangani dari berbagai sudut pandang. Faktor Pendorong Penggunaan Antibiotik yang Tidak Rasional di Kalangan Masyarakat Umum adalah : (Machowska, et al., 2019)

1. Kurangnya Pengetahuan dan Kesadaran Masyarakat
2. Akses terhadap Antibiotik Tanpa Resep
3. Sisa Antibiotik

Faktor Pendorong Penggunaan Antibiotik yang Tidak Rasional di Kalangan Penyedia Layanan Kesehatan. (Machowska, et al., 2019)

1. Pengetahuan, Sikap, dan Persepsi Penyedia Layanan Kesehatan Mengenai Penggunaan dan Resistensi Antibiotik
2. Kurangnya Pendidikan yang Memadai bagi Penyedia Layanan Kesehatan
3. Promosi Farmasi
4. Kurangnya Uji Diagnostik yang Cepat dan Memadai serta Data Kerentanan Antibiotik Lokal
5. Interaksi Pasien-Dokter
6. Pengetahuan, Sikap, dan Persepsi Apoteker Mengenai Penggunaan dan Resistensi Antibiotik

Meskipun jumlah inisiatif dan pelaku yang menangani ABR sangat banyak, semuanya menekankan pentingnya tindakan segera untuk memerangi ABR, perlunya kolaborasi internasional lintas sektor, pendidikan bagi masyarakat dan profesional kesehatan, dan yang terpenting, pentingnya pendekatan One Health. Manusia, hewan, rantai makanan, lingkungan dan keterkaitan di antara mereka harus diperlakukan sebagai satu kesatuan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat dan hewan, dan untuk memberi manfaat bagi ekonomi Eropa dan nasional. Rencana Aksi yang disarankan adalah : (Machowska, et al., 2019)

1. Meningkatkan Kesadaran Publik dan Profesional Kesehatan tentang Resistensi Antibiotik dan Penggunaan Rasional
2. Mengoptimalkan Penggunaan Antibiotik
3. Memperkuat Data tentang Penggunaan dan Resistensi Antibiotik

4. Memetakan Informasi Mengenai Penggunaan dan Resistensi Antibiotik Mendukung Model Inovasi Berbasis Kesehatan Masyarakat untuk Pengembangan Antibiotik
5. Regulasi yang Lebih Kuat yang Mengatur Promosi Farmasi
6. Koherensi Kebijakan dan Implementasi yang Memadai

## **C. Pemahaman Tentang Resistensi Antibiotika**

---

### **1. Mekanisme Resistensi Antibiotika**

Munculnya bakteri patogen yang resistan terhadap antibiotik menimbulkan masalah kesehatan masyarakat yang serius di seluruh dunia. Gen resistensi antibiotik tidak terbatas pada klinik saja tetapi gen tersebut tersebar luas di berbagai populasi bakteri di lingkungan. Oleh karena itu, untuk memahami perkembangan resistensi antibiotik pada patogen, kita perlu mempertimbangkan sumber penting gen resistensi, yang mungkin mencakup bakteri tanah penghasil antibiotik dan gen yang mengkode mekanisme resistensi intrinsik yang ada di semua atau sebagian besar bakteri lingkungan. Sementara keberadaan determinan resistensi pada bakteri tanah dan lingkungan tidak menimbulkan ancaman bagi kesehatan manusia, mobilisasi bakteri tersebut ke inang dan ekspresinya yang berbeda, misalnya transfer plasmid dan integron pada bakteri patogen, dapat berubah menjadi masalah dengan yang sangat serius. Mekanisme resistensi utama yang diketahui yang ditemukan dalam bakteri tanah dari genus *Streptomyces* dan mengeksplorasi hubungan antara determinan resistensi yang ditemukan

dalam bakteri tanah, bakteri lingkungan, dan isolat klinis memungkinkan isolat klinis patogen memperoleh determinan resistensi ini dari bakteri tanah dan lingkungan. (Durão, et al., 2018; Peterson et al., 2018)

Memodifikasi antibiotik merupakan strategi yang umum untuk membuat antibiotik tidak efektif, terutama dalam kasus antibiotik aminoglikosida (misalnya, kanamisin, gentamisin, dan streptomisin), kloramfenikol, dan  $\beta$ -laktam. Sejumlah besar enzim modifikasi aminoglikosida (AME), termasuk N-asetiltransferase (AAC), O-fosfotransferase (APH), dan O-adeniltransferase (ANT) yang mengasetilasi, memfosforilasi, atau mengadenililasi antibiotik aminoglikosida, masing-masing, diketahui ada dalam bakteri penghasil. Modifikasi antibiotik sebagai mekanisme pertahanan diri juga terlihat pada kelas antibiotik lainnya. Misalnya, anggota keluarga bleomisin (BLM), tallysomisin (TLM), fleomisin (PLM), dan zorbamisin (ZBM) mengalami asetilasi. BLM dan TLM masing-masing diproduksi oleh *Streptomyces verticillus* dan *Streptoalloteichus hindustanus*, dan gugus gen biosintesisnya mengandung gen untuk N-asetiltransferase, BlmB dan TlmB. Enzim-enzim ini melakukan asetilasi bentuk bebas logam dari BLM dan TLM, sehingga mencegah pembentukan domain pengikat logam dari antibiotik-antibiotik ini. Kloramfenikol adalah antibiotik lain yang dapat diasetilasi oleh kelompok enzim yang besar dan tersebar luas yang dikenal sebagai kloramfenikol asetiltransferase (CAT). Meskipun enzim-

enzim ini telah terbukti sangat umum dalam galur klinis dan juga cenderung umum dalam *Streptomyces*, hanya sedikit laporan identifikasi enzim CAT dari spesies *Streptomyces*. Berbeda dengan modifikasi antibiotik yang dijelaskan di atas, resistensi terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam biasanya diberikan oleh enzim-enzim penghidrolisis antibiotik yang dikenal sebagai  $\beta$ -laktamase. Enzim-enzim ini tersebar luas di antara *Streptomyces*, dan, bersama-sama dengan enzim serupa yang ditemukan pada bakteri patogen dan non-patogen, mereka membentuk protein 'superfamili  $\beta$ -laktamase'. Enzim  $\beta$ -laktamase secara umum dikelompokkan menjadi empat kelas yaitu kelas A, B, C, D berdasarkan urutan asam amino dan penggunaan ion serin atau seng katalitik. (Durão, et al., 2018; Peterson et al., 2018; Bush, et al., 2020)

Mekanisme keluarnya antibiotik (*efflux*) merupakan mekanisme lain yang umum digunakan untuk bakteri mempertahankan diri, meskipun biasanya terjadi bersamaan dengan mekanisme lain, seperti modifikasi antibiotik atau target. Keluarnya antibiotik dapat ditemukan pada *Streptomyces peucetius*, penghasil dua antibiotik antikanker yaitu Daunorubisin (Dnr) dan Doksorubisin (Dox). Kedua antibiotik ini berinterkalasi dengan DNA sehingga mencegah putaran replikasi lebih lanjut. Keluarnya antibiotik ini pada *S. peucetius* terjadi melalui transporter famili ABC (ATP Binding Cassette) DrrAB yang dikodekan oleh gen *drrAB* yang tertanam dalam gugus gen yang bertanggung jawab untuk

biosintesis antibiotik. Pompa DrrAB dirakit dari dua subunit masing-masing protein ABC DrrA dan protein membran integral DrrB. Protein DrrA berfungsi sebagai domain pengikat nukleotida katalitik (NBD). Protein DrrB berfungsi sebagai protein pembawa dan membentuk domain transmembran (TMD). Pompa DrrAB merupakan transporter multiobat dengan spesifisitas substrat yang luas, dan dapat mengangkut banyak substrat pompa MDR (multidrug resistance). Protein OtrC merupakan protein keluarga ABC, dan seperti DrrAB, protein ini juga memberikan resistensi terhadap berbagai antibiotik dan substrat MDR, termasuk ampisilin, oksitetrasiklin, doksorubisin, ofloksasin, dan vankomisin. Yang menarik, sistem DrrAB dan OtrC cukup homolog dan menunjukkan konservasi urutan yang tinggi pada motif yang diidentifikasi sebelumnya, menunjukkan hubungan evolusi yang erat antara sistem efluks dari organisme produsen yang berbeda. (Durão, et al., 2018; Peterson et al., 2018)

Sequestration melibatkan fungsi protein pengikat obat, yang mencegah antibiotik mencapai targetnya. Pada antibiotik golongan bleomycin, mekanisme utama resistensi melibatkan sequestration antibiotik yang terikat logam atau bebas logam dengan mengikat protein TlmA, BlmA, dan ZbmA di *S. hindustanus* ATCC 31158, *S. verticillus*, dan *Streptomyces flavoviridis*. Setiap anggota famili penghasil bleomisin memiliki satu atau lebih gen yang terkait dengan transporter ABC dalam kelompok

biosintesisnya yang dapat digunakan untuk menghilangkan antibiotik yang terikat pada protein pengikat. (Peterson et al., 2018)

Modifikasi/Bypass/Mekanisme Perlindungan Target  
Modifikasi target bertindak sebagai mekanisme ketahanan diri terhadap beberapa kelas antibiotik, termasuk  $\beta$ -laktam, glikopeptida, makrolida, linkosamida, dan streptogramin (MLS), dan aminoglikosida. Antibiotik  $\beta$ -laktam memiliki struktur yang mirip dengan substrat PBP (prekursor peptidoglikan), sehingga memungkinkan antibiotik untuk berasosiasi dan menyebabkan asilasi pada situs aktif serin yang mengakibatkan penghambatannya. Spesies *Streptomyces*, meskipun Gram-positif, sangat resistan terhadap penisilin, yang disebabkan oleh produksi PBP yang berlebihan atau sintesis PBP dengan afinitas rendah dengan tiga jenis kelas PBP (A, B, dan C) ditemukan pada bakteri. Analisis terhadap kelompok biosintesis bakteri penghasil  $\beta$ -laktam menunjukkan bahwa bakteri ini mengandung gen PBP, yang mampu meningkatkan ketahanan diri. Spesies *Streptomyces* rata-rata mengandung lebih dari 10 jenis PBP, termasuk Kelas A dan B, jumlah yang jauh lebih besar daripada yang ditemukan di *Actinobacteria* lainnya. Beberapa PBP ini memang memiliki afinitas rendah terhadap  $\beta$ -laktam, kemungkinan besar karena tidak adanya domain protein kinase serin/treonin (STPK) yang mengikat  $\beta$ -laktam. Glikopeptida, seperti vankomisin dan teikoplanin, menghambat transpeptidasi dan

transglukosilasi dinding sel yang berasosiasi dengan prekursor peptidoglikan (D-Ala-D-Ala). Resistensi antibiotik terjadi akibat perubahan prekursor peptidoglikan dari D-Ala-D-Ala menjadi D-Ala-D-Lac atau D-Ala-D-Ser, yang masing-masing memiliki penurunan afinitas sebesar 1000 dan 6 kali lipat terhadap glikopeptida. Gen yang memberikan resistensi terhadap vankomisin awalnya diidentifikasi dalam galur klinis, dengan gugus vanA (vanHAX) pada transposon Tn1546 menjadi yang paling sering terlihat. Beberapa sistem juga menggunakan VanY, suatu karboksipeptidase D,D untuk menghasilkan tetrapeptida yang tidak mampu mengikat glikopeptida. Gugus inti vanHAX telah ditemukan pada organisme penghasil, yang menunjukkan adanya keterkaitan evolusioner resistensi dalam penghasil dan patogen. (Peterson et al., 2018)

Setiap penggunaan antibiotik cepat atau lambat akan menyebabkan munculnya strain yang resistan. Ini adalah bukti kelenturan dan plastisitas genom bakteri yang ekstrem dan digunakan untuk beradaptasi. Tingkat mutasi spontan yang tinggi dan mekanisme pertukaran DNA yang tersebar luas pada bakteri merupakan kontributor penting bagi munculnya fenomena ini. Menurut Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit, resistensi antibiotik menyebabkan 23.000 kematian setiap tahun di AS saja. Baru-baru ini, perkembangan strain MDR dan XDR (sangat resistan terhadap obat) dari *Mycobacterium tuberculosis*, *S. aureus*, dan *Acinetobacter*

*baumannii* telah menjadi penyebab kekhawatiran serius, sehingga pilihan pengobatan untuk patogen infeksius yang membawa mekanisme resistensi ini menjadi terbatas. Strain ini umumnya disebut sebagai 'superbug', yang dapat berupa flora komensal manusia normal yang telah memperoleh resistensi antibiotik dan peningkatan virulensi, seperti strain MRSA dari *S. aureus* dan *enterococci resistan vankomisin* (VRE), atau bakteri lingkungan yang resistan secara intrinsik yang dapat menjadi patogen oportunistik, seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *A. baumannii*. (Eatemadi, et al 2021).

