

Farmakologi

Sosial Dan Pengelolaan Obat



Martalina Limbong●Nurul Hidayah●Neng Mira Atjo
Desy Muliana Wenas●Iksen●Evi Mustiqawati
Andy Susbandiyah Ifada●Hapidah●Luh Desi Puspareni
Hasni Yaturramadhan Harahap●Hilda S●Ainun Wulandari

Farmakologi

Sosial Dan Pengelolaan Obat



UU 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

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

Pembatasan Perlindungan Pasal 26

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

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

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

- Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

Farmakologi Sosial Dan Pengelolaan Obat

Martalina Limbong, Nurul Hidayah, Neng Mira Atjo
Desy Muliana Wenas, Iksen, Evi Mustiqawati
Andy Susbandiyah Ifada, Hapidah, Luh Desi Puspareni
Hasni Yaturramadhan Harahap, Hilda S, Ainun Wulandari



Penerbit Yayasan Kita Menulis

Farmakologi Sosial Dan Pengelolaan Obat

Copyright © Yayasan Kita Menulis, 2023

Penulis:

Martalina Limbong, Nurul Hidayah, Neng Mira Atjo
Desy Muliana Wenas, Iksen, Evi Mustiqawati
Andy Susbandiyah Ifada, Hapidah, Luh Desi Puspareni
Hasni Yaturramadhan Harahap, Hilda S, Ainun Wulandari

Editor: Abdul Karim

Desain Sampul: Devy Dian Pratama, S.Kom.

Penerbit

Yayasan Kita Menulis

Web: kitamenulis.id

e-mail: press@kitamenulis.id

WA: 0821-6453-7176

IKAPI: 044/SUT/2021

Martalina Limbong., dkk.

Farmakologi Sosial Dan Pengelolaan Obat

Yayasan Kita Menulis, 2023

xiv; 222 hlm; 16 x 23 cm

ISBN: 978-623-342-733-3

Cetakan 1, Februari 2023

- I. Farmakologi Sosial Dan Pengelolaan Obat
- II. Yayasan Kita Menulis

Katalog Dalam Terbitan

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak maupun mengedarkan buku tanpa
izin tertulis dari penerbit maupun penulis

Kata Pengantar

Puji Syukur Kehadirat Allah, Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat dan Rahmat-Nya kepada kepada Tim penulis, sehingga dapat menyelesaikan penyusunan buku “Farmakologi Sosial dan pengelolaan Obat” dan akhirnya Terbit. Buku ini diharapkan menjadi buku ajar bagi mahasiswa keperawatan, kesehatan dan sumber pengetahuan bagi masyarakat untuk boleh mengenal, mempelajari dan memahami konsep farmakologi dalam lingkungan kesehatan dan lingkungan sosial.

Keperawatan sebagai salah satu profesi yang berhubungan dengan obat-obatan dalam menjalankan peran pendelegasi obat oleh dokter dalam pemberian asuhan keperawatan. Oleh sebab itulah perawat dibekali dengan pengetahuan tentang obat-obatan, sehingga perawat dalam menjalankan profesi mampu memberikan pelayanan terbaik.

Buku ini secara garis besar akan menguraikan :

Bab 1 Dasar-Dasar Kerja Obat

Bab 2 Istilah Penting Farmakologi

Bab 3 Klasifikasi Obat

Bab 4 Dasar-Dasar Penggunaan Antimikroba Dan Masalahnya

Bab 5 Obat Anti Amuba

Bab 6 Obat Anti Cacing

Bab 7 Rehidrasi Pada Diare Dan Muntah Berak

Bab 8 Obat Analgesik Dan Antipiretik

Bab 9 Obat Antianemik Dan Vitamin

Bab 10 Obat Antianemik Dan Vitamin

Bab 11 Obat Anti Malaria

Bab 12 Pengelolaan Obat Dan Alat Kesehatan

Akhirnya, Kami ucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan perhatian dan motivasi selama penyusunan buku ini,

sehingga buku ini boleh selesai dan terbit. Kiranya buku ini membawa manfaat bagi seluruh pembaca dan kita sehat selalu. Amin

Pematangsiantar, Februari 2023
Tim Penulis

Martalina Limbong

Medan, Februari 2023

Penulis

Daftar Isi

Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel	xiii

Bab 1 Dasar-Dasar Kerja Obat

1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Ruang Lingkup Farmakologi.....	2
1.3 Farmakodinamika Obat.....	2
1.3.1 Mekanisme Kerja Obat	3
1.3.2 Reseptor Obat.....	3
1.3.3 Transmisi Sinyal Biologis.....	3
1.3.4 Interaksi Obat-Reseptor.....	4
1.3.5 Antagonisme Farmakodinamika	4
1.3.6 Kerja Obat Yang Tidak Diperantarai Reseptor	4
1.3.7 Efek Obat.....	4
1.4 Farmakokinetika Obat.....	5
1.4.1 Absorpsi.....	5
1.4.2 Distribusi	7
1.4.3 Metabolisme (Biotransformasi).....	7
1.4.4 Ekskresi	8

Bab 2 Istilah Penting Farmakologi

2.1 Pendahuluan.....	9
2.2 Farmakokinetik.....	10
2.2.1 Absorpsi.....	10
2.2.2 Distribusi	11
2.2.3 Metabolisme.....	13
2.2.4 Ekskresi	15
2.2.5 Bioavailabilitas.....	17
2.3 Farmakodinamik.....	18
2.3.1 Reseptor Obat.....	19
2.3.2 Dosis Dan Respon Obat	23
2.3.4 Variasi Dalam Responsibilitas Obat	24

Bab 3 Klasifikasi Obat

3.1 Pendahuluan.....	25
3.2. Penggolongan Obat Berdasarkan Undang-Undang.....	26
3.3 Penggolongan Obat Berdasarkan Mekanisme Kerja Obat.....	31
3.4 Penggolongan Obat Berdasarkan Tempat Atau Lokasi Pemakaian.....	31
3.5 Penggolongan Obat Berdasarkan Cara Pemakaian.....	32
3.5.1 Efek Sistemis Oral	32
3.5.2 Efek Lokal (Pemakaian Setempat).....	33
3.6 Penggolongan Obat Berdasarkan Efek Yang Ditimbulkan.....	34
3.7 Penggolongan Obat Berdasarkan Daya Kerja Atau Terapi.....	34
3.8 Penggolongan Obat Berdasarkan Asal Obat Dan Cara Pembuatannya..	35
3.9 Penggolongan Obat Menurut Bentuk Dan Sediaannya.....	35
3.10 Penggolongan Obat Menurut Proses Fisiologi Dan Biokimia Di Dalam Tubuh.....	36
3.11 Penggolongan Obat Menurut Efek Farmokologi.....	37
3.11.1 Obat-Obat Penyakit Saluran Pencernaan.....	37
3.11.2 Obat-Obat Jantung Dan Pembuluh Darah.....	40
3.11.3 Obat-Obat Sistem Syaraf	47
3.11.4 Obat-Obat Antihistaminika.....	48
3.11.5 Obat-Obat Sistem Pernafasan.....	51
3.11.6 Obat-Obat Hiv Dan Aids	53
3.11.7 Vaksin Dan Imunoglobulin	55

Bab 4 Dasar-Dasar Penggunaan Antimikroba Dan Masalahnya

4.1 Pendahuluan.....	59
4.2 Definisi Antimikroba.....	60
4.3 Sejarah Antimikroba	61
4.4 Mekanisme Kerja Antimikroba.....	62
4.5 Penggunaan Antimikroba Pada Hewan Ternak.....	66
4.6 Masalah Efek Samping Antimikroba.....	67
4.7 Masalah Resistensi Antibiotik Di Bidang Kesehatan Manusia	69

Bab 5 Obat Anti Amuba

5.1 Pendahuluan.....	73
5.2 Amuba	74
5.3 Jenis-Jenis Amuba Penyebab Infeksi.....	76
5.3.1 Entamoeba Histolytica	76
5.3.2 Acanthamoeba Castellani	78
5.3.3 Balamuthia Mandrillaris.....	78

5.3.4 Naegleria Fowleri	79
5.4 Farmakologi Dari Anti Amuba	80
5.4.1 Golongan Nitroimidazole.....	81
5.4.2 Golongan Dichloroacetamide.....	81
5.4.3 Golongan Antibiotik.....	82

Bab 6 Obat Anti Cacing

6.1 Pendahuluan.....	83
6.2 Klasifikasi Cacing.....	85
6.3 Obat Anti Cacing.....	86

Bab 7 Rehidrasi Pada Diare Dan Muntah Berak

7.1 Pendahuluan.....	95
7.2 Diare Dan Muntah Berak.....	96
7.2.1 Definisi	96
7.2.2 Epidemiologi.....	96
7.2.3 Etiologi	97
7.2.4 Klasifikasi.....	99
7.2.5 Manifestasi Klinis Dan Diagnosis	100
7.3 Terapi Rehidrasi.....	103
7.3.1 Rehidrasi Oral	103
7.3.2 Pemberian Cairan Rehidrasi Oral.....	104
7.4 Komplikasi.....	105

Bab 8 Obat Analgesik Dan Antipiretik

8.1 Pendahuluan.....	107
8.2 Pengertian Analgetik	108
8.3 Penggolongan Obat Analgetik.....	109
8.3.1 Analgetik Opioid	109
8.3.2 Analgetik Non Narkotik.....	115
8.4 Obat Antipiretik.....	121

Bab 9 Obat Antianemik Dan Vitamin

9.1 Pendahuluan.....	125
9.2 Obat Antianemik	125
9.2.1 Klasifikasi Anemia	125
9.2.2 Obat Untuk Terapi Anemia	129
9.3 Vitamin.....	137
9.3.1 Vitamin Larut Air	138

9.3.2 Vitamin Larut Lemak	140
Bab 10 Kontrasepsi Hormonal	
10.1 Pendahuluan.....	145
10.2 Ruang Lingkup KB	146
10.2.1 Keluarga Berencana	146
10.2.2 Akseptor Keluarga Berencana	146
10.3 Kontrasepsi	147
10.3.1 Defenisi Kontrasepsi	148
10.3.2 Metode Kontrasepsi Hormonal	149
10.3.3 Jenis – Jenis Metode KB Hormonal.....	150
Bab 11 Obat Anti Malaria	
11.1 Pendahuluan.....	159
11.2 Epidemiologi Malaria	161
11.3 Plasmodium	162
11.4 Diagnosis Malaria.....	166
11.5 Pengobatan.....	168
11.5.1 Pengobatan Malaria Tanpa Komplikasi	169
11.5.2 Pengobatan Malaria Dengan Komplikasi	172
Bab 12 Pengelolaan Obat Dan Alat Kesehatan	
12.1 Pendahuluan.....	175
12.2 Pemilihan	176
12.3 Perencanaan	178
12.4 Pengadaan	182
12.5 Penerimaan.....	185
12.6 Penyimpanan	186
12.7 Distribusi	189
12.8 Pemusnahan Dan Penarikan	190
12.9 Pencatatan Dan Pelaporan	191
Daftar Pustaka	193
Biodata Penulis	217

Daftar Gambar

Gambar 1.1: Proses Obat Di Dalam Tubuh.....	5
Gambar 3.1: Logo Obat Bebas	26
Gambar 3.2: Logo Obat Bebas Terbatas.....	27
Gambar 3.3: Logo Obat Keras.....	27
Gambar 3.4: Logo Obat Narkotika.....	28
Gambar 3.5: Logo Obat Psikotropika	29
Gambar 3.6: Logo Herbal Jamu	29
Gambar 3.7: Logo Fitofarmaka	30
Gambar 3.8: Logo Herbal Terstandar	30
Gambar 4.1: (A) Struktur Utama Penisilin, Antimikroba Pertama. (B) Penampakan Koloni <i>Penicillium Notatum</i> Pada Media Dalam Cawan Petri.....	62
Gambar 4.2: Skema Antibiotik dan Mekanisme Kerja.....	65
Gambar 4.3: Rute Antibiotik dan Transmisi Resistensi Antibiotik Dari Hewan Ternak Ke Manusia Serta Lingkungan.....	66
Gambar 4.4: Gejala Lidah Hitam Pada Pasien Yang Mengonsumsi Metronidazol.	69
Gambar 5.1: <i>Entamoeba Histolytica</i>	77
Gambar 5.2: <i>Acanthamoeba castellani</i> (A) dan penderita infeksi <i>A. castellani</i> di mata (B).	78
Gambar 5.3: Bentuk Morfologi <i>B. Mandrillaris</i>	79
Gambar 5.4: Bentuk MORFOLOGI <i>NAEGLERIA FOWLERI</i>	80
Gambar 5.5: Struktur Kimia Obat Anti Amuba Secara Umum. (A) Metronidazole. (B) Diloxanide furoate. (C) Paromomycin	82
Gambar 8.1: <i>Papaver Somniferum</i>	110
Gambar 8.2: Struktur Morfin (16)	111
Gambar 8.3: Paracetamol	117
Gambar 8.4: Ibuprofen	118
Gambar 8.5: Natrium Diklofenak.....	118
Gambar 8.6: Aceclofenak	119
Gambar 8.7: Aspirin	120

Gambar 8.8: Piroksikam.....	120
Gambar 9.1: Patogenesis Anemia Akibat Penyakit Kronis.....	129
Gambar 9.2: Distribusi Vitamin C pada Berbagai Organ Dalam Tubuh	139
Gambar 10.1: Pil KB	150
Gambar 10.2: Kontrasepsi suntikan	152
Gambar 10.3: Implan.....	154
Gambar 10.4: Alat Kontrasepsi dalam Rahim.....	156
Gambar 11.1: Kasus dan tren API di Indonesia tahun 2010-2018.....	160
Gambar 11.2: Situasi Endemisitas Malaria di Indonesia Tahun 2018.....	161
Gambar 11.3: Siklus Hidup Plasmodium	164
Gambar 11.4: Patofisiologi Cytoadherence	166

Daftar Tabel

Tabel 2:1: Bioavailabilitas Berdasarkan Rute Pemberian Obat	17
Tabel 4.1: Beberapa Jenis Bakteri Resistan Antibiotik Dan Mekanisme Resistensi	70
Tabel 7.1: Kategori Diare	101
Tabel 7.2: Penilaian Medis Pada Diare	101
Tabel 7.3: Penilaian Derajat Dehidrasi Menggunakan “Dhaka Method”	102
Tabel 11.1: Masa Inkubasi Penyakit Malaria	164
Tabel 11.2: Pengobatan Lini Pertama Malaria Falsiparum Menurut Berat Badan Dengan DHP dan Primakuin	169
Tabel 11.3: Pengobatan Lini Pertama Malaria Vivaks Menurut Berat Badan dengan DHP dan Primakuin	170
Tabel 11.4: Pengobatan Lini Kedua Untuk Malaria Falsiparum (dengan obat kombinasi kina dan doksisiklin)	170
Tabel 11.5: Dosis Doksisiklin	171
Tabel 11.6: Pengobatan Lini Kedua Untuk Malaria Falsiparum (obat kombinasi kina dengan tetrasiklin)	171
Tabel 11.7: Dosis Tetrasiklin	171
Tabel 11.8: Pengobatan Lini Kedua Malaria Vivaks	171
Tabel 11.9: Pengobatan Malaria Falsiparum Dan Malaria Vivaks Pada Ibu ..	172

Bab 1

Dasar-Dasar Kerja Obat

1.1 Pendahuluan

Dalam dunia kesehatan saat ini, penggunaan akan terapi obat mengalami peningkatan dalam penanganan sakit dan penyakit, memperlambat perkembangan penyakit, dan untuk meningkatkan kesembuhan pasien. Obat-obatan mampu mengurangi gejala, mendukung proses fisiologis yang dibutuhkan, dan menghancurkan substansi racun atau organisme yang dapat menyebabkan penyakit. Namun, obat-obatan juga berpotensi membahayakan, memberikan dampak yang tidak baik dalam tubuh walaupun diberikan dengan dosis yang tepat, apalagi jika kurang tepat maka potensi bahaya lebih tinggi (Burchum & Rosenthal, 2019).

Obat adalah suatu bahan yang dimaksudkan untuk digunakan dalam menetapkan diagnosa, mencegah, mengurangi, menghilangkan, menyembuhkan penyakit atau gejala penyakit, luka atau kelainan badaniah dan rohaniah pada manusia atau hewan, memperelok badan atau bagian badan manusia (Anief, 2006). Besarnya efektivitas obat tergantung pada biosis dan kepekaan organ tubuh. Setiap orang berbeda kepekaan dan kebutuhan biosis obatnya. Tetapi secara umum dapat dikelompokkan, yaitu dosis bayi, anak-anak, dewasa dan orang tua (Gulo, 2022). Obat merupakan senyawa kimia selain makanan yang bisa memengaruhi organisme hidup, yang pemanfaatannya bisa

untuk mendiagnosis, menyembuhkan, mencegah suatu penyakit (Sanjoyo, 2006).

Umumnya obat bekerja menimbulkan stimuli atau depresi aktivitas dan tidak menimbulkan suatu fungsi baru dari sel. Reseptor adalah molekul protein yang secara normal diaktivasi oleh transmittor atau hormon. Saat ini banyak reseptor yang telah banyak diklon dan diketahui urutan asam aminonya. Reseptor obat adalah suatu makromolekul dapat berupa lipoprotein, asam nukleat yang jelas dan spesifik terdapat dalam jaringan sel hidup, mengandung gugus-gugus fungsional atau atom-atom terorganisasi (Cartika, 2016).

Sebagai tenaga kesehatan yang pada umumnya mendapat pendelegasian untuk memberikan obat-obatan kepada pasien, maka perawat dapat meminimalkan bahaya yang berhubungan dengan obat-obatan dengan cara memiliki pengetahuan akan farmakologi. Pemberian obat dengan aman, penting untuk menyadari bahwa hal ini tidak hanya membutuhkan pengetahuan akan pemberian obat dengan benar namun juga mengetahui bagaimana menentukan bahwa efek yang diinginkan tercapai, dan apakah ada efek samping (Arif, 2018). Maka pada bagian ini akan dibahas konsep dasar farmakologi meliputi dasar-dasar kerja obat.

1.2 Ruang Lingkup Farmakologi

Farmakologi berasal dari kata *pharmacon* (obat) dan *logos* (ilmu pengetahuan). Farmakologi adalah ilmu yang mempelajari tentang obat-obatan dan cara kerja obat dalam tubuh. Maka pada bagian ini akan diuraikan konsep dasar farmakologi yang meliputi farmakodinamika dan farmakokinetik

1.3 Farmakodinamika Obat

Farmakodinamika mempelajari efek obat terhadap fisiologi dan biokimia berbagai organ tubuh serta mekanisme kerjanya. Tujuan mempelajari mekanisme kerja obat ialah untuk meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel, dan mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respon yang terjadi. Pengetahuan yang baik mengenai hal ini merupakan dasar terapi rasional dan berguna dalam sintesis obat baru (Sandjoyo, 2006).

Farmakodinamika obat dalam tubuh dapat diuraikan sebagai berikut: mekanisme kerja obat, reseptor Obat, transmisi sinyal biologis, interaksi obat-reseptor, antagonisme farmakodinamika, kerja obat yang tidak diperantarai reseptor, dan efek obat.

1.3.1 Mekanisme Kerja Obat

Efek obat umumnya timbul karena interaksi obat dengan reseptor pada sel suatu organisme. Interaksi obat dengan reseptornya ini mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respons khas untuk obat tersebut. Reseptor obat merupakan komponen makromolekul fungsional yang mencakup 2 konsep penting.

Obat dapat mengubah kecepatan kegiatan faal tubuh. Kedua, bahwa obat tidak menimbulkan suatu fungsi baru, tetapi hanya memodulasi fungsi yang sudah ada. Walaupun tidak berlaku bagi terapi gen, secara umum konsep ini masih berlaku sampai sekarang. Setiap komponen makromolekul fungsional dapat berperan sebagai reseptor obat, tetapi sekelompok reseptor obat tertentu juga berperan sebagai reseptor yang ligand endogen (hormon, neurotransmiter). Substansi yang efeknya menyerupai senyawa endogen disebut agonis. Sebaliknya, senyawa yang tidak mempunyai aktivitas intrinsik tetapi menghambat secara kompetitif efek suatu agonis di tempat ikatan agonis (agonist binding site) disebut antagonis.

1.3.2 Reseptor Obat

Struktur kimia suatu obat berhubungan dengan aktivitasnya terhadap reseptor dan aktivitas intrinsiknya, sehingga perubahan kecil dalam molekul obat, misalnya perubahan stereoisomer, dapat menimbulkan perubahan besar dalam sidat farmakologinya. Pengetahuan mengenai hubungan struktur aktivitas bermanfaat dalam strategi pengembangan obat baru, sintesis obat yang rasio terapinya lebih baik, atau sintesis obat yang selektif terhadap jaringan tertentu. Dalam keadaan tertentu, molekul reseptor berinteraksi secara erat dengan protein seluler lain membentuk sistem reseptor-efektor sebelum menimbulkan respons.

1.3.3 Transmisi Sinyal Biologis

Pengantaran sinyal biologis ialah proses yang menyebabkan suatu substansi ekstraseluler (extracellular chemical messenger) menimbulkan suatu respons

seluler fisiologis yang spesifik. Sistem hantaran ini dimulai dengan pendudukan reseptor yang terdapat di membran sel atau di dalam sitoplasma oleh transmittor. Kebanyakan messenger ini bersifat polar. Contoh, transmittor untuk reseptor yang terdapat di membran sel ialah katekolamin, TRH, LH. Sedangkan untuk reseptor yang terdapat dalam sitoplasma ialah steroid (adrenal dan gonadal), tiroksin, vit. D.

1.3.4 Interaksi Obat-Reseptor

Ikatan antara obat dan reseptor misalnya ikatan substrat dengan enzim, biasanya merupakan ikatan lemah (ikatan ion, hidrogen, hidrofobik, van der Waals), dan jarang berupa ikatan kovalen.

1.3.5 Antagonisme Farmakodinamika

Secara farmakodinamika dapat dibedakan 2 jenis antagonisme, yaitu antagonisme fisiologik dan antagonisme pada reseptor. Selain itu, antagonisme pada reseptor dapat bersifat kompetitif atau nonkompetitif. Antagonisme merupakan peristiwa pengurangan atau penghapusan efek suatu obat oleh obat lain. Peristiwa ini termasuk interaksi obat. Obat yang menyebabkan pengurangan efek disebut antagonis, sedang obat yang efeknya dikurangi atau ditiadakan disebut agonis. Secara umum obat yang efeknya dipengaruhi oleh obat lain disebut obat objek, sedangkan obat yang memengaruhi efek obat lain disebut obat presipitan.

1.3.6 Kerja Obat yang tidak Diperantarai Reseptor

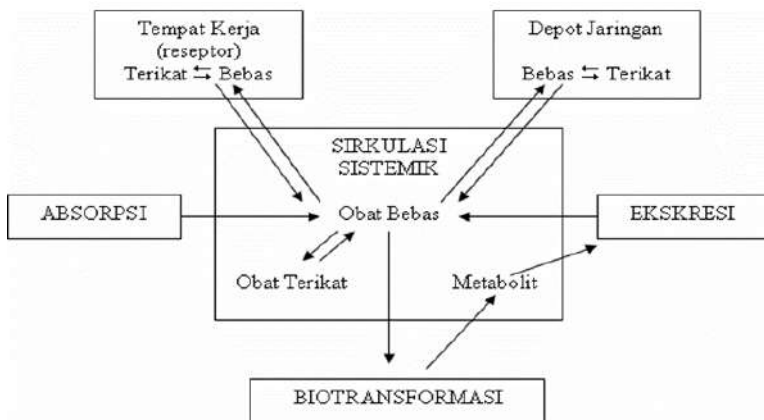
Dalam menimbulkan efek, obat tertentu tidak berikatan dengan reseptor. Obat-obat ini mungkin mengubah sifat cairan tubuh, berinteraksi dengan ion atau molekul kecil, atau masuk ke komponen sel.

1.3.7 Efek Obat

Efek obat yaitu perubahan fungsi struktur (organ)/proses/tingkah laku organisme hidup akibat kerja obat.

1.4 Farmakokinetika Obat

Farmakokinetika merupakan proses pergerakan obat untuk mencapai kerja obat. Ada empat proses yang ada di dalamnya yaitu: absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresinya (ADME). Obat yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara pemberian umumnya mengalami absorpsi, distribusi, dan pengikatan untuk sampai di tempat kerja dan menimbulkan efek. Kemudian dengan atau tanpa biotransformasi, obat diekskresi dari dalam tubuh. Seluruh proses ini disebut dengan proses farmakokinetika dan berjalan serentak seperti yang terlihat pada Gambar 1.1 di bawah ini.



Gambar 1.1: Proses Obat Di Dalam Tubuh

1.4.1 Absorpsi

Absorpsi, yang merupakan proses penyerapan obat dari tempat pemberian, menyangkut kelengkapan dan kecepatan proses tersebut. Kelengkapan dinyatakan dalam persen dari jumlah obat yang diberikan. Tetapi secara klinik, yang lebih penting ialah bioavailabilitas. Istilah ini menyatakan jumlah obat, dalam persen terhadap dosis, yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/aktif. Ini terjadi karena untuk obat-obat tertentu, tidak semua yang diabsorpsi dari tempat pemberian akan mencapai sirkulasi sistemik.

Sebagian akan dimetabolisme oleh enzim di dinding usus pada pemberian oral dan/atau di hati pada lintasan pertamanya melalui organ-organ tersebut. Metabolisme ini disebut metabolisme atau eliminasi lintas pertama (first pass

metabolism or elimination) atau eliminasi prasistemik. Obat demikian mempunyai bioavailabilitas oral yang tidak begitu tinggi meskipun absorpsi oralnya mungkin hampir sempurna. Jadi istilah bioavailabilitas menggambarkan kecepatan dan kelengkapan absorpsi sekaligus metabolisme obat sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Eliminasi lintas pertama ini dapat dihindari atau dikurangi dengan cara pemberian parenteral (misalnya lidokain), sublingual (misalnya nitroglicerol), rektal, atau memberikannya bersama makanan.

Obat dalam pergerakannya hingga mencapai sirkulasi sistemik, melewati satu atau lebih membran sel agar mencapai tempat kerjanya dan untuk dapat di ekskresikan tubuh. Obat melintasi membran sel (trans membrane transport) dapat secara pasif atau aktif (energy-dependent).

Ada beberapa macam transport obat melintasi sel membran (trans membrane transport) atau permeasi, (Nardina, 2021) yaitu:

1. Difusi Pasif

Obat dapat berdifusi sesuai kelarutannya di membran sel dan gradien konsentrasinya melintasi membran. Semakin tinggi kelarutan obat dalam lemak, semakin besar melintasi membran secara difusi. Sebagian besar obat adalah asam atau basa lemah, dan dapat berada dalam bentuk bermuatan (ionized) dan tidak bermuatan (non Ionized). Jumlah relatif kedua bentuk tergantung pada pK obat dan pH di mana obat berada. Untuk dapat melintasi membran sel diperlukan obat dalam bentuk tidak bermuatan.

2. Berdifusi Difasilitasi

Difusi ion atau senyawa organik melintasi membran sel dapat difasilitasi oleh pembawa (membrane transporter). Melalui cara transport ini tidak diperlukan energi, dan senyawa akan bergerak sesuai gradien konsentrasi zat pembawa. Pergerakan akan berhenti setelah potensial elektrokimia di kedua sisi membran mencapai keseimbangan.

3. Endositosis dan Eksositosis

Endositosis merupakan salah satu bentuk transport senyawa kimia yang mempunyai molekul besar. Pada endositosis, membran plasma akan menelan (engulfed) senyawa kimia (contoh vitamin B6) untuk

dimasukkan dalam vesikel tersebut. Sebaliknya, pada eksositosis, vesikel di sitoplasma akan melakukan fusi dengan membran sel dan selanjutnya isi vesikel (contoh nor epinepfrin) akan dilepaskan ke luar sel.

1.4.2 Distribusi

Setelah diabsorpsi, obat akan di distribusi ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Selain tergantung dari aliran darah, distribusi obat juga ditentukan oleh sifat fisikokimianya. Distribusi obat dibedakan atas 2 fase berdasarkan penyebarannya di dalam tubuh. Distribusi fase pertama terjadi segera setelah penyerapan, yaitu ke organ yang perfusinya sangat baik misalnya jantung, hati, ginjal, dan otak. Selanjutnya, distribusi fase kedua jauh lebih luas yaitu mencakup jaringan yang perfusinya tidak sebaik organ di atas misalnya otot, visera, kulit, dan jaringan lemak. Distribusi ini baru mencapai keseimbangan setelah waktu yang lebih lama.