Mekanisme antibiotik intrinsik biasanya dikodekan oleh kromosom dan mencakup pompa efluks non-spesifik (yang kemungkinan besar berevolusi sebagai respons umum terhadap racun lingkungan), enzim penonaktif antibiotik, atau mekanisme yang berfungsi sebagai penghalang permeabilitas. Mekanisme ini ditetapkan dalam susunan genetik inti suatu organisme. Contoh sistem resistensi intrinsik yang telah dipelajari dengan baik adalah pompa efluks AcrAB/TolC pada *Escherichia coli*, yang memiliki spesifisitas substrat yang sangat luas dan dapat mengekspor berbagai kelas antibiotik, pewarna, deterjen, dan disinfektan. Resistensi vankomisin pada *E. coli* dan bakteri Gram-negatif lainnya memberikan contoh lain dari resistensi intrinsik, yang dihasilkan dari barier permeabilitas yang dibentuk oleh membran luar. Meskipun mekanisme intrinsik memberikan resistensi antibiotik tingkat rendah pada inang asli, flora komensal

normal atau bakteri lingkungan yang mengandung mekanisme intrinsik dapat menjadi patogen oportunistik pada pasien dengan gangguan kekebalan. Sebaliknya, mekanisme resistensi yang diperoleh (*acquired resistance*) umumnya diperoleh melalui transfer gen horizontal (HGT), dan mencakup pompa efluks spesifik yang dikodekan oleh plasmid (seperti TetK dan TetL dari *S. aureus*) dan enzim yang dapat memodifikasi antibiotik atau target antibiotik. Mekanisme ini menimbulkan ancaman yang lebih serius terhadap kesehatan manusia karena perubahan konteks penentu resistensi dari kromosom menjadi yang dimediasi oleh plasmid, yang mengakibatkan peningkatan ekspresi dan penyebarannya. (Gogry, et al., 2021).

## **2. Memahami Resistensi Antibiotik Melalui Permeabilitas Membran Luar**

Pada akhir abad ke-20, perhatian terhadap ancaman resistensi antibiotik terutama difokuskan pada bakteri Gram positif yang resistan terhadap banyak obat. Hal ini memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengembangan senyawa baru dengan aktivitas spesifik terhadap kelompok mikroorganisme tertentu ini. Namun, pengenalan antibiotik untuk bakteri Gram negatif belum berkembang pada kecepatan yang sama. Resistensi multiobat bakteri Gram negatif merupakan masalah kesehatan yang mengkhawatirkan. Resistensi antibiotik sering dilaporkan pada bakteri Gram-negatif klinis, dan sangat membatasi pilihan terapi yang tersedia pada

infeksi nosocomial di Rumah Sakit, akibatnya, karena kekurangan antibiotika aktif yang baru, ada kebutuhan yang sangat besar untuk menafsirkan mekanisme molekuler resistensi antibiotik, terutama terhadap patogen klinis Gram-negatif seperti *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Acinetobacter*, dan *Salmonella*.

Cara inovatif saat ini untuk meningkatkan potensi antibiotik adalah dengan memasukkannya secara efisien ke dalam bakteri dan selanjutnya mencegahnya dari degradasi oleh enzim bakteri sebelum mencapai targetnya. Mekanisme utama yang digunakan oleh bakteri Gram-negatif terhadap terapi antibiotik yang tersedia meliputi penghalang enzimatis, yang terutama menghancurkan antibiotik; penghalang membran yang membatasi akses intraseluler antibiotik; dan modifikasi target antibiotik, yang mengakibatkan kegagalan terapi antibiotik secara keseluruhan. Mekanisme ini dapat bekerja secara bersamaan pada bakteri isolat klinis, menyebabkan resistensi antibiotik tingkat tinggi. Kemampuan antibiotik melintasi membran bakteri adalah salah satu mekanisme penting yang perlu dipelajari secara menyeluruh. Melewati barikade membran luar untuk menjangkau konsentrasi yang efektif secara klinis di dalam sel bakteri adalah langkah kunci bagi molekul antibiotik untuk bekerja secara efektif dengan demikian, memahami mekanisme transportasi melintasi membran

luar dalam design antibiotika masa depan. (Ghai I, Ghai S.,2018; Delcour, A. H. 2009)

Membran luar bakteri Gram-negatif melakukan peran penting dalam menyediakan lapisan perlindungan ekstra bagi organisme tanpa mengorbankan pertukaran materi yang diperlukan untuk mempertahankan kehidupan. Dalam kapasitas ganda ini, penghalang ini tampaknya merupakan kumpulan makromolekul yang sangat canggih, yang kompleksitasnya baru dieksplorasi dalam beberapa tahun terakhir. Dengan menggabungkan lapisan lipid yang sangat hidrofobik yang mengandung protein pembentuk pori (*Omps*) dengan sifat pengecualian ukuran tertentu, membran luar bertindak sebagai penghalang selektif. Oleh karena itu, sifat permeabilitas penghalang ini memiliki dampak besar pada kerentanan mikroorganisme terhadap antibiotik. Obat hidrofilik kecil, seperti  $\beta$ -laktam, menggunakan porin pembentuk pori untuk mendapatkan akses ke bagian dalam sel, sementara makrolida dan obat hidrofobik lainnya berdifusi melintasi lapisan lipid. Keberadaan galur yang resistan terhadap obat pada banyak spesies bakteri karena modifikasi dalam komposisi lipid atau protein membran luar memang menyoroti pentingnya penghalang membran luar dalam sensitivitas antibiotik. Setiap perubahan struktural pada protein membran luar dapat secara signifikan menjelaskan resistensi antibiotik. Situasi ini menjadi serius ketika penghalang permeabilitas bersinkronisasi dengan  $\beta$ -laktamase di ruang periplasma,

yang berpotensi menyebabkan resistensi sefalosporin generasi ketiga. Pada bakteri Gram-negatif, membran luar adalah lapisan ganda asimetris dari fosfolipid dan lipopolisakarida (LPS). Molekul LPS atipikal terdiri dari tiga bagian yaitu bersama dengan inti oligosakarida yang relatif pendek, lipid A, fosfolipid berbasis glukosamin, dan antigen O polisakarida. Bagian dari inti oligosakarida dan antigen O tidak diperlukan untuk pertumbuhan *Escherichia coli*, komposisi fosfolipid dari bagian dalam membran luar mengandung sekitar 15% fosfatidilgliserol, 80% fosfatidiletanolamin, dan 5% kardiolipin, seperti membran sitoplasma. (Ghai I, Ghai S.,2018; Delcour, A. H. 2009)

Pengangkutan membran bakteri adalah proses multifaset yang sangat dikendalikan oleh jaringan aktivitas rumit untuk merasakan dan merespons stres eksternal. Bakteri memanfaatkan kaskade terkendali untuk merasakan dan membedakan berbagai senyawa toksik dan merespons dengan memicu berbagai mekanisme resistensi, termasuk modifikasi Omps spesifik. Penetrasi membran, yang selanjutnya, bersama dengan mekanisme resistensi tambahan, termasuk inaktivasi obat atau modifikasi target, telah menjadi salah satu masalah utama dalam terapi antibiotik yang efektif. Memahami translokasi melalui Omps dapat dianggap sebagai langkah pertama menuju pendefinisian jalur antibiotik yang spesifik terhadap targetnya. Interpretasi translokasi antibiotik melalui Omps sangat penting untuk memahami

hubungan antara masuknya antibiotika dan aktivitasnya pada bakteri. (Ghai I, Ghai S.,2018; Delcour, A. H. 2009)

#### **D. Pengelolaan Infeksi Bakteri.**

---

Proses infeksi bakteri dimulai dengan kolonisasi awal bakteri ke sistem inang, adhesi, invasi, dan replikasi di dalam inang yang menyebabkan kerusakan sistem inang. Cara penularan utama adalah kontak, udara, air, makanan, vektor hidup, fomite, dan tanah. Faktor virulensi patogen termasuk toksinnya, kapsul polisakarida, dan protein permukaan terlibat dalam patogenesis bakteri ke inang. Di antara semua infeksi, bakteri dapat dihilangkan dan diobati dengan mudah tetapi dengan munculnya resistensi antibiotik, penanganan infeksi bakteri menjadi sangat sulit. (Anju et al., 2023).

Resistensi di antara patogen Gram-negatif yang mematikan telah meningkat ke proporsi epidemi, khususnya di rumah sakit dan tempat perawatan akut. Infeksi dengan bakteri seperti *Escherichia coli* MDR dan XDR, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Acinetobacter baumannii* berkontribusi pada tingkat kematian yang sangat tinggi pada populasi yang paling rentan dan menambah biaya perawatan kesehatan miliaran dolar melalui perpanjangan masa tinggal di rumah sakit, pemanfaatan sumber daya, hilangnya produktivitas, dan kebutuhan perawatan akut yang tinggi. (Morris et al., 2020)

Menangani masalah ini memerlukan pencegahan infeksi dan perawatan yang tepat. Memulai program pengelolaan antibiotik berbasis bukti akan memastikan

pendidikan yang lebih baik bagi staf pengajar dan staf rumah sakit, diagnosis dan perawatan penyakit yang tepat, dan pada akhirnya, pengurangan perolehan dan penyebaran bakteri MDR. Pengetahuan tentang pola resistensi lokal dan faktor risiko resistensi individu akan mengarah pada perawatan yang lebih baik bagi pasien yang sakit kritis. (Morris et al., 2020)

Meskipun telah ada inisiatif di seluruh dunia untuk mengembangkan obat baru untuk patogen Gram-negatif MDR, tidak banyak kemajuan yang telah dicapai selama dekade terakhir. Kita terpaksa bergantung pada kombinasi baru obat-obatan lama, dan kemajuan kita yang paling menggembirakan adalah dengan penghambat  $\beta$ -laktamase baru seperti avibactam, vaborbactam, dan relebactam yang dipasangkan dengan sefalosporin dan karbapenem lama. Sementara obat-obatan ini secara efektif melawan patogen MDR, masih ada kebutuhan berkelanjutan untuk pengembangan obat-obatan baru dan metode untuk memerangi resistensi. Untuk saat ini, tampaknya serangan terbaik kita adalah pertahanan yang baik. (Morris et al., 2020)

## **E. Kesimpulan**

---

Melawan peningkatan infeksi yang resistan terhadap antibiotik, kita perlu memahami sumber, dampak, dan implikasi dari masalah tersebut dengan lebih baik. Kekhawatiran tingkat infeksi merupakan masalah biomedis, resistensi merupakan hasil dari proses evolusi. Mengembangkan strategi mitigasi yang efektif, diperlukan

untuk memperluas pertimbangan di luar biomedis atau biologi evolusi dan mencakup dimensi ekologi.

Mengingat bahwa resistensi terhadap obat-obatan klinis telah berevolusi dengan sangat cepat pada setiap kelas antibiotik baru selama 80 tahun terakhir. Jumlah dan jenis plasmid menunjukkan bahwa antibiotik memainkan peran yang lebih besar daripada sekadar senjata perang di antara mikroba. Kerja sama mutualistic sangatlah penting, yang khususnya penting dalam membangun dan memelihara komunitas mikroba.

Pasangan tingkat produksi dan resistensi ini mungkin merupakan cara utama pemeliharaan selama jutaan generasi. Baik jumlah produksi maupun tingkat resistensi tidak mengalami tekanan seleksi terarah untuk meningkat atau menurun, karena akan ada biaya kebugaran yang signifikan tanpa manfaat yang diperoleh. Selain itu, jika kerja sama tertentu bermanfaat bagi komunitas, interaksi tersebut akan dipilih berdasarkan kondisi yang dialami. Dengan kata lain, akan ada seleksi untuk menjaga keseimbangan antara produksi dan resistensi antibiotik.

Resistensi antibiotik bukanlah reaksi evolusi terhadap perang antibiotik, melainkan komponen mekanisme perakitan yang disukai oleh komunitas mikroba. Hipotesis ini dapat diselidiki secara eksperimental. Rangkaian eksperimen semacam itu akan terus menyoroti tidak hanya mekanisme dan peran antibiotik dalam sistem alami di era praantibiotik, tetapi juga pentingnya antibiotik dalam konteks ekologi. Akhirnya, dengan memahami bagaimana perpaduan

produksi antibiotik dengan resistensi dapat mencapai dan mempertahankan keseimbangan, kita akan mengembangkan potensi strategi mitigasi yang dapat memengaruhi kesehatan manusia seumur hidup di masa mendatang.

## F. Referensi

---

- Anju, V. T., Busi, S., Mohan, M. S., & Dyavaiah, M. (2023). Bacterial infections: Types and pathophysiology. In *Antibiotics-Therapeutic Spectrum and Limitations* (pp. 21-38). Academic Press.
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2020). Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens. *Clinical microbiology reviews*, *33*(2), 10-1128.
- Delcour, A. H. (2009). Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, *1794*(5), 808-816.
- Durão, P., Balbontín, R., & Gordo, I. (2018). Evolutionary mechanisms shaping the maintenance of antibiotic resistance. *Trends in microbiology*, *26*(8), 677-691.
- Eatemadi, A., Al Risi, E., Kasliwal, A., Al Za'abi, A., Moradzadegan, H., & Aslani, Z. (2021). A proposed evidence-based local guideline for definition of multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pan drug-resistant (PDR) bacteria by the Microbiology Laboratory. *Int. J. Curr. Sci. Res. Rev*, *4*(3), 146-153.

- Ghai, I., & Ghai, S. (2018). Understanding antibiotic resistance via outer membrane permeability. *Infection and drug resistance*, 523-530.
- Gogry, F. A., Siddiqui, M. T., Sultan, I., & Haq, Q. M. R. (2021). Current update on intrinsic and acquired colistin resistance mechanisms in bacteria. *Frontiers in medicine*, 8, 677720.
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72-80.
- Machowska, A., & Stålsby Lundborg, C. (2019). Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. *International journal of environmental research and public health*, 16(1), 27.
- Morris, S., & Cerceo, E. (2020). Trends, epidemiology, and management of multi-drug resistant gram-negative bacterial infections in the hospitalized setting. *Antibiotics*, 9(4), 196.
- Spagnolo, F., Trujillo, M., & Dennehy, J. J. (2021). Why do antibiotics exist?. *MBio*, 12(6), e01966-21.
- Yakovlev, S. V. (2019). New concept of rational use of antibiotics in outpatient practice. *Antibiot Khimioter= Antibiotics and Chemotherapy*, 64(3-4), 48-58.

# CHAPTER 3

## OBAT PENGHILANG NYERI: PENGELOLAAN NYERI AKUT DAN KRONIS, PENGGUNAAN OPIOID DAN NON OPIOID DALAM MANAJEMEN NYERI

Apt. Farida Fakhrunnisa, M.Farm

### A. Pendahuluan/Prolog

---

Nyeri merupakan gejala medis yang umum dirasakan oleh seseorang, namun memiliki dampak yang cukup besar terhadap kualitas hidup seseorang yang mengalaminya. Nyeri dapat bersifat sementara seperti nyeri akut yang terjadi karena cedera atau tindakan medis, dapat juga bersifat kronis (berlangsung lebih lama) yang dapat mempengaruhi aspek fisik, emosional dan sosial pasien. Pengelolaan nyeri menjadi tantangan tersendiri di dunia media karena penanggannya membutuhkan pendekatan yang tepat dan holistik agar memberikan rasanyaman dan optimal tanpa adanya efek samping yang tidak diharapkan.

Pada bab ini, akan dibahas mengenai strategi pengelolaan nyeri yang berfokus pada penggunaan obat nyeri baik yang bersifat opioid maupun non opioid. Analgesia opioid memang sangat efektif dalam menghilangkan nyeri akut dan berat, namun seringkali menimbulkan risiko ketergantungan pada penggunaannya. Sebaliknya, analgesik non opioid menawarkan alternatif yang lebih aman meski memiliki kemampuan terbatas dalam mengatasi nyeri berat. Selain itu akan dibahas prinsip dasar

manajemen nyeri, indikasi penggunaan obat – obat opioid dan non – opioid, serta peran terapi adjuvan dalam pengelolaan nyeri.

## **B. Definisi Nyeri**

---

Nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial (Bo Cao et al., 2024; Sluka & George, 2021). Pada saat nyeri terjadi perubahan biologis di seluruh sistem nociceptive, tidak hanya secara perifer tetapi juga secara terpusat, dan bahwa faktor dan fungsi psikososial dapat mempengaruhi dan dipengaruhi oleh rasa sakit (Sluka & George, 2021). Rasa nyeri dianggap sebagai pengalaman manusia yang paling primitif karena sifatnya yang subjektif, adanya interaksi komponen nociceptive, kognitif, emosional dan sosial secara kolektif (Bo Cao et al., 2024).

Nyeri terbagi menjadi dua jenis yaitu nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri akut bertindak sebagai mekanisme pertahanan terhadap rangsangan berbahaya, infeksi, dan disfungsi homeostasis (Bo Cao et al., 2024; D. Yang et al., 2022). Nyeri kronis sering menjadi alasan utama bagi pasien untuk mencari perawatan medis karena seringkali nyeri berlangsung terus menerus. Hal ini menimbulkan beban sosial ekonomi yang luas secara global, dengan tingkat prevalensi mulai dari 10% hingga 40% dan tingkat pemulihan yang relatif rendah hanya 5% (Dahlhamer et al., 2018; Goodwin & McMahon, 2021; Steglitz et al., 2012).

## C. Klasifikasi Rasa Nyeri

---

Nyeri dapat diklasifikasikan sebagai nyeri nociceptive, neuropatik atau nociplastic sesuai dengan etiologinya. Satu kejadian nyeri cenderung melibatkan banyak kategori. Misalnya, dalam kecelakaan mobil yang serius, nyeri akut yang disebabkan oleh luka terbuka dapat menyebabkan nyeri nociceptive. Cedera sumsum tulang belakang yang disebabkan oleh kecelakaan mobil dapat menyebabkan nyeri neuropatik abadi. Gangguan stres pascatrauma (PTSD) juga dapat dipicu oleh peristiwa yang menantang hidup ini, yang mengakibatkan nyeri nociplastik somatik (Bo Cao et al., 2024).

### a. Nyeri Nociceptive

Nyeri nociceptive mengacu pada nyeri yang disebabkan oleh kerusakan sistem pelindung fisiologis yang melindungi terhadap rangsangan berbahaya, yang merupakan jenis nyeri yang paling sering terjadi. Ini pada dasarnya adalah respons sementara terhadap faktor-faktor yang sebenarnya atau berpotensi berbahaya, memicu tindakan mencegah dan perilaku protektif. Nyeri inflamasi adalah salah satu subtipe nyeri nociceptive yang paling representatif. Nyeri nociceptive somatik biasanya dirasakan di lapisan dermis dan sering digambarkan sebagai nyeri yang menusuk, tajam atau terbakar. Sebaliknya, sensasi nyeri nociceptive visceral kurang nyata dan menyebar. Rasa sakit yang dihasilkan oleh luka bakar dan korosi dapat diklasifikasikan sebagai nyeri nociceptive

(Sluka & George, 2021; Souza Monteiro de Araujo et al., 2020).

#### b. Nyeri Neuropatik

Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri yang timbul sebagai konsekuensi langsung dari lesi atau penyakit yang memengaruhi sistem somatosensori, termasuk neuron pusat dan serat perifer (serat A $\beta$ , A $\delta$ , dan C). Menurut penelitian epidemiologi, 7-10% dari populasi umum mengalami nyeri neuropatik, terhitung 20-25% pasien yang menderita nyeri kronis (Bouhassira et al., 2008; Torrance et al., 2006). Prevalensi nyeri neuropatik meningkat secara signifikan pada individu dengan penyakit kronis tertentu karena kekhasan mekanisme penyakit. Polineuropati diabetes, kanker, herpes zoster, multiple sclerosis dan cedera sumsum tulang belakang adalah penyakit sering berkaitan dengan ternyadinya nyeri neuropatik sekunder. Pasien dengan nyeri neuropatik biasanya mengalami serangkaian gejala, seperti sensasi terbakar dan sengatan listrik (Sluka & George, 2021).

#### c. Nyeri Nociceptive

Beberapa pasien dengan fenotipe nyeri eksplisit tidak terdapat lesi atau kerusakan yang nyata. Oleh karena itu tidak dapat diklasifikasikan sebagai salah satu dari jenis yang disebutkan di atas. Pada tahun 2016, konsep nyeri nociceptik diusulkan dan didefinisikan untuk menjelaskan keadaan nyeri kronis yang tidak ditandai dengan aktivasi nociceptors atau neuropati yang jelas tetapi menunjukkan

temuan klinis dan psikofisik yang menunjukkan perubahan fungsi nociceptive. Prevalensinya pada populasi umum berkisar dari 5% hingga 15%, dan wanita lebih dominan mengalami nyeri tersebut (Hausteiner-Wiehle & Henningsen, 2022; Treede et al., 2019).

#### **D. Mekanisme Dasar Rasa Nyeri**

---

Persepsi rasa sakit adalah proses fisiologis yang melibatkan sistem saraf pusat (SSP) dan sistem syaraf perifer. Banyak struktur saraf, sel, dan molekul tubuh yang berperan dalam transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi nyeri (Bo Cao et al., 2024).

Paparan bahaya yang dapat menyebabkan rasa sakit, seperti tertusuk jarum, dapat menimbulkan perubahan aktivitas reseptor tertentu dan mengaktifkan potensi aksi nociceptor perifer (Bo Cao et al., 2024). Nociceptors adalah reseptor yang merespons berbagai rangsangan yang berbahaya (kimiawi, mekanis, atau termal) yang menyebabkan atau berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan. Pengaktifan nociceptors memulai respons adaptif dan protektif, seperti penarikan tangan secara reflek dari kompor panas yang disentuh tanpa sengaja. Nociceptors tidak terbatas hanya pada kulit. Ketidaknyamanan karena terlalu sering menggunakan otot dan persendian membantu kita menghindari kerusakan tambahan pada struktur ini. Dua sensasi yang mungkin terjadi dan dirasakan saat nociceptors diaktifkan yaitu nyeri dan gatal (Silverthorn, 2013).

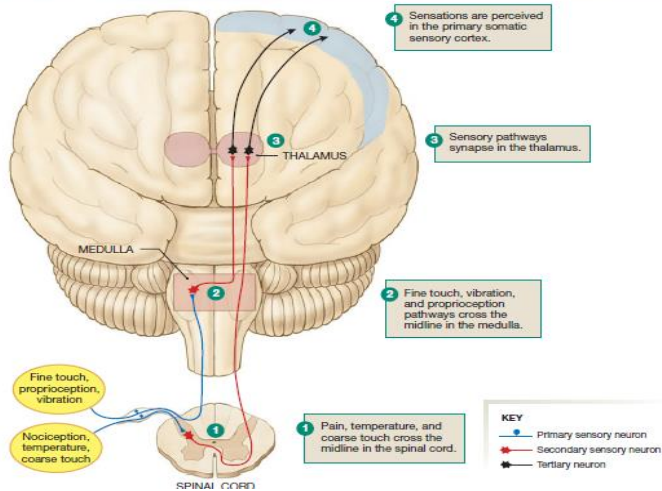
Nociceptors kadang disebut reseptor rasa sakit atau nyeri. Meskipun rasa sakit merupakan sensasi yang dirasakan

karena adanya suatu stimulus. Nyeri nociceptive dimediasi oleh ujung saraf bebas dengan kanal ion yang sensitif terhadap berbagai bahan kimia, mekanik, dan rangsangan termal / suhu. Misalnya, kanal membran yang disebut reseptor vanilloid dapat merespons panas yang merusak dari kompor atau sumber lain, serta capsaicin, bahan kimia yang membuat cabai terasa panas membakar mulut (reseptor vanilloid juga disebut kanal potensial transien potensial V1 atau TRPV1, sekelompok dengan saluran termoreceptor) (Silverthorn, 2013).