Difusi ke ruang interstisial jaringan terjadi karena celah antarsel endotel kapiler mampu melewati semua molekul obat bebas, kecuali di otak. Obat yang mudah larut dalam lemak akan melintasi membran sel dan terdistribusi ke dalam otak, sedangkan obat yang tidak larut dalam lemak akan sulit menembus membran sel sehingga distribusinya terbatas terutama di cairan ekstrasel. Distribusi juga dibatasi oleh ikatan obat pada protein plasma, hanya obat bebas yang dapat berdifusi dan mencapai keseimbangan. Derajat ikatan obat dengan protein plasma ditentukan oleh aktivitas obat terhadap protein, kadar obat, dan kadar proteinnya sendiri. Pengikatan obat oleh protein akan berkurang pada malnutrisi berat karena adanya defisiensi protein.

1.4.3 Metabolisme (Biotransformasi)

Biotransformasi atau metabolisme obat ialah proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi dalam tubuh dan dikatalis oleh enzim. Pada proses ini molekul obat diubah menjadi lebih polar, artinya lebih mudah larut dalam air dan kurang larut dalam lemak sehingga lebih mudah diekskresi melalui ginjal. Selain itu, pada umumnya obat menjadi inaktif, sehingga biotransformasi sangat berperan dalam mengakhiri kerja obat. Tetapi, ada obat yang metabolitnya sama aktif, lebih aktif, atau tidak toksik. Ada obat yang merupakan calon obat (prodrug) justru diaktifkan oleh enzim biotransformasi

ini. Metabolit aktif akan mengalami biotransformasi lebih lanjut dan/atau diekskresi sehingga kerjanya berakhir.

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

Menurut Nugroho (2015) Metabolisme merupakan suatu proses perubahan senyawa menjadi metabolit yang terjadi pada sistem biologis. Tujuan adanya proses metabolisme yakni untuk mempersiapkan proses ekskresi obat dari dalam tubuh. Organ utama proses metabolisme ialah hati.

1.4.4 Ekskresi

Ekskresi merupakan perpindahan obat dari sirkulasi sistemik (darah) menuju organ ekskresi, proses ini diperlukan untuk proses detoksifikasi obat agar tidak memberikan efek buruk terhadap tubuh (toksik). Organ yang terlibat dalam proses ekskresi ialah hati, paru-paru, kulit, dan organ utama untuk proses ekskresi ialah ginjal, obat akan diekskresikan melalui urin (Nugroho, 2015).

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

Ekskresi obat melalui ginjal menurun pada gangguan fungsi ginjal sehingga dosis perlu diturunkan atau intercal pemberian diperpanjang. Bersihan kreatinin dapat dijadikan patokan dalam menyesuaikan dosis atau interval pemberian obat. Ekskresi obat juga terjadi melalui keringat, liur, air mata, air susu, dan rambut, tetapi dalam jumlah yang relatif kecil sekali sehingga tidak berarti dalam pengakhiran efek obat. Liur dapat digunakan sebagai pengganti darah untuk menentukan kadar obat tertentu. Rambut pun dapat digunakan untuk menemukan logam toksik, misalnya arsen, pada kedokteran forensik.

Bab 2

Istilah Penting Farmakologi

2.1 Pendahuluan

Farmakologi didefinisikan sebagai ilmu tentang bahan-bahan yang berinteraksi dengan makhluk hidup melalui proses kimiawi, khususnya ikatan dengan molekul-molekul pengatur (regulatory molecules) serta mengaktifkan atau menghambat proses-proses normal tubuh (Katzung, Masters and Trevor, 2012). Farmakologi merupakan ilmu kedokteran dasar yang menjembatani ilmu preklinik dan ilmu klinik (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Farmakologi terutama fokus pada dua sub-disiplin yaitu farmakokinetik dan farmakodinamik. Farmakokinetik adalah apa yang dialami obat dalam tubuh makhluk hidup yaitu absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi. Subdisiplin ini erat kaitannya dengan ilmu kimia dan biokimia (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Farmakodinamik menyangkut pengaruh obat terhadap sel hidup, organ, atau makhluk. Secara keseluruhan farmakodinamik erat kaitannya dengan fisiologi, biokimia, dan patologi (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Farmakodinamik dan farmakokinetik obat diteliti terlebih dahulu pada hewan coba sebelum diberikan ke manusia. Pada bab ini akan dibahas tentang istilah farmakologi terutama istilah yang paling banyak digunakan untuk dua subdisiplin farmakologi.

2.2 Farmakokinetik

Farmakokinetik atau kinetika obat adalah nasib obat di dalam tubuh atau efek tubuh terhadap obat (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Farmakokinetik mencakup 4 proses yaitu absorpsi (A), distribusi (D), metabolisme (M), dan ekskresi (E). Metabolisme atau biotransformasi dan ekskresi bentuk utuh atau bentuk aktif merupakan proses eliminasi obat (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

2.2.1 Absorpsi

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Absorpsi obat sangat dipengaruhi oleh rute pemberian obat (oral, topikal, intravena, atau rektal). Sediaan obat paling banyak diberikan melalui rute per oral. Dengan cara ini tempat absorpsi utama adalah usus halus karena memiliki permukaan absorpsi yang sangat luas (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Pemberian obat sub lingual (di bawah lidah) hanya diperuntukkan untuk obat-obatan yang sangat larut dalam lemak, karena luas permukaan absorpsinya kecil sehingga obat harus larut dan diabsorpsi dengan sangat cepat (contohnya nitroglicerine). Absorpsi yang cepat terjadi karena darah dari mulut langsung ke vena cava superior dan tidak melalui vena porta maka obat yang diberikan sublingual ini tidak mengalami metabolisme lintas pertama oleh hati (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Sebagian besar obat diabsorpsi secara difusi pasif dengan barrier absorpsi adalah membran sel epitel saluran cerna yang merupakan lipid bilayer. Dengan demikian, agar dapat melintasi membran sel tersebut, molekul obat harus mempunyai kelarutan lemak. Kecepatan difusi berbanding lurus dengan derajat kelarutan lemak molekul obat (selain dengan perbedaan kadar obat lintas membran, yang merupakan driving force proses difusi dan dengan luasnya area permukaan membran tempat difusi (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Kebanyakan obat berada dalam bentuk elektrolit lemah yakni asam lemah atau basa lemah. Elektrolit lemah ini akan terionisasi menjadi bentuk ionnya jika berada di dalam air. Derajat ionisasi obat bergantung pada konstanta ionisasi obat (pK_a) dan pada pH larutan di mana obat berada (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Pada umumnya obat terabsorpsi di dalam tubuh melalui difusi pasif. Hanya bentuk non ion (NI) yang mempunyai

kelarutan lemak yang dapat berdifusi sehingga dapat diabsorpsi tubuh sedangkan bentuk ion (I) tidak mempunyai kelarutan di dalam lemak sehingga tidak dapat berdifusi dan tidak diabsorpsi. Untuk asam lemah, pH yang tinggi (suasana basa) akan meningkatkan ionisasinya dan mengurangi bentuk non ionnya. Sebaliknya untuk basa lemah, pH yang rendah (suasana asam) akan meningkatkan ionisasinya dan mengurangi bentuk non-ionnya. Oleh karena bentuk ion dan non-ion berada dalam kesetimbangan, maka setelah bentuk non-ion diabsorpsi kesetimbangan akan bergeser ke arah bentuk non-ion sehingga absorpsi akan berjalan terus sampai habis.

Untuk obat yang sulit atau tidak dapat berdifusi pasif memerlukan transporter membran untuk dapat melintasi membran sehingga dapat di absorpsi. Secara garis besar terdapat dua transporter membran yang fungsinya tidak hanya untuk mengabsorpsi tetapi juga untuk mengeluarkan zat-zat endogen dan eksogen yang tidak diperlukan yaitu:

1. Transporter untuk efflux atau ekspor obat disebut ABC (ATP-Binding Cassette) transporter □ Ekspor obat ini memerlukan ATP sehingga merupakan transport aktif.
 - a. P-glikoprotein (P-gp): merupakan produk gen human multidrug resistance (MDR 1) □ untuk kation organik dan zat netral yang hidrofobik dengan BM 200-1800 Dalton.
 - b. Multidrug resistance proteins (MRP) 1-7: untuk anion organik yang hidrofobik dan konjugat.
2. Transporter untuk uptake obat □ tidak menggunakan ATP tetapi hanya memerlukan pertukaran dengan GSH atau akibat perbedaan elektrokemikal. Tranporter ini terdapat dalam beberapa jenis:
 - a. Organic anion transporting polypeptide (OATP) A-C, 8: polispesifik, untuk anion organik, kation organik besar, zat netral, hidrofobik serta konjugat.
 - b. Organic anion transporter (OAT) 1-4: untuk anion organik yang lipofilik.

2.2.2 Distribusi

Setelah fase absorpsi secara sistemik ke dalam daraah, suatu obat akan terdistribusi ke dalam cairan interstisial dan cairan intrasel. Proses ini

mengikutsertakan sejumlah faktor fisiologis, terutama sifat fisikokimia setiap obat. Curah jantung, aliran darah regional, dan volume jaringan menentukan laju penghantaran dan jumlah obat yang didistribusikan ke dalam jaringan. Distribusi obat ke dalam jaringan ditentukan oleh partisi obat antara darah dan jaringan obat tersebut. Faktor penting penentuan partisi ini adalah ikatan relatif obat dengan protein plasma (Gilman, Hardman and Limbird, 2014). Obat akan diikat oleh protein plasma dengan berbagai ikatan lemah (ikatan hidrofobik, van der Waals, hidrogen dan ionik).

Terdapat beberapa jenis protein plasma:

1. Albumin mengikat obat-obat asam dan obat-obat netral (misalnya steroid) serat bilirubin dan asam-asam lemak. Albumin mempunyai 2 tempat ikatan yaitu:
 - a. Site 1 mengikat warfarin, fenilbutazon, fenitoin, asam valproat, tolbutamid, sulfonamid, dan bilirubin (disebut warfarin site)
 - b. Site II mengikat diazepam dan benzodiazepin lainnya, asam-asam karboksilat (NSAID), penisilin dan derivatnya (disebut diazepam site).
 - c. Asam-asam lemak mempunyai tempat ikatan yang khusus pada albumin.
2. Alfa glikoprotein (α 1-acid glycoprotein) mengikat obat-obat basa
3. Corticosteroid-binding globulin (CBG) khusus mengikat kortikosteroid.
4. Sex steroid-binding globulin (SSBG) khusus mengikat hormon kelamin.

Obat yang terikat pada protein plasma akan dibawa ke seluruh tubuh. Kompleks obat-protein terdisosiasi dengan sangat cepat dengan waktu paruh ($t_{1/2}$) sekitar 20 milidetik. Obat bebas akan ke luar jaringan, ke tempat aksi obat, jaringan depot obat, hati dan ke ginjal. Di jaringan, obat yang larut air akan tetap berada di luar sel (di cairan intertisial), sedangkan obat yang larut dalam lemak akan berdifusi melintasi membran sel dan masuk ke dalam sel. Namun karena perbedaan pH di dalam sel ($\text{pH} = 7$) dan di luar sel ($\text{pH} = 7,4$) maka obat-obat asam lebih banyak di luar sel dan obat-obat basa lebih banyak di dalam sel. Ikatan obat dengan protein plasma merupakan ikatan reversibel.

Jika obat bebas telah keluar dari jaringan, obat yang terikat dengan protein akan menjadi bebas sehingga distribusi berjalan terus sampai habis.

Volume distribusi (Vd) adalah volume di mana obat terdistribusi dalam kadar plasma.

$$Vd = \frac{FD}{C}$$

Di mana F menunjukkan bioavailabilitas, D merupakan dosis obat dan C adalah kadar obat dalam plasma.

Volume distribusi (Vd) bukan merupakan volume anatomis yang sebenarnya tapi hanya volume semu yang menggambarkan luasnya distribusi obat dalam tubuh. Kadar plasma yang tinggi menunjukkan obat terkonsentrasi dalam darah sehingga Vd-nya kecil. Sebaliknya, kadar plasma yang kecil menunjukkan obat tersebar luas dalam tubuh atau terakumulasi di jaringan sehingga Vd nya besar (Katzung, Masters and Trevor, 2012; Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Misalnya Vd fenilbutazon 0,1 L/Kg = 5 L/50 Kg berarti obat ini terkonsentrasi dalam darah. Vd kafein 0,6 L/Kg = 36 L/50 Kg, berarti obat ini tersebar dalam cairan tubuh lokal. Vd digoksin 7L/Kg = 350 L/50 Kg, berarti obat ini terakumulasi dalam jaringan.

Sawar darah otak (blood-brain barrier) merupakan sawar antara darah dan otak yang dibentuk oleh: sel-sel endotel pembuluh darah kapiler di otak membentuk tight-junction dan pembuluh kapiler ini dibalut berlapis-lapis membran. Sehingga hanya obat yang larut baik di dalam lemak yang dapat melintasi sawar darah otak. Sawar uri (placenta barrier) terdiri dari satu lapis sel epitel vili dan satu lapis sel endotel kapiler dari fetus (mirip swar saluran cerna). Karena itu obat yang dapat diabsorpsi melalui pemberian oral dapat masuk melintasi janin melalui sawar uri (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

2.2.3 Metabolisme

Metabolisme obat terutama terjadi di hati, yakni di membran retikulum edoplasma (mikrosom) dan di sitosol. Tempat metabolisme yang lain (ekstrahepatik) adalah dinding usus, ginjal, paru, darah, otak, kulit, dan juga di lumen kolon (oleh flora usus). Tujuan metabolisme adalah mengubah obat yang non polar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresikan melalui ginjal atau empedu. Dengan perubahan ini umumnya, obat aktif akan diubah menjadi bentuk inaktif. Dalam beberapa kasus akan berubah menjadi

lebih aktif (prodrug), kurang aktif, atau menjadi toksik (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Reaksi metabolisme terdiri atas reaksi fase I dan II. Reaksi fase I terdiri dari oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang mengubah obat menjadi lebih polar, dengan akibat menjadi lebih inaktif, lebih aktif atau kurang aktif (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Reaksi fase ini biasanya mengakibatkan hilangnya aktivitas farmakologis, namun ada juga yang menunjukkan keberlangsungan efektivitas bahkan peningkatan efektivitas. Prodrug adalah senyawa yang tidak aktif secara farmakologis yang dirancang untuk memaksimalkan jumlah spesies aktif yang mencapai tempat kerjanya. Prodrug yang tidak aktif segera diubah menjadi metabolit aktif secara biologis baik melalui hidrolisis ester atau ikatan amida (Gilman, Hardman and Limbird, 2014). Sebagai contoh obat prodrug seperti enalapril dengan produk metabolit aktifnya berupa enalaprilat, levodopa produk metabolitnya dopamin, vanciclovir dengan produk metabolitnya asiklovir (Ritter, J M; Lewis, L D; Mant, T G; Feroo, 2008). Reaksi fase II merupakan reaksi konjugasi dengan substrat endogen seperti asam glukuronat, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino, yang hasilnya menjadi sangat polar. Obat dapat mengalami salah satu fase saja atau fase I yang diikuti dengan fase II (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016)

Reaksi metabolisme yang terpenting adalah oksidasi oleh enzim cytochrome P450 (CYP) yang disebut juga enzim mono-oksigenase atau mixed-function oxidase (MFO) dalam retikulum endoplasma (mikrosom) hati. Enzim-enzim tersebut antara lain CYP3A4/5, CYP2D6; CYP2C; CYP1A1/2; CYP2E1 (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Jika enzim pemetabolisme mengalami kejenuhan pada kisaran dosis terapi, maka pada peningkatan dosis obat akan terjadi lonjakan kadar obat dalam plasma yang dikenal dengan farmakokinetik non-linier. Contoh kejadian ini adalah fenitoin yang digunakan sebagai terapi epilepsi atau aspirin sebagai antiinflamasi.

Interaksi dalam metabolisme obat di hati dapat berupa induksi atau inhibisi enzim metabolisme CYP. Induksi berarti peningkatan sintesis enzim metabolisme pada tingkat transkripsi sehingga terjadi peningkatan kecepatan metabolisme obat yang menjadi substrat enzim yang bersangkutan. Kondisi ini mengakibatkan penurunan efek farmakologis penginduksi serta obat lain yang diberikan bersamaan. Namun pada kasus obat yang mengalami transformasi metabolik menjadi metabolit reaktif, induksi enzim dapat memicu toksisitas yang disebabkan metabolit. Keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya

toleransi farmakokinetik sehingga memerlukan peningkatan dosis obat. Induksi alami oleh semua enzim mikrosomal yaitu CYP dan UGT (Katzung, Masters and Trevor, 2012; Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Inhibisi enzim metabolisme terjadi apabila suatu obat/substrat menghambat aktivitas enzim pemetabolisme. Hambatan ini terjadi secara langsung dengan akibat peningkatan kadar obat yang menjadi substrat dari enzim yang dihambat juga terjadi secara langsung. Untuk mencegah terjadinya toksisitas, diperlukan penurunan dosis obat yang bersangkutan atau bahkan tidak boleh diberikan bersamaan inhibitorynya (kontraindikasi) karena berpotensi membahayakan kondisi pasien. Hambatan pada umumnya bersifat kompetitif (karena merupakan substrat dari enzim yang sama), tetapi dapat juga bersifat nonkompetitif (bukan substrat dari enzim yang bersangkutan atau ikatannya irreversibel). Contohnya terfenadin, astemizol dan cisaprid dikontraindikasikan dengan ketokonazol, itraconazol, eritromisin, dan klaritromisin mengakibatkan potensi tingginya kadar terfenadin, astemizol dan cisaprid di dalam plasma darah. Peningkatan kadar obat-obat ini di dalam darah menyebabkan perpanjangan interval QTc pada EKG yang menimbulkan aritmia jantung yang disebut dengan torsade de pointes yang dapat berakibat fatal (Katzung, Masters and Trevor, 2012; Gilman, Hardman and Limbird, 2014; Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Polimorfisme genetik ditemukan pada enzim CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 dan NAT2. Dalam hal CYP, genotif populasi terbagi menjadi extensive metabolizer (EM) dan poor metabolizers (PM). Sedangkan untuk enzim NAT2 terbagi menjadi rapid acetylators (RA) dan slow acetylators (SA). Metabolisme obat akan terganggu pada pasien gangguan hati seperti sirosis, hati berlemak dan kanker hati.

2.2.4 Ekskresi

Ekskresi adalah proses pengeluaran zat sisa metabolisme yang sudah tidak digunakan lagi oleh tubuh. Organ terpenting untuk ekskresi obat adalah ginjal. Obat diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk utuh maupun dalam bentuk metabolitnya. Ekskresi melalui ginjal melibatkan 3 proses yakni filtrasi glomerulus, sekresi aktif di tubulus proksimal, dan reabsorpsi pasif di sepanjang tubulus. Reabsorpsi pasif terjadi di sepanjang tubulus untuk bentuk non-ion obat yang larut dalam lemak. Oleh karena derajat ionisasi bergantung pada pH larutan, maka hal ini dimanfaatkan untuk mempercepat ekskresi ginjal pada keracunan suatu obat asam atau basa. Obat bersifat asam atau basa kuat terionisasi sempurna pada pH ekstrem urin akibat asidifikasi dan

alkalinisasi paksa (4,5-7,5). Hanya obat asam dengan pKa 3-7,5 dan basa dengan pKa 6-12 yang dapat dipengaruhi oleh pH urin. Misalnya pada keracunan fenobarbital (asam pKa 7,2) atau salisilat (pKa 3) diberikan NaHCO_3 untuk membasakan urin agar ionisasi meningkat sehingga bentuk non-ion yang akan direabsorpsi berkurang dan bentuk ion yang diekskresikan meningkat. Contoh lainnya pada keracunan amfetamin (basa dengan pKa 9,80) diberikan NH_4Cl untuk meningkatkan ekskresinya (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Waktu paruh ($t_{1/2}$) adalah waktu yang diperlukan untuk mengubah jumlah obat dalam tubuh menjadi separuhnya sewaktu eliminasi. Perjalanan waktu obat di dalam tubuh akan bergantung pada volume distribusi dan klirens. Waktu paruh berguna karena menunjukkan waktu yang dibutuhkan untuk memperoleh 50% dari steady state atau untuk berkurang 50% dari steady state setelah perubahan dalam laju pemberian obat. Klirens suatu obat adalah faktor yang memperkirakan laju eliminasi dalam hubungannya dengan konsentrasi obat:

$$Cl = \frac{\text{Laju eliminasi}}{\text{konsentrasi Obat}}$$

(Katzung, Masters and Trevor, 2012)

Ekskresi melalui ginjal akan berkurang jika terdapat gangguan fungsi ginjal. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal diperlukan penyesuaian dosis berdasarkan klirens kreatinin pasien. Keadaan patologi dapat memengaruhi dua parameter farmakokinetik primer terkait fisiologi yaitu volume distribusi dan klirens. Perubahan waktu paruh tidak selalu mencerminkan perubahan eliminasi obat (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Sebagai contoh pasien dengan gagal ginjal kronik mengalami penurunan klirens digoksin di ginjal tetapi juga penurunan volume distribusi, meningkatkan waktu paruh digoksin tidak seperti diharapkan berdasarkan perubahan fungsi ginjal (Katzung, Masters and Trevor, 2012)

Ekskresi obat yang terpenting lainnya adalah melalui empedu ke dalam usus dan keluar bersama feses. Obat yang diekskresikan melalui feses terutama senyawa yang tidak diabsorpsi pemberian oral atau metabolit yang diekskresikan melalui empedu atau diekskresi langsung ke dalam saluran usus dan tidak direabsorpsi (Gilman, Hardman and Limbird, 2014). Sebagai contoh, metabolit Zafirlukast terhidrosilasi, suatu obat asma diekskresikan secara kuantitatif dalam feses (metabolit dalam feses sekitar 90% dari satu dosis oral

obat ini) (Tozer, Thomas N; Rowland, 2007). Ekskresi melalui paru terutama untuk eliminasi gas anestetik umum. Ekskresi dalam bentuk saliva, keringat dan air mata secara kuantitatif tidak penting. Ekskresi dalam ASI menjadi penting karena dapat menimbulkan efek samping pada bayi yang masih menyusu pada ibunya. Ekskresi melalui rambut dan kulit dapat bermanfaat untuk kepentingan forensik (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

2.2.5 Bioavailabilitas

Bioavailabilitas atau ketersediaan hayati didefinisikan dengan fraksi atau bagian dari obat yang belum berubah dan mencapai sirkulasi sistemik setelah pemberian melalui rute apapun (Katzung, Masters and Trevor, 2012; Gilman, Hardman and Limbird, 2014). Luas daerah di bawah kurva konsentrasi darah-waktu (AUC) setara dengan tingkat ketersediaan hayati suatu obat jika eliminasinya adalah ordo pertama. Untuk pemberian intravena suatu obat, bioavailabilitasnya dianggap setara dengan satu. Untuk obat yang diberikan per oral, ketersediaan hayati mungkin kurang dari 100% oleh dua alasan yaitu absorpsi yang tidak sempurna menembus dinding usus dan eliminasi first-pass oleh hati (Katzung, Masters and Trevor, 2012). Bioavailabilitas relatif ditentukan jika tidak terdapat data intravena. Bioavailabilitas relatif ditentukan dengan membandingkan fraksi yang diabsorpsi untuk bentuk sediaan yang berbeda, rute pemberian yang berbeda, atau kondisi yang berbeda (diet, atau penggunaan obat lain) (Tozer, Thomas N; Rowland, 2007).

Obat dapat berbentuk padat (tablet, kaplet, kapsul, pil), cair (sirup, emulsi, suspensi, infus), atau gas atau (inhaler). Perbedaan bentuk sediaan obat akan menentukan rute pemberian yang selanjutnya akan menentukan bioavailabilitas atau ketersediaan hayati obat di dalam tubuh. Adapun karakteristik umum bioavailabilitas obat berdasarkan rute pemberiannya dapat dilihat pada tabel 2.1 di bawah ini.

Tabel 2:1: Bioavailabilitas berdasarkan rute pemberian obat (Katzung, Masters and Trevor, 2012)

Rute	Bioavailabilitas (%)	Karakteristik
Intravena (iv)	100	Awitan paling cepat
Intramuskular (im)	75 sampai ≤ 100	Volume besar sering dapat diberikan, mungkin menyebabkan nyeri
Subkutis (sk)	75 sampai ≤ 100	Volume lebih kecil daripada im, mungkin menyebabkan

		nyeri
Oral (po)	5 sampai <100	Paling mudah; efek first-pass mungkin signifikan
Rektum (pr)	30 sampai <100	Efek <i>first-pass</i> lebih kecil dibandingkan per oral
Inhalasi	5 sampai <100	Awitan sering sangat cepat
Transdermis	80 sampai ≤ 100	Penyerapan biasanya sangat lambat digunakan karena tidak adanya efek <i>first-pass</i> ; lama kerja memanjang.

2.3 Farmakodinamik

Farmakodinamik adalah subdisiplin farmakologi yang mempelajari efek biokimiawi dan fisiologi obat serta mekanisme kerjanya. Tujuan mempelajari mekanisme kerja obat adalah untuk meneliti efek utama obat, interaksi obat dengan sel, mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respon yang terjadi. Ditinjau dari sel yang menjadi target kerja obat dapat dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu obat farmakodinamik dan obat kemoterapeutik. Obat Farmakodinamik bekerja dengan menginduksi atau menghambat fungsi suatu organ, sedangkan obat kemoterapeutik tidak bekerja pada organ tubuh tetapi pada agen penyebab penyakit misalnya kuman, virus, jamur atau sel kanker. Obat ini lebih terkait dengan mikrobiologi dan parasitologi.

Obat didefinisikan sebagai senyawa yang digunakan untuk mencegah, mengobati, mendiagnosis penyakit/gangguan, atau menimbulkan suatu kondisi tertentu (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Dalam definisi lainnya menyatakan bahwa obat adalah setiap zat atau bahan yang mengakibatkan perubahan fungsi biologik melalui efek kimiawinya (Katzung, Masters and Trevor, 2012). Pada kebanyakan kasus, molekul obat berinteraksi sebagai suatu agonis (aktivator) atau antagonis (inhibitor) dengan molekul spesifik dalam sistem biologik yang memiliki peran regulatorik. Molekul sasaran ini dikenal dengan reseptor (Katzung, Masters and Trevor, 2012).

Obat dapat menimbulkan respon atau efek jika berikatan dengan reseptor. Reseptor obat merupakan komponen makromolekul fungsional. Obat yang efeknya menyerupai senyawa endogen disebut agonis. Sebaliknya obat yang tidak mempunyai aktivitas instrinstik sehingga menimbulkan efek dengan menghambat kerja suatu agonis disebut antagonis. Obat yang jika berikatan

dengan reseptor fisiologik akan menimbulkan efek instrinstik yang berlawanan dengan efek agonis disebut dengan invers agonis (Katzung, Masters and Trevor, 2012; Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Sebagian besar obat harus berikatan dengan reseptor agar dapat menimbulkan efek. Namun, di tingkat sel, pengikatan obat hanyalah merupakan yang pertama dari apa yang sering merupakan suatu tahapan rangkaian rumit:

Obat (O) + reseptor-efektor (R) $\square$ kompleks obat-reseptor-efektor $\square$ efek

Obat (O) + reseptor (R) $\square$ Kompleks obat-reseptor $\square$ molekul efektor $\square$ efek

Obat (O) + reseptor (R) $\square$ kompleks O-R $\square$ pengaktifan molekul penghubung/penggabung (coupling molecule) $\square$ molekul efektor $\square$ efek

Inhibisi metabolisme aktivator endogen $\square$ meningkatnya aktivator suatu molekul efektor $\square$ peningkatan efek.

Berdasarkan rangkaian di atas menunjukkan bahwa perubahan akhir dalam fungsi terjadi melalui suatu mekanisme efektor. Efektor dapat berupa bagian dari molekul reseptor atau mungkin merupakan suatu molekul tersendiri.