Aktivasi nociceptor dimodulasi oleh bahan kimia lokal yang dilepaskan saat cedera jaringan, termasuk  $K^+$ , histamin, dan prostaglandin dilepaskan dari sel yang rusak; serotonin dilepaskan dari trombosit yang diaktifkan oleh kerusakan jaringan; dan zat peptida P yang disekresikan oleh neuron sensorik primer. Senyawa kimia ini, yang juga memediasi respon inflamasi di tempat cedera, baik mengaktifkan nociceptors atau menurunkan ambang aktivasi mereka. Meningkatnya kepekaan terhadap rasa sakit pada lokasi kerusakan jaringan disebut nyeri inflamasi. Nociceptors dapat mengaktifkan dua jalur: (1) pelindung refleksif tanggapan yang terintegrasi pada tingkat sumsum tulang belakang dan (2) jalur naik (*ascending*) menuju korteks serebral yang menjadi sensasi sadar (nyeri atau gatal). Neuron sensorik primer dari nociceptors berhenti di tanduk dorsal sumsum tulang belakang (Gambar 1) (Silverthorn, 2013). Nociceptors bisa diaktifkan oleh berbagai rangsangan, seperti panas, asam, atau tekanan. Mediator inflamasi

dilepaskan dari sel-sel non-neuron selama jaringan cedera meningkatkan sensitivitas nociceptors dan persepsi nyeri. Beberapa komponen utama dari peradangan ini adalah bradikinin, H<sup>+</sup>, neurotransmitter seperti serotonin dan ATP, neutrophins (faktor pertumbuhan saraf), leukotrien (LT), dan prostaglandin (PG). Sitokin muncul membebaskan PG dan beberapa mediator lainnya. Neuropeptida, seperti zat P dan kalsitonin yang dimodifikasi peptida (CGRP), juga mungkin terlibat dalam pemunculan nyeri. Prostaglandin E2 (PGE2) dan Prostaglandin I2 (PGI2) mengurangi ambang batas menjadi stimulasi dari nociceptors, menyebabkan sensitisasi perifer. Jadi fosforilasi reseptor transien potensial V1 dan saluran ion lainnya pada nociceptors akan meningkatkan rangsangan membran terminal mereka. Pembalikan sensitisasi perifer dianggap mewakili dasar mekanisme untuk komponen perifer dari aktivitas analgesik AINS. AINS juga punya tindakan sentral penting di sumsum tulang belakang dan otak. Baik COX-1 dan COX-2 dinyatakan dalam korda tulang belakang dan melepaskan PG sebagai respon terhadap rangsangan nyeri perifer (Bruton, 2011).

## SOMATOSENSORY PATHWAYS



**Gambar 3.1: Jalur Somatosensori Nyeri**  
**Sumber : (Silverthorn, 2013)**

Pada proses di atas tampak bahwa jalur somatosensori meliputi 4 tahapan, yaitu tahap 1 (transduksi), tahap 2 (transmisi), tahap 3 (persepsi) dan tahap 4 (modulasi) (Silverthorn, 2013). Transduksi merupakan awal mula munculnya rasa nyeri karena rangsangan pada nosispetor. Reseptor nosiseptor ada diberbagai bagian tubuh, membantu membedakan antara rangsangan berbahaya dan tidak berbahaya. Tahap kedua yaitu transmisi merupakan tahap impuls nyeri dialirkan dari reseptor nyeri ke medula spinalis di otak. Tahap persepsi merupakan tahap dimana adanya kesadaran akan rasa sakit. Tahap modulasi merupakan proses perubahan transmisi nyeri yang terjadi di SSP (Schwinghammer et al., 2021).

Pada jalur tersebut, stimulus bersinapsis ke neuron sensorik yang menuju ke otak atau ke interneuron untuk sirkuit lokal. Respon iritan yang terintegrasi di sumsum tulang belakang dapat melakukan refleks perlindungan bawah sadar yang cepat dan secara otomatis. Sinyal aferen dari nociceptors dibawa ke SSP di dua jenis serat sensorik utama: serat Ad (A-delta), dan Serat C. Sensasi yang paling umum dibawa oleh jalur ini dianggap sebagai rasa sakit, tapi saat histamin atau beberapa rangsangan lain mengaktifkan subtype serat C, dapat terjadi sensasi yang kita sebut gatal (pruritus) (Silverthorn, 2013).

Rasa sakit bersifat sangat individual dan mungkin berbeda tergantung keadaan emosional seseorang. Rasa sakit yang cepat, digambarkan tajam dan terlokalisir, cepat dikirim ke SSP oleh serabut saraf bermyelinasi yang kecil. Nyeri lambat digambarkan lebih menyebar, dibawa oleh serabut saraf C yang kecil. Perbedaan waktu antara keduanya paling jelas bila stimulus berasal jauh dari SSP. Saat pertama kali mengalami sensasi menusuk (nyeri cepat), segera diikuti oleh denyutan (sakit lambat). Jalur naik untuk *nociception* melintasi garis tengah tubuh di sumsum tulang belakang lalu naik ke thalamus dan sensorik daerah korteks (Gambar 1).

**Tabel 3.1: Kelas Serabut Saraf Somatosensori**

<b>Tipe Serat</b>	<b>Karakteristik Serat</b>	<b>Kecepatan Konduksi</b>	<b>Terkait dengan</b>
A $\beta$ (beta)	Besar, bermyelinasi	30 – 70 m/detik	Stimulus mekanik

A $\delta$ (delta)	Kecil, bermyelinasi	12 – 30 m/detik	Demam, nyeri cepat, stimulus mekanik
C	Kecil, tidak bermyelinasi	0,5 – 2 m/detik	Nyeri lambat, panas, demam, stimulus mekanik

Sumber : Diolah (Silverthorn, 2013)

Jalur ini juga mengirim cabang ke sistem limbik dan hipotalamus. Hasil dari rasa sakit bisa disertai dengan tekanan emosional (penderitaan) dan berbagai reaksi otonom, seperti mual, muntah, atau berkeringat. Persepsi kita tentang rasa sakit terkait dengan modulasi di tingkat sistem saraf. Nyeri juga bisa ditekan di tanduk dorsal tulang belakang, sebelum rangsangan dikirim ke traktus tulang belakang (Silverthorn, 2013).

## E. Klasifikasi Nyeri berdasar Durasinya

---

### 1. Nyeri Akut

Nyeri akut merupakan nyeri yang durasinya tidak lebih dari 3 bulan.

### 2. Nyeri Kronis

Nyeri kronis merupakan nyeri yang bertahan atau berulang lebih dari 3 bulan. Nyeri kronis bersifat multifaktorial. Faktor biologis, psikologis, dan sosial berkontribusi terhadap sindrom nyeri

#### a. Nyeri Primer Kronis

Nyeri primer kronis adalah nyeri kronis di satu atau lebih daerah anatomi yang ditandai dengan tekanan

emosional yang signifikan (kecemasan, kemarahan/kekemasan atau suasana hati yang tertekan) atau kecacatan fungsional (gangguan dalam aktivitas kehidupan sehari-hari dan berkurangnya partisipasi dalam peran sosial). Diagnosis sesuai secara independen dari kontributor biologis atau psikologis yang teridentifikasi kecuali diagnosis lain akan lebih baik menjelaskan gejala yang muncul.

b. Nyeri Kronis Terkait Kanker

Nyeri terkait kanker kronis adalah nyeri yang disebabkan oleh kanker primer itu sendiri atau metastasis (nyeri kanker kronis) atau pengobatannya (nyeri pengobatan pasca kanker kronis). Ini berbeda dari rasa sakit yang disebabkan oleh penyakit komorbid seperti diabetes melitus. Sangat mungkin bahwa rasa sakit itu disebabkan oleh kanker atau pengobatannya.

c. Nyeri pasca operasi atau pasca trauma kronis

Nyeri pasca operasi atau pasca trauma kronis adalah nyeri yang berkembang atau meningkat intensitasnya setelah prosedur bedah atau cedera jaringan (melibatkan trauma apa pun termasuk luka bakar) dan bertahan di luar proses penyembuhan, yaitu setidaknya 3 bulan setelah operasi atau trauma jaringan. Rasa sakitnya terlokalisasi ke bidang bedah atau area cedera, diproyeksikan ke wilayah persarafan saraf yang terletak di area ini, atau dirujuk ke dermatom (setelah operasi/cedera pada jaringan somatik atau visceral

yang dalam). Penyebab nyeri lainnya termasuk infeksi, keganasan, dll. perlu dikesampingkan serta nyeri yang berlanjut dari masalah nyeri yang sudah ada sebelumnya.

d. Nyeri Muskuloskeletal Sekunder kronis

Nyeri muskuloskeletal sekunder kronis adalah nyeri kronis yang timbul dari tulang, sendi, otot, tulang belakang, tendon atau jaringan lunak terkait. Ini adalah kelompok heterogen dari kondisi nyeri kronis yang berasal dari nociception persisten pada sendi, tulang, otot, tulang belakang, tendon dan jaringan lunak terkait, dengan etiologi lokal dan sistemik, tetapi juga terkait dengan lesi somatik yang dalam. Rasa sakitnya mungkin spontan atau disebabkan oleh gerakan.

e. Nyeri visceral sekunder kronis

Nyeri visceral kronis adalah nyeri persisten atau berulang yang berasal dari organ internal daerah kepala/leher dan rongga dada, perut, dan panggul.

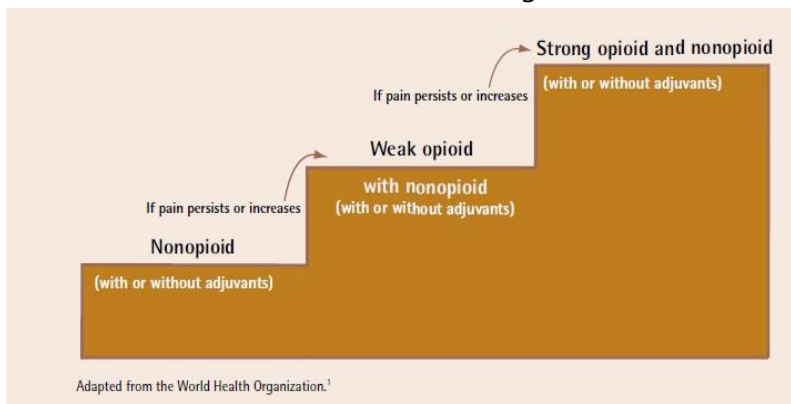
f. Nyeri Neuropati Kronis

Nyeri neuropatik kronis adalah nyeri kronis yang disebabkan oleh lesi atau penyakit pada sistem saraf somatosensori. Rasa sakitnya mungkin spontan atau ditimbulkan, sebagai respons yang meningkat terhadap rangsangan yang menyakitkan (hiperalgesia) atau respons yang menyakitkan terhadap rangsangan yang biasanya tidak menyakitkan (allodynia). Diagnosis nyeri neuropatik kronis membutuhkan riwayat cedera atau penyakit sistem saraf dan distribusi nyeri yang

masuk akal secara neuroanatomis. Negatif (misalnya, penurunan atau hilangnya sensasi) dan gejala atau tanda sensorik positif (misalnya, allodynia atau hyperalgesia) yang menunjukkan keterlibatan sistem saraf somatosensori harus kompatibel dengan wilayah persarafan dari struktur saraf yang terpengaruh (*ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics, 2025*)

## F. Management Nyeri

Pada tahun 1986, *World Health Organization* (WHO) mengusulkan tahap penggunaan analgesik untuk meredakan nyeri yang memadai (Anekar et al., 2023). Latar belakang dibuat langkah penggunaan analgesik / tangga analgesik (*analgesic ladder*) yaitu untuk meningkatkan strategi manajemen nyeri yang seringkali diderita oleh pasien kanker (Anekar et al., 2023; J. Yang et al., 2020). Namun, pada praktiknya penggunaan *analgesic ladder* juga digunakan untuk manajemen nyeri kronik non kanker (*Chronic Non cancer Pain, CNCP*) (J. Yang et al., 2020).



**Gambar 3.2: WHO *Step Ladder***

Tujuan manajemen perawatan nyeri terbagi menjadi dua yaitu untuk nyeri akut dan nyeri kronis. Pada perawatan nyeri akut bertujuan *untuk* meredakan nyeri secara cepat yang memungkinkan tercapainya sasaran yang ditetapkan. Sedangkan pada nyeri kronis yang non kanker bertujuan untuk meningkatkan tingkat fungsi tubuh, mengurangi nyeri, mengurangi penggunaan obat jika memungkinkan, dan meningkatkan kualitas hidup. Pada nyeri kanker terapi tersebut bertujuan agar pasien mentoleransi tindakan diagnostik dan terapi kanker itu sendiri serta mempertahankan fungsi semaksimal mungkin sembari meminimalkan efek samping (Schwinghammer et al., 2021)

Berdasarkan WHO terdapat 3 tahap dalam penanganan nyeri. Tahap pertama untuk nyeri ringan menggunakan obat *analgesik* non opioid, boleh dengan atau tanpa adjuvan. Apabila nyeri masih menetap atau bahkan meningkat maka terapi analgesik dinaikkan ke tahap 2. Tahap 2 merupakan terapi untuk nyeri sedang atau pasien dengan nyeri ringan yang tidak membaik menggunakan regimen tahap 1. Terapi pada tahap 2 menggunakan kombinasi analgesik opioid lemah dan non opioid, boleh dengan atau tanpa adjuvan. Pada penanganan nyeri sedang bisa menggunakan AINS sepanjang waktu dan kombinasi dengan opioid yang digunakan seperlunya (PRN) saat terdapat nyeri terobosan atau menunjukkan variasi intensitas yang lebih besar. Terapi tahap 3 untuk nyeri sedang yang tidak membaik dengan terapi tahap 2 atau jika nyeri semakin

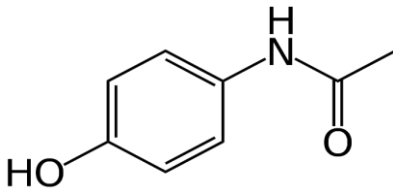
meningkat. Pada terapi nyeri tahap 3 digunakan kombinasi analgesik opioid kuat dan non analgesik, boleh dengan atau tanpa adjuvan (Anekar et al., 2023; Schwinghammer et al., 2021). Selama *mendapatkan* terapi nyeri, pasien perlu dipantau efek samping yang mungkin terjadi, dan gunakan rute oral jika memungkinkan (Schwinghammer et al., 2021).

## G. Obat – Obat untuk Mengatasi Nyeri

---

Pada alur manajemen nyeri terdapat dua golongan obat utama yang digunakan sebagai terapi nyeri, yaitu analgesik non opioid dan analgesik opioid. Analgetik ajuvan merupakan onalgetik tambahan untuk pasien dengan kondisi khusus pada pasien, contohnya yatiu golongan antidepresan. Analgasik non opioid meliputi Paracetamol (*Acetaminophen*) dan obat antiinflamasi non steroid (AINS).

### 1. Paracetamol (*Acetaminophen*)



**Gambar 3.3: Struktur Paracetamol**

**Sumber : (Harvey, 2012)**

Asetaminofen merupakan obat yang memiliki aktifitas sebagai anagesik dan antipiretik. Efek Efek anti – inflamasinya sangat lemah dan diperkirakan memiliki kemampuan yang pada umumnya kurang baik untuk menghambat COX. Dosis 1000 mg menghasilkan

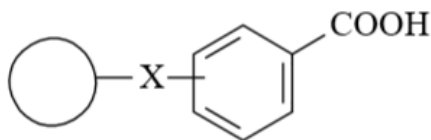
penghambatan ~50% COX-1 dan COX-2. Mekanisme aksi dari paracetamol yaitu menghambat prostaglandin yang dihasilkan oleh jalur COX di SSP (Harvey, 2012). Kis et al., 2005 menjelaskan bahwa produksi prostaglandin di otak 10 kali lebih sensitif dihambat oleh asetaminofen daripada prostaglandin yang ada di limfa. Dalam jurnal tersebut juga dilaporkan bahwa acetaminophen memiliki efek farmakologis yang serupa terhadap inhibitor COX-2 selektif dan kemungkinan target asetaminofen adalah COX-2. Mekanisme molekuler aksi asetaminofen belum ditunjukkan secara jelas. Pendapat lain dalam jurnal tersebut bahwa asetaminofen mengurangi bentuk teroksidasi dari COX kembali ke keadaan tidak aktif secara katalitis. Akibatnya, tingkat oksidan yang rendah mempotensiasi penghambatan ini, sementara tingkat tinggi menurunkan efek penghambatan (Kis et al., 2005).

Paracetamol memiliki konsentrasi plasma puncak terjadi dalam 30-60 menit, dan  $T_{1/2} \pm 2$  jam setelah dosis terapeutik. Terdistribusi merata di sebagian besar cairan tubuh dengan nilai  $V_d : \sim 1L/Kg$  pada dosis terapi. Di dalam tubuh, paracetamol dimetabolisme melalui tiga jalur yaitu dengan konjugasi glucoronide (60%), konjugasi sulfat (35%) dan dimetabolisme oleh CYP450 menjadi N-asetil-p-benzoquinoneimin (NAPQI). Metabolism oleh CYP450 bersifat minor, hanya sekitar 5%. NAPQI merupakan produk oksidasi yang reaktif dan dapat menyebabkan toksisitas pada hati (bersifat hepatotoksik). Dalam dosis normal, Produk NAPQI akan didetoksifikasi

oleh Glutathione sehingga membentuk kompleks NAPQI – Glutathione, selanjutnya akan diubah dalam bentuk asam mercaptopurin yang dapat diekskresikan melalui urin. Akan tetapi dalam dosis toksik, penggunaan > 4 gram/hari, metabolit NAPQI yang sangat reaktif berikatan secara kovalen dengan makromolekul sel, yang menyebabkan disfungsi sistem enzimatis dan kekacauan struktural dan metabolik. Hal ini menjadikan hepatosit sangat rentan terhadap stres oksidatif dan sel mengalami apoptosis (Bruton, 2011; Harvey, 2012).

Paracetamol memiliki dosis lazim 10 – 15 mg/kg BB / dosis diberikan setiap 4 – 6 jam, maksimal 4 gram / hari. Efek samping paracetamol terhadap lambung relatif aman sehingga dapat diminum tanpa makanan, dapat juga diminum bersamaan makanan untuk mengurangi kemungkinan permasalahan pada GIT. Penggunaan paracetamol memerlukan penyesuaian dosis untuk pasien – pasien yang mengalami gangguan ginjal dan hati (khususnya pada penggunaan oral (Bruton, 2011; Corbet, 2015; Harvey, 2012).

## 2. Anti – Inflamasi Non Steroid (AINS)

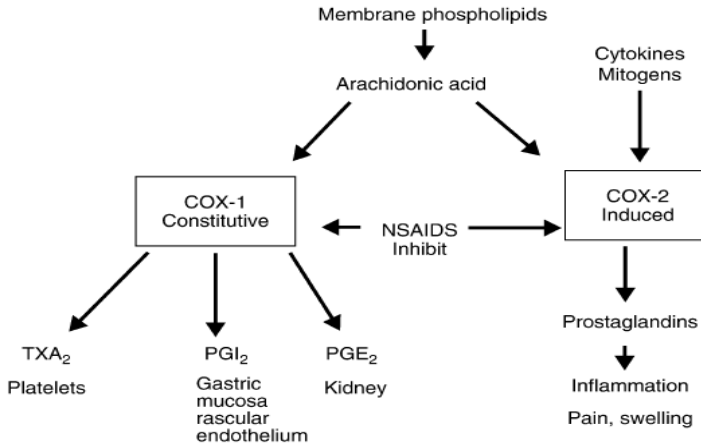


**Gambar 3.4: Struktur Umum NSAID**

Sumber : (DeRuiter, 2002)

AINS merupakan salah satu obat anti – inflamasi yang juga memiliki efek sebagai antipiretik, antiinflamasi dan analgesia. AINS secara struktural terdiri dari bagian asam (asam karboksilat, enols) yang melekat pada fungsi planar dan aromatik. Mekanisme kerja secara umum bersaing dengan asam arakhidonat (AA) untuk tempat pengikatan dalam jalur *Cyclooxygenase* (COX). Hal ini mengakibatkan terjadinya oksidasi Prostaglandin G2 (PGG2). (Clamenyi & Fumagallia, 2015; Ghlichloo & Gerriets, 2023).

Enzim COX terbagi menjadi 2 jenis yaitu COX – 1 dan COX – 2, keduanya merupakan isoform. COX – 1 merupakan sumber utama pembentukan prostaglandin yang berfungsi terhadap fisiologi tubuh seperti prostaglandin untuk proteksi saluran pencernaan, plateket dan ginjal. Sedangkan COX – 2 terbentuk ketika terdapat rangsangan / stimulus, jalur ini menghasilkan prostaglandin yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan nyeri (Bruton, 2011; Ghlichloo & Gerriets, 2023).

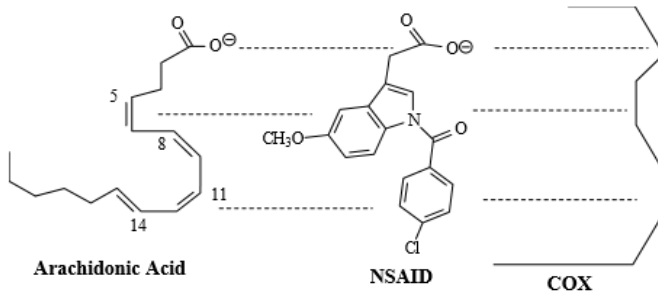


**Gambar 3.5: Efek aktivasi jalur COX**  
**Sumber : (Offermanns & Rosenthal, 2008)**

Berdasarkan mekanisme penghambatan terhadap isozim COX, AINS dibagi menjadi 3 kelompok. Kelas I bertindak melalui mekanisme persaingan sederhana (misalnya ibuprofen). Kelas I AINS secara reversibel bersaing dengan asam arakidonat untuk situs pengikatan umum di dalam saluran isozim COX, yang dengan cepat membentuk *enzyme-inhibitor (EI) complex*. Hal ini menyebabkan penghambatan COX-1 dan COX-2 (Clamenyi & Fumagallia, 2015).

Kelas II melalui mekanisme kompetitif dan lambat reversibel yang tergantung waktu (*time dependent*). Kelas II mencakup beberapa AINS tradisional, seperti indometasin, flurbiprofen dan diklofenak, dan golongan coxib (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, etoricoxib, dan lumiracoxib) sebagai kelas baru penghambat COX-2

selektif yang beberapa di antaranya telah ditarik dari pasaran pada tahun 2004 dan 2005 karena keracunan pada kardiovaskular (rofecoxib), kulit (valdecoxib), atau hepar (lumiracoxib). Penghambat Kelas II dengan cepat dan reversibel mengikat kedua isoenzim, membentuk kompleks EI. Namun, jika dipertahankan di tempat pengikatan enzim pada waktu cukup lama, mereka menyebabkan perubahan konformasi dari dua isozim secara perlahan yang menghasilkan kompleks EI yang stabil. Inhibitor memisahkan diri dari situs aktif dengan sangat lambat. Coxib adalah penghambat reversibel tergantung waktu dari COX-2, sementara dalam menghambat COX – 1 terjadi secara kompetitif. Kelas terakhir yaitu kelas III beraksi melalui mekanisme kompetitif dan ireversibel bergantung waktu, contoh obatnya adalah asam asetilsalisilat (Clamenyi & Fumagallia, 2015; Ghlichloo & Gerriets, 2023).