2.3.1 Reseptor Obat

Struktur kimia suatu obat berhubungan erat dengan afinitasnya terhadap reseptor dan aktivitas instrinstiknya sehingga perubahan kecil dalam molekul obat (seperti stereoisomer) dapat menimbulkan perubahan besar dalam sifat farmakologinya (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Bila suatu sel dirangsang oleh agonisnya secara terus menerus maka akan terjadi desensititasi (down regulation) yang menyebabkan efek perangsangan selanjutnya oleh kadar obat yang sama berkurang atau menghilang. Sebaliknya bila rangsangan pada reseptor berkurang secara kronik, misalnya pada pemberian beta bloker jangka panjang seringkali terjadi hiperaktivitas karena supersensitivitas terhadap agonis (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Reseptor adalah komponen sel atau organisme yang berinteraksi dengan obat dan memicu rangkaian kejadian yang berujung pada efek obat yang dapat diamati (Katzung, Masters and Trevor, 2012).

Terdapat 3 aspek fungsi reseptor obat yaitu:

1. Reseptor sebagai penentu hubungan kuantitatif antara konsentrasi obat dan respon farmakologi
2. Reseptor sebagai protein regulatorik dan komponen mekanisme penyaluran sinyal kimiawi yang menjadi target bagi obat-obat penting
3. Reseptor sebagai penentu kunci efek terapeutik dan toksik pada pasien ((Katzung, Masters and Trevor, 2012).

Secara farmakodinamik dapat dibedakan 2 jenis antagonisme farmakodinamik yaitu:

1. Antagonisme fisiologik, yaitu antagonisme pada sistem fisiologik yang sama tetapi pada sistem reseptor yang berlainan.
Contoh: efek histamin dan autakoid lainnya yang dilepaskan tubuh sewaktu terjadi syok anafilaktik dapat diantagonisasi dengan pemberian adrenalin.
2. Antagonisme pada reseptor yaitu antagonisme melalui sistem reseptor yang sama (antagonisme antara agonis dan antagonisnya).
Contoh: efek histamin yang dilepaskan dalam reaksi alergi dapat dicegah dengan pemberian antihistamin yang menduduki reseptor yang sama.

Agonis adalah obat yang jika menduduki reseptornya mampu secara instrintik menimbulkan efek farmakologi, sedangkan antagonis adalah obat yang menduduki reseptor yang sama tetapi tidak mampu secara instrintik menimbulkan efek farmakologi. Antagonis menghalangi ikatan reseptor dengan agonisnya. Oleh karena itu antagonis seringkali juga disebut reseptor bloker. Antagonis pada reseptor dapat bersifat kompetitif dan nonkompetitif. Antagonis kompetitif mengikat reseptor di tempat ikatan agonis (receptor site atau active site) secara reversibel sehingga dapat digeser oleh agonis kadar tinggi. Contoh antagonis kompetitif adalah beta bloker dan antihistamin.

Hambatan efek agonis oleh antagonis non-kompetitif tidak dapat di atasi dengan meningkatkan kadar agonis. Akibatnya efek maksimal yang dicapai akan berkurang, tetapi afinitas agonis terhadap reseptornya tidak berubah. Antagonis non-kompetitif terjadi jika:

1. antagonis mengikat reseptor secara irreversibel pada reseptor site maupun tempat lain sehingga menghalangi ikatan agonis dengan reseptornya. Dengan demikian antagonis mengurangi jumlah reseptor yang tersedia untuk berikatan dengan agonisnya sehingga efek maksimal akan berkurang. Contoh: fenoksibenzamin mengikat reseptor adrenergik alfa di tempat reseptor secara irreversibel (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Fenoksibenzamin digunakan untuk mengatasi hipertensi akibat katekolamin yang disekresikan oleh feokromositoma (tumor medula adrenal). Jika pemberian obat ini mengakibatkan penurunan tekanan darah, blokade akan menetap meskipun tumor secara episodik mengeluarkan katekolamin dalam jumlah besar. Dalam hal ini kemampuan untuk menghambat respon agonis dalam konsentrasi yang tinggi dan beragam merupakan keuntungan terapeutik (Katzung, Masters and Trevor, 2012).
2. antagonis mengikat bukan pada molekulnya sendiri tapi pada komponen lain dalam sistem reseptor, yaitu pada molekul lain yang meneruskan fungsi reseptor dalam sel target, misalnya molekul enzim adenilat siklase atau molekul protein yang membentuk kanal ion. Ikatan antagonis pada molekul-molekul tersebut secara reversibel maupun irreversibel akan mengurangi efek yang dapat ditimbulkan oleh kompleks agonis-reseptor tanpa mengganggu ikatan agonis dengan molekul reseptornya (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Contohnya obat benzodiazepin berikatan secara non-kompetitif dengan saluran ion yang diaktifkan oleh neurotransmitter asam γ -aminobutirat (GABA), menguatkan efek aktivasi GABA pada hantaran ion (Katzung, Masters and Trevor, 2012).

Agonis Parsial adalah agonis yang lemah yaitu agonis yang mempunyai aktivitas instrinstik atau efektivitas yang rendah sehingga menimbulkan efek maksimal yang lemah (Katzung, Masters and Trevor, 2012; Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Efek obat ini juga mengurangi efek maksimal yang diberikan agonis penuh. Oleh karena itu, agonis parsial dikenal

juga sebagai antagonis parsial. Contoh: nalorfin adalah agonis parsial atau antagonis parsial, morfin sebagai agonis penuh dan nalokson sebagai antagonis kompetitif yang murni. Nalorfin dapat digunakan sebagai antagonis pada keracunan morfin, tetapi jika diberikan sendiri Nalorfin juga memberikan efek opiat dengan derajat yang lebih ringan. Nalokson, yang tidak mempunyai efek agonis, akan mengantagonisasi dengan sempurna semua efek opiat dari morfin (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Suatu obat dikatakan spesifik jika kerjanya terbatas pada satu jenis reseptor dan dikatakan selektif jika menghasilkan hanya satu efek pada dosis rendah dan efek lain baru timbul pada dosis yang lebih tinggi. Contohnya klorpromazin merupakan obat yang bekerja pada berbagai reseptor seperti kolinergik, adrenergik, histaminergik dan dopaminergik di sistem saraf pusat atau tidak spesifik. Atropin adalah beta bloker yang spesifik untuk reseptor muskarinik, tetapi tidak selektif karena reseptor ini terdapat di berbagai organ sehingga menghasilkan banyak efek. Salbutamol merupakan agonis beta adrenergik yang spesifik dan relatif selektif untuk reseptor β_2 di bronkus (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Selektivitas obat dinyatakan sebagai hubungan antara dosis terapi dan dosis obat yang menimbulkan efek toksik. Hubungan ini disebut juga indeks terapi atau batas keamanan obat (margin of safety). Indeks terapi hanya berlaku untuk satu efek terapi, maka obat yang mempunyai beberapa efek terapi juga mempunyai beberapa indeks terapi. Contohnya aspirin, indeks terapinya sebagai analgesik lebih besar dibandingkan dengan indeks terapinya sebagai antireumatik karena dosis antireumatik lebih besar daripada dosis analgesik (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Selain tergantung pada dosis, selektivitas obat juga tergantung dari cara pemberian. Pemberian obat langsung di tempat kerjanya akan meningkatkan selektivitas obat. Contohnya Salbutamol inhaler, di mana selektivitas obat ini terhadap reseptor β_2 ditingkatkan jika diberikan sebagai obat semprot yang langsung ke saluran napas (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Ikatan antara obat reseptor biasanya merupakan ikatan lemah (seperti ikatan ion, hidrofobik, hidrogen, van der Waals) dan jarang terjadi ikatan kovalen. Menurut teori pendudukan reseptor (receptor occupancy) intensitas efek obat berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diduduki atau diikatnya dan intensitas efek mencapai maksimal jika seluruh reseptor diduduki oleh obat. Dalam kemampuan obat berikatan dengan reseptor dikenal istilah afinitas. Afinitas obat adalah kemampuan obat untuk berikatan dengan resptornya

(kemampuan obat untuk membentuk kompleks obat-reseptor). Semakin besar nilai konstanta disosiasi obat (KD) maka semakin kecil afinitas obat terhadap reseptornya. Aktivitas intrinstik atau efektivitas obat adalah kemampuan intrinstik kompleks obat-reseptor untuk menimbulkan aaktivitas/efek farmakologi. Efek maksimal atau efektivitas maksimal adalah respon maksimal yang dapat ditimbulkan oleh obat jika diberikan pada dosis yang tinggi (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

2.3.2 Dosis dan Respon Obat

Potensi menunjukkan kisaran dosis yang menimbulkan efek. Besarnya potensi ini ditentukan oleh kadar obat yang mencapai reseptor (tergantung dari sifat farmakokinetik obat) dan afinitas obat terhadap reseptornya (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Potensi merujuk kepada konsentrasi (EC50) atau dosis (ED50) suatu obat yang dibutuhkan untuk menimbulkan 50% dari efek maksimal obat. Potensi suatu obat sebagian bergantung kepada afinitas (Kd) reseptor dalam mengikat obat dan sebagian pada efisiensi keterkaitan obat-reseptor dengan respon (Katzung, Masters and Trevor, 2012). Untuk tujuan pengobatan, potensi suatu obat harus dinyatakan dalam satuan dosis, biasanya dalam istilah end point terapeutik tertentu (misalnya 50 mg untuk sedasi ringan, 1 mg/kg/menit untuk peningkatan kecepatan jantung 25dpm) (Katzung, Masters and Trevor, 2012).

Dosis yang menimbulkan efek terapi pada 50% individu disebut dengan dosis terapi median atau dosis efektif median (ED50). Sedangkan dosis yang menimbulkan kematian pada 50% individu disebut dengan dosis letal median (LD50) dan dosis yang menimbulkan gejala toksik pada 50% individu disebut dengan dosis toksik 50% atau TD50. Dalam studi farmakodinamik, keamanan suatu obat dapat diketahui dari indeks terapi. Indeks terapi adalah rasio antara TD50 dengan ED50 atau LD50 dengan ED50.

$$\text{Indeks terapi} = \frac{TD50}{ED50} = \frac{LD50}{ED50}$$

Obat ideal menimbulkan efek terapi pada semua pasien tanpa menimbulkan efek toksik.

$$\text{Obat Ideal} = \frac{TD1}{ED99} \geq 1$$

(Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016)

2.3.3 Variasi dalam Responsibilitas Obat

Tiap individu dapat menunjukkan respon yang sangat bervariasi terhadap suatu obat. Terdapat individu yang menunjukkan respon yang tidak lazim atau aneh (*bizzare*) ringan maupun berat tidak tergantung dari besarnya dosis dan sangat jarang terjadi dikenal dengan idiosinkratik. Respon ini biasanya disebabkan oleh perbedaan variasi genetik dalam metabolisme obat atau oleh mekanisme imunologik, termasuk reaksi alergi (Katzung, Masters and Trevor, 2012; Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016). Variasi kuantitatif dalam respon obat umumnya lebih sering terjadi dan lebih penting secara klinis. Seorang individu mungkin bersifat hiporeaktif atau hiperreaktif terhadap suatu obat (Katzung, Masters and Trevor, 2012). Dosis rendah sekali cukup untuk pasien yang hiperreaktif, sedangkan dosis tinggi sekali dibutuhkan oleh pasien yang hiporeaktif. Istilah hipersensitif digunakan untuk efek yang berhubungan dengan alergi obat. Supersensitif digunakan untuk keadaan hiperreaktif akibat pemberian kronik suatu bloker reseptor yang merupakan denervasi farmakologi. Toleransi digunakan untuk keadaan hiporeaktif akibat paparan obat bersangkutan sebelumnya atau intensitas respon terhadap suatu dosis dapat berubah selama pengobatan; dalam hal ini responsivitas biasanya menurun sebagai konsekuensi dari pemberian obat yang terus menerus sehingga menimbulkan kondisi toleransi. Jika responsivitasnya cepat berkurang setelah pemberian obat, respons dikatakan mengalami takifilaksis (Katzung, Masters and Trevor, 2012; Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2016).

Bab 3

Klasifikasi Obat

3.1 Pendahuluan

Klasifikasi obat secara luas dibedakan berdasarkan beberapa hal, di antaranya:

1. Klasifikasi obat berdasarkan jenisnya
2. Klasifikasi obat berdasarkan mekanisme kerja obat
3. Klasifikasi obat berdasarkan tempat atau lokasi pemakaian
4. Klasifikasi obat berdasarkan cara pemakaian
5. Klasifikasi obat berdasarkan efek yang ditimbulkan
6. Klasifikasi obat berdasarkan daya kerja atau terapi
7. Klasifikasi obat berdasarkan asal obat dan cara pembuatannya

Golongan obat di Indonesia berguna untuk membedakan obat yang aman dikonsumsi tanpa resep dokter dengan yang tidak. Jenis klasifikasi obat ini penting untuk meminimalisir efek samping. Di Indonesia, terdapat penggolongan obat agar penggunaannya tepat. Pasalnya, beberapa kategori obat termasuk obat keras dan hanya boleh dibeli dan dikonsumsi sesuai rekomendasi dokter. Baik dokter maupun penyedia layanan harus tahu secara rinci penggolongan obat sesuai dengan jenisnya. Tujuannya, agar pemberian obat bisa tepat sasaran dan tidak menimbulkan efek samping yang merugikan.

Obat harus digunakan secara tepat dan benar agar manfaatnya sesuai dengan kebutuhan pasien. Untuk itu, pemberi layanan serta dokter harus mengetahui secara rinci mengenai kategori obat. Dalam Pusat Informasi Obat Nasional dijelaskan bahwa Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) telah memuat informasi mengenai produk obat yang telah disetujui untuk beredar di Indonesia. Faktanya, obat harus melalui penilaian mengenai khasiat, keamanan, dan mutu. Dengan mengetahui kategori obat, Anda dapat meningkatkan kewaspadaan sebelum mengkonsumsinya. Berikut adalah beberapa macam kategori dan golongan obat

3.2 Penggolongan Obat Berdasarkan Undang-undang

Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) membuat aturan dan golongan obat. Penggolongan ini diatur oleh Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 917/Menkes/Per/X/1993 yang kini telah diperbaharui dengan Permenkes RI Nomor 949/Menkes/Per/IV/2000.

Penggolongan obat berdasarkan jenisnya sangat penting, karena ada golongan obat yang aman untuk dibeli langsung oleh masyarakat. Namun, ada golongan obat yang dapat berbahaya apabila dikonsumsi tanpa berkonsultasi terlebih dahulu dengan dokter.

Berikut 9 golongan obat dan kegunaannya.

1. Obat Bebas

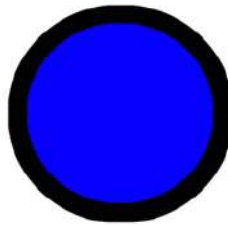


Gambar 3.1: Logo Obat Bebas

Sesuai dengan namanya, obat bebas (Over The Counter/OTC) adalah obat yang dijual bebas di pasaran. Kategori obat bebas bisa dilihat dengan lingkaran berwarna hijau dengan bingkai hitam di

kemasannya. Obat bebas adalah obat yang paling aman dikonsumsi dan dapat dibeli tanpa resep dokter. Beberapa contoh golongan obat bebas atau OTC, antara lain Paracetamol, aspirin, antasida, dekonjestan, antihistamin, dan obat pencahar. Meski aman, pastikan Anda melihat aturan pakainya, indikasi, efek samping, dan peringatan yang ada di dalam botol atau kemasan.

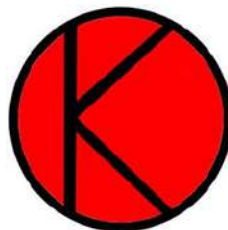
2. Obat Bebas Terbatas



Gambar 3.2: Logo Obat Bebas Terbatas

Penggolongan atau klasifikasi obat berikutnya adalah Obat Bebas Terbatas. Berbeda dengan obat bebas, jenis obat ini memang bisa dibeli tanpa resep dokter. Artinya, sebelum mengonsumsi jenis obat bebas terbatas, perhatikan peringatan, informasi dosis, dan efek sampingnya. Jika masih ragu berapa dosis yang tepat, konsultasikan kepada dokter. Obat bebas terbatas ditandai dengan lambang lingkaran berwarna biru serta garis tepi hitam. Sedangkan tanda peringatan berupa persegi panjang dengan huruf putih pada dasar hitam. Beberapa contoh obat bebas terbatas, seperti obat alergi CTM, Decolgen, betadine, tremenza, theophylline, dan Rivanol kompres.

3. Obat Keras



Gambar 3.3: Logo Obat Keras

Golongan obat berikutnya adalah obat keras. Obat keras ditandai dengan lingkaran merah dengan garis tepi berwarna hitam serta terdapat huruf K pada bagian tengah. Untuk mendapatkan obat ini, Anda membutuhkan resep dokter. Apabila tidak digunakan secara tepat, obat ini dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya. Beberapa contoh kategori obat keras, seperti antibiotik, obat antibakteri, amphetamine, antazolinum, digitoxin, obat anti perdarahan, hydantoinum, reserpinum, dan lain-lainnya./

4. Obat Wajib Apotek

Obat wajib apotek adalah golongan obat keras yang dapat diberikan oleh apoteker, tanpa perlu resep dokter. Walaupun begitu, ada persyaratan tertentu saat memberikannya. Daftar obat wajib apotek seperti obat esensial, obat generik, serta obat formula dari rumah sakit.

5. Obat Narkotika



Gambar 3. 4: Logo Obat Narkotika

Obat kategori narkotika adalah obat dari bahan kimia maupun tanaman yang bisa menyebabkan penurunan kesadaran. Obat jenis ini hanya bisa dibeli jika ada resep dokter. Tentu saja, penggunaannya pun harus di bawah supervisi dokter agar tidak ada penyalahgunaan. Pada kemasan, obat ini ditandai dengan lingkaran berwarna merah dan di dalamnya terdapat tanda palang (+) berwarna merah. Contoh kategori obat narkotika seperti, opium mentah, heroin, metamfetamin, morfin, kodein, tanaman ganja, kokain, dan lain-lainnya.

6. Obat Psikotropika



Gambar 3.5: Logo Obat Psikotropika

Kategori penggolongan obat lainnya adalah psiktropika yang berbeda dengan narkotika. Obat psikotropika adalah zat alamiah maupun buatan yang bukan narkotika. Zat ini dapat memengaruhi susunan saraf pusat, sehingga bisa menyebabkan perubahan aktivitas mental dan perilaku. Sebagai contoh, ekstasi, LSD, sabu, amfetamin, fenetilin, dan lain-lainnya.

7. Obat Herbal Jamu



Gambar 3.6: Logo Herbal Jamu

Di Indonesia, jenis golongan obat tradisional yang terkenal sejak dahulu adalah jamu.

Namun, seiring dengan perkembangan teknologi, kini obat tradisional telah diolah dalam bentuk ekstrak jamu yang praktis dikonsumsi. Tak perlu bingung, karena biasanya pada kemasan obat tradisional ditandai dengan simbol lingkaran berwarna hijau dengan gambar pohon di dalamnya.

8. Fitofarmaka



Gambar 3.7: Logo Fitofarmaka

Fitofarmaka juga termasuk kategori golongan obat herbal yang berasal dari bahan alami. Namun, fitofarmaka dapat disetarakan dengan obat-obatan modern, karena proses pengolahannya yang lebih rumit. Selain itu, jenis obat ini telah melalui uji klinis dan memenuhi syarat. Fitofarmaka memiliki simbol yang mirip dengan obat herbal terstandar. Perbedaannya pada gambar di dalam lingkaran yang berupa snowflakes berwarna hijau.

9. Obat Herbal Terstandar



Gambar 3.8: Logo Herbal Terstandar

Obat herbal terstandar (OHT) adalah obat yang diramu dari tanaman-tanaman tradisional. Ini bisa menjadi pilihan, karena berkhasiat untuk pengobatan penyakit tertentu. Namun, Anda juga perlu berkonsultasi dengan dokter apakah golongan obat herbal dapat dikonsumsi bersamaan dengan obat lainnya.

3.3 Penggolongan Obat Berdasarkan Mekanisme Kerja Obat

Dibagi menjadi 5 jenis penggolongan antara lain:

1. Obat yang bekerja pada penyebab penyakit, misalnya penyakit akibat bakteri atau mikroba, contoh antibiotik
2. Obat yang bekerja untuk mencegah kondisi patologis dari penyakit contoh vaksin, dan serum.
3. Obat yang menghilangkan simptomatik/gejala, meredakan nyeri contoh analgesik
4. Obat yang bekerja menambah atau mengganti fungsi zat yang kurang, contoh vitamin dan hormon.
5. Pemberian placebo adalah pemberian obat yang tidak mengandung zat aktif, khususnya pada pasien normal yang menganggap dirinya dalam keadaan sakit. contoh aqua pro injeksi dan tablet placebo.

Selain itu dapat dibedakan berdasarkan tujuan penggunaannya, seperti obat antihipertensi, kardiak, diuretik, hipnotik, sedatif, dan lain lain

3.4 Penggolongan Obat Berdasarkan Tempat Atau Lokasi Pemakaian

Dibagi menjadi 2 golongan:

1. *Medicamentum ad usum internum* (pemakaian dalam) melalui oral > diberi etiket putih yaitu obat-obatan yang dikonsumsi peroral, contoh tablet antibiotik, parasetamol tablet
2. *Medicamentum ad usum externum* (pemakaian luar) melalui implantasi, injeksi, membran mukosa, rectal, vaginal, nasal, ophthalmic, aurical, atau collutio/gargarisma/gargle.

3.5 Penggolongan Obat Berdasarkan Cara Pemakaian

3.5.1 Efek Sistemis Oral

Pemberiannya melalui mulut, mudah dan aman pemakaiannya, lazim dan praktis tidak semua obat dapat diberikan per-oral, misalnya: Obat yang bersifat merangsang (emetin, aminofilin) atau yang diuraikan oleh getah lambung (benzilpenisilin, insulin dan oksitoksin), dapat terjadi inaktifasi oleh hati sebelum diedarkan ke tempat kerjanya, dapat juga untuk mencapai efek lokal misalnya: obat cacing, obat diagnostik untuk pemotretan lambung – usus, baik sekali untuk mengobati infeksi usus, bentuk sediaan oral: Tablet, Kapsul, Obat hisap, Sirup dan Tetesan.

1. Oromukosal

Pemberian melalui mukosa di rongga mulut, ada dua macam cara yaitu:

a. Sub Lingual

Obat ditaruh di baawah lidah, Tidak melalui hati sehingga tidak diinaktif, dari selaput di bawah lidah langsung ke dalam aliran darah, sehingga efek yang dicapai lebih cepat misalnya: Pada pasien serangan Jantung dan Asma, keberatannya kurang praktis untuk digunakan terus menerus dan dapat merangsang selaput lendir mulut, hanya untuk obat yang bersifat lipofil, bentuknya tablet kecil atau spray, contoh: Isosorbid Tablet.

b. Bucal

Obat diletakkan diantara pipi dan gusi, obat langsung masuk ke dalam aliran darah, Misalnya obat untuk mempercepat kelahiran bila tidak ada kontraksi uterus, contoh: Sandopart Tablet.

2. Injeksi

Adalah pemberian obat secara parenteral atau di bawah atau menembus kulit / selaput lendir. Suntikan atau injeksi digunakan untuk memberikan efek dengan cepat. Macam – macam jenis suntikan:

- a. Subkutan / hypodermal (s.c): Penyuntikan di bawah kulit
 - b. Intra muscular (i.m): Penyuntikan dilakukan kedalam otot
 - c. Intra vena (i.v): Penyuntikan dilakukan di dalam pembuluh darah
 - d. Intra arteri (i.a): Penyuntikan ke dalam pembuluh nadi (dilakukan untuk membanjiri suatu organ misalnya pada penderita kanker hati)
 - e. Intra cutan (i.c): Penyuntikan dilakukan di dalam kulit
 - f. Intra lumbal: Penyuntikan dilakukan ke dalam ruas tulang belakang (sumsum tulang belakang)
 - g. Intra peritoneal: Penyuntikan ke dalam ruang selaput (rongga) perut.
 - h. Intra cardial: Penyuntikan ke dalam jantung.
 - i. Intra pleural: Penyuntikan ke dalam rongga pleura
 - j. Intra articular: Penyuntikan ke dalam celah – celah sendi
3. Implantasi
Obat dalam bentuk pellet steril dimasukkan di bawah kulit dengan alat khusus (trocar), digunakan untuk efek yang lama.
 4. Rektal
Pemberian obat melalui rektal atau dubur. Cara ini memiliki efek sistemik lebih cepat dan lebih besar dibandingkan peroral dan baik sekali digunakan untuk obat yang mudah dirusak asam lambung.
 5. Transdermal
Cara pemakaian melalui permukaan kulit berupa plester, obat menyerap secara perlahan dan kontinyu masuk ke dalam sistem peredaran darah, langsung ke jantung.

3.5.2 Efek Lokal (Pemakaian Setempat)

1. Kulit (percutan)
Obat diberikan dengan jalan mengoleskan pada permukaan kulit, bentuk obat salep, cream dan lotio
2. Inhalasi
Obat disemprotkan untuk disedot melalui hidung atau mulut dan penyerapan dapat terjadi pada selaput mulut, tenggorokan dan pernafasan

3. Mukosa

Mata dan telinga Obat ini diberikan melalui selaput / mukosa mata atau telinga, bentuknya obat tetes atau salep, obat diresorpsi ke dalam darah dan menimbulkan efek.

4. Intra vaginal

Obat diberikan melalui selaput lendir mukosa vagina, biasanya berupa obat antifungi dan pencegah kehamilan.

5. Intra nasal

Obat ini diberikan melalui selaput lendir hidung untuk menciutkan selaput mukosa hidung yang membengkak, contohnya Otrivin.

3.6 Penggolongan Obat Berdasarkan Efek Yang Ditimbulkan

Dibagi menjadi 2 golongan:

1. Sistemik: obat/zat aktif yang masuk kedalam peredaran darah.
2. Lokal: obat/zat aktif yang hanya berefek/menyebar/memengaruhi bagian tertentu tempat obat tersebut berada, seperti pada hidung, mata, kulit, dan lain-lain.

3.7 Penggolongan Obat Berdasarkan Daya Kerja Atau Terapi

Dibagi menjadi 3 golongan, yaitu:

1. Obat farmakodinamis, yang bekerja terhadap tubuh dengan jalan mempercepat atau memperlambat proses fisiologi atau fungsi biokimia dalam tubuh, misalnya hormon, diuretika, hipnotika, dan obat otonom.
2. Obat kemoterapeutik, dapat membunuh parasit dan kuman di dalam tubuh. Idealnya obat ini memiliki kegiatan farmakodinamika yang

sangat kecil terhadap organisme tubuh dan berkhasiat sangat besar membunuh sebanyak mungkin parasit (cacing, protozoa) dan mikroorganisme (bakteri, virus).

3. Obat – obat neoplasma (onkolitika, sitostatika, obat–obat kanker) juga dianggap termasuk golongan ini.
4. Obat diagnostik merupakan obat yang membantu untuk melakukan diagnosis (pengenalan penyakit), misalnya untuk mengenal penyakit pada saluran lambung dan usus, digunakan barium sulfat dan untuk saluran empedu digunakan natrium propanoat dan asam iod organik lainnya.

3.8 Penggolongan Obat Berdasarkan Asal Obat Dan Cara Pembuatannya

Dibagi menjadi beberapa bagian yaitu:

Obat- obat yang berasal dari:

1. Dari tumbuhan, misal: digitalis, kina
2. Dari hewan, misal: minyak ikan, cera, adeps lanae
3. Dari mineral, misal: iodikalii, paraffin, vaselin
4. Dari sintetis, misal: kamfer sintetis, vitamin C
5. Dari mikroba, misal: antibiotik penisilin

3.9 Penggolongan Obat Menurut Bentuk Dan Sediaannya

Obat digolongkan sebagai berikut:

1. Bentuk padat: serbuk, tablet, pil, kapsul, suppositoria.
2. Bentuk setengah padat: salep, krim, pasta, gel, serata, ossulenta.