**Gambar 3.6: Mekanisme Inhibisi NSAID pada COX**  
**Sumber : (DeRuiter, 2002)**

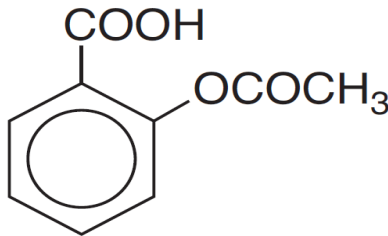
Berdasarkan asal senyawa kimianya, obat – obat golongan NSAID terbagi menjadi beberapa golongan yaitu turunan salisilat meliputi aspirin, garam salisilat, dan difflusinal, turunan asam asetat meliputi indometasin, sulindak, dan tometin, turunan asam propionate meliputi ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, dan oxaprozin, turunan oxicams meliputi piroksikam dan meloxicam, turunan fumarat meliputi asam mefenamat dan asam medofemenamic serta Inhibitor selektif COX – 2 seperti celecoxib (Harvey, 2012).

Secara umum, sebagian besar AINS diserap secara cepat setelah konsumsi oral, dan konsentrasi plasma puncak tercapai dalam 2-3 jam. Terdistribusi luas dengan ikatan protein plasma yang tinggi (95-99%). Pengikatan protein plasma seringkali bergantung pada konsentrasi (yaitu, naproxen, ibuprofen) dan mengalami penurunan pada konsentrasi tinggi. Kondisi yang mempengaruhi konsentrasi protein plasma dapat menyebabkan peningkatan fraksi obat bebas yang menimbulkan toksisitas. AINS yang terikat protein tinggi berpotensi untuk menggantikan obat lain, jika mereka bersaing untuk mendapatkan tempat pengikatan yang sama. Distribusinya luas ke cairan tubuh. AINS untuk indikasi rematik dapat menghasilkan konsentrasi yang tinggi di cairan synovial (Bruton, 2011).

Biotransformasi hepatic dan ekskresi ginjal merupakan rute utama eliminasi sebagian besar AINS. Jalur eliminasi sering melibatkan oksidasi atau hidroksilasi.

Beberapa AINS atau metabolitnya adalah glukuronidisasi atau bentuk terkonjugasi. Secara umum, NSAID tidak direkomendasikan untuk pasien yang mengalami penyakit hati atau ginjal lanjut karena adanya efek terhadap farmakodinamik yang merugikan (Bruton, 2011).

**a. Aspirin**



**Gambar 3.7: Struktur Aspirin**  
[Brunton, L.L., et al., 2011]

Aspirin merupakan agen bersifat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi yang paling banyak dikonsumsi dan dijadikan sebagai standar dalam perbandingan dan evaluasi obat lain, bersifat asam organik lemah. Selain sebagai pereda nyeri, aspirin juga digunakan sebagai antiplatelet. Dosis sebagai Nyeri / demam : 325 – 650 mg setiap 4 – 6 jam, antiplatelet : 40 – 80 mg per hari, *Rheumatic fever*: 1 g setiap 4 – 6 jam, dan dosis lazim untuk anak - anka : 10 mg/ kg BB setiap 4 – 6 jam (Bruton, 2011; Corbet, 2015; Ghlichloo & Gerriets, 2023).

Aspirin memiliki  $T_{1/2}$  eliminiasi sekitar 20 menit, 3 jam pada dosis 300 – 600 mg, dosis lebih besar memiliki  $T_{1/2}$  lebih panjang. Secara cepat akan

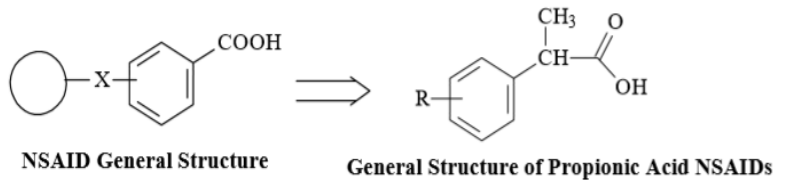
diabsorpsi oleh tubuh dan memiliki bioavailabilitas antara 50 % - 70 %. Penggunaan aspirin sebaiknya bersamaan dengan makanan atau satu gelas penuh air untuk meminimalkan terjadinya *GI distress* (Bruton, 2011; Corbet, 2015; Harvey, 2012).

Aspirin dengan cepat dimetabolisme sehingga menghasilkan salisilat yang memiliki efek anti-inflamasi, antipiretik, dan analgesik. Efek antipiretik dan anti-inflamasi salisilat terutama disebabkan oleh blokade sintesis prostaglandin di pusat-pusat *thermoregulatory* di hipotalamus dan di lokasi sasaran perifer. Selanjutnya, dengan mengurangi sintesis prostaglandin, salisilat juga mencegah sensitisasi reseptor rasa sakit terhadap rangsangan mekanik dan kimia. Aspirin juga dapat menekan rangsangan nyeri di tempat subkortikal (yaitu talamus dan hipotalamus) (Bruton, 2011; Harvey, 2012). Durasi variabel dari berbagai efek farmakologis dari aspirin: 4-6 jam untuk efek analgesik, antipiretik, dan anti-inflamasi. Berbeda dengan untuk Efek antiplatelet (tergantung pada onset platelet) yang mana memiliki efek minimum 24 jam (Clamenyi and Fumagallia, 2015) .

Biotransformasi salisilat terjadi di banyak jaringan, namun terutama pada retikulum endoplasma hepatik dan mitokondria. Tiga produk utama metabolisme adalah asam salisilat (konjugat glycine), eter atau fenolik glukuronida, dan ester atau asil glukuronida. Salisilat diekskresikan dalam urin sebagai

asam salisilat bebas (10%), asam salicyluric (75%), salisilat fenolik (10%) dan asil glukuronida (5%), dan asam gentisat (<1%). Oleh karena itu, Pasien dengan Clcr <10 ml/menit dihindari dari penggunaan aspirin. Pada pasien penyakit hati *severe* juga hindari penggunaannya (Harvey, R.A., 2012; Brunton, L.L., et al., 2011).

**b. Golongan Asam Propionat (Profens)**



**Gambar 3.8: Struktur Umum Golongan Asam Propionat**  
**Sumber : (DeRuiter, 2002)**

Beberapa AINS yang paling berguna secara struktural berasal dari asam aril acetat. Senyawa ini sering disebut sebagai "profens" berdasarkan akhiran dari anggota prototipe, ibuprofen. Seperti salisilat, agen ini adalah asam organik kuat (pKa = 3-5). Senyawa ini adalah zat antiinflamasi dengan aktivitas analgesik dan antipiretik. Umumnya dianggap sedikit "COX-1 selektif"; naproxen tampaknya lebih selektif untuk COX - 2 dibanding anggota lainnya. Dalam sebuah jurnal, disebutkan bahwa mekanisme ibuprofen sebagai inflamasi bukan hanya dengan menghambat pembentukan Postaglandin E (PGE) dari jalur COX,

tetapi juga dengan menghambat pembentukan iNOS. Hal ini menjadikan penurunan jumlah sintesis oksida nitrat radikal bebas. Yang digunakan untuk Reumatik Arthritis, Osteo Aarthritis dan sebagai analgesik dan antipiretik. Obat - obat ini tidak boleh digunakan selama kehamilan atau menyusui karena bisa masuk sirkulasi janin dan ASI. Kelompok AINS ini menghasilkan lebih sedikit ulserasi saluran cerna daripada salisilat, namun dapat menyebabkan beberapa trombositopenia, sakit kepala, pusing, edema retensi cairan (Bruton, 2011).

### **c. Selektif Penghambat COX – 2 (COXIB)**

Celecoxib memiliki selektivitas lebih rendah pada COX-2 dibandingkan dengan COX-1. Saat ini masih tersedia meskipun penerusnya lebih selektif, seperti valdecoxib yang telah ditarik .Etoricoxib, penerus rofecoxib, dipasarkan di Eropa tapi tidak di AS. Dalam percobaan klinis multinasional yang besar, etoricoxib tidak menyebabkan kejadian tromboemboli yang lebih banyak daripada diklofenak, namun setelah 18 bulan timbulnya ulkus gastrointestinal dan pendarahan sama untuk kedua obat tersebut (Offermanns & Rosenthal, 2008).

Lumiracoxib, yang telah disetujui di Inggris namun tidak oleh FDA, memiliki struktur asam fenil asetat yang menyerupai diklofenak dan bukan coxib lain yang merupakan turunan sulphonamide atau sulphone. Hal ini sangat selektif untuk COX-2 dan

penelitian menunjukkan kejadian tromboemboli yang serupa dan kejadian kerusakan gastrointestinal yang lebih rendah daripada NSAID perbandingan (Offermanns & Rosenthal, 2008).

COX-2 mensintesis PGI<sub>2</sub> (prostasiklin) dan tingginya kejadian infark miokard dengan inhibitor selektif COX-2 telah dikaitkan dengan penghambatan COX-2 pada jaringan vaskular. Prostacyclin, yang dibuat oleh dinding pembuluh darah, menghambat agregasi platelet dan menjaga keseimbangan dengan tromboksan. Tromboksan, yang dilepaskan oleh trombosit, mendorong pembekuan. Prostacyclin disintesis kebanyakan oleh COX-1, namun pada manusia inhibisi COX-2 selektif mengurangi biosintesisnya secara *in vivo*. Sintesis yang berkurang ini dapat menyebabkan sistem tromboksan terlalu aktif dan meningkatkan risiko tromboemboli (Offermanns & Rosenthal, 2008).

Penelitian saat ini menunjukkan bahwa penggunaan penghambat selektif COX-2 berkepanjangan yang akan dibutuhkan untuk mengobati kanker, dapat menyebabkan peningkatan infark miokard dan pada akhirnya, kerusakan lambung. Indikasinya adalah penghambat selektif COX-2 meringankan rasa sakit rheumatoid arthritis, osteoarthritis dan nyeri akut, namun sebaiknya tidak diberikan terus menerus dalam waktu lama. Obat – obat tersebut seharusnya tidak diberikan kepada

pasien karena rasa sakit yang berasal dari sistem kardiovaskular, misalnya nyeri setelah operasi bypass arteri jantung (Offermanns & Rosenthal, 2008).

Kemungkinan masih ada bahwa inhibitor selektif COX-2 dapat digunakan untuk mengobati kanker jika efek menguntungkan melebihi efek sampingnya. Mereka mungkin juga memiliki peran terapeutik dalam mengobati persalinan prematur, karena persalinan diinduksi sebagian melalui efek uterotonik PG yang disintesis oleh COX-2. NSAID non selektif seperti indometasin juga akan menunda persalinan prematur namun kontraindikasi untuk kondisi ini karena juga menyebabkan penutupan awal duktus arteriosus melalui penghambatan COX-1, yang mensintesis PG mempertahankan patensi duktus (Offermanns & Rosenthal, 2008).

#### d. Ringkasan Dosis Analgetik Non Opioid

**Tabel 3.2:** Obat – obat AINS

KELAS / OBAT	DOSIS	KETERANGAN
<b>Salisilat</b>		
Aspirin	Antiplatelet : 40 – 80 mg per hari Nyeri / demam : 325 – 65- mg setiap 4 – 6 jam	Permanen dalam menghambat platelet COX – 1 (asetilasi). Efek samping utama : GI, peningkatan <i>bleeding time</i> , hipersensitifitas. Hindari penggunaan pada

	<p><i>Rheumatic fever</i> : 1 g setiap 4 – 6 jam Anak – naka : 10 mg/ kg BB setiap 4 – 6 jam</p>	<p>anak – anak dengan <i>febrile illness.</i></p>
<b>Turunana Asam Asetat</b>		
Ketorolak	<p>&lt;65 tahun : 20 mg (po) kemudian 10 mg setiap 4 – 6 jam (tidak lebih dari 40 mg/24 jam), &gt;65 tahun : 10 mg setiap 4 – 6 jam (tidak lebih dari 40 mg/24 jam).</p>	<p>Biasanya diberikan secara parenteral (60 mg IM diikuti 30 mg setiap 6 jam, atau 30 IV setiap 6 jam). Tersedia dalam preparasi ocular (0,25%), 1 tetes setiap 6 jam. Bersifat <i>potent analgesia</i>, <i>poor anti – inflammatory.</i></p>
Diklofenak	<p>50 mg 3 kali sehari atau 75 mg dua kali sehari.</p>	<p>First pass effect : bioavaibility sediaan oral 50% Potensi lebih tinggi dari aspirin.</p>
Ibuprofen	<p>Analgesia : 200 – 400 mg setiap 4 – 6 jam. Antiinflamasi : 300 mg / 6 – 8 jam atau 400 –</p>	<p>Untuk anak – anak : Antipiretik : 5 – 10 mg/kg BB setiap 6 jam (maksimal 40 mg/kg BB/ hari)</p>

	800 mg 3 – 4 kali per hari.	Anti – inflamasi : 20 – 50 mg/kg BB / hari dalam 3 – 4 kali dosis terbagi.
Naproxen	250 mg, 4 kali sehari atau 500 mg, 2 kali sehari Anak – anak, anti-inflamasi : 5 mg/kg BB 2 kali sehari	Penurunan PB dan penundaan ekskresi meningkatkan risiko toksisitas pada lanjut usia. Secara <i>in vitro</i> lebih potent dari aspirin,
Ketoprofen	Analgesia : 25 mg, 3 – 4 kali/hari Anti-inflamasi : 50 – 75 mg, 3 – 4 kali per hari	30% mengalami efek samping, biasanya di GI (mild).
<b>Fumarat</b>		
Asam Mefenamat	Dosis muatan 500 mg, kemudian 250 mg setiap 6 jam.	Memiliki efikasi yang mirip dengan aspirin, efek samping pada GI (25%).
<b>Turunan Asam Enolik</b>		
Piroxicam	20 mg/hari	Dapat menghambat aktivasi neutrofil, aktivasi proteoglikanase, kolagenase.

Meloxicam	7,5 – 15 mg/hari	Dosis rendah selektif terhadap COX – 2
<b>Selektive COX - 2</b>		
Celecoxib	100 mg, 1 – 2 kali per hari	Substrat untuk CYP2C9, inhibitor CYP2D6. Penggunaan bersamaan dengan inhibitor CYP2C9 atau substrat CYP 2D6 harus dilakukan dengan hati – hati.

**Sumber : Diolah** (Bruton, 2011; Corbet, 2015)

#### e. Efek samping Obat

Terdapat cukup banyak efek samping dari penggunaan obat AINS. Efek samping ini berkaitan dengan mekanisme aksi dari AINS

##### 1) Efek terhadap gastrointestinal (GI)

Efek samping terhadap saluran cerna merupakan efek samping yang umum terjadi, persentasenya 15 – 30% dari pengguna. Gejala efek samping yang muncul salah satunya adalah ulkus lambung atau ulserasi. Ulserasi yang parah karena AINS bisa sampai terjadi perdarahan. Perdarahan yang berangsur-angsur dapat menyebabkan anemia dari waktu ke waktu, atau anemia akut dan mengancam nyawa. Pada orang yang memiliki riwayat infeksi *Helicobacter pylori* risikonya lebih besar. Selain itu pada mereka yang konsumsi alkohol berat, atau faktor risiko cedera mukosa

lainnya, termasuk penggunaan glukokortikoid bersamaan juga memiliki risiko yang besar (Bruton, 2011).

AINS non selektif dalam menyebabkan kerusakan lambung memiliki dua mekanisme yaitu (1) iritasi langsung atau topical pada epitel gastric dan (2) penghambatan sistemik sistesis prostaglandin mukosa endogen (COX – 1). Cedera awal diawali secara topikal oleh sifat asam dari banyak AINS, penghambatan sistemik dari prostaglandin protektif memainkan peran utama dalam perkembangan tukak lambung. *Cyclooxygenase* (COX) berfungsi sebagai enzim pembatas laju dalam konversi asam arakidonat ke prostaglandin dan dihambat oleh AINS (Schwinghammer et al., 2021).

## 2) Efek terhadap ginjal dan renovaskular

AINS menghambat produksi prostaglandin yang dikatalisis oleh COX dan mengganggu fungsi ginjal dengan mengurangi sintesis prostaglandin vasodilatasi dari asam arakidonat. Prostaglandin ginjal disintesis di korteks ginjal dan medula oleh sel mesangial endotelial dan glomerulus. Efeknya terutama lokal dan mengakibatkan vasodilatasi ginjal (terutama prostasiklin dan prostaglandin E2). Mereka memiliki aktivitas terbatas di daerah dengan aliran darah ginjal normal, namun di area yang mengalami penurunan aliran darah ginjal,

sintesisnya meningkat dan mereka melindungi terhadap iskemia ginjal dan hipoksia dengan menentang vasokonstriksi ginjal akibat angiotensin II, norepinephrine, endothelin, dan vasopressin. Pemberian AINS dalam pengaturan iskemia ginjal dan peningkatan aktivitas prostaglandin dapat mengubah keseimbangan aktivitas antara vasokonstriktor ginjal dan vasodilator. Ini meninggalkan aktivitas vasokonstriktor ginjal yang tidak dilawan dan mendorong iskemia ginjal dengan hilangnya filtrasi glomerulus. *Acute Kidney Injury* yang dimediasi secara hemodinamika ini adalah efek ginjal dari penggunaan AINS, baik selektif COX – 2 maupun non selektif, yang paling umum terjadi (Ghlichloo & Gerriets, 2023; Schwinghammer et al., 2021).

### 3) Efek pada Kehamilan

Beberapa jam sebelum proses persalinan, terjadi induksi ekspresi COX-2 miometrium, dan tingkat PGE2 dan PGF2 $\alpha$  meningkat secara nyata pada miometrium selama persalinan. Perpanjangan usia kehamilan oleh AINS telah ditunjukkan pada sistem model dan pada manusia. Beberapa AINS, khususnya indometasin, telah digunakan di luar label untuk menghentikan persalinan prematur. Namun, penggunaan ini dikaitkan dengan penutupan duktus arteriosus dan gangguan sirkulasi janin dalam rahim, terutama pada janin

yang berusia lebih dari 32 minggu kehamilan. Penghambat selektif COX-2 telah digunakan off-label sebagai *tocolytic agents*. Penggunaan ini telah dikaitkan dengan stenosis duktus arteriosus dan oligohidramnion. Penggunaan AINS dan aspirin pada akhir kehamilan juga dapat meningkatkan risiko perdarahan pasca persalinan. Oleh karena itu, kehamilan, terutama mendekati masa persalinan adalah kontraindikasi relatif terhadap penggunaan semua AINS. Selain itu, penggunaannya harus dipertimbangkan terhadap risiko janin potensial, bahkan dalam kasus persalinan prematur, dan terutama pada kasus hipertensi yang diderita kehamilan (Bruton, 2011; Corbet, 2015; Ghlichloo & Gerriets, 2023)

### **3. Analgesia Opioid**

Obat opioid bekerja langsung pada reseptor opioid di sisten saraf pusat (SSP). Opioid dapat dikategorikan menurut jenis reseptormya. Secara umum terdapat tiga reseptor opioid. Semua reseptor ini adalah reseptor yang berhubungan dengan protein G dan diberi nama mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), dan kappa ( $\kappa$ ). Pada tahun 1996, Internasional Union of Pharmacology (IUPAR) mengganti nama menjadi OP1 (reseptor 2), OP2 (reseptor kappa), dan OP3 (reseptor mu). Terbaru pada tahun 2000, nomenklatur ini diubah lagi menjadi DOP, KOP, dan MOP (Pathan & Williams, 2012; Silverthorn, 2013).

Stimulasi reseptor opioid yang berbeda menghasilkan berbagai efek, yang sering kali bergantung pada lokasi reseptor, bersama dengan efek analgesia. Agonis yang mengikat reseptor MOP dapat bukan hanya menyebabkan efek analgesia, tetapi juga sedasi, depresi pernapasan, bradikardia, mual dan muntah, serta penurunan motilitas lambung. Aktivasi reseptor DOP dapat menyebabkan analgesia spinal dan supraspinal (intracerebrovaskular) serta mengurangi motilitas lambung, sementara stimulasi reseptor KOP dapat menghasilkan analgesia spinal, diuresis, dan disforia (Pathan & Williams, 2012).

Opioid seringkali dipilih untuk penanganan nyeri akut atau kronis pada pasien kanker. Opioid juga merupakan pilihan yang efektif untuk penanganan nyeri kronis non kanker, namun penggunaannya harus benar – benar dipertimbangkan. Hal ini karena dalam penggunaannya perlu ada penilaian yang lengkap terhadap keluhan nyeri pasien (Schwinghammer et al., 2021). Beberapa jenis opioid yang dapat digunakan untuk mengatasi nyeri dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3.3: Obat Opioid Utama**

<b>Nama Obat</b>	<b>Indikasi</b>	<b>Efek Samping</b>
Morfine	Nyeri akut dan nyeri kronis parah / berat (severy chronic pain) seperti nyeri kanker.	Konstipasi berat, penekanan oada respirasi, kemerahan,

		mual, muntah dan retensi urin.
Kodein	Nyeri sedang	Sama seperti morfin, kejang pada dosis tinggi
Tramadol	Nyeri ringan - sedang	Infark miokardial, pankreatitis, anafilaksis, dan dispnea. Keparahan efek samping lebih ringan daripada morfin
Hidromorfon	Untuk nyeri akut dan kronik, intensitas ringan hingga berat.	Efek samping lebih ringan seperti kemerahan, mual dan muntah.
Levorphanol	Nyeri akut dan kronik	Efek samping seperti morfin, namun efek mual dan muntahnya lebih ringan.
Fentanil	Nyeri akut dan nyeri kronik berat.	Sama seperti morfin, ditandai dengan kekakuan otot, efek kardiovaskular lebih rendah dibanding morfin

Metadon	Digunakan untuk nyeri kronik berat, seringkali digunakan untuk terapi ketergantungan opiat	Depresi pernafasan tertunda, perpanjangan interval QT dan torsades de pointes.
---------	--	--

Sumber: (Clamenyi & Fumagallia, 2015)

#### 4. Analgesik Adjuvan

Analgesik adjuvan atau ko – analgesik merupakan analgesik tambahan yang penggunaannya berdasarkan karakteristik dari individu yang mengalami nyeri. Contoh dari analgesik adjuvan yaitu obat – obat golongan antikonvulsan dan antidepresan. Antikonvulsan yang dapat digunakan seperti gabapentin, yang dapat menurunkan rangsangan neuronal. Obat antidepresan golongan trisiklik yang bekerja sebagai penghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin sehingga meningkatkan penghambatan nyeri. Selain itu obat anestesi lokal yang dioleskan (yang menurunkan stimulasi saraf) juga efektif dalam menangani nyeri kronis (Schwinghammer et al., 2021)

## **H. Simpulan**

---

Pengelolaan nyeri, baik akut maupun kronis merupakan aspek penting dalam perawatan medis yang memerlukan pendekatan khusus. Nyeri akut membutuhkan penanganan dan perhatian yang cepat dan efektif untuk mencegah dampak psikologis dan fisik yang lebih lanjut. Sedangkan nyeri kronis yang berlangsung dalam jangka waktu panjang memerlukan strategi yang lebih kompleks, dengan mempertimbangkan faktor penyebab, dampak terhadap kualitas hidup dan kemungkinan terjadinya gangguan pada emosi dan psikologi pasien. Dengan pemahaman yang lebih mendalam terhadap mekanisme obat yang tersedia, serta pemantauan efek yang tepat, pengelolaan nyeri dapat dilakukan dengan cara yang lebih efektif.