3. Bentuk cair/ larutan: potio, sirup, eliksir, tetes mata, obat kumur, injeksi, infuse, lotio, dll
4. Bentuk gas: inhalasi, spray, aerosol

3.10 Penggolongan obat Menurut Proses Fisiologi dan Biokimia di Dalam Tubuh

Proses fisiologi dan biokimia di dalam tubuh dapat digolongkan menjadi tiga macam, yaitu:

1. Obat farmakodinamik, yaitu obat yang bekerja terhadap inang dengan jalan mempercepat atau memperlambat proses fisiologis atau fungsi biokimia di dalam tubuh, seperti hormon, diuretik, hipnotik, dan obat otonom.
2. Obat kemoterapetik, yaitu obat yang dapat membunuh parasit dan kuman di dalam tubuh inang. Obat ini hendaknya memiliki kegiatan farmakodinamik yang sekecil-kecilnya terhadap organisme inang serta berkhasiat untuk melawan sebanyak mungkin parasit (termasuk cacing dan protozoa) dan mikroorganisme (bakteri dan virus). Obat-obat neoplasma (onolitik, sitostatika, atau obat kanker) juga dianggap termasuk golongan ini.
3. Obat diagnostik, yaitu obat yang membantu dalam mendiagnosis (pengenalan penyakit). Misalnya, barium sulfat untuk membantu diagnosis pada saluran lambung dan usus; natrium propanoat dan asam iod organil lainnya untuk membantu diagnosis pada saluran empedu (Widodo, 2013).

3.11 Penggolongan Obat Menurut Efek Farmakologi

3.11.1 Obat-obat Penyakit Saluran Pencernaan

Penyakit saluran cerna yang paling sering terjadi adalah radang kerongkongan (reflux oesophagitis), radang mukosa lambung (gastritis), tukak lambung usus (ulcus pepticum) dan kanker lambung usus. Gangguan usus seperti penyakit crohn, colitis, polip-polip, divertikel, IBS dan wasir

1. Penggolongan

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat tukak lambung usus dapat digolongkan sebagai berikut:

- a. Antasida (senyawa magnesium, aluminium dan bismut, hidrotalsit, kalsium karbonat, Na-bikarbonat). Zat pengikat asam atau antasida (anti=lawan, acidus=asam) adalah basa-basa lemah yang digunakan untuk mengikat secara kimiawi dan menetralkan asam lambung. Efeknya adalah peningkatan pH, yang mengakibatkan berkurangnya kerja proteolitik dari pepsin (optimal pada pH 2). Di atas pH 4, aktivitas pepsin menjadi minimal. Penggunaan berbagai macam, selain pada tukak lambung-usus juga pada indigesti dan rasa “terbakar” (heartburn), pada gastro-oesophageal reflux ringan dan pada gastritis.

Obat ini mampu mengurangi rasa nyeri di lambung dengan cepat (dalam beberapa menit). Efeknya bertahan 20-60 menit bila diminum pada perut kosong dan sampai 3 jam bila diminum 1 jam setelah makan. Makanan dengan daya mengikat asam (susu) sama efektifnya terhadap nyeri.

Peningkatan pH. Garam-garam magnesium dan Na-bikarbonat menaikkan pH isi lambung 6-8, CaCO_3 sampai pH 5-6 dan garam-garam aluminiumhidroksida sampai maksimum pH 4-5. Beberapa antasida (Aluminium Hidroksida, sukralfat dan bismut koloidal) memiliki khasiat melindungi tukak dengan jalan

menutupnya dengan suatu lapisan pelindung terhadap serangan asam-pepsin.

- b. Antibiotika antara lain amoksilin, tetrasiklin, klarotromisin, metronidazol dan tinidazol. Obat-obat ini digunakan dalam kombinasi sebagai triple therapy untuk membasmi *H. pylori* dan untuk mencapai penyembuhan penyakit tukak lambung/usus dengan tuntas.
 - c. Antikolinergika
Dahulu banyak digunakan, tetapi dengan introduksi triple therapy untuk eradikasi *H. pylori*, saat ini dianggap obsolet dan sudah ditinggalkan seluruhnya.
 - d. Obat penguat motilitas: metoklopramida, cisaprida dan domperidon. Obat-obat ini juga dinamakan prokinetika atau propulsiva dan merupakan antagonis dopamin. Berdaya antiemetik, memperkuat peristaltik dan mempercepat pengosongan lambung yang dihambat oleh neurotransmitter dopamin. Penghambatan ini diiadakan oleh zat-zat antagonis dopamin dengan jalan menduduki reseptor yang banyak terdapat di saluran cerna dan otak. Blokade dari reseptor itu di otak menimbulkan gangguan ekstrapiramid. Cisaprida dan domperidon tidak dapat melintasi barrier darah dan otak, sehingga aktivitas terbatas pada saluran cerna.
2. Antiemetika. Dengan stimulasi peristaltik pengaliran kembali dari empedu dan enzim pencernaan dari duodenum ke jurusan lambung tercegah. Tukak tidak dirangsang lebih lanjut dan dapat sembuh dengan lebih cepat. Cisaprida dapat menyebabkan gangguan ritme jantung berbahaya (meningkatkan QTc-interval, fibrilasi ventrikel), maka telah ditarik dari peredaran di negara Perancis dan Belanda.
 3. Penghambat sekresi asam
 - a. H₂-blockers (antagonis H₂-reseptor): simetidin, ranitidin, famotidin, roksatidin dan nizatidin. Obat-obat yang menempati reseptor histamin-H₂ secara selektif di permukaan sel-sel parietal sehingga sekresi asam lambung dan pepsin sangat dikurangi.

Antihistaminika (H1-blockers) lainnya tidak memiliki khasiat ini. Efektivitas obat-obat ini pada penyembuhan tukak lambung dan usus dengan terapi kombinasi melebihi 80%. H2-blockers paling efektif untuk pengobatan tukak duodeni yang berkaitan khusus dengan masalah hipersiditas. Pada terapi tukak lambung obat ini kurang tinggi efektivitasnya.

Kehamilan dan laktasi. Sitemidin, ranitidin dan nizatadin (Naxidine) dapat melintasi plasenta dan mencapai air susu, sehingga tidak boleh digunakan oleh wanita hamil, tidak pula oleh ibu menyusui. Dari famotidin dan roksatidin belum terdapat cukup data.

- b. Penghambat pompa-proton (ppp): omeprazol, lansoprazol, pantoprazol dan esomeprazol.

Obat-obat ini menghambat dengan praktis tuntas sekresi asam dengan jalan menghambat enzim $H^+/K^+-ATPase$ secara selektif dalam sel-sel parietal dan merupakan obat pilihan pertama. Kerjanya panjang akibat kumulasi di sel-sel tersebut. Kadar penghambatan asam tergantung dari dosis dan pada umumnya lebih kuat daripada perintang H2-blockers.

Kehamilan dan laktasi. Penggunaannya selama kehamilan dan laktasi belum tersedia cukup data.

- c. Lainnya.

- Sedativa: meprobamat, diazepam dll. Sudah lama diketahui bahwa stres emosional membuat penyakit tukak lambung bertambah parah, sedangkan pada waktu serangan akut biasanya timbul kegelisahan dan kecemasan pada penderita. Guna mengatasi hal-hal tersebut, penderita sering kali diterapi dengan antisida yang ditambahkan obat penenang, misalnya memprobat, oksazepam atau benzodiazepin lain.
- Analogen prostaglandin-E1: misoprostol (Cytotec) menghambat secara langsung sel parietal. Lagi pula melindungi mukosa dengan jalan stimulasi produksi mukus

dan bikarbonat.mka ditambahkan pada terapi dengan NSAIDs. Arthrotec (=diklofenak + misoprostol).

- Zat-zat pembantu: asam alginat, succus dan dimethicon. Kadang-kadang padaformulasi antisida ditambahkan pula suatu adsorbens yang dapat menyerap secara fisis pada permukaannya zat-zat aktif dari getah lambung atau zat-zat pelindung yang menutupi mukosa dengan suatu lapisan hidrofob. Kegunaan zat-zat tambahan ini tidak selalu dapat dibuktikan dengan pasti.

Obat Pencernaan. Obat-obat pencernaan atau digestiva digunakan untuk membantu proses pencernaan diseluruh lambung-usus. Obat yang sering kali digunakan adalah asam hidroklorida, enzim lambung pepsin dan enzim pankreas penkreatin, temu lawak serta garam empedu (kolat). Zat-zat ini terutama digunakan pada keadaan defisiensi dari zat pembantu pencernaan bersangkutan. Meskipun tidak ada kaitannya dengan proses pencernaan, di sini akan dibicarakan pula penggunaan derivat kolat pada terapi batu empedu.

3.11.2 Obat-obat Jantung dan Pembuluh Darah

1. Artheosclerosis. Gangguan pembuluh yang berperan sangat penting pada terjadinya PJP adalah artheosclerosis yang bercirikan menebal dan mengerasnya dinding arteri besar dan sedang. Keadaan ini diakibatkan oleh endapan dari antara lain kolesterol, lemak, kalsium dan fibrin (plaks, atheroma) di dinding (endotel) pembuluh. Terjadinya peristiwa ini antara lain diperkirakan ada hubungannya dengan suatu infeksi bakteri yang menimbulkan reaksi peradangan. Kebiasaan makan dan gaya hidup (lifestyle) yang salah juga memegang peranan penting khususnya makan terlalu berlemak, merokok dan kurang gerak badan yang membutuhkan energi.
2. Hipertensi. Gangguan penting yang sering terjadi adalah tekanan darah tinggi yang ada hubungannya pula dengan pengerasan pembuluh. Penyakit jantung adalah lebih serius, misalnya angina pectoris, akibat jantung tidak menerima cukup darah (dan oksigen)

lagi karena arteri jantung sudah hampir tertutup oleh plaks. Bila arteri jantung atau otak tersumbat sama sekali, malah dapat timbul infark jantung atau infarkotak (stroke). Pada gangguan gawat ini sebagian atau seluruh jantung/otak menjadi mati, sehingga sering bersifat fatal. Akibat beban jantung yang diperbesar dapat pula timbul gagal jantung (decompensatio), karena jantung tak sanggup lagi memelihara peredaran darah selayaknya.

3. Diuretika adalah zat-zat yang dapat memperbanyak pengeluaran kemih (diuresis) melalui kerja langsung terhadap ginjal. Obat-obat lainnya yang menstimulasi diuresis dengan memengaruhi ginjal secara tak langsung tidak termasuk dalam definisi ini, misalnya zat-zat yang memperkuat kontraksi jantung (digoksin dan teofilin), memperbesar volume darah (dekstran) atau merintangi sekresi hormon antidiuretik ADH (air, alkohol).

4. Penggolongan

Pada umumnya diuretika dibagi dalam beberapa kelompok, yakni:

- a. Diuretika-lengkungan: furosemida, bumetanida, dan etakrinat. Obat-obat ini berkhasiat kuat dan pesat tetapi agak singkat (4-6 jam) banyak digunakan pada keadaan akut, misalnya pada udemata otak dan paru-paru. Memperlihatkan kurva dosis-efek curam, artinya bila dosis dinaikkan efeknya (diuresis) senantiasa bertambah.
- b. Derivat-thiazida: hidroklorothiazida, klorthalidon, mefrusida, indapamida, dan kloppamida. Efeknya lebih lemah dan lambat, tetapi bertahan lebih lama (6-48 jam) dan terutama digunakan pada pemeliharaan hipertensi dan kelemahan jantung (decompensatio cordis). Obat-obat ini memiliki kurva dosis-efek datar, artinya bila dosis optimal dinaikkan lagi efeknya (diuresis, penurunan tekanan darah) tidak menurun.
- c. Diuretika penghemat-kalium: antagonis-aldosteron (spironolakton, kanrenoat), amilorida dan triamteren. Efek obat-obat ini hanya lemah dan khusus digunakan terkombinasi dengan diuretika lainnya guna menghemat ekskresi kalium. Aldosteron

menstimulasi reabsorpsi Na^+ dan ekskresi K^+ . Proses ini dihambat secara kompetitif (saingan) oleh obat-obat ini.

Amilorida dan Triamteren dalam keadaan normal hanya lemah efek ekskresinya mengenai Na^+ dan K^- . Tetapi pada penggunaan diuretika-lengkungan dan thiazida terjadi ekskresi kalium dengan kuat, maka pemberian bersama penghemat-kalium ini menghambat ekskresi K^+ dengan kuat pula. Mungkin juga ekskresi dari magnesium di hambat.

- d. Diuretika osmotis: manitol dan sorbitol. Obat-obat ini hanya direabsorpsi oleh tubuli, hingga reabsorpsi air juga terbatas. Efeknya adalah diuresis osmotis dengan ekskresi air kuat dan relatif sedikit ekskresi Na^+ . Terutama manitol, yang hanya jarang digunakan sebagai infus intraven untuk mengeluarkan cairan dan menurunkan tekanan intraokuler (pada glaucom), juga untuk menurunkan volume CCS (cairan cerebrospinal) dan tekanan intracranial (dalam tengkorak).
 - e. Perintang-karbonanhidrase: asetazolamida. Zat ini merintangi enzim karbonanhidrase di tubuli proksimal, sehingga di samping karbonat, juga Na^+ dan K^+ diekskresikan lebih banyak, bersamaan dengan air. Khasiat diuretiknya hanya lemah, setelah beberapa hari terjadi tachyphylaxie, maka perlu digunakan secara selang-seling (intermittens)
5. Penggunaan
- Diuretika digunakan pada semua keadaan di mana dikehendaki peningkatan pengeluaran air, khususnya pada hipertensi dan gagal jantung.
- a. Hipertensi guna mengurangi volume darah seluruhnya hingga tekanan darah (tensi) menurun. Khususnya derivat-thiazida digunakan untuk indikasi ini. Diuretika lengkungan pada jangka panjang ternyata lebih ringan efek anti-hypertensinya, maka hanya digunakan jika ada kontra-indikasi untuk thiazida, seperti pada insufisiensi ginjal. Mekanisme kerjanya diperkirakan berdasarkan penurunan daya tahan pembuluh perifer. Dosis yang

diperlukan untuk antihipertensi adalah jauh lebih rendah dari dosis diuretik. Thiazida memperkuat efek-efek obat hipertensi betablockers dan ACE-inhibitors, sehingga sering dikombinasi dengannya. Penghentian pemberian thiazida pada lansia tidak boleh secara mendadak karena risiko timbulnya gejala kelemahan jantung dan peningkatan tensi.

- b. Gagal jantung (decompesati cordis), yang bercirikan peredaran tak sempurna lagi dan terdapat cairan berlebihan di jaringan. Akibatnya air tertimbun dan terjadi edema, misalnya dalam paru-paru (edema paru-paru). begitu pula pada sindrom nefrotis, yang bercirikan edema terbesar akibat proteinuria hebat karena permeabilitas membran glomeruli meningkat. Atau pada busung perut (ascites) dengan air menumpuk di rongga perut akibat cirrosis hati (hati mengeras). Untuk indikasi ini terutama digunakan diuretika lengkungan dalam keadaan parah akut secara intravena (asthma cardiale, edema paru). Thiazida dapat memperbaiki efeknya pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Selain itu, thiazida juga digunakan pada situasi di mana diuresis pesat dapat mengakibatkan kesulitan, seperti pada hipertrofi prostat.

6. Vasodilator

Vasodilator (Lat. Vas = pembuluh, dilatation = memperlebar) atau vasodilatansi didefinisikan sebagai zat-zat yang berkhasiat melebarkan pembuluh secara langsung. Zat-zat dengan khasiat vasodilatori tak-langsung tidak termasuk definisi ini, misalnya obat-obat hipertensi yang menimbulkan vasodilatasi melalui blockade saraf-saraf perifer, aktivasi saraf-saraf otak atau mekanisme lainnya, seperti alfa-dan beta-blockers, penghambat ACE dan antagonis-kalsium.

Berdasarkan penggunaannya dapat dibedakan tiga kelompok vasodilator, yaitu:

- a. Obat-obat hipertensi: (di) hidralazin dan minoksidil
- b. Vasodilator koroner (obat angina pectoris) nitrat dan nitrit

- c. Vasodilator perifer (obat gangguan sirkulasi): buflomedil, pentoxifilin, ekstrak Ginko biloba, siklandelat, isoksuprin dan tururian nikotinat.

7. Penggolongan Vasodilator:

Vasodilator dapat digolongkan secara kimia dan menurut titik-kerjanya, yaitu:

- a. Alfa-blockers: prazosin, buflomedil dan kodergrokin.
zat-zat ini merintangi reseptor alfa adrenergic dengan efek memperlemah daya vasokonstriksi noradrenalin terhadap arteriole
- b. Beta-adrenergika: isoxsuprin.
Zat ini menstimulasi reseptor beta-adrenergika di arteriole dengan efek vasodilatasi di bronchia dan otot, tetapi terutama di bagian yang tidak sakit.
- c. Antagonis-Ca: nifedipin dan nimodipin, flunarizin dan sinarizin
Obat-obat ini memblok saluran Ca (calcium channels) di sel otot jantung dan otot polos pembuluh, sehingga menghindarkan kontraksi dengan efek vasodilatasi di arteriole. Dinding vena tidak dipengaruhi karena jauh kurang sensitive.
- d. Derivate nikotinat: nikotinilalkohol, xantinol- dan metilnikotinat.
Asam nikotinat dan derifatnya terutama mendilatasi pembuluh kulit di wajah, leher dan otot lengan, sedangkan penyaluran darah ke bagian bawah tubuh justru berkurang. Maka itu, zat ini kurang berguna terhadap gangguan sirkulasi di betis atau kaki (claudication),
Lebih efektif pada vosospasme di kulit (S.Raynaud).
- e. Obat lainnya: iloprost, pentoksifilin, ekstrak ginko biloba dan sinklandelat (Cyclospasmol)

8. Antagonis Kalsium

Kalsium merupakan elemen esensial bagi pembentukan tulang dan fungsi otot kerangka dan otot polos jantung/dinding arteriole. Antagonis-Ca menghambat pemasukan ion-Ca ekstrasel ke dalam sel

dan dengan demikian dapat mengurangi penyaluran impuls dan kontraksi myocard serta dinding pembuluh.

9. Penggolongan Antagonis Ca

Antagonis-Ca secara kimiawi dapat digolongkan dalam dua kelompok, yakni:

- a. Derivate-dihidropiridin: efek vasodilatasi amat kuat, maka sering digunakan sebagai obat hipertensi. Kini tersedia antara lain: nifedipin dan nisoldipin, amlodipine dan felodipin, nicardipin, nimodipin, nitrendipin dan lercanidipin (Zanidip, Lerdip), lacidipin (Motens) dan isradipin (Lomir)
- b. Obat-obat lain: verapamil, diltiazem, dan bepridil (Cordium). Verampil bekerja terhadap jantung (menurunkan frekuensi dan daya kontraksi, memperlambat penyaluran-AV) dan terhadap system pembuluh (vasodilatasi). Diltiazem dapat disamakan khasiatnya dengan verampil, tetapi efek inotropnya negative lebih ringan. Daya vasodilatasi kedua zat ini lebih lemah dibandingkan zat-dihidropiridin, maka lebih banyak digunakan pada angina daripada sebagai obat hipertensi. Bepridil tidak bekerja antihipertensif dan khusus digunakan pada angina stabil.

10. Penggolongan

Obat-obat yang digunakan untuk terapi hipertensi dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yang berturut-turut akan dibicarakan lebih mendetail di baawah ini.

- a. Diuretika
- b. Alfa-receptor blockers
- c. Beta-receptor blockers
- d. Obat-obat SSP
- e. Antagonis Kalsium
- f. Penghambat ACE
- g. Vasodilator
1. AT-II-receptor blockers (antagonis-ATII)

11. Mekanisme kerjanya

Obat hipertensi dan cara kerjanya dapat dibagi dalam beberapa jenis, yakni:

- a. Meningkatkan pengeluaran air dari tubuh: diuretika.
- b. Memperlambat kerja jantung: beta-blockers.
- c. Memperlebar pembuluh: vasolidator langsung (di/hidralazin, minoxidil), antagonis kalsium, penghambat ACE dan AT II-receptor blockers.
- d. Menstimulasi SSP: agonis alfa-2 sentral seperti klonidin dan moxonidin, metildopa, guanfasin dan reserpin.
- e. Mengurangi pengaruh SSO terhadap jantung dan pembuluh, yakni:
 - Alfa-1-blockers derivat quinazolin (prazosin, doxazosin, alfuzosin, tamsulosin), ketanserin (ketansin)
 - Alfa-1 dan alfa-2-blockers fentolamin
 - Beta-blockers propranolol, atenolol, metoprolol, pindolol, bisoprolol, timolol dan lain-lain;
 - Alfa/beta-blockers labetalol dan carvedilol

12. Beta-Blockers

Zat-zat ini memiliki sifat kimia yang sangat mirip dengan zat beta-adrenergik isoprenalin. Khasiat utamanya adalah anti-adrenergik dengan jalan menempati secara bersaing reseptor beta-adrenergik. Blokade reseptor ini mengakibatkan peniadaan atau penurunan kuat aktivitas adrenalin dan noradrenalin. Reseptor-beta ada 2 jenis yaitu beta-1 dan beta-2.

13. Penggunaan

Semula beta-blockers diintroduksi sebagai obat angina pectoris dan anti-aritmia. Baru lebih kurang 10 tahun kemudian, obat ini digunakan sebagai obat hipertensi, yang kini menjadi penggunaan utamanya.

3.11.3 Obat-obat Sistem Syaraf

Hipnotika dan sedativa

Hipnotika atau obat tidur (Yun:hypnos = tidur) adalah zat-zat yang dalam dosis terapi diperuntukkan untuk meningkatkan keinginan faali untuk tidur dan mempermudah atau menyebabkan tidur. Lazimnya obat ini diberikan pada malam hari. Bila zat ini diberikan pada siang hari dalam dosis yang lebih rendah untuk tujuan menenangkan, maka dinamakan sedativa (obat-obat pereda). Oleh karena itu, tidak ada perbedaan yang tajam antar kedua kelompok ini.

Hipnotika/sedativa, seperti juga antipsikotika termasuk dalam kelompok psikodepresiva yang mencakup obat-obat yang menekan atau menghambat fungsi-fungsi SSP tertentu. Sedativa berfungsi menurunkan aktivitas, mengurangi ketegangan dan menenangkan penggunaanya. Keadaan sedasi juga merupakan efek samping dari banyaknya obat yang khasiat utamanya tidak menekan SSP, misalnya antikolinergika.

Hipnotika menimbulkan rasa kantuk (drowsiness), mempercepat tidur dan sepanjang malam mempertahankan keadaan tidur yang menyerupai tidur alamiah mengenai sifat-sifat EEG-nya. Selain sifat-sifat ini, secara ideal obat tidur tidak memiliki aktivitas-sisa pada keesokan harinya.

Penggolongan hipnotika-sedativa

Hipnotika dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yakni senyawa barbiturat dan benzodiazepin, obat-obat lainnya dan obat obsolet.

1. Barbiturat: fenobarbital, butobarbital, siklobarb dll. Penggunaannya sebagai sedativa hipnotika kini praktis sudah ditinggalkan berhubungan adanya zat-zat benzodiazepin yang jauh lebih aman. Dewasa ini hanya beberapa barbiturat masih digunakan untuk indikasi tertentu, misalnya fenobarb dan mefobarb sebagai anti-epileptika dan pentotal sebagai anestetikum.
2. Benzodiazepin: temazepam, nitrazepam, flurazepam, flunitrazepam, triazolam, estazolam dan midazolam. Obat-obat ini pada umumnya kini dianggap sebagai obat tidur pilihan pertama karena toksisitas dan efek sampingnya yang relatif paling ringan. Obat ini juga menimbulkan lebih sedikit interaksi dengan obat lain, lebih ringan

menekan pernapasan dan kecenderungan penyalahgunaan yang lebih sedikit.

3. Sejumlah benzodiazepin lain khusus digunakan sebagai tranquilleizer, yakni klordiazepoksid, klorazepat (Tranxene), bromazepam (Lexotan), diazepam, lorazepam, prazepam, medazepam, oxazepam dan oxazolam (serenal).
4. Lain-lain: morfin (candu) juga berkhasiat hipnotis kuat, tetapi terlalu berbahaya untuk digunakan sebagai obat tidur, begitu pula alkohol. Meproamat, opipramol, buspiron, dan zopiclon digunakan sebagai tranquilleizer. Kloralhidrat termasuk obat tidur yang paling tua dan kadangkala masih digunakan dalam pediatri dan geriatri untuk jangka waktu singkat.
5. Obat-obat obsolet: senyawa brom K/Na/NH₄Br serta turunan-turunan urea karbromal dan bromisoval. Obat-obat ini hanya berkhasiat hipnotis lemah dan dahulu hanya digunakan sebagai obat pereda. Bahaya kumulasi dan toksisitasnya besar, sehingga tidak digunakan lagi dalam terapi modern.

3.11.4 Obat-obat Antihistaminika

Antihistaminika adalah zat-zat yang dapat mengurangi atau menghalangi efek histamin terhadap tubuh dengan jalan memblok reseptor-histamin (penghambatan saingan). Pada awalnya, hanya dikenal 1 tipe antihistaminikum, tetapi setelah ditemukannya jenis reseptor khusus pada tahun 1972, yang disebut reseptor-H₂, maka secara farmakologis reseptor histamin dapat dibagi dalam dua tipe, yaitu reseptor-H₁ dan reseptor-H₂. Berdasarkan penemuan ini, antihistaminika juga dapat dibagi menjadi 2 kelompok, yakni antagonis reseptor-H₁ (singkatnya disebut H₁ –blockers atau antihistaminika).

1. H₁-blockers (antihistaminika klasik) mengantagonir histamin dengan jalan memblok reseptor-H₁ di otot licin dari dinding pembuluh, bronchi dan saluran cerna, kandung kemih dan rahim. Begitu pula melawan efek histamin di kapiler dan ujung saraf (gatal, flare reaction). Efeknya adalah simptomatis, antihistaminika tidak dapat dihindarkan timbulnya reaksi alergi.

Dahulu antihistaminika dibagi secara kimiawi dalam 7-8 kelompok, tetapi kini digunakan penggolongan dalam 2 kelompok atas dasar kerjanya terhadap SSP, yakni zat-zat generasi ke-1 dan ke-2.

1. Obat generasi pertama yaitu prometazin, oksomemazin, tripelennamin, (klor) feniramin, difenhidramin, klemastin, siproheptadin (peiactin), azelastin (allergodil), sinarizin, meklozin, hidroksizin, ketotifen (zaditern) dan oksatomida (tinset).

Obat-obat ini berkhasiat sedatif terhadap SSP dan kebanyakan memiliki efek antikolinergis.

2. Obat generasi kedua yaitu astemizol, terfenadin dan fexofenadin, akrivasti (semprex), setirizin, loratidin, levokabastin (livocab) dan emadastin (emadin). Zat-zat ini bersifat hidrofil dan sukar mencapai CCS (cairan cerebrospinal), maka pada dosi terapeutis tidak bekerja sedatif. Keuntungan lainnya adalah plasma $t_{1/2}$ nya yang lebih panjang, sehingga dosisnya cukup dengan 1-2 kali sehari. Efek anti alerginya selain berdasarkan khasiat antihistamin, juga berkat dayanya menghambat sintesis mediator-radang, seperti prostaglandin, leukotrien dan kinin

Lazimnya dengan “antihistaminika” selalu dimaksud dengan H1-blokers. Selain bersifat antihistamin, obat-obat ini juga memiliki khasiat lain, yakni daya antikolinergis, antiemetis dan daya penekan SSP (sedatif), sedangkan beberapa diantaranya memiliki efek atiserotonin dan loka anestetis (lemah).

Berdasarkan efek ini, antihistaminika digunakan secara sistemis (oral, injeksi) untuk mengobati simptomatis bermacam-macam gangguan alergi yang disebabkan oleh pembebasan histamin.

Di samping rhinitis, pollinosis dan alergi makanan/obat juga banyak digunakan pada sejumlah gangguan berikut.

1. Asma yang bersifat alergi, guna menanggulangi gejala bronchokonstriksi. Walaupun kerjanya baik, namun efek keseluruhannya hanya rendah berhubung tidak berdaya terhadap mediator lain (leukotrien) yang juga mengakibatkan penciutan

bronchi. Ada indikasi bahwa penggunaan dalam bentuk sediaan inhalasi menghasilkan efek yang lebih baik. Obat-obat ketotifen dan oksatomida berkhasiat mencegah degranulasi dari mastcells dan efektif untuk mencegah serangan.

2. Sengatan serangga, khususnya tawon dan lebah, yang mengandung a.l. histamin dan suatu enzim yang mengakibatkan pembebasannya dari mastcells. Untuk mendapatkan hasil yang memuaskan, obat perlu diberikan segera dan sebaiknya melalui injeksi. Dalam keadaan hebat biasanya diberikan injeksi adrenalin i.m. atau hidrokortison.
3. Urticaria (kaligata, biduran). Pada umumnya bermanfaat terhadap meningkatnya permeabilitas kapiler dan gatal-gatal, terutama dengan zat-zat dengan kerja antiserotonin seperti alimemazin (Nedeltren, azatadin dan oksatomida. Khasiat antigatal mungkin berkaitan pula dengan efek sedatif dan efek anestesis lokalnya.
4. Stimulasi nafsu makan. Untuk menstimulasi nafsu makan dan dengan demikian menaikkan berat badan, yakni siproheptadin (dan turunnya pizotifen) dan oksatomida. Semua zat ini berdaya antiserotonin.
5. Sebagai sedativum berdasarkan dayanya menekan difenhidramin serta turunannya. Obat-obat ini juga berkhasiat meredakan rangsangan batuk, sehingga banyak digunakan dalam sediaan obat batuk populer.
6. Penyakit Parkinson berdasarkan daya antikolinergisnya, khususnya difenhidramin dan turunan 4-metil -nya (orfenandrin) yang juga berkhasiat spasmolisis.
7. Mabuk jalan (mual) dan pusing (vertiga) berdasarkan efek antiemetisnya yang juga berkaitan dengan khasiat antikolinergis, terutama siklizin, meklizin dan dimenhidrinat, sedangkan sinarizin terutama digunakan pada vertigo.
8. Shock anafilaksis di samping pemberian adrenalin dan kortikostroid. Selain itu, antihistaminika banyak digunakan dalam sediaan kombinasi untuk selesma dan flu.

3.11.5 Obat-obat Sistem Pernafasan

Obat asma dan COPD

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat asma dapat terbagi dalam beberapa kelompok, yaitu zat-zat yang menghindari degranulasi mastcells dan zat yang meniadakan efek mediator.

Penggolongan lengkapnya adalah sebagai berikut:

1. Anti-alergika adalah zat-zat yang berkhasiat menstabilisasi mastcells, sehingga tidak pecah dan mengakibatkan terlepasnya histamin dan mediator peradang lainnya. Yang terkenal adalah kromoglikat dan nedocromil, tetapi juga antihistaminika dan β_2 -adrenergika memiliki daya kerja ini. Obat ini sangat berguna untuk prevensi serangan asma dan rhinitis alergis.
2. Bronchodilator, Pelepasan kejang dan broncodilatasi dapat dicapai dengan cara merangsang sistem adrenergis dengan adrenergika atau melalui penghambatan sistem kolinergis dengan antikolinergika, juga dengan teofilin.

Agonis- β -adrenergik (β -mimetika): salbutamol, terbutalin, fenoterol, prokaterol, dan klenbuterol. Juga salmeterol dan formoterol (long-acting).

Zat-zat ini bekerja k.l. selektif terhadap reseptor- β_2 adrenergik dan praktis tidak terhadap reseptor- β_1 . Obat dengan efek terhadap kedua reseptor sebaiknya jangan digunakan lagi berhubung efeknya terhadap jantung, seperti efedrin, isoprenalin dan orsiprenalin. Pengecualian adalah adrenalin (reseptor $-\alpha$ dan $-\beta$) yang sangat efektif pada keadaan kemelut.

3. Kortikosteroida: hidrokortison, prednison, deksametason.
Kortikosteroida berkhasiat meniadakan efek mediator, seperti peradangan dan gatal-gatal. Daya antiradang ini berdasarkan blokade enzim fosfolipase-A₂, sehingga pembentukan mediator peradangan prostaglandin dan leukotrien dari asam arachidonat tidak terjadi. Lagi pula pelepasan asam ini oleh mastcells juga dirintangi. Singkatnya kortikosteroida menghambat mekanisme kegiatan alergen yang

melalui IgE dapat menyebabkan degranulasi mastcells, juga meningkatkan kepekaan reseptor- β_2 hingga efek β -mimetika diperkuat.

Bioregulator

Bioregulator adalah bahan yang mengatur suatu sistem kehidupan, dapat juga disebut biokatalisator. Bioregulator yang terpenting adalah:

- a. Enzim
- b. Vitamin
- c. Mineral
- d. Hormon
- e. Obat Kontrasepsi

Enzim

Enzim atau fermen adalah senyawa-senyawa organik, lazimnya protein yang dapat mengakibatkan atau mempercepat reaksi biokimia berdasarkan proses katalisa. Enzim ini hanya bekerja sebagai katalisator organik terhadap reaksi-reaksi dari substrat spesifik. Kegiatan enzim tergantung kepada suhu, derajat keasaman (pH) dan konsentrasi ion-ion. Nama dari enzim dibentuk dari nama substrat atau nama reaksi yang dipercepatnya, dengan menambahkan akhiran-ase.

- a. Urease: Enzim pengurai
- b. Ureum Protease: Enzim pengurai
- c. Protein Lipase: enzim pengurai lemak
- d. Lipida reduktase: Enzim yang mempercepat reduksi
- e. Hidrolase: Enzim yang mempercepat hidrolisa

- **Penghasil Enzim**

Mikroorganisme (bakteri atau jamur), misalnya lipase, amilase, streptokinase, penisilinase, dll. Tumbuh-tumbuhan, di mana zat-zat ini dipisahkan dan kadang-kadang dalam bentuk kristal, misalnya papase (dari Carica papaya) dan bromelin (dari Annanassativum). Berdasarkan senyawa atau gugusan yang terkandung dalam enzim, maka enzim dapat dibedakan atas: Gugus protein, disebut juga apo enzim. Gugus non protein,

disebut juga gugusan prostetik atau koenzim. Kelompok ini berperan dalam metabolisme sel-sel tubuh. Contohnya vitamin B-1, nikotinamida, dan lain-lain.

- **Fungsi Enzim**

Enzim sangat berperan dalam proses-proses pencernaan dengan menguraikan lemak, protein dan karbohidrat, reaksi-reaksi yang bertalian dengan proses pernafasan, efek-efek dari vitamin berkenaan dengan kerja enzim-enzim, misalnya defisiensi suatu vitamin, sebenarnya kekurangan enzim.

3.11.6 Obat-obat HIV dan AIDS

Obat-Obat Antiretroviral

Obat-obat ini yang tersedia untuk terapi AIDS terdiri atas dua kelompok, yakni reverse-transcriptase (RT) inhibitors dan protease inhibitors. Semua obat ini menghambat enzim RT, sehingga sintesa DNA virus (bertolak dari RNA-nya) dan multiplikasinya dicegah. Hanya bekerja virustatis tetapi virus-virus laten tidak dimatikan.

1. **Reverse-transcriptase inhibitors (RTI)**

Analog nukleosida (NRTI): abacavir, didanosin (DDI), lamivudin (3TC), stavudin (D4T), zalcitabine (DDC) dan Zidovudin (AZT). Analog nukleosida adalah prodrugs yang di dalam sel diubah menjadi triposfat inaktif, yang bekerja sebagai substrat saingan untuk enzim viral RT. Dengan demikian RT dihambat, pembentukan DNA virus diblokir dan replikasinya dihentikan. Obat hanya berkhasiat di sel-sel yang baru dihindangi infeksi dan tidak ampuh menghentikan produksi virus secara langsung pada RT virus dan memblokir pembentukan DNA. Di samping itu obat-obat ini di dalam DNA viral yang sudah terbentuk menghambat perpanjangan selanjutnya dari rantai DNA. Khasiatnya sama, tetapi efek sampingnya relatif sedikit, khususnya rash. Nevirapin dapat mencapai otak dan dapat digunakan pada demensia akibat AIDS.

2. **Protease inhibitors (PI): amprenavir (Aprenavir), indinavir, nelfinavir (viracept), ritonavir dan sequinavir.**

Obat-obat ini bekerja pada fase akhir dari multiplikasi virus dan efeknya terhadap HIV lebih kuat dari obat penghambat RT. Berbeda dengan RTI, PI mampu menghentikan replikasi dari sel-el yang sudah terinfeksi. PI menghambat enzim protease yang memecah poliprotei besar yang terbentuk oleh DNA-viral menjadi protein-protein yang lebih kecil untuk digunakan bagi pembangunan virus baru. Dengan demikian perkembangan virus baru dapat digagalkan seluruhnya. Resistensi sering kali muncul dalam waktu 6-12 bulan bila suatu obat digunakan untuk mono/terapi, berhubung HIV mampu bermutasi secara spontan. Telah dibuktikan bahwa kombinasi dari RTI dan PI adalah sangat menguntungkan, arena tidak saja saling memperkuat khasiatnya (sinergisme), tetapi juga menghindarkan atau sangat memperlambat timbulnya resistensi. Oleh karena itu HAART kini sudah menjadi terapi baku dalam penanganan infeksi HIV dan prevensi AIDS.

Pengobatan

HAART (highly active antiretroviral therapy). Kombinasi RTI dan PI memicu pendobrakan pada akhir tahun 1995, pada saat mana dibuktikan bahwa kombaini dari kedua jenis obat berkhasiat lebih kuat dari obat-obat tersendiri. Triple therapy dari 2 RT-blokera bersama 1 protease-blokera ternyata sangat efektif, misalnya AZT + 3TC + indinavir. Setelah 6 bulan viral load (=jumlah partikel virus per ml plasma) menurun dengan drastis sehingga tidak dapat dideteksi lagi dalam tubuh pada 60-90% dari pasien HIV, walaupun yang sudah parah. Lagipula mampu meningkatkan jumlah sel-sel limfo-T (CD4+) dengan kuat.

Penambahan hidroksiureum. Pada kongres AIDS di Chicago (januari 1998) telah dilaporkan bahwa penambahan obat kanker hidroksiureum (hydrea) pada triple therapy (HAART) dapat memusnahkan seluruhnya virus HIV. Bahkan setelah 1 tahun beberapa pasien yang menjalani kur tersebut masih tetap bebas-HIV. Keberatan utama terhadap HAART adalah efek sampingnya yang hebat dan skema pentakaran yang sangat ketat, sehingga kesetiaan minum obat (drug compliance) sangat menurun.

Obat-obat lain

HCG (Human Chorionic Gonadotropin, Hormon-hormon Hipofisis) baru-baru ini telah dilaporkan dapat memusnahkan sarcoma Kaposi pada penderita AIDS.

3.11.7 Vaksin Dan Imunoglobulin**Vaksin**

Tujuan pemberian vaksin adalah merangsang imunitas seluler maupun humoral seperti yang layarnya timbul sebagai reaksi terhadap suatu infeksi alamiah. Bila seseorang yang sudah divaksinasi mengalami infeksi yang tidak menentu dan mungkin sekali serius gejalanya lebih ringan atau sama sekali tanpa manifestasi klinis. Vaksinasi menghindarkan efek-efek serius yang diakibatkan oleh mikroba yang virulen penuh.

Penggolongan.

Vaksin dapat digolongkan berdasarkan antara lain jenis, viabilitas, komposisi dan cara pembuatannya. Jenis mikroba dalam vaksin menghasilkan:

1. Vaksin bakterial: yang terdiri dari bakteri hidup yang dilemahkan atau diinaktifkan, polisakarida dari kapsel bakteri, atau fragmennya yang memiliki sifat antigen.
2. vaksin viral, yang terdiri dari virus hidup yang dilemahkan atau diinaktifkan, juga fragme virus yang memiliki sifat antigen.
3. Vaksin parasiter, yang terdiri dari suatu protein yang terdapat di permukaan sporozit plamodium falciparum (vaksin malaria, eksperimental).

Sediaan –sediaan tersendiri**Vaksin Mikroba**

1. Vaksin BCG kering (bacillus Calmette Guerin)
Khusus digunakan sebagai pencegahan terhadap penyakit tbc bagi mereka yang bereaksi negatif terhadap tes tuberkulin. Vaksin ini mengandung suspensi basil mycobacterium bovis (lembu) hidup yang sudah dilemahkan dari suatu suku pasir. Kontraindikasi adalah bila reaksi mantoux positif. Perlindungan yang diberikan vaksinasi ini

adalah untuk 10-15 tahun. Efektifitasnya sering kali disangsikan oleh beberapa ahli.

Namun, ada petunjuk kuat bahwa vaksin BCG juga memberikan perlindungan yang baik terhadap penyakit kusta bentuk menular (bentuk-L). Leprosistika. Di samping memiliki immunostimulans spesifik. Berdasarkan yang terakhir ini, vaksin tersebut juga digunakan pada kanker kandung kencing.

2. Vaksin Campak Kering

Vaksin yang dibeku-keringkan ini mengandung virus campak hidup suku "CAM 70" yang sudah sangat dilemahkan. Tidak boleh diberikan kepada wanita hamil, karena efek vaksin virus campak hidup terhadap janin belum diketahui.

Dosis: anak mulai umur 9 bulan s.k. 1 dosis 0,5ml vaksin yang telah dilarutkan.

3. Vaksin Polio Oral Trivalen

Vaksin ini terdiri dari virus poliomyelitis hidup dari tipe 1,2 dan 3 dari 3 suku sabin yang telah dilemahkan dan dibuat dalam biakan jaringan ginjal kera. Vaksin ini diberikan peroral dan mengakibatkan infeksi tanpa gejala (asintomatis) di bagian usus besar selama beberapa minggu. Vaksin ini memberikan kekebalan keseluruhan tubuh. Keuntungan vaksin ini adalah diberikan (per oral), terjadinya kekebalan yang lebih cepat (dalam beberapa minggu) dan perlindungan yang lebih sempurna. Vaksin yang terdiri dari jasad hidup seperti vaksin polio, tidak boleh diberikan kepada mereka yang kekebalan tubuhnya bermasalah (immunodeficient patient).

Dosis: dasar, mulai usia 3 bulan diberikan per oral 3 dosis dari 2 tetes selang 6 minggu, ulangan (booster). 3 tahun kemudian 1 dosis (2 tetes).

Vaksin Polio dari Salk adalah vaksin trivalen dan terdiri atas ketiga tipe polio tersebut di atas yang telah dilemahkan dengan formaldehida. Kerugian vaksin ini adalah lambatnya pembentukan antigen di tubuh, di samping tidak memberikan perlindungan yang sempurna. Kebaikan utamanya adalah khasiatnya yang dapat

mengurangi gejala kelumpuhan. Vaksin ini diberikan dengan cara injeksi subkutan atau intramuskular dan memberikan perlindungan selama 14 tahun. Setelah waktu itu, perlu diberikan injeksi booster.

Dosis: bayi sejak usia 2 bulan s.k. 1 mL, 1-2 bulan kemudian dosis kedua, 6-12 bulan kemudian dosis ke-3.

4. Vaksin Jerap Difteri-Tetanus-Pertussis (DTP): untuk imunisasi aktif secara simultan terhadap difteri, tetanus dan batuk rejan.

Dosis dan cara imunisasi: untuk imunisasi dasar 3 x 0,5ml i.m. dengan jarak antara 4-6 minggu. Booster 6 bulan kemudian dengan dosis 0.5 mL i.m.

Vaksin kanker cervix (gardasil) adalah vaksin kanker pertama terhadap suatu jenis kanker. Mengandung antibodi terhadap human Papilomavirus type 6,11,16 dan 18, penyebab kanker mulut rahim dan terutama dianjurkan untuk wanita dari 16-26 tahun. Dosisnya: kurang dari 3 injeksi 0,5mL sesuai jadwal 0-2-6 bulan

Bab 4

Dasar-Dasar Penggunaan Antimikroba dan Masalahnya

4.1 Pendahuluan

Kehidupan manusia tidak akan lepas dari mikroorganisme. Dalam kondisi normal dan sehat, tubuh manusia merupakan ekosistem mutualisme yang kompleks bagi bakteri maupun fungi. Mikrobiota lebih banyak ditemukan di area yang terpapar langsung dari lingkungan luar. Lokasi tubuh manusia yang terdapat mikroflora antara lain kulit, rongga mulut, saluran pencernaan, saluran pernafasan dan saluran urogenital (Parfreit 2014).

Mikrobiota sangat berperan dalam proses biologis maupun fisiologis dalam tubuh. Kondisi yang optimal adalah bila dalam suatu habitat (contohnya saluran gastrointestinal) terdapat suatu populasi mikroflora (mikroorganisme) yang berada dalam keadaan eubiosis. Yang dimaksud dengan eubiosis ialah suatu status seimbang antar populasi bakteri di suatu lingkungan (Hasibuan & Kolondam 2017). Dengan demikian, manusia akan selalu berhadapan dengan mikroorganisme di sepanjang hidupnya baik sehat maupun sakit.

Paparan mikroba juga bisa berasal dari objek di sekitar entah tersentuh tangan atau tidak sengaja terinjak oleh telapak kaki. Tangan paling sering kontak dengan lingkungan luar dan dipakai kesehariannya dalam beraktivitas. Hal

tersebut memungkinkan mudahnya terjadinya kontak dengan mikroba dan mentransfernya ke objek lain. Mikroba yang bukan termasuk flora normal tubuh dapat ditemukan di tubuh manusia. Hal tersebut bisa berasal dari penularan dari udara, vektor seperti nyamuk dan kontak erat langsung dengan seseorang yang sedang terinfeksi (Pratami et al., 2013).

Salah satu permasalahan dalam penggunaan antimikroba yaitu efek samping antimikroba terhadap kondisi tubuh penderita. Selain itu juga ada gangguan pada mikroflora dapat mengakibatkan risiko terjadinya penyakit infeksi menjadi lebih tinggi (Dietert, 2015). Yang terakhir yang paling mengancam yaitu resistensi mikroba terhadap antimikroba. Selain digunakan dalam terapi pengobatan penyakit infeksi, antimikroba juga dimanfaatkan dalam industri peternakan terutama campuran dalam pangan. Kelebihan penggunaan antimikroba dalam pangan hewan ternak antara lain mencegah timbulnya penyakit, meningkatkan kesehatan hewan ternak serta meningkatkan produktivitas hasil peternakan.

Antimikroba yang diharapkan dapat memberikan pengobatan yang lebih baik pada penderita penyakit infeksi. Penggunaan antimikroba yang berlebihan pada pengobatan kesehatan manusia dan hewan ternak telah mengakibatkan salah satu penyebab terjadinya resistensi antibiotik secara intrinsik maupun acquire. Kegagalan pengobatan penyakit infeksi yang terjadi di rumah sakit, di mana dikenal dengan kasus superbug juga disebabkan adanya resistensi mikroba terhadap lebih dari satu antibiotik (multidrug resistance bacteria) (Fomnya et al., 2021). Dalam kasus resistensi antimikroba, penderita tidak mendapatkan manfaat dari antimikroba akibat adanya resistensi mikroba terhadap antimikroba yang diterapkan dalam terapi pengobatan. Yang ada malah efek samping dari antimikroba yang memperburuk kondisi kesehatan penderita penyakit. Fokus utama suatu pengobatan antimikroba ialah mencapai target pengobatan yang selektif untuk menghindari toksisitas penderita serta mencegah resistensi.

4.2 Definisi Antimikroba

Antimikroba merupakan senyawa yang dapat membunuh dan/atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Mikroorganisme memiliki arti organisme yang berukuran kecil dan tidak dapat dilihat dengan mata secara langsung, sehingga diperlukan alat bantu seperti mikroskop. Dengan demikian,

berdasarkan definisinya, antimikroba sebenarnya adalah senyawa yang dapat membunuh dan/atau menghambat pertumbuhan semua mikroorganisme, termasuk organisme bersel satu seperti protozoa (amuba), fungi (jamur) yang berukuran mikro seperti kapang (mould) dan khamir (yeast).

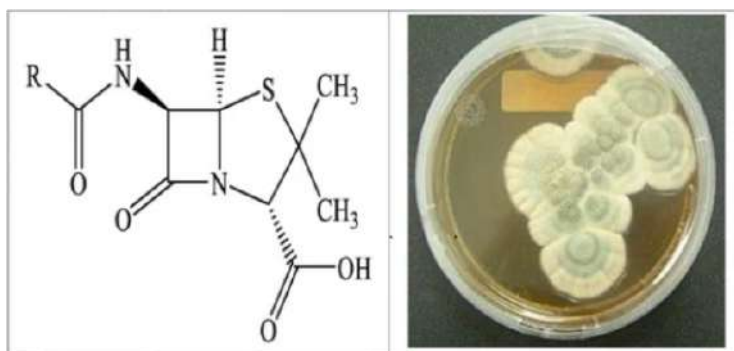
Antimikroba lebih banyak diketahui sebagai obat dalam mengatasi penyakit infeksi yang diakibatkan oleh mikroorganisme. Antimikroba yang paling sering digunakan dalam dunia kesehatan ialah antibiotik. Antibiotik merupakan kata lain dari antibakteri. Antibiotik/antibakteri adalah salah satu jenis antimikroba yang digunakan untuk mengatasi penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Bakteri merupakan organisme prokariotik yang memiliki ciri khas kandungan peptidoglikan pada dinding selnya (Pratiwi, 2008).

Selain istilah antimikroba, ada istilah antiparasit. Antimikroba juga dapat disebut sebagai antiparasit terutama sebagai senyawa yang dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroba yang hidupnya sebagai parasit. Namun, seperti yang sudah disebutkan di atas bahwa mikroba tidak seluruhnya bersifat parasit, melainkan sebagai mikroflora yang dapat menjalankan simbiosis mutualisme ataupun komensalisme. Sifat mikroba akan bersifat merugikan manusia bila sistem imunitas tubuh manusia sedang turun, sistem pertahanan tubuh manusia tidak dapat melawan atau mengurangi jumlah mikroflora yang seimbang. Beberapa kelompok antimikroba juga termasuk dalam bahan antiparasit terutama terhadap organisme protozoa yang hidupnya bersifat parasit bagi tubuh manusia, hewan peliharaan atau hewan ternak. Dengan demikian, senyawa antimikroba tidak selalu terhadap bakteri, namun juga terhadap organisme protozoa yang dapat bersifat parasit dan mengakibatkan timbulnya penyakit infeksi pada manusia.

4.3 Sejarah Antimikroba

Antimikroba pertama ditemukan di dunia adalah arsphenamin (dengan nama dagang salvarsan) oleh Paul Ehrlich dan Sahachiro Hata pada tahun 1910. Saat itu, salvarsan digunakan dalam mengobati penyakit sifilis yang dibawa oleh vektor *Treponema pallidum*. Salvarsan mengandung bahan arsenik yang sangat beracun dapat menyembuhkan penyakit tersebut, namun disertai dengan efek samping (Aminov, 2010).

Antibiotik kedua yang ditemukan adalah penisilin. Antibiotik alami pertama kali yang ditemukan secara tidak sengaja oleh bakteriologis Inggris bernama Alexander Fleming pada tahun 1928 (Tan & Tatsumura, 2015). Publikasi antibiotik yang dihasilkan oleh kapang *Penicillium notatum* pertama kali pada tahun 1929. Purifikasi penisilin berhasil dilakukan dengan metode freeze drying oleh Florey dan Chain pada tahun 1940. Antibiotik tersebut berhasil menyelamatkan 12% penderita penyakit infeksi dari maut pada Perang Dunia II (Adefegha, 2019).



Gambar 4.1: (A) Struktur Utama Penisilin, Antimikroba Pertama. (B) Penampakan Koloni *Penicillium Notatum* Pada Media Dalam Cawan Petri (Abdel-Razek et al., 2020).

4.4 Mekanisme Kerja Antimikroba

Antimikroba dapat digolongkan berdasarkan kelompok mikroorganismenya, yaitu:

1. Antibakteri.

Contohnya Penisilin, Tetrasiklin, Kloramfenikol, Aminoglikosida. Penisilin adalah antimikroba alami pertama yang dihasilkan oleh kapang *Penicillium* sp. Penisilin merupakan antibiotik golongan β -laktam dengan spektrum Bakteri Gram positif yang luas serta toksisitas rendah (Rachman et al., 2016).

Kloramfenikol pertama kali diisolasi dari bakteri *Streptomyces venezuelae*. Antibiotik tersebut digunakan dalam mengobati penyakit

infeksi yang berat seperti meningitis, demam tipus, dan kolera. Salep kloramfenikol digunakan pada pengobatan infeksi luka bedah seperti bedah plastik maupun mata (Oong & Tadi, 2022). Kloramfenikol bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri secara mengikat subunit 50S dari ribosom 70S. Di sisi lain, mikrokondria manusia yang juga mengandung ribosom 70S juga dihambat dengan cara yang sama oleh kloramfenikol (Smith & Weber, 1983).

Tetrasiklin adalah antimikroba yang dapat memengaruhi proses sintesis protein pada bakteri. Antibiotik tersebut merupakan pilihan dalam menangani bakteri Gram positif dan bakteri Gram negatif (Fatimah et al., 2016).

Aminoglikosida efektif sebagai antibiotik dengan cara membentuk pori-pori pada membran luar bakteri. Aminoglikosida (muatan positif) sangat mudah berikatan dengan membran luar bakteri (muatan negatif). Pori-pori yang terbentuk menjadi lebih besar dan memudahkan aminoglikosida masuk ke dalam tubuh bakteri dan mencapai ribosom. Antibiotik aminoglikosida bekerja secara sinergis dengan antibiotik penghambat sintesis dinding sel seperti beta-laktam dan glikopeptida. Aminoglikosida berinteraksi dengan ikatan hidrogen dengan RNA ribosom 16s dari subunit 30S, yang selanjutnya akan menimbulkan terminasi translasi mRNA (Adefegha, 2019).

2. Antifungi.

Antifungi pertama yang digunakan dalam terapi antifungi pada tahun 1950, yaitu amfoterisin B. Kerja antifungi tersebut berdasarkan pengikatannya dengan membran sel fungi. Hal tersebut mengganggu permeabilitas sel dan berakhir pada kematian sel (Ashley et al., 2006). Mekanisme kerja antifungi antara lain penghambat sintesis membran sel, dinding sel maupun proses intraselular. Penghambat ergosterol (membran sel) seperti Azol, Poliena, dan alilamin. Penghambat sintesis β -1,3 glukana (dinding sel), seperti anidulafungin, caspofungin, micafungin. Penghambat pirimidin contohnya flusitosin dan inhibitor mitotik (Lewis, 2011).

3. Antivirus.

Beberapa mekanisme kerja antivirus antara lain penghambat perlekatan virus dengan sel inang, penghambat masuknya virus, penghambat kerja enzim polimerase, penghambat kerja enzim protease, penghambat kerja enzim transkriptase nukleosida dan reverse transkriptase nukleotida serta penghambat kerja enzim integrase. Inhibitor kerja enzim protease antara lain ritonavir, atazanavir dan darunavir. Inhibitor kerja enzim polimerase DNA virus seperti asiklovir, tenofovir, valganciclovir dan valacyclovir (Kausar et al., 2021).

4. Antiprotozoa

Antimikroba yang termasuk dalam antiprotozoa dikelompokkan menjadi antimalaria, antibabesia, antiamuba, anti giardia, tripanosida, antileishmania, antitoksoplasma, antitrikomoniasis. Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh Plasmodium yang dapat menimbulkan kematian. Contoh antimalaria yaitu amodiakuin. Senyawa tersebut menghambat kerja enzim polimerase heme. Heme merupakan bagian dari sel darah merah yang bekerja membawa oksigen dalam darah. Akumulasi heme yang bebas bersifat racun bagi parasit (Campbell and Soman-Faulkner, 2022).

Pengelompokan senyawa antimikroba berdasarkan mekanisme aksinya (Reygaert, 2018), antara lain

1. Penghambat sintesis dinding sel

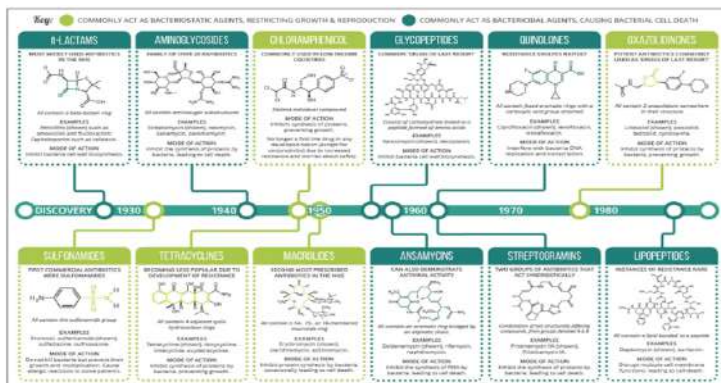
Dinding sel merupakan bagian yang sangat penting dalam melindungi organel sel. Dinding sel bakteri terdiri dari komponen utama peptidoglikan. Contoh antimikroba yaitu grup β -laktam seperti penisilin, sefalosporin, monobactam, carbapenem. Antibiotik golongan β -laktam menargetkan protein pengikatan. Protein pengikat pada bakteri yang telah berikatan dengan β -laktam sehingga protein pengikat tidak lagi tersedia dalam sintesis peptidoglikan yang baru. Hal tersebut dapat menyebabkan dinding sel bakteri menjadi lisis dan berakhir pada kematian bakteri (Josephine et al., 2004).

2. Penghambat sintesis membran sel

Beberapa antimikroba yang bekerja dengan menghambat sintesis membran sel antara lain Amfoterisin B, Polymiksin, Nistatin, Mekonazol

3. Penghambat sintesis protein

Antimikroba yang dapat berikatan dengan subunit 50s RNA unit seperti kloramfenikol, klindamisin, makrolida, oksazolidinon, streptogramin. Antimikroba yang dapat berikatan dengan subunit 30s RNA seperti Tetracyclines, Aminoglycosides, Spectinomycin.



Gambar 4.2: Skema Antibiotik dan Mekanisme Kerja (Fomnya et al., 2021)

4. Penghambat sintesis asam nukleat

Antimikroba yang dapat menghambat sintesis RNA, seperti Rifamisin. Antimikroba yang dapat menghambat sintesis DNA, seperti Quinolon.

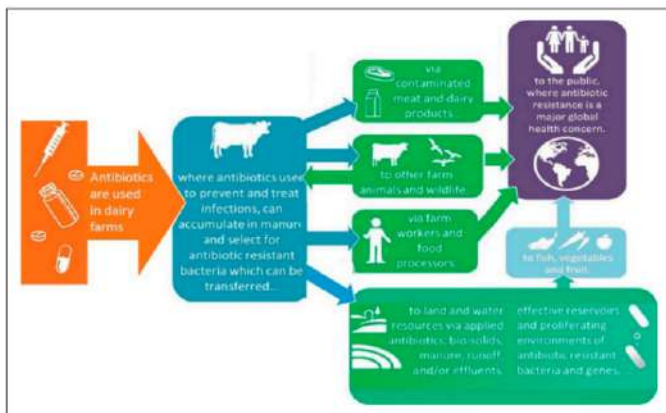
5. Pengganggu metabolisme sekunder

Antibiotik yang dapat mengganggu proses metabolisme sekunder yaitu jenis sulfonamida, trimethoprim, pirimetamin. Sulfonamida menghambat sintesis asam folat bakteri. Sulfonamida bila dikonsumsi bersama trimetoprim dapat digunakan untuk mengobati toksoplasmosis dan malaria (Padberg, 2015). Toksoplasmosis dan malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh protozoa yaitu spesies *Toxoplasma gondii* dan *Plasmodium falciparum*.

4.5 Penggunaan Antimikroba pada Hewan Ternak

Pakan ternak yang ditambahkan antimikroba memberikan keuntungan kepada industri peternakan antara lain (1) menyembuhkan penyakit yang terjangkau pada hewan ternak, (2) mencegah timbulnya penyakit infeksi yang diakibatkan oleh bakterim (3) memacu pertumbuhan hewan ternak, (4) meningkatkan efisiensi pemanfaatan pakan, serta (5) menurunkan produksi limbah di lahan peternakan.

Dengan pemberian antimikroba pada pakan, maka hewan ternak akan mengonsumsi atau mendapatkan paparan antimikroba. Jenis antimikroba yang sering ditemukan pada produk industri peternakan terutama daging antara lain tetrasiklin termasuk klortetrasiklin dan oksitetrasiklin. Dalam penggunaannya terkait hewan ternak, penggunaan antimikroba tetrasiklin dimaksudkan untuk mengobati gangguan saluran pernafasan (Reig and Toldrá, 2008).



Gambar 4.3: Rute antibiotik dan transmisi resistensi antibiotik dari hewan ternak ke manusia serta lingkungan (Virto et al., 2022).

Produk industri peternakan yang ditemukan residu antimikroba berkisar 8-70%. Hal tersebut mungkin dikarenakan cenderung terlalu banyak dan kurang tepat antimikroba yang digunakan tanpa mengikuti aturan pemakaian yang dianjurkan. Sekitar 30% peternak ayam memiliki obat antimikroba langsung dari distributor dan tanpa dikonsultasikan ke dokter hewan. Penggunaan antimikroba yang tidak sesuai dan tidak tepat dengan yang seharusnya, dapat

menambah semakin banyak bakteri yang mengalami ketahanan terhadap antimikroba (Etikaningrum & Iwantoro, 2017).

Antibiotik yang digunakan dalam pakan ternak dapat terakumulasi dalam limbah ternak (kotoran hewan) dan memberi peluang kepada bakteri menjadi resistan terhadap antibiotik. Hal tersebut selanjutnya terekspos melalui makanan produk susu, daging, pekerja di peternakan, peralatan yang memproses produk ternak (daging). Bila hewan ternaknya dipindahkan ke area peternakan lain juga dapat mentransfer bakteri yang tahan antibiotik. Kontaminasi dari peternakan juga mencapai laut maupun tanah, di mana nantinya akan mencapai masyarakat. Kemudian, secara tidak langsung maupun langsung akan ditransfer ke kalangan publik yang selanjutnya menambah potensi resistensi antibiotik.

Residu antimikroba dapat menyebabkan efek yang berbahaya seperti alergi, karsinogenik (oksitetrasiklin, sulfametazin), mutagenik, nefrotatik (gentamisin), hepatotoksik, toksisitas sumsum tulang (kloramfenikol). Demikian pula dengan komposisi dan fungsi mikrobiota dalam tubuh manusia. Antimikroba dapat mengubah komposisi mikrobiota saluran pencernaan serta kesehatan metabolisme tubuh (Virto et al., 2022).

4.6 Masalah Efek Samping Antimikroba

Residu antimikroba dapat menyebabkan efek yang berbahaya seperti alergi, karsinogenik (oksitetrasiklin, sulfametazin), mutagenik, nefrotatik (gentamisin), hepatotoksik, toksisitas sumsum tulang (kloramfenikol). Demikian pula dengan komposisi dan fungsi mikrobiota dalam tubuh manusia. Antimikroba dapat mengubah komposisi mikrobiota saluran pencernaan serta kesehatan metabolisme tubuh.

Efek samping yang dapat terjadi pada tubuh penerima antibiotik berkisar dari reaksi alergi ringan sampai terberat yaitu gejala serius yang membahayakan. Gejala pada penerima antibiotik yang mengalami reaksi alergi yaitu gatal, ruam, hipersensitifitas anafilaksis. Gejala yang lebih berat yaitu gangguan gastrointestinal seperti muntah, diare, mual, kembung, sakit di bagian perut, kehilangan nafsu makan, sakit kepala, sakit bagian punggung, gangguan pada siklus menstruasi, faringitis, vaginitis, dismenorea. Gejala terparah yaitu

anafilaksis fatal, anemia, inflamasi ginjal, atau limfadenopatik (Mohsen et al., 2020).

Secara garis besar, semua antibiotik dapat mengakibatkan gangguan pencernaan, antara lain mual, muntah, diare, sakit perut, kehilangan nafsu makan, kembung. Antibiotik sering pula mengganggu keseimbangan mikroflora dalam usus. Penggunaan antibiotik yang memiliki spektrum luas dapat mengakibatkan spesies khamir *Candida* tumbuh secara pesat dan berlebihan. Hal tersebut sangat berbahaya terutama bagi pasien diabetes. Sebagai contoh, kasus yang pernah terjadi dari akibat penggunaan antibiotik berspektrum luas, yaitu infeksi *Clostridium difficile*. Infeksi tersebut dikarenakan penggunaan antibiotik ampisilin atau amoksisilin, clindamisin dan fluoroquinolon (Mohsen, et al., 2020).

Pasien dengan jenis leukemia tertentu, infeksi mononukleosis, atau infeksi HIV juga mengalami ruam makulopapular akibat mengonsumsi antibiotik amoksisilin (Jappe, 2007).

Efek samping moksifloksasin sudah dibuat peringatan di negara Kanada, di mana diketahui dapat menyebabkan hepatitis fulminan. Hepatitis fulminan merupakan jenis penyakit hepatitis yang ditandai dengan penurunan proses metabolisme yang drastis dan parah, komplikasi saraf, serta kerusakan lebih dari 1 organ tubuh (Morabito & Adebayo, 2014).

Peringatan penggunaan antibiotik juga dikeluarkan oleh MHRA (BPOM Inggris) untuk golongan fluoroquinolon (ciprofloksasin, lexofloksacin, moksifloksacin, ofloksacin). Informasi tersebut menyebutkan bahwa jenis antibiotik ini tidak boleh diresepkan untuk pasien infeksi ringan, atau tanpa infeksi bakteri. Tidak boleh bersama dengan obat kortikosteroid serta diberikan kepada pasien usia >60 tahun atau pasien transplantasi organ (MHRA, 2019).

Gejala lidah berbulu hitam atau BHT (Black Hairy Tongue) merupakan salah satu efek samping dari penggunaan antibiotik yang terlihat jelas dari penampakan lidah. Seorang pasien berusia 82 tahun asal Jepang mengalami gejala BHT setelah mengonsumsi metronidazol. Lidah berbulu hitam dikarakterisasi dengan papil filiformis yang memanjang pada lidah bagian dorsal. Kasus efek samping yang sama juga terjadi bagi seseorang yang mengonsumsi antibiotik jenis doksisisiklin, eritromisin, linezolid, penisilin, dan minosiklin (Niiyama & Hase, 2021).



Gambar 4.4: Gejala lidah hitam pada pasien yang mengonsumsi metronidazol.

Kasus antraks yang terjadi tahun 2001 di Amerika Serikat, mendorong kebijakan pemakaian antibiotik jenis profilaktik pada klinik yang berisiko tinggi. Sejumlah efek samping dari fluoroquinolon yang tercatat antara lain sakit kepala, pusing, keletihan atau kesulitan tidur. Reaksi neurotoksik yang lebih parah antara lain reaksi psikotik, halusinasi, depresi, serta kejang. Jenis antibiotik yang termasuk fluoroquinolon yaitu norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, dan gatifloxacin (Stahlmann, 2002).

4.7 Masalah Resistensi Antibiotik di Bidang Kesehatan Manusia

Penggunaan antibiotik masih diutamakan dalam mengobati penyakit infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme di masa saat ini. Kesalahpahaman masyarakat tentang sakit harus diberikan antibiotik juga merupakan salah satu penyebab semakin banyaknya kasus resistensi bakteri terhadap antibiotik. Anggapan sakit batuk pilek (influenza), tetap harus meminta resep antibiotik dari dokter. Padahal influenza yang disebabkan oleh virus tidak akan berpengaruh dengan pemberian antibiotik di mana antibiotik dimaksudkan untuk mengatasi penyakit yang disebabkan oleh bakteri.

Tabel 4.1: Beberapa jenis bakteri resistan antibiotik dan mekanisme resistensi (Saga & Yamaguchi, 2009).

Mikroorganisme	Antibiotik	Bakteri Resistan	Mekanisme Resistan
<i>Staphylococcus aureus</i>	β -laktam (metisilin)	MRSA	Produksi enzim tambahan menghindari pengikatan obat
	Vankomisin	VISA (VRSA)	Penebalan dinding sel
			Perubahan terhadap target (<i>vanA</i> , <i>vanB</i>)
<i>Enterococcus</i>	Vankomisin	VRE	Perubahan terhadap target (<i>vanA</i> , <i>vanB</i>)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penisilin	PISP / PRSP	Mutasi terhadap target (PBP)
	Makrolida	<i>S. pneumoniae</i> resistan makrolida	Modikasi target Pompa efluks obat (<i>mef</i>)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampisilin	BLNAR	Mutasi terhadap target (PBP)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Banyak jenis antibiotik	MDRP	Banyak faktor termasuk kehilangan porin, pompa efluks obat, enzim perubah obat
		bakteri penghasil metalo β -laktamase	Enzim pendegradasi obat
Enterobacteriaceae (contoh <i>Escherichia coli</i>)	β -laktam (karbapenem)	bakteri penghasil ESBL	Enzim pendegradasi obat Mutasi terhadap target (<i>gyrA</i> , <i>parC</i>)
	Quinolon	Resistan Quinolon	

Permasalahan resistensi antibiotik juga diperburuk dengan penjualan antibiotik yang ilegal tanpa menggunakan resep dokter. Pengaturan penjualan bebas antibiotik entah dari toko obat, maupun oknum apotek, tanpa resep juga dapat memperburuk masalah ini. Informasi obat yang wajib diketahui kadang kala masih belum tersampaikan ke pengguna antibiotik.

Sebagian pasien pengguna antibiotik berasumsi bahwa gejala penyakit sudah membaik sehingga tidak perlu menghabiskan antibiotik. Asumsi tersebut dapat menimbulkan resistensi bakteri yang masih ada di dalam tubuh pasien pengguna antibiotik.

Hal ini juga perlu dukungan dari pihak dokter yang bermandat dalam pemberian antibiotik. Para dokter yang terus mendapatkan informasi kesehatan teraktual tentunya akan mengerti dan menolak memberikan antibiotik kepada pasien influenza. Sejak pertama kali antimikroba/antibiotik digunakan dalam sejarah, perkembangan dan penelitian antimikroba berkembang pesat terutama dalam mengobati penyakit infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme.

Bab 5

Obat Anti Amuba

5.1 Pendahuluan

Meningkatnya kasus infeksi parasit dan tingkat kematian yang tinggi merupakan masalah terbesar dunia saat ini. Penyakit seperti infeksi amebiasis memengaruhi lebih dari seratus dua puluh ribu orang di seluruh dunia dan menyebabkan kerugian ekonomi baik di negara berkembang maupun negara maju (Stanley, 2003). Kelebihan populasi, migrasi penduduk ke daerah perkotaan besar, dan lingkungan yang tidak higienis adalah alasan utama untuk membuat penyakit ini mewabah. Saat ini, tidak ada vaksin efektif yang tersedia untuk masalah utama ini. Jadi, pemahaman yang lebih baik tentang patogenesis selama infeksi dan mekanisme resistansi patogen diperlukan untuk mengembangkan vaksin yang efektif atau intervensi terapeutik.

Dalam beberapa dekade terakhir, banyak temuan penelitian diarahkan pada ilmu biomedis dalam upaya untuk memberikan solusi atas masalah kesehatan yang disebabkan oleh infeksi amuba. Infeksi amuba merupakan faktor yang cukup besar dari morbiditas dan mortalitas manusia untuk sebagian besar keberadaan manusia. Pengenalan bahan anti amuba ke dalam penggunaan klinis umum adalah salah satu pendekatan yang paling sukses dalam terapi, secara signifikan memberikan kontribusi untuk pengendalian infeksi. Anti amuba yang ada dalam penyelidikan klinis telah memberikan serangkaian pilihan saat mengobati berbagai jenis penyakit infeksi amuba. Namun, pilihan

pengobatan untuk pasien terbatas karena resistansi di mana amuba berevolusi lebih cepat daripada pengembangan obat anti amuba. Hasil klinis melaporkan peningkatan tingkat resistansi *in vitro* di antara organisme yang sebelumnya rentan dan terjadinya mikroorganisme yang resisten secara intrinsik sebagai patogen pada inang yang mengalami gangguan kekebalan. Untuk mengurangi perkembangan dan penyebaran resistansi anti amuba, pelestarian anti amuba saat ini melalui penggunaan yang tepat menjadi wajib. Hal ini memotivasi para ilmuwan untuk fokus pada penemuan dan produksi zat kimia baru yang menghancurkan amuba dengan kerusakan minimal pada jaringan inang. Dengan demikian, desain kelas baru obat anti amuba diarahkan pada sintesis senyawa dengan mekanisme aksi yang benar-benar baru. Bab ini akan berfokus pada sejumlah jenis amuba yang dapat menginfeksi manusia dan obat yang aktif melawan beberapa infeksi amuba.

5.2 Amuba

Amuba, juga dikenal sebagai sel amoeboid, adalah organisme uniseluler yang dapat mengubah bentuknya dengan menumbuhkan dan mengecilkan pseudopoda. Amuba bukan digolongkan sebagai kategori taksonomi yang berbeda tetapi dapat ditemukan di seluruh garis kehidupan terutama pada jenis eukariotik. Sel amoeboid tidak hanya ditemukan pada protozoa tetapi juga pada jamur, alga, dan mamalia.

Amuba tidak memiliki dinding sel, yang memungkinkan untuk bergerak bebas. Amuba bergerak dan makan menggunakan pseudopodia, yang merupakan tonjolan sitoplasma yang dibentuk oleh aksi terkoordinasi dari mikrofilamen aktin yang mendorong keluar membran plasma yang mengelilingi sel. Pada saat ini, sangat dimungkinkan untuk membedakan kelompok amuba yang berbeda dari satu sama lain berdasarkan penampilan luar dan struktur internal pseudopoda amuba. Pseudopoda pada spesies amoebozoan, seperti yang ditemukan dalam genus *Amoeba*, umumnya berbentuk bulat (*lobose*), membulat di ujungnya, dan berbentuk tabung kasar pada penampang melintang. Amuba jenis *Cercozoan*, seperti *Euglypha* dan *Gromia*, memiliki pseudopodia yang ramping dan seperti benang (*filose*). Foraminifera memancarkan pseudopodia halus bercabang yang bergabung satu sama lain untuk membentuk struktur seperti jaring (*reticulose*). Beberapa kelompok, seperti *Radiolaria* dan *Heliozoa*, memiliki *axopodia* (*actinopoda*)

yang kaku, seperti jarum, dan memancar yang didukung dari dalam oleh kumpulan mikrotubulus.

Beberapa jenis amuba yang tergolong dalam golongan yang dapat hidup bebas dapat memiliki pelindung cangkang yang keras maupun tanpa pelindung (juga dikenal sebagai *gymnamoebae*, tidak memiliki penutup keras). Secara umum, cangkang pelindung amuba dapat terdiri dari berbagai komponen zat kimia seperti silika, kitin, kalsium, maupun aglutinasi bahan yang ditemukan seperti butiran kecil pasir. Sebagian besar amuba air tawar memiliki vakuola kontraktil yang mengeluarkan kelebihan air dari sel untuk mengatur tekanan osmotik. Vakuola kontraktil sangat diperlukan oleh amuba dikarenakan air tawar memiliki konsentrasi garam terlarut yang lebih rendah daripada cairan internal amuba sendiri yang dapat mengakibatkan proses osmosis yakni proses perpindahan cairan dari konsentrasi tinggi ke rendah dengan melewati membran sel amuba. Amuba dapat mengalami proses perpecahan sel sebagai dampak rusak atau hilangnya vakuola kontraktil. Yang diakibatkan masuknya air secara berlebihan ke dalam sel amuba. Selain air tawar, sebagian amuba juga dapat ditemukan di air asin/laut yang biasanya tidak memiliki vakuola kontraktil karena konsentrasi zat terlarut dalam sel seimbang dengan tonisitas air di sekitarnya.

Amuba memakan makanan yang terdiri dari alga, bakteri, cacing, nematoda, protozoa lain, tumbuhan, dan sel hewan. Amuba adalah omnivora dengan pola makan bervariasi tergantung dengan spesiesnya. Amuba menelan makanan melalui proses yang disebut endositosis, yang berarti amuba menelan sel atau partikel lain sebagai makanan. Mula-mula, amuba akan mengelilingi sumber makanan dengan bagian dari membran sel amuba. Kemudian, setelah bahan makanan yang tertelan dikelilingi, bagian membran sel ini bertunas di dalam sel. Ini membentuk vesikel, struktur seperti gelembung di dalam sel yang berisi bahan yang tertelan. Akhirnya, bahan di dalam vesikel dicerna oleh enzim, dan prosesnya selesai. Beberapa amuba bersifat parasit atau predator dan mengkonsumsi bakteri, protozoa lain, atau berbagai jenis sel. Lainnya adalah detritivor yang menelan bahan tumbuhan dan hewan yang membusuk. Amuba terutama hidup di lingkungan air tawar, air asin, atau tanah. Secara keseluruhan, bakteri kemungkinan merupakan bahan utama yang dikonsumsi amuba, tetapi pola makan sangat bervariasi menurut spesies.

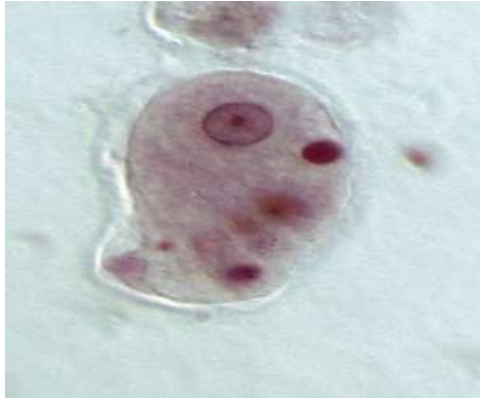
5.3 Jenis-jenis Amuba Penyebab Infeksi

Pada saat ini, terdapat lebih kurang ratusan jenis amuba yang sudah teridentifikasi. Secara umum, amuba biasanya dapat ditemukan di daerah berair seperti kolam, danau, dan sungai yang bergerak lambat. Amuba secara umum merupakan predator dari berbagai jenis bakteri, jamur, dan alga. Namun, terkadang organisme uniseluler ini juga dapat masuk ke dalam tubuh manusia dan menyebabkan berbagai penyakit. Berdasarkan golongan amuba yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia, jenis amuba ini dapat tergolong menjadi dua golongan utama yakni amuba parasitik dan free living amuba. Amuba parasitik adalah amuba yang tidak dapat hidup tanpa adanya inang. Contoh yang paling umum dari amuba parasitik yang dapat menyebabkan penyakit adalah *Entamoeba histolytica*. Sebaliknya, free living amuba adalah golongan amuba yang dapat bertahan hidup tanpa bantuan dari inang. Berbagai contoh amuba golongan ini meliputi *Acanthamoeba castellanii*, *Balamuthia mandrillaris*, dan *Naegleria fowleri*. Golongan free living amuba dapat bertahan hidup di lingkungan alami maupun buatan, seperti udara, air, debu, dan tanah.

5.3.1 *Entamoeba histolytica*

E. histolytica (Gambar 5.1) adalah penyebab umum diare di seluruh dunia, terutama di daerah tropis. Amuba jenis ini juga dapat menyebabkan penyakit ekstraintestinal, misalnya abses di hati, paru-paru, jantung, dan otak. Meskipun 90 persen infeksi *E. histolytica* tidak bergejala, hampir 50 juta orang menjadi bergejala, dengan sekitar 100.000 kematian setiap tahunnya. Infeksi amoeba lebih banyak terjadi di negara-negara dengan kondisi sosial ekonomi rendah.

E. histolytica dapat ditularkan melalui konsumsi kista amuba melalui kontak feses-oral, biasanya melalui makanan atau sumber air yang terkontaminasi. Amuba ini umumnya menyerang pria dan wanita dari segala usia secara merata. Hubungan seksual antar laki-laki atau biseksual dapat meningkatkan risiko kontaminasi feses-oral melalui seks oral dan anal. Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi *E. histolytica* dan kematian dapat berupa hal-hal berikut meliputi kehamilan, pengobatan kortikosteroid, kanker, malnutrisi, dan ketagihan alkohol.



Gambar 5.1: *Entamoeba histolytica* ('*Entamoeba histolytica*', 2023)

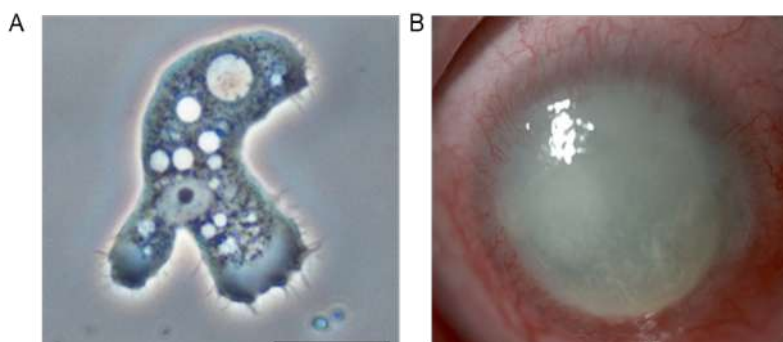
Berikut ini merupakan gambaran klinis amoebiasis yang secara umum dapat dibagi menjadi dua kategori yakni infeksi usus dan infeksi ekstraintestinal (di luar usus):

1. Manifestasi usus meliputi infeksi asimtomatik, infeksi non-invasif simtomatik, disentri amuba (onset bertahap, nyeri perut, diare berdarah), kolitis fulminan (jarang tetapi memiliki mortalitas tinggi), megakolon toksik dan kolitis kronis, dan ulserasi perianal.
2. Abses hati. Infeksi pada hati yang disebabkan oleh amuba di mana gejala ini merupakan manifestasi ekstraintestinal yang paling umum dan biasanya muncul 8-20 minggu setelah kembali dari daerah endemik. Gambaran klinis meliputi demam, nyeri kuadran kanan atas, anoreksia, malaise, penurunan berat badan, batuk, dan cegukan. Pecahnya abses dapat menyebabkan infeksi pleura atau peritonitis.
3. Abses paru-paru di mana meliputi faktor risiko meliputi malnutrisi, alkoholisme, dan defek septum atrium. Gambaran klinis meliputi efusi pleura serosa, empiema amubba, konsolidasi, abses paru, atau fistula hepato-bronkial.
4. Abses jantung. Gejala manifestasi ini sangat jarang dan Cuma akan terjadi jika abses hati pecah dan menular ke dalam perikardium. Gejala infeksi jantung akibat amuba dapat meliputi nyeri dada, gagal jantung, dan tamponade perikardial.

5. Abses otak. Gejala abses yang paling langka yang ditandai dengan timbulnya gejala sakit kepala yang berkepanjangan, mengantuk progresif, berkurangnya gerakan ekstremitas atas, kesulitan menelan dan bernafas, demam yang secara tiba-tiba dan perkembangan yang cepat serta kematian dini jika tidak diobati.

5.3.2 *Acanthamoeba Castellanii*

Acanthamoeba castellani (Gambar 5.2A) adalah amuba yang hidup bebas (free living amuba) yang menghadirkan dua fase dalam siklus hidupnya yang meliputi fase kista sebagai bentuk resistensi dan fase trofozoit sebagai tahap replikasi. *A. castellani* dapat ditemukan di berbagai lingkungan seperti laut dan air tawar, kolam, lensa kontak dan peralatan medis gigi, sistem pendingin udara, dan jaringan hewan (Visvesvara, Moura & Schuster, 2007). *A. castellani* dapat menyebabkan keratitis mata yang parah pada orang sehat yang dapat disertai kebutaan dan kerusakan permanen pada kornea mata terutama pada pengguna lensa kontak (Gambar 5.2B), ensefalitis amuba, kanker, atau lesi kulit pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah (Lorenzo-Morales, Khan & Walochnik, 2015).



Gambar 5.2: *Acanthamoeba castellani* (A) dan penderita infeksi *A. castellani* di mata (B). (Lorenzo-Morales, Khan & Walochnik, 2015)

5.3.3 *Balamuthia mandrillaris*

Balamuthia mandrillaris (Gambar 5.3) adalah ameba oportunistik yang hidup bebas yang dapat ditemukan di tanah dan air tawar. *B. mandrillaris* bersifat patogen bagi manusia di mana infeksi amuba ini dapat menyebabkan

kerusakan sistem saraf pusat pada manusia dan hewan. Meskipun jarang, *B. mandrillaris* dapat menyebabkan peradangan granulomatosa fatal pada sistem saraf pusat yang dikenal sebagai penyakit granulomatous amebic encephalitis (GAE) (Bhosale & Parija, 2021). *B. mandrillaris* ada dalam dua bentuk di alam yakni bentuk kista dan trofozoit, keduanya dapat menginfeksi manusia baik melalui saluran pernafasan maupun luka terbuka di kulit. Masa inkubasi tidak pasti, dapat dihitung mulai dari mingguan ke tahunan. Setelah penyebaran melalui darah, amuba akan bersarang di organ yang berbeda tetapi paling sering di otak dan kulit sehingga menimbulkan sindrom Balamuthia amebic encephalitis (BAE) dan balamuthiasis kulit. *B. mandrillaris* dapat menelan potongan jaringan inang, menghasilkan enzim perusak jaringan, dan memunculkan respons imun yang mengakibatkan nekrosis, granuloma, perdarahan, dan lesi. Gejala sering termasuk sakit kepala, kesulitan menelan, kelumpuhan fokal, kejang yang menyebabkan koma, dan akhirnya kematian (Visvesvara, Moura & Schuster, 2007).

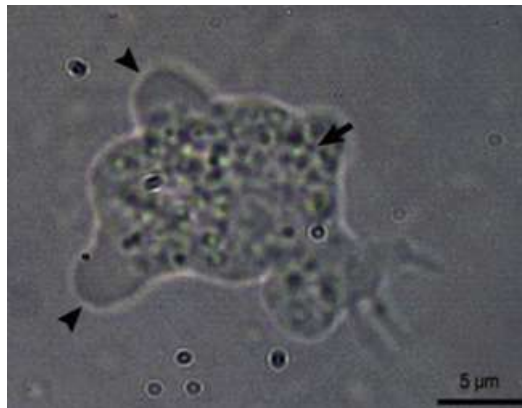


Gambar 5.3: Bentuk morfologi *B. mandrillaris* (Bhosale & Parija, 2021).

5.3.4 Naegleria fowleri

Naegleria fowleri (Gambar 5.4) adalah amuba yang hidup bebas, karena dapat bertahan hidup dalam keadaan hidup bebas di air, tanah, atau di inang, yang dapat berupa sistem saraf pusat manusia. Infeksi *N. fowleri* telah didokumentasikan pada anak-anak dan orang dewasa yang sehat setelah berbagai kegiatan seperti berenang, menyelam, dan ski air. *N. fowleri*

diperkirakan dapat menginfeksi tubuh manusia dengan memasuki inang melalui hidung ketika kontak dengan air dan masuk ke dalam rongga hidung (Su dkk., 2013). Infeksi terjadi pertama melalui perlekatan pada mukosa hidung, diikuti dengan pergerakan sepanjang saraf olfaktorius untuk mencapai otak bagian olfaktorius di dalam sistem saraf pusat. Begitu *N. fowleri* mencapai saraf penciuman, amuba ini akan memunculkan respons kekebalan yang signifikan melalui aktivasi sistem kekebalan inang, termasuk makrofag dan neutrofil (Visvesvara, Moura & Schuster, 2007).



Gambar 5.4: Bentuk morfologi *Naegleria fowleri* (Su dkk., 2013).

Biasanya *N. fowleri* memasuki tubuh manusia dalam bentuk trofozoit. Patogenisitas *N. fowleri* bergantung pada pelepasan molekul sitolitik, termasuk asam hidrolase, fosfolipase, neuraminidase, dan enzim fosfolipolitik yang berperan dalam penghancuran sel inang dan saraf. Kombinasi dari patogenisitas *N. fowleri* dan respon imun yang intens akibat kehadirannya menyebabkan kerusakan saraf yang signifikan dan kerusakan jaringan sistem saraf pusat selanjutnya, yang sering mengakibatkan kematian (Visvesvara, Moura & Schuster, 2007).

5.4 Farmakologi dari Anti Amuba

Seperti halnya bakteri, kebanyakan amuba biasanya tidak berbahaya. Namun, amuba tertentu mungkin berbahaya dalam jumlah berapa pun, dan bagi mereka tujuan pengobatan adalah untuk mencapai kesembuhan total. Infeksi amuba

dapat diobati dengan berbagai macam terapi tergantung pada tingkat keparahan infeksi dan gejala yang menyertai. Sampai saat ini, tidak terdapat vaksin untuk infeksi amuba. Saat ini, pengobatan pengikut adalah melalui obat anti amuba yang dapat diresepkan secara langsung tergantung pada tingkat keparahan infeksi.

5.4.1 Golongan Nitroimidazole

Golongan anti amuba nitroimidazole merupakan golongan obat dengan gugus nitro pada posisi 5 cincin imidazol. Secara umum, golongan nitroimidazole meliputi metronidazole, ornidazole, tinidazole, secnidazole, dan satranidazole. Contoh terapi yang paling umum untuk amuba adalah metronidazole. Mekanisme kerja metronidazole terjadi melalui empat langkah. Langkah pertama adalah masuk ke organisme melalui difusi melintasi membran sel patogen anaerobik dan aerobik. Namun, efek anti amuba metronidazole hanya terbatas pada amuba yang bersifat anaerob. Langkah kedua melibatkan aktivasi reduktif oleh protein transpor intraseluler dengan mengubah struktur kimia piruvat-feredoksin oksidoreduktase. Pengurangan metronidazol menciptakan gradien konsentrasi dalam sel yang mendorong penyerapan lebih banyak obat dan mendorong pembentukan radikal bebas yang bersifat sitotoksik. Langkah ketiga, interaksi dengan target intraseluler, dicapai oleh partikel sitotoksik yang berinteraksi dengan DNA sel inang yang mengakibatkan kerusakan untai DNA dan destabilisasi heliks DNA yang fatal. Langkah keempat adalah pemecahan produk sitotoksik (Li dkk., 2021). Metronidazole memiliki beberapa efek samping seperti gangguan sistem pencernaan, sakit kepala, neuropati, mual, adanya rasa logam pada indra perasa. Metronidazole dapat menyebabkan mual dan muntah terutama jika dikonsumsi bersamaan dengan alkohol. Secara umum metronidazole efektif melawan *E. histolytica* di jaringan-jaringan maupun organ, namun metronidazole kurang efektif melawan infeksi amuba di bagian bawah saluran pencernaan dikarenakan sebagian besar metronidazole mengalami absorpsi di saluran pencernaan bagian atas hingga menyebabkan konsentrasi obat yang rendah di daerah intraluminal (Swami, Lavakusulu & Devi, 1977).

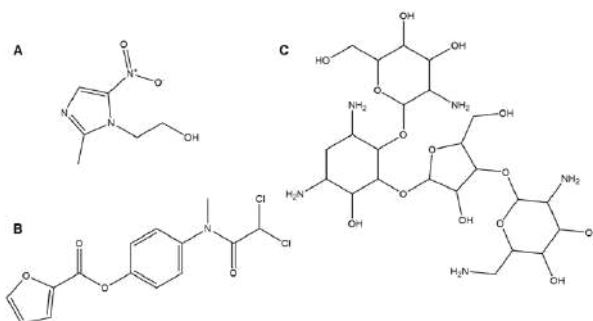
5.4.2 Golongan Dichloroacetamide

Golongan kedua anti amuba adalah golongan dichloroacetamide yang meliputi diloxanide furoate, etofamide, teclozan, dan clefamide. Secara umum, golongan ini mempunyai struktur acetamide yang telah melalui proses

terklorinasi. Sebagai contoh, diloxanide furoate dapat menghancurkan trofozoit *E. histolytica* dan mencegah pembentukan kista amuba (Qureshi dkk., 1997). Walaupun golongan obat ini memiliki efek yang bagus dalam menghambat amuba, mekanisme yang tepat dari golongan ini tidak diketahui dengan jelas. Berbagai hipotesis yang dapat mendukung mekanisme kerja yang pasti meliputi struktur diloxanide furoate yang hampir sama dengan kloramfenikol dan dapat bertindak dengan cara yang sama dengan mengganggu ribosom (Li dkk., 2021).

5.4.3 Golongan Antibiotik

Secara umum, golongan ini dibagi menjadi beberapa obat yang meliputi paromomycin, erythromycin, dan tetracycline. Golongan antibiotik ini merupakan terapi garis pertama untuk pasien amubiasis (infeksi amuba) yang tidak memiliki gejala. Contoh yang paling sering diresepkan adalah paromomycin. Antibiotik paromomycin adalah inhibitor sintesis protein dalam sel yang tidak resisten dengan mengikat RNA ribosom 16S. Antibiotik spektrum luas ini larut dalam air, sangat mirip dengan neomisin. Paromomycin bekerja sebagai antibiotik dengan meningkatkan tingkat kesalahan dalam terjemahan ribosom. Paromomycin berikatan dengan loop RNA, di mana residu A1492 dan A1493 biasanya ditumpuk, dan mengeluarkan kedua residu ini yang disertai dengan produksi rantai polipeptida yang rusak. Produksi terus menerus dari protein yang rusak akhirnya menyebabkan kematian bakteri (Kikuchi dkk., 2013).



Gambar 5.5: Struktur kimia obat anti amuba secara umum. (A) Metronidazole. (B) Diloxanide furoate. (C) Paromomycin. ('PubChem', 2023)

Bab 6

Obat Anti Cacing

6.1 Pendahuluan

Cacingan merupakan salah satu penyakit pada masyarakat, disebabkan karena terinfeksi oleh cacing. Penyakit Cacingan menyebabkan penyakit berat sehingga sering kali diabaikan walaupun sesungguhnya memberikan gangguan kesehatan. Namun, pada keadaan infeksi berat atau keadaan yang luar biasa, kecacingan cenderung memberikan analisa keliru ke arah penyakit lain dan tidak jarang dapat berakibat fatal. Pada umumnya cacingan ditemukan di daerah tropis dan subtropis serta di daerah beriklim basah yang hygiene dan sanitasinya buruk. Penyakit ini merupakan penyakit infeksi paling umum menyerang kelompok masyarakat ekonomi lemah dan ditemukan pada berbagai golongan usia. (Farid et al., 2020)

Indonesia merupakan negara yang masih memiliki salah satu penyakit cacingan ini, yang ditularkan melalui tanah, yaitu *Ascaris lumbricoides* (cacing gelang), *Trichuris trichiura* (cacing cambuk), dan *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, (cacing tambang) dan cacing lainnya. Prevalensi Cacingan di Indonesia pada umumnya masih sangat tinggi, terutama pada golongan penduduk yang kurang mampu, dengan sanitasi yang buruk. Prevalensi Cacingan bervariasi antara 2,5% - 62% Upaya pemberantasan dan pencegahan penyakit Cacingan di Indonesia secara nasional dimulai pada tahun 1975 setelah dibentuk unit struktural di Direktorat Jenderal PP dan PL,

Kementerian Kesehatan, yaitu Sub Direktorat Cacing Tambang dan Parasit Perut Lainnya.

Anthelmintik merupakan obat yang digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh cacing parasit (helminths). Anthelmintics merupakan obat pembasmi cacing maupun penyebab perginya cacing dari tubuh, tanpa menyebabkan kerusakan signifikan pada inang. Prevalensi cacing parasit yang tinggi, adapun kemajuan penemuan dan pengembangan obat antelmintik oleh perusahaan farmasi berjalan selama bertahun-tahun. (Abongwa et al., 2017)

Obat anthelmintik merupakan kelompok obat yang mengobati infeksi hewan atau manusia yang terinfeksi cacing parasit (cacing). Cacing parasit menginfeksi berbagai spesies sehingga menimbulkan beban besar tidak hanya pada kesehatan manusia, tetapi juga pada produksi ternak dan produksi tanaman. Cacingan adalah infeksi dari cacing yang ditularkan melalui tanah (soil transmitted helminths/STH) yaitu cacing yang dalam siklus hidupnya memerlukan tanah yang sesuai untuk berkembang menjadi bentuk infeksi. STH yang banyak di Indonesia adalah cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*), cacing cambuk (*Trichuris trichiura*) dan cacing tambang *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*). Infeksi cacing gelang, cacing cambuk dan cacing tambang sangat erat dengan kebiasaan defekasi (uang air besar/BAB) sembarangan, tidak mencuci tangan sebelum makan serta anak-anak yang bermain di tanah tanpa menggunakan alas kaki dan kebiasaan memakan tanah (geophagia). Kebiasaan BAB sembarangan menyebabkan tanah terkontaminasi telur cacing. Pada umumnya telur cacing bertahan pada tanah yang lembab dan kemudian berkembang menjadi telur infeksi. Telur cacing infeksi yang ada di tanah dapat tertelan masuk ke dalam pencernaan manusia bila tidak mencuci tangan sebelum makan dan infeksi Cacingan juga dapat terjadi melalui larva cacing yang menembus kulit. (Zuhdi R., 2018)

Telur cacing gelang (*A. lumbricoides*) dan cacing cambuk (*T. trichiura*) dalam siklus hidupnya memerlukan tanah liat serta lingkungan yang hangat dan lembab untuk dapat berkembang menjadi bentuk infeksi. Telur *A. lumbricoides* yang telah dibuahi dan mencemari tanah akan menjadi matang dalam waktu 3 minggu pada suhu optimum 25 sampai 30 °C. Telur *T. trichiura* akan matang dalam 3 - 6 minggu pada suhu optimum 30°C. Telur matang kedua spesies itu tidak menetas di tanah dan dapat bertahan hidup beberapa tahun, khususnya telur *A. lumbricoides*. Selain keadaan tanah dan lingkungan yang sesuai, endemisitas juga dipengaruhi oleh jumlah telur yang dapat hidup sampai menjadi bentuk infeksi dan masuk ke dalam hospes (inang). Semakin

banyak telur ditemukan di sumber kontaminasi (tanah, debu, sayuran, dan lain-lain), semakin tinggi endemisitas di suatu daerah. Paru- Paru merupakan organ yang dilalui cacing pada siklus hidupnya, maka keluhan klinis sering berasal dari organ tersebut. Gejala penyakit dari yang ringan hingga yang berat, seperti sesak nafas. Kemudian cacing melewati sampai ke jaringan hati. Penanganan infeksi cacing dapat menggunakan obat sintetik. (Rahmah and Fitrianiingsih, 2011)

6.2 Klasifikasi Cacing

Cacing merupakan suatu parasite, secara klinis terpisah menurut bentuk eksternal umum dan organ inang sesuai tempat tinggal. Ada spesies hermafrodit dan biseksual. Klasifikasi definitif didasarkan pada morfologi eksternal dan internal stadium telur, larva, dan dewasa.

Berikut jenis cacing: (Baron S., 1996)

1. Cacing (trematoda)

Cacing yang memiliki bentuk pipih, pengisap oral dan ventral serta menonjol membantu mempertahankan posisi in situ. Cacing ini bersifat hermafrodit kecuali cacing darah, yang biseksual. Cacing ini mempunyai saluran pencernaan yang baik dengan faring dan kerongkongan. Memiliki tabung bercabang yang terdiri dari satu lapisan sel epitel. Vesikel ekskretoris juga menerima dua saluran pengumpul lateral utama dari sistem ekskretoris, yang merupakan tipe protonephridial dengan sel. Sel ini merupakan sel ekskresi terminal berongga berisi kelompok silia. Sel-sel ini, berada di parenkim, menyaring jaringan langsung melalui kanal ke dalam dua saluran utama. Kecuali cacing darah, trematoda bersifat hermafrodit, memiliki organ reproduksi pria dan wanita pada individu yang sama.

2. Cacing pita (Cestodes)

Cacing pita panjang, segmentasi, cacing pipih hermafrodit yang berada dalam lumen usus. Bentuk larva, yang kistik atau padat, menghuni jaringan ekstraintestinal. Secara anatomi, cestodes dibagi menjadi scolex, atau kepala, cacing ini mengandung organ

perlekatan, leher yang merupakan daerah proliferasi segmen, rantai proglottid yang disebut sebagai strobila. Strobila berbentuk panjang saat proglotid baru terbentuk melingkar. Cestoda bersifat hermafrodit, setiap proglotid memiliki sistem reproduksi jantan dan betina yang mirip dengan cacing digenetik. Namun, cacing pita ini memiliki perbedaan dengan cacing dalam mekanisme pengendapan telurnya. Telur cacing pita pseudophyllidean keluar melalui pori uterus di tengah permukaan ventral daripada melalui atrium genital, seperti pada cacing.

3. Cacing gelang (Nematoda)

Cacing gelang yang telah dewasa dan larva adalah cacing biseksual berbentuk silinder. Mereka berada di usus dan ekstraintestinal. Dinding tubuh dari cacing ini terdiri dari kutikula luar yang memiliki struktur nonseluler, kompleks secara kimiawi, hipodermis tipis, dan otot.

6.3 Obat Anti Cacing

Beberapa obat yang biasa digunakan dalam penyembuhan dari penyakit cacingan yakni:

1. Mebendazole adalah Mebendazol adalah metil 5-benzoil-2 benzimidazolecarbamate. Dia tidak larut dalam air. Mebenzimidazole khas merupakan spektrum luas yang digunakan untuk mengobati berbagai penyakit parasit. Ini memiliki persetujuan FDA untuk pengobatan pasien lebih dari dua tahun dengan infeksi gastrointestinal yang disebabkan oleh *Necator americanus*, atau *Ancylostoma duodenale* (cacing tambang), *Ascaris lumbricoides* (cacing gelang), *Enterobius vermicularis* (cacing kremi), dan *Trichuris trichiura* (cacing cambuk) satu maupun dua jenis infeksi cacing. obat ini untuk infeksi nematoda usus dewasa yang disebabkan oleh c apillariasis, echinococcosis, toksokariasis, trichinellosis, trikostrongiliasis. Obat ini memiliki tujuan dalam onkologi dengan

fokus pada sel yang resisten terhadap terapi yang disetujui. Mebendazole menunjukkan aktivitas sitotoksik, yang bersinergi dengan radiasi pengion dan agen kemoterapi yang berbeda dan merangsang respon imun antitumor. (Seah S. K.,1976)

2. Mebendazole menyebabkan kerusakan subseluler, dan menghambat sekresi asetilkolinesterase cacing. Mebendazol bekerja menghambat produksi mikrotubulus melalui pengikatan ke colchicine dari β -tubulin dan dengan demikian menghalangi polimerisasi dimer tubulin dalam sel usus parasit. Dapat menyebabkan glukosa, kapasitas pencernaan dan reproduksi parasit terganggu, sehingga mengakibatkan imobilisasi, hambatan produksi telur, dan kematian cacing. Mebendazole diserap kurang baik pada saluran pencernaan sehingga dapat menjadi obat yang efektif dalam mengatasi infeksi pada cacing di usus serta memberikan efek samping yang sangat sedikit. Resistensi terhadap mebendazol. Mekanisme resistensi terhadap benzimidazole kemungkinan besar disebabkan oleh perubahan protein β -tubulin, yang menurunkan pengikatan mebendazol ke β -tubulin. (Seah S. K.,1976)
3. Mebendazole diberikan secara oral, tablet dikunyah sebelum ditelan. Bagi pasien yang kesulitan mengkonsumsi dalam bentuk tablet, dapat dihancurkan tabletnya dengan menambahkan air, sehingga mudah ditelan.

Dosis mebendazole untuk indikasi umum FDA terdapat di bawah ini: (Seah S. K.,1976)

- a. Cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*): 100 mg dua kali sehari (pagi dan malam) selama tiga hari berturut-turut.
- b. Cacing tambang (*Ancylostoma duodenale*): 100 mg dua kali sehari (pagi dan malam) selama tiga hari berturut-turut
- c. Cacing cambuk (*Trichuris trichiura*): 100 mg dua kali sehari (pagi dan malam) selama tiga hari berturut-turut
- d. Cacing kremi (*Enterobius vermicularis*): 100 mg dosis oral tunggal

Jika pasien tidak mencapai hasil yang memuaskan setelah tiga minggu pengobatan, maka terapi kedua dianjurkan. Dosis mebendazole untuk indikasi umum yang tidak disetujui FDA tercantum di bawah ini:

- Infeksi Kapilariasis: 200 mg diberikan secara oral dua kali sehari selama 20 hari
- Infeksi Cestodes: 300 mg diberikan secara oral dua kali sehari selama 3 sampai 6 hari
- Filariasis: 300 mg diminum setiap hari selama 28 hingga 45 hari

Kurang dari sepuluh (10%) obat mengalami penyerapan sistemik setelah konsumsi oral, dan pada bagian ini mengalami metabolisme dengan cepat oleh enzim di hati. Tingkat plasma juga dapat menurun dengan karbamazepin atau fenitoin atau penginduksi CYP450 lainnya. Simetidin tidak meningkatkan mebendazol serum secara berarti, yang konsisten dengan absorpsi sistemiknya yang buruk. Mebendazole sebagian besar dimetabolisme terutama oleh hati. Tingkat plasma mebendazole yang lebih tinggi akan terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau penurunan ekskresi empedu. Waktu paruh mebendazole adalah sekitar 3 sampai 6 jam setelah pemberian oral. Ekskresi mebendazol sebagian besar terjadi di empedu atau urin. Efek samping yang paling umum menyertai penggunaan mebendazole adalah kehilangan nafsu makan, sakit perut, diare, perut kembung, mual, muntah, sakit kepala, tinitus, dan peningkatan enzim hati. Beberapa pasien mungkin mengalami kejang, dan beberapa mungkin mengalami reaksi hipersensitivitas seperti ruam, urtikaria, dan angioedema. (Seah S. K.,1976)

Mebendazole dikontraindikasikan pada orang dengan riwayat hipersensitivitas terhadap mebendazole atau eksipien yang digunakan dalam bentuk dosis. Mebendazole dikontraindikasikan pada anak di bawah usia 1 tahun untuk pengobatan massal infestasi gastrointestinal tunggal atau campuran karena risiko kejang, yang telah dilaporkan selama penggunaan pascapemasaran. Ada studi terbatas pada anak-

anak di bawah usia 2 tahun. Dokter harus menggunakan obat dengan berhati-hati pada pasien dengan penyakit hati atau disfungsi karena hati merupakan tempat metabolisme obat dengan sistem CYP450. Serta, harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan obstruksi bilier karena obat dikeluarkan secara ekstensif melalui sistem bilier. Hindari penggunaan bersamaan mebendazole dan metronidazole karena ada risiko lebih tinggi sindrom Stevens-Johnson/nekrosis epidermal toksik. (Thakur RK et al., 2022)

Badan Pengawas Obat menyatakan mebendazole sebagai obat kategori C, studi pada hewan menunjukkan hasil efek buruk pada janin. Dalam penelitian terbaru, laporan tentang paparan mebendazole pada trimester pertama terbatas namun, peneliti belum mengamati peningkatan kejadian cacat bawaan saat digunakan selama trimester kedua maupun ketiga. Obat-obatan seharusnya hanya menjadi pilihan jika kemungkinan keuntungan membenarkan kemungkinan risiko pada janin. (Thakur RK et al., 2022)

4. Pirantel adalah turunan pirimidin yang bekerja dengan mendepolarisasi persimpangan neuromuskuler nematoda, mengakibatkan kelumpuhan dan pengeluarannya dalam tinja. Obat ini diserap dengan buruk dari usus dan biasanya efektif dalam dosis tunggal. Dianjurkan untuk infeksi cacing kremi karena *Enterobius vermicularis* dan *Ascaris lumbricoides*. Dosis pada orang dewasa dan anak-anak adalah 11 mg/kg (hingga 1 g) sebagai dosis tunggal, yang dapat diulang dalam dua minggu. Pirantel banyak digunakan dalam kedokteran hewan. Efek samping jarang terjadi, ringan dan sementara dan termasuk mual. Pirantel secara hanya diberikan dalam dosis tunggal, mungkin karena kurangnya hepatotoksitas seperti yang digunakan saat ini. Pirantel biasanya ditoleransi dengan baik dan kerusakan pada hati secara klinis belum pernah dilaporkan. Kelas Obat ini merupakan sebagai agen antelmetik
5. Piperazin adalah senyawa organik siklik yang memiliki dua atom nitrogen dalam posisi berlawanan dalam cincin heterosiklik yang berfungsi sebagai turunan piperazin dan bertindak sebagai agonis

reseptor gamma-amino-butyric acid (GABA) dalam nematoda, dengan potensi anti-aktivitas cacing. Setelah pemberian, piperazin berikatan dengan reseptor penghambat GABA pada nematoda yang rentan, sehingga mendorong pembukaan saluran klorida dan hiperpolarisasi. Hal ini menyebabkan kelumpuhan otot cacing dan memungkinkan gerak peristaltik normal untuk mengeluarkan cacing dari lumen usus, yang menyebabkan cacing dikeluarkan dari tubuh. Tidak seperti vertebrata di mana GABA terbatas pada sistem saraf pusat (SSP), reseptor GABA pada cacing juga diekspresikan dalam sistem saraf tepi. (National Center for Biotechnology Information, 2023)

Cara kerja obat ini dengan melumpuhkan otot-otot cacing, sehingga lumpuh dan terbuang dengan kotoran. Dosis obat ini 2 g 3 kali sehari untuk orang dewasa dan remaja. (National Center for Biotechnology Information, 2023)

6. Levamisol

Senyawa ini memiliki khasiat anthelmintik spektrum luas terhadap nematoda tetapi tidak memiliki aksi terhadap cestoda atau trematoda. Tetramisole adalah campuran rasemat dari isomer L dan D, sedangkan levamisol adalah isomer L murni. Pirantel dan morantel secara struktural terkait satu sama lain tetapi strukturnya berbeda dari levamisole juga merupakan obat cacing yang efektif. Tetramisole dan pirantel keduanya bertindak sebagai agonis reseptor nikotinik dan menimbulkan kelumpuhan otot spastik karena aktivasi yang berkepanjangan dari reseptor asetilkolin nikotinik rangsang (nAChRs). Pada otot dinding tubuh nematoda. Studi voltage-clamp menggunakan sel otot dinding tubuh *A. suum* telah menunjukkan bahwa morantel, pirantel, dan Potensi pembalikan untuk semua senyawa adalah sekitar +10 mV, menunjukkan bahwa semuanya mengaktifkan saluran ion yang sama. Penulis ini juga menemukan bukti bahwa pirantel dan asetilkolin bersaing untuk reseptor yang sama. Cara kerjanya yang tepat telah dipelajari secara hati-hati pada tingkat saluran tunggal pada persiapan otot dinding tubuh *A. suum*.

Analisis farmakologis telah memberikan bukti untuk sub tipe reseptor nACh, tipe-N (lebih disukai diaktifkan oleh nikotin), tipe-B (lebih disukai diaktifkan oleh bephenium), dan tipe-L (lebih disukai diaktifkan oleh levamisole dan terkait dengan resistensi levamisole). Levamisole, dan senyawa terkait, juga menyebabkan kelumpuhan spastik dan bertelur pada *C. elegans*. Jadi *C. elegans* telah menyediakan platform eksperimental untuk menyelidiki lebih lanjut farmakologi molekuler imidazothiazoles dan tetrahydropyrimidines pada nAChRs. (Xuefeng Chen, et al, 2011)

7. Ivermectin

Ivermectin adalah lakton makrosiklik dan turunan semisintetik dari avermectin yang diproduksi oleh *Streptomyces avermitilis*. Ivermectin memiliki aktivitas yang kuat terhadap beberapa parasit dan artropoda. Ini memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap beberapa nematoda (*Ascaris*, *Trichuris*, *Ancylostoma*), cestoda (*Taenia*) dan trematoda (*Fasciola*, *Schistosoma*). Ivermectin memiliki aktivitas yang sangat kuat melawan onchocerciasis dan filariasis limfatik, yang merupakan penyakit endemik penting di Afrika dan Amerika Selatan. Ivermectin tersedia dalam bentuk tablet 3 mg dengan nama merek Stromectol. Untuk pengobatan strongyloidiasis, dosis yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah dosis oral tunggal 15 mg (200 µg/kg). Ivermectin oral umumnya dapat ditoleransi dengan baik, namun efek samping obat ini yaitu diare, gangguan pencernaan, sakit kepala, demam, ruam dan gatal-gatal, yang sebagian besar disebabkan oleh efek ivermectin pada cacing dapat menyebabkan kematian, pelepasan, dan pengusiran cacing. Dosis yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah dosis oral tunggal 15 mg (200 µg/kg). Ivermectin juga tersedia dalam bentuk topikal untuk terapi rosacea dan kutu kepala. Ivermectin berkerja dengan merusak saluran klorida yang penting dalam aktivitas neuromuskular pada cacing parasit dan protozoa, namun aktivitas sedikit untuk melawan transmisi saraf mamalia. Mekanisme yang mungkin menyebabkan kerusakan hati tidak diketahui. Dosis ivermectin pada penderita

scabies secara oral adalah 200 mcg/KgBB dosis tunggal diulangi setelah 2 minggu. (Campillo, J. T et al., 2022)

8. .Prazikuantel

Obat antelmintik praziquantel (PZQ) digunakan untuk mengobati schistosomiasis, penyakit tropis terabaikan yang menyerang lebih dari 200 juta orang di seluruh dunia. Obat ini menyebabkan masuknya Ca^{2+} dan kelumpuhan spastik cacing dewasa dan vakuolisasi cepat pada permukaan cacing. Prazikuantel adalah agen antelmintik dengan aktivitas melawan spektrum yang luas dari trematoda dan cestoda yang digunakan terutama dalam terapi schistosomiasis, cacing hati, dan cysticercosis. Terapi prazikuantel telah dilaporkan menyebabkan peningkatan serum aminotransferase selama terapi, tetapi kerusakan hati yang tampak secara klinis setelah penggunaannya jarang terjadi jika terjadi sama sekali. Prazikuantel digunakan untuk infeksi yang disebabkan cacing pipih yang berada di Hati dan aliran darah. Mekanisme kerja Praziquantel secara ekstensif dimetabolisme oleh hati melalui sistem sitokrom P450 dan dapat menyebabkan cedera hati sebagai akibat dari perantara metabolisme yang beracun. Kadar plasma praziquantel dipengaruhi oleh penginduksi (rifampisin menurunkan kadar obat) dan penghambat aktivitas P450 (simetidin, ketokonazol, dan eritromisin dapat mengurangi kadar obat).. Dosis obat ini yaitu untuk mengobati clonorchiasis adalah 25 mg/kg tiga kali sehari. Efek samping yang umum tetapi sementara, dan termasuk ketidaknyamanan perut, mual, muntah, vertigo, nyeri otot, mengantuk, sakit kepala dan kelelahan, beberapa gejala yang disebabkan efeknya pada parasit. Efek samping yang serius termasuk kerusakan klinis sementara, aritmia jantung, reaksi hipersensitivitas dan ruam. (Hong S. T., 2018)

9. Pentamidin

Pentamidin adalah diamina aromatik aktif melawan spektrum luas agen infeksi. Mekanisme kerja obat ini terkonsentrasi di dalam mikroorganisme menghambat sintesis RNA, DNA, dan protein. Memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap beberapa cestoda,

trematoda, dan parasit protozoa seperti Giardia, Cryptosporidium, dan Entamoeba. Pentamidine aktif melawan *Pneumocystis jiroveci* (sebelumnya dikenal sebagai *P. carinii*), yang di mana sekarang dianggap sebagai agen jamur. Obat ini telah disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat pada tahun 1984 di mana indikasi utama dari obat ini sebagai profilaksis dan terapi infeksi *Pneumocystis jiroveci*. Pentamidine telah digantikan oleh agen yang lebih baik ditoleransi dan kurang beracun dalam mengobati *Pneumocystis* seperti trimethoprim/sulfamethoxazole atau dapson dengan atovaquone. Pentamidin juga merupakan terapi lini kedua alternatif untuk leishmaniasis dan trypanosomiasis. Pentamidin tidak diserap dengan baik melalui rute oral dan tersedia dalam bentuk aerosol (300 mg) Pada pengobatan pneumonia pneumocystis, dianjurkan adalah 3-4 mg/kg secara intravena atau intramuskular sekali sehari selama 14 sampai 21 hari. Untuk pencegahan pneumocystis, rejimen yang dianjurkan adalah 300 mg dalam bentuk nebulasi setiap 4 minggu. Efek samping dari terapi intravena seringkali parah dan berakibat fatal. Efek samping ini termasuk mual, perut kurang nyaman. (Hafiz S, et al., 2022)

Bab 7

Rehidrasi pada Diare dan Muntah Berak

7.1 Pendahuluan

Penyakit diare merupakan salah satu penyakit dengan angka kejadian yang tinggi di dunia. Menurut World Health Organization (WHO) dan UNICEF, terdapat sekitar 2 miliar kasus diare di seluruh dunia setiap tahunnya, dan sebanyak 1,9 juta anak di bawah usia 5 tahun meninggal karena diare (Farthing et.al., 2012). Diare dapat dialami oleh berbagai rentang usia, dari bayi, anak, hingga dewasa. Pada saat diare, tubuh akan mengalami frekuensi defekasi (uang air besar/BAB) yang meningkat tinggi dengan konsistensi tinja yang cenderung cair. Pada beberapa kasus, kondisi diare juga disertai peradangan pada saluran cerna dan timbulnya gejala muntah, yang oleh masyarakat lazim disebut muntah berak. Kedua kondisi tersebut menyebabkan pasien kehilangan cairan dan elektrolit yang akan berakibat dehidrasi.

7.2 Diare dan Muntah Berak

Diare dan muntah berak adalah kondisi yang di dalam istilah medis dikenal sebagai gastroenteritis. Kondisi ini sangat umum terjadi tidak hanya pada bayi dan anak, namun juga dewasa hingga orang tua. Gastroenteritis yang terjadi secara cepat dan tiba-tiba disebut gastroenteritis akut, menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, merupakan salah satu penyumbang angka kematian yang tinggi di seluruh dunia, khususnya di negara-negara berkembang dengan tingkat sanitasi yang masing tergolong rendah. Penanganan sedini mungkin secara tepat harus dilakukan pada gastroenteritis akut sehingga pasien tidak sampai pada kondisi yang lebih parah hingga kematian. Terutama apabila gejala gastroenteritis terjadi pada bayi dan anak, yang secara kemampuan dalam menerjemahkan kondisi tubuhnya masih sangat terbatas. Demikian pula jika terjadi pada golongan usia yang lebih tua atau usia lanjut dengan kondisi fisik yang sudah lemah.

7.2.1 Definisi

Diare dan muntah berak yang selanjutnya disebut gastroenteritis merupakan keadaan peradangan atau inflamasi pada lapisan mukosa saluran cerna yakni lambung, usus kecil, dan usus besar yang sebagian besar terjadi karena infeksi, meskipun dapat pula terjadi karena faktor lainnya seperti setelah mengonsumsi obat-obatan tertentu, atau akibat keracunan bahan kimia (seperti logam dan toksin pada tumbuhan). Kondisi peradangan ini ditandai dengan gejala diare dan muntah. Diare adalah buang air besar dengan frekuensi yang meningkat dari biasanya atau lebih dari tiga kali sehari dengan konsistensi feses yang lebih lembek atau cenderung cair. Diare dan muntah, keduanya menyebabkan tubuh pasiennya kehilangan banyak cairan dan elektrolit (Gotfried, 2021).

7.2.2 Epidemiologi

Gastroenteritis akut merupakan masalah yang umum terjadi pada negara berkembang dibanding negara maju yang memiliki tingkat higienitas dan sanitasi yang lebih baik. Data epidemiologi menyatakan kejadian diare sebagai penyebab tertinggi kedua kematian pada anak usia di bawah 5 tahun di seluruh dunia, setelah pneumonia.

Data WHO pada 2009 memperlihatkan bahwa India merupakan negara yang memiliki angka kejadian tertinggi diare pada anak dengan lebih dari 380.000 anak meninggal karena diare dan komplikasinya. Di Afrika, penyakit diare tetap menjadi penyakit penyebab utama ketiga kematian pada anak di bawah usia 5 tahun. Diare bertanggung jawab atas 330.000 kematian pada tahun 2015. Frekuensi dan tingkat keparahan diare di Afrika diperparah oleh kurangnya akses ke air bersih yang memadai dan sanitasi yang buruk (Reiner, R.C, et al 2018). Di Indonesia, diare masih menjadi penyumbang angka kematian terutama pada balita. Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 memperlihatkan prevalensi diare untuk semua kelompok umur sebesar 8%, balita 12,3% dan pada bayi sebesar 10,6%. Pada Sample Registration System tahun 2018, diare tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian pada neonatus sebesar 7% dan pada bayi usia 28 hari sebesar 6%.

7.2.3 Etiologi

Penyebab kejadian gastroenteritis sangat bervariasi. Menurut World Gastroenterology Organization, ada beberapa agen yang bisa menyebabkan terjadinya gastroenteritis, yang terdiri dari agen infeksi dan agen non-infeksi. Penyebab diare non-infeksi tidak sebanyak pada kejadian diare karena infeksi, penyebabnya meliputi penggunaan jenis obat-obat tertentu, penyakit pada saluran cerna seperti Irritable Bowel Syndrome, inflammatory bowel diseases (penyakit Chron, Ulcerative colitis), celiac disease, eosinophilic gastroenteritis, colorectal malignancy, intoleransi laktosa, malabsorpsi, dan intestinal obstruction. (JAI Jassas et al, 2018).

Sedangkan lebih dari 90% disebabkan oleh agen infeksi (Farthing et.al., 2012):

1. Bakteri

Di negara-negara berkembang, bakteri dan parasit di saluran cerna umumnya memiliki prevalensi yang lebih tinggi sebagai penyebab diare dibanding virus. Kelompok ini umumnya mencapai puncak pada musim panas/kemarau. Beberapa bakteri yang dapat menyebabkan gastroenteritis akut adalah:

a. Diarrheagenic *Escherichia coli*

Penyebarannya berbeda – beda di setiap negara dan paling sering terdapat di negara yang masih berkembang. Umumnya bakteri jenis ini tidak menimbulkan bahaya. Jenis dari bakterinya

adalah: Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) - Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) - Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) - Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC)

b. *Campylobacter*

Bakteri jenis ini umumnya banyak pada orang yang sering berhubungan dengan perternakan selain itu bisa menginfeksi akibat masakan yang tidak matang dan dapat menimbulkan gejala diare yang sangat cair dan menimbulkan disentri.

c. *Shigella species*

Gejala dari infeksi bakteri *Shigella* dapat berupa hipoglikemia dan tingkat kematiannya sangatlah tinggi. Beberapa tipenya adalah: *S. sonnei* - *S. flexneri* - *S. dysenteriae*

d. *Vibrio cholera*

Memiliki lebih dari 2000 serotipe dan semuanya bisa menjadi pathogen pada manusia. Hanya serogrup cholera O1 dan O139 yang dapat menyebabkan wabah besar dan epidemic. Gejalanya yang paling sering adalah muntah tidak dengan panas dan feses yang konsistensinya sangat berair. Bila pasien tidak terhidrasi dengan baik bisa menyebabkan syok hipovolemik dalam 12 – 18 jam dari timbulnya gejala awal.

e. *Salmonella*

Salmonella menyebabkan diare melalui beberapa mekanisme. Beberapa toksin telah diidentifikasi dan prostaglandin yang menstimulasi sekresi aktif cairan dan elektrolit mungkin dihasilkan. Pada onset akut gejalanya dapat berupa mual, muntah dan diare berair dan terkadang disentri pada beberapa kasus.

2. Virus

Di negara industri maupun negara berkembang, virus merupakan penyebab utama diare akut terutama pada musim dingin.

a. Rotavirus

Merupakan salah satu penyebab terbanyak dari kasus rawat inap di rumah sakit dan mengakibatkan 500.000 kematian di dunia tiap tahunnya, biasanya diare akibat rotavirus derajat

keparahannya di atas rerata diare pada umumnya dan menyebabkan dehidrasi.

b. Human Caliciviruses (HuCVs)

Termasuk famili Calciviridae, dua bentuk umumnya yaitu Norwalk-like viruses (NLVs) dan Sapporo-like viruses (SLVs) yang sekarang disebut Norovirus dan sapovirus. Norovirus merupakan penyebab utama terbanyak diare pada pasien dewasa dan menyebabkan 21 juta kasus per tahun. Norovirus merupakan penyebab tersering gastroenteritis pada orang dewasa dan sering menimbulkan wabah dan menginfeksi semua umur. Sapoviruses umumnya menginfeksi anak – anak dan merupakan infeksi virus tersering kedua selain Rotavirus.

c. Adenovirus

Umumnya menyerang anak – anak dan menyebabkan penyakit pada sistem respiratori. Adenovirus merupakan family dari Adenoviridae dan merupakan virus DNA tanpa kapsul, diameter 70 nm, dan bentuk icosahedral simetris. Ada 4 genus yaitu Mastadenovirus, Aviadenovirus, Atadenovirus, dan Siadenovirus.

3. Parasit

Cryptosporidium parvum, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, and *Cyclospora cayentanensis*, infeksi beberapa jenis protozoa tersebut sangatlah jarang terjadi namun sering dihubungkan dengan traveler dan gejalanya sering tak tampak.

7.2.4 Klasifikasi

Klasifikasi gastroenteritis didasarkan pada beberapa hal, salah satu yang paling populer adalah berdasarkan durasi gejalanya yaitu acute gastroenteritis, persistent, dan chronic gastroenteritis.

1. Acute gastroenteritis

Acute gastroenteritis atau gastroenteritis akut adalah kondisi diare yang muncul dalam waktu kurang dari 14 hari. Kondisi ini disebabkan oleh banyak jenis mikroorganisme, terutama virus dan bakteri. Norovirus dan Rotavirus adalah penyebab yang paling umum

pada kasus gastroenteritis yang disebabkan oleh virus. Pada anak-anak, Rotavirus dapat menyebabkan perkembangan keparahan diare yang semakin memburuk dengan adanya dehidrasi. Kondisi malnutrisi sebelumnya dapat menyebabkan gambaran klinis yang semakin parah dan mengarah pada mortalitas/kematian. Berbeda dengan Rotavirus, Norovirus dapat menyebabkan penyakit acute gastroenteritis pada hampir semua kelompok umur. Infeksi ini dapat terjadi di tempat-tempat yang ramai, seperti panti jompo, penjara, kapal pesiar, sekolah, dan tempat lainnya yang serupa. Infeksi norovirus akan menyebabkan serangan muntah parah yang berlanjut hingga 60 jam dan berkurang secara spontan. Virus ini biasanya ditularkan melalui rute fecal-oral. (Al Jassas et al., 2018).

2. Chronic gastroenteritis

Gastroenteritis yang terjadi dalam waktu lebih dari 30 hari disebut dengan Chronic gastroenteritis atau persistent gastroenteritis. Secara umum, chronic gastroenteritis memiliki penyebab yang berbeda dengan acute gastroenteritis. Beberapa penyebabnya yaitu: obat-obatan, parasit, protozoa, penyakit pada saluran cerna seperti Inflammatory Bowel Disease, colorectal malignancy, intoleransi laktosa, dan malabsorpsi (Schiller, et al. 2017). Umumnya, pada inang yang memiliki gangguan atau kelainan pada imunitas memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami persistent gastroenteritis yang berat. Contohnya pada pasien dengan acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) diketahui memiliki tingkat insidensi yang relative tinggi untuk mengalami diare karena infeksi cryptosporidium. (Krones & Hogenouer, 2012).

7.2.5 Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Sebuah hasil studi pada orang dewasa menunjukkan kejadian mual (93%), muntah (81%), diare (89%), dan nyeri pada daerah perut (76%) dilaporkan terjadi pada gastroenteritis akut. Terdapat pula tanda-tanda dehidrasi sedang hingga berat, seperti membrane mukosa yang kering, penurunan turgor kulit, atau perubahan pada status mental, ditemukan pada <10% subjek yang diperiksa. Suhu >37,8o (14%) dan darah pada tinja (15%) tidak umum

ditemukan, dan tidak ada perbedaan antara subjek yang mengalami infeksi virus maupun infeksi bakteri. Gejala pada pernapasan meliputi sakit tenggorokan, batuk, dan rhinorea, dilaporkan ditemukan pada rata-rata 10% subjek. (Bresee et.al., 2012).

Berdasarkan tanda dan gejala klinis yang teramati dapat dikategorikan sebagai berikut:

Tabel 7.1: Kategori diare (Farthing et.al., 2012)

Kategori	Manifestasi klinis
Diare akut	BAB tiga kali atau lebih dengan konsistensi tinja yang encer atau berair dalam waktu kurang dari 24 jam
Disentri	Ditemukan darah pada tinja
Diare persisten	Episode diare akut yang dimulai lebih dari 14 hari

Faktor penyebab gastroenteritis sangatlah beragam, oleh sebab itu sangat penting untuk melakukan evaluasi klinis awal (Tabel 7.2) pada pasien dan fokus menilai kondisi keparahan dan tingkatan atau derajat dehidrasinya (Tabel 7.3), sehingga pasien dapat segera menerima terapi yang sesuai dan tepat, terutama untuk mencegah terjadinya dehidrasi yang lebih berat.

Tabel 7.2: Penilaian medis pada diare (Farthing et.al., 2012)

Riwayat pasien	Pemeriksaan Fisik
- Onset kejadian BAB, frekuensi BAB, kondisi dan volume BAB - Ada darah pada tinja - Muntah - Obat-obatan yang digunakan - Riwayat kesehatan - Kondisi dasar - Petunjuk epidemiologis	- Berat badan - Suhu tubuh - Kecepatan pernapasan dan detak jantung - Tekanan darah

Tabel 7.3:Penilaian derajat dehidrasi menggunakan “Dhaka Method”
(Farthing et.al., 2012)

Penilaian	<i>Plan A</i>	<i>Plan B</i>	<i>Plan C</i>
1. Kondisi umum 2. Mata 3. Mukosa 4. Kehausan 5. Radial pulse 6. Turgor kulit	Normal Normal Normal Normal Normal	Kurang aktif* Cekung Kering Haus Rendah* Berkurang*	Lesu/pingsan* - - Tak bisa minum* Tidak ada* -
Diagnosis	Tidak ada dehidrasi	Ada dehidrasi, yang ditandai setidaknya dua tanda, termasuk paling sedikit ada satu tanda kunci(*)	Dehidrasi berat, diperlihatkan oleh beberapa tanda dehidrasi dan paling sedikit ada satu tanda kunci (*)
Tata laksana	Pencegahan dehidrasi Penilaian kembali secara berkala	Terapi rehidrasi dengan Oral Rehydration Solution (ORS), kecuali jika pasien tidak dapat minum Penilaian kembali secara berulang	Terapi rehidrasi dengan cairan infus intravena dan ORS Penilaian kembali secara berulang dan lebih sering

(*) tanda kunci

7.3 Terapi Rehidrasi

Penatalaksanaan diare akut dilakukan dengan prioritas utama memberikan terapi rehidrasi untuk mencegah keparahan kondisi, baru kemudian dilanjutkan dengan terapi simptomatik lainnya, dan selanjutnya terapi definitif setelah diketahui agen penginfeksi.

7.3.1 Rehidrasi Oral

Terapi dengan cairan rehidrasi oral sangat efektif, aman, nyaman, dan tidak mahal jika dibandingkan dengan terapi dengan cairan intravena. Terapi cairan rehidrasi oral direkomendasikan oleh American Academy of Pediatrics dan World Health Organization untuk digunakan pada anak-anak dengan kondisi rehidrasi ringan hingga sedang yang mampu menerima cairan secara oral, terkecuali jika terhalang oleh kondisi muntah yang berlebihan atau karena mengalami gangguan lain seperti karena pembedahan pada abdomen (Celluci, 2021).

Cairan rehidrasi oral/Oral Rehydration Solution (ORS) harus mengandung: sejumlah karbohidrat atau sebanyak 2% glukosa dan 50 sampai 90 mEq/L (50-90 mmol/L) garam natrium (sodium). Minuman-minuman untuk olahraga, soda, dan minuman lainnya yang sejenis tidak memenuhi kriteria ORS, sehingga sebaiknya tidak digunakan. Umumnya minuman-minuman tersebut memiliki kandungan natrium yang terlalu sedikit dan jumlah karbohidrat yang lebih banyak untuk kepentingan cotransport sodium/glukosa, dan efek osmosis dari kelebihan karbohidrat menyebabkan bertambahnya cairan yang hilang (Celluci, 2021).

ORS yang direkomendasikan oleh WHO dan secara luas telah digunakan di Amerika dapat diberikan tanpa menggunakan resep. Kebanyakan dari cairan tersebut tersedia dalam bentuk serbuk yang kemudian ditambahkan air dengan minum.

Satu paket ORS dapat dilarutkan dalam 1 liter air untuk menghasilkan larutan yang mengandung komposisi sebagai berikut:

1. Standar ORS dari WHO: Sodium 90, Potasium 20, Chloride 80, citrate 10, dan glukosa 111
2. Standar ORS dari WHO dengan penurunan osmolaritas: Sodium 75,, potassium 20, chloride 65, citrate 10, dan glukosa 75.

Campuran tersebut juga dapat dibuat sendiri secara manual dengan menambahkan 1 liter air ke dalam 3,5 g garam meja; 2,9 g trisodium citrate (atau 2,5 g sodium bikarbonat); 1,5 g potassium chloride, dan 20 g glukosa. Pemberian ORS efektif pada pasien dengan dehidrasi tanpa membedakan usia, faktor penyebab, maupun jenis ketidakseimbangan elektrolit (hyponatremia, hypernatremia, maupun isonatremia), selama ginjal pasien berfungsi dengan baik. Kemasan cairan rehidrasi oral ada yang sudah tersedia dan mudah didapatkan di toko obat maupun apotek (Celluci, 2021)

7.3.2 Pemberian Cairan Rehidrasi Oral

Umumnya, 50 mL/Kg berat badan diberikan setiap 4 jam untuk kondisi dehidrasi ringan dan 100 mL/Kg berat badan untuk dehidrasi sedang. Pada kondisi setiap kali BAB, dapat diberikan tambahan 10 mL/kg (hingga 240 mL). Setelah 4 jam, harus dilakukan penilaian kembali pada pasien. Apabila ditemukan dehidrasi yang menetap, maka dapat diberikan volume yang sama secara berulang. Kondisi muntah seharusnya tidak mengganggu pemberian cairan rehidrasi oral (kecuali ada kondisi lain yang tidak memungkinkan penerimaan cairan melalui mulut).

Pada anak-anak yang diare, pemberian makanan seringkali memunculkan kembali diare, sehingga pemberian ORS yang sama dapat terus diberikan namun dengan volume pembagian yang lebih sedikit. Pada kondisi tubuh telah terhidrasi dan tidak ada lagi muntah, pemberian larutan oral untuk pemeliharaan yang mengandung lebih sedikit sodium harus tetap digunakan. Pasien juga harus makan makanan yang sesuai untuk usianya. Pada bayi, dapat melanjutkan menyusui atau menggunakan susu formula. (Celluci, 2021).

Perhatian terhadap pemberian cairan rehidrasi ini sangat penting sebab kondisi diare seringkali berakibat fatal karena terlambatnya penanganan khususnya pada keadaan kehilangan cairan dan elektrolit, terutama pada bayi, anak, dan lanjut usia. Adapun pengobatan simptomatik lainnya dan juga terapi definitif akan diberikan berdasarkan hasil penilaian medis setelah pasien mendapat pemeriksaan oleh tenaga kesehatan.

7.4 Komplikasi

Kondisi kehilangan cairan (dehidrasi) dan kelainan elektrolit merupakan komplikasi utama, terutama pada lanjut usia dan anak-anak. Pada diare akut yang disebabkan karena kolera, kehilangan cairan terjadi secara mendadak sehingga cepat terjadi syok hipovolemik, yaitu ketidakmampuan jantung untuk memasok darah yang cukup untuk tubuh akibat kekurangan volume darah. Kehilangan elektrolit melalui feses dapat mengarah terjadinya hipokalemia dan asidosis metabolik. (Amin, 2015). Pada kasus-kasus yang terlambat mendapat pertolongan medis, syok hipovolemik sudah tidak dapat di atasi lagi, dapat timbul nekrosis tubular akut ginjal dan selanjutnya terjadi gagal multi organ. Komplikasi ini dapat juga terjadi bila penanganan pemberian cairan tidak cukup, sehingga rehidrasi optimal tidak tercapai. Hal ini menjadi penting dalam pemberian cairan rehidrasi oral. Apabila pendamping pasien tidak memahami kebutuhan pasien maka sebaiknya lakukan tindakan segera untuk menghubungi atau membawa pasien ke fasilitas kesehatan.

Komplikasi lainnya yaitu Haemolytic Uremic Syndrome (HUS) adalah komplikasi terutama oleh EHEC. Pasien HUS menderita gagal ginjal, anemia hemolisis, dan trombositopeni 12-14 hari setelah diare. Risiko HUS meningkat setelah infeksi EHEC dengan 15 penggunaan obat anti-diare, tetapi hubungannya dengan penggunaan antibiotik masih menjadi kontroversi (Amin, 2015).

Bab 8

Obat Analgesik Dan Antipiretik

8.1 Pendahuluan

Pendidikan kesehatan merupakan bagian dari seluruh upaya kesehatan, yang menitikberatkan pada upaya untuk meningkatkan perilaku sehat dan peningkatan kemampuan masyarakat dalam penanganan penyakit sederhana dengan memanfaatkan obat yang sederhana bahkan menggunakan bahan dari alam. Pengetahuan mengenai obat-obatan sangatlah bermanfaat besar, karena obat selain bisa sebagai penyembuh dari sakit juga bisa berpotensi untuk mendatangkan malapetaka. Swamedikasi /Pengobatan sendiri apabila tidak didasari dengan pengetahuan tentang obat -obatan, maka dapat menimbulkan keluhan baru atau bahkan penyakit baru yang merupakan akibat dari efek samping obat.

Pada pelaksanaannya swamedikasi dapat menjadi sumber terjadinya kesalahan pengobatan (medication error) karena keterbatasan pengetahuan masyarakat akan obat dan penggunaannya. Obat yang paling banyak digunakan untuk menyembuhkan atau mengurangi demam, sakit kepala dan nyeri adalah golongan analgetik-antipiretik. Sebagian besar analgetik-antipiretik yang beredar adalah merupakan obat bebas dan obat bebas terbatas yang banyak dipasarkan dan mudah didapat baik di toko, apotek bahkan di warung.

Pengobatan dapat dikatakan benar, bila pengobatan dilakukan secara rasional. Secara praktis penggunaan obat yang dikatakan rasional jika memenuhi kriteria, yaitu tepat indikasi, tepat pemilihan obat, tepat dosis dan cara pemberian, tepat pasien, serta waspada terhadap efek samping. Menurut semua aktivitas organisme atau makhluk hidup disebut perilaku, dengan demikian pengobatan secara rasional merupakan suatu perilaku dari petugas yang terkait dalam pengobatan.

Pengobatan sendiri merupakan upaya yang dilakukan masyarakat untuk mengatasi keluhan atau gejala penyakit. Apabila dilakukan dengan benar, maka pengobatan sendiri merupakan sumbangan yang sangat besar bagi pemerintah dalam hal pemeliharaan kesehatan secara nasional. Pengobatan sendiri yang dilakukan oleh penduduk Indonesia yang mengeluh sakit sebesar 64,35% dan berobat ke pelayanan kesehatan atau pengobatan tradisional sebesar 35,65%. Alasan pengobatan sendiri adalah praktis dari segi waktu, masalah privasi, biaya lebih murah, jarak yang jauh ke pelayanan kesehatan dan kurang puas terhadap pelayanan kesehatan.

Obat yang paling sering banyak digunakan “untuk menyembuhkan atau mengurangi demam, sakit kepala dan nyeri “adalah golongan analgetik-antipiretik. “Dan Sebagian obat analgetik-antipiretik yang “beredar merupakan obat bebas dan “obat bebas terbatas yang banyak “dipasarkan dan mudah didapat “baik di toko, apotek bahkan di warung.

8.2 Pengertian Analgetik

Nyeri merupakan sensasi yang mengindikasikan bahwa tubuh sedang mengalami kerusakan jaringan, inflamasi, atau kelainan yang lebih berat seperti disfungsi sistem saraf. Oleh karena itu nyeri sering disebut sebagai alarm untuk melindungi tubuh dari kerusakan jaringan yang lebih parah. Rasa nyeri seringkali menyebabkan rasa tidak nyaman seperti rasa tertusuk, rasa terbakar, rasa kesetrum, dan lainnya sehingga mengganggu kualitas hidup pasien atau orang yang mengalami nyeri. Analgesik adalah obat yang selektif mengurangi rasa sakit dengan bertindak dalam sistem saraf pusat atau pada mekanisme nyeri perifer, tanpa secara signifikan mengubah kesadaran. Analgesik