## I. Referensi

---

- Anekar, A., Hendrix, J., & Cascella, M. (2023). WHO Step Ladder. StatPearls Publishing (Internet).
- Bo Cao, Qixuan Xu, Yajiao Shi, Ruiyang Zhao, Hanghang Li, Jie Zheng, Fengyu Liu, You Wan, & Bo Wei. (2024). Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(155).
- Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., & Touboul, C. (2008). Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 136(3), 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013>
- Bruton, L. L. (Ed.). (2011). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics* (12th Edition). McGraw – Hill Medical.
- Clamenyi, F., & Fumagallia, G. (Eds.). (2015). *General and Molecular Pharmacology – Principles of Drug Action*. John Wiley & Sons.
- Corbet, A. (2015). *Drug Information handbook* (24th Edition). Wolters Kluwer, Lexicomp.
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, , Carla, Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., Kerns, R., Von Korff, M., Porter, L., & Helmick, C. (2018). Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(36), 1001–1006. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>

- DeRuiter, J. (2002). Principles of Drug Action 2 – Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDS) .  
Www.Auburn.Edu/~deruija/Nsaids\_2002.Pdf .
- Ghlichloo, I., & Gerriets, V. (2023). Nonsteroid Antiinflammation Drug. StatPearls (Internet).
- Goodwin, G., & McMahon, S. B. (2021). The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(5), 263–274. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00444-w>
- Harvey, R. (Ed.). (2012). *Lippincott's Illustrated Review – Pharmacology (5th Edition)*. Wolters Kluwer Health – Lippincott Williams & Wilkins .
- Hausteiner-Wiehle, C., & Henningsen, P. (2022). Nociceptive pain is functional pain. *The Lancet*, 399(10335), 1603–1604. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02500-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02500-9)
- ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. (2025, January). <https://Icd.Who.Int/Browse/2025-01/Mms/En#1581976053>.
- Kis, B., Snipes, J. A., & Busija, D. W. (2005). Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(1), 1–7. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.085431>
- Offermanns, S., & Rosenthal, W. (Eds.). (2008). *Encyclopedia of Molecular Pharmacology (Second Edition)*. Springer.
- Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*, 6(1), 11–16. <https://doi.org/10.1177/2049463712438493>

- Schwinghammer, R., DiPiro, J., Ellingrod, V., & DiPiro, C. (2021). *Pharmacotherapy Handbook* (11 Edition). McGraw Hill.
- Silverthorn, D. (2013). *Human Physiology* (Sixth Edition). Pearson.
- Sluka, K. A., & George, S. Z. (2021). A New Definition of Pain: Update and Implications for Physical Therapist Practice and Rehabilitation Science. *Physical Therapy*, 101(4). <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab019>
- Souza Monteiro de Araujo, D., Nassini, R., Geppetti, P., & De Logu, F. (2020). TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 24(10), 997–1008. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1815191>
- Steglitz, J., Buscemi, J., & Ferguson, M. J. (2012). The future of pain research, education, and treatment: a summary of the IOM report "Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research." *Translational Behavioral Medicine*, 2(1), 6–8. <https://doi.org/10.1007/s13142-012-0110-2>
- Torrance, N., Smith, B. H., Bennett, M. I., & Lee, A. J. (2006). The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *The Journal of Pain*, 7(4), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a

symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

Yang, D., Jacobson, A., Meerschaert, K. A., Sifakis, J. J., Wu, M., Chen, X., Yang, T., Zhou, Y., Anekal, P. V., Rucker, R. A., Sharma, D., Sontheimer-Phelps, A., Wu, G. S., Deng, L., Anderson, M. D., Choi, S., Neel, D., Lee, N., Kasper, D. L., ... Chiu, I. M. (2022). Nociceptor neurons direct goblet cells via a CGRP-RAMP1 axis to drive mucus production and gut barrier protection. *Cell*, 185(22), 4190-4205.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.024>

Yang, J., Bauer, B. A., Wahner-Roedler, D. L., Chon, T. Y., & Xiao, L. (2020). The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain? *Journal of Pain Research*, 13, 411–417. <https://doi.org/10.2147/JPR.S244173>

## **J. Glosarium**

---

AINS = Anti – Inflamasi Non Steroid

ASI = Air Susu Ibu

COX = Cyclooxygenase

PGE2 = Prostaglandin E2

PGF2 $\alpha$  = Prostaglandin F2 $\alpha$

SSP = Susunan Syaraf Pusat





## PROFIL PENULIS



**apt. Rini Handayani, S.Farm., M.Si,**

Lahir di Langsa, 17 Desember 1981. S1 Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta tahun 2000. Profesi Apoteker, Universitas Gadjah Mada tahun 2005, Kemudian melanjutkan pendidikan S2 pada Universitas Sumatera Utara dan lulus tahun 2015. Lulus PNS tahun 2006 pada Dinas Kesehatan Provinsi Aceh dan bekerja sebagai dosen di Akademi Farmasi Pemerintah Aceh mulai tahun 2006 sampai tahun 2019. Tahun 2020 sampai saat ini (2024) penulis bekerja sebagai dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Aceh mengampu mata kuliah Farmakologi, Farmasi Rumah Sakit, Pengantar Farmasi Klinik, dan Komunikasi Farmasi. Penulis aktif dalam berbagai kegiatan Tridharma Perguruan Tinggi yaitu sebagai penulis, publikasi pada jurnal nasional, terakreditasi, dan internasional, sering mengikuti seminar-seminar kesehatan dan pernah menjadi pemateri tentang Resistensi Antibiotik untuk tenaga farmasi yang bekerja di puskesmas seluruh Aceh, Motivasi bagi mahasiswa Farmasi, Motivasi bagi Siswa-siswi SMK Farmasi. Aktif dalam kegiatan sosial dan organisasi Ikatan Apoteker Indonesia. Penulis dapat dihubungi melalui e-mail: [rini.handayani@poltekkesaceh.ac.id](mailto:rini.handayani@poltekkesaceh.ac.id)



## PROFIL PENULIS



**Michael Vallery Loueis Tumbol, A.Farm, M.Kes, Apt** Lahir di Gorontalo, 30 Mei 1980. Pendidikan tinggi yang telah ditempuh oleh penulis yaitu jenjang S1 pada Program Studi Farmasi, Institut Sain dan Teknologi Nasional Jakarta Tahun 2003. Kemudian melanjutkan pendidikan S2 pada Universitas Padjadjaran Bandung dan lulus tahun pada tahun 2016. Riwayat pekerjaan diawali pada tahun 2009 sebagai Dosen Pengajar di Poltekkes Kemenkes Manado sampai saat ini. Saat ini penulis bekerja di Poltekkes Kemenkes Manado mengampu mata kuliah Mikrobiologi, Bakteriologi, Virologi, Toksikologi Klinik dan Sitohistoteknologi Penulis aktif dalam berbagai kegiatan Tridharma Perguruan Tinggi yaitu sebagai penulis buku, publikasi, seminar, dan pelatihan. Penulis dapat dihubungi melalui e-mail: [michael30tumbol@gmail.com](mailto:michael30tumbol@gmail.com)  
Motto: "Selalu andalkan Tuhan dalam segala hal"



## PROFIL PENULIS



**apt. Farida Fakhrunnisa, M.Farm** Lahir di Tegal, 09 Juni 1993. Pendidikan tinggi yang telah ditempuh oleh penulis yaitu jenjang S1 pada Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia (UII) tahun lulus 2015. Kemudian melanjutkan pendidikan Profesi Apoteker di UII dan lulus pada tahun 2016, S2 pada Universitas Indonesia dan lulus tahun pada tahun 2019. Riwayat pekerjaan diawali pada tahun 2016 sebagai Apoteker Pendamping di sebuah Apotek di Yogyakarta, kemudian 2018 – 2020 sebagai Apoteker Penanggungjawab di Instalasi Farmasi di sebuah Klinik Muhammadiyah di Kabupaten Tegal. Saat ini penulis bekerja di Universitas Bhamada Slawi mengampu mata kuliah Patologi Farmasi, Farmakologi, dan Ilmu Resep. Penulis dapat dihubungi melalui e-mail

[farida.fakhrunnisa@bhamada.ac.id](mailto:farida.fakhrunnisa@bhamada.ac.id)

## Sinopsis

Buku Bunga Rampai Farmakologi dan Terapi merupakan kompilasi ilmiah yang membahas aspek farmakologi dari berbagai kelompok obat penting dalam praktik klinik. Disusun oleh para ahli di bidangnya, buku ini menyajikan informasi yang terstruktur dan mudah dipahami, menjadikannya referensi yang relevan bagi mahasiswa, apoteker, dan praktisi kesehatan. Buku ini bertujuan untuk memperkuat pemahaman tentang prinsip-prinsip terapi obat dan penggunaannya secara rasional dalam berbagai kondisi medis umum.

Bab pertama mengulas terapi farmakologis pada gangguan endokrin, mencakup penatalaksanaan penyakit tiroid, diabetes mellitus, serta penggunaan hormon seks. Bab kedua mengupas penggunaan antibiotika secara tepat, strategi pengendalian resistensi, serta pendekatan rasional dalam pengelolaan infeksi bakteri. Sementara itu, bab ketiga menyoroti manajemen nyeri akut dan kronis, dengan penjelasan mendalam tentang klasifikasi, mekanisme nyeri, serta peran opioid dan non-opioid dalam terapi nyeri.

Melalui penyajian yang sistematis dan berbasis evidensi, buku ini tidak hanya memberikan teori dasar, tetapi juga membekali pembaca dengan wawasan praktis untuk pengambilan keputusan terapi yang bijak. Kehadiran glosarium dan referensi ilmiah terkini memperkaya nilai edukatif buku ini, menjadikannya sumber rujukan yang berguna dalam pengembangan kompetensi farmasi klinik dan terapi berbasis pasien.

Buku Bunga Rampai Farmakologi dan Terapi merupakan kompilasi ilmiah yang membahas aspek farmakologi dari berbagai kelompok obat penting dalam praktik klinik. Disusun oleh para ahli di bidangnya, buku ini menyajikan informasi yang terstruktur dan mudah dipahami, menjadikannya referensi yang relevan bagi mahasiswa, apoteker, dan praktisi kesehatan. Buku ini bertujuan untuk memperkuat pemahaman tentang prinsip-prinsip terapi obat dan penggunaannya secara rasional dalam berbagai kondisi medis umum.

Bab pertama mengulas terapi farmakologis pada gangguan endokrin, mencakup penatalaksanaan penyakit tiroid, diabetes mellitus, serta penggunaan hormon seks. Bab kedua mengupas penggunaan antibiotika secara tepat, strategi pengendalian resistensi, serta pendekatan rasional dalam pengelolaan infeksi bakteri. Sementara itu, bab ketiga menyoroti manajemen nyeri akut dan kronis, dengan penjelasan mendalam tentang klasifikasi, mekanisme nyeri, serta peran opioid dan non-opioid dalam terapi nyeri.

Melalui penyajian yang sistematis dan berbasis evidensi, buku ini tidak hanya memberikan teori dasar, tetapi juga membekali pembaca dengan wawasan praktis untuk pengambilan keputusan terapi yang bijak. Kehadiran glosarium dan referensi ilmiah terkini memperkaya nilai edukatif buku ini, menjadikannya sumber rujukan yang berguna dalam pengembangan kompetensi farmasi klinik dan terapi berbasis pasien.

Penerbit:

**PT Nuansa Fajar Cemerlang**

Grand Slipi Tower Lt. 5 Unit F

Jalan S. Parman Kav. 22-24

Kel. Palmerah, Kec. Palmerah

Jakarta Barat, DKI Jakarta, Indonesia, 11480

Telp: (021) 29866919



ISBN 978-634-7217-21-3



9

786347

219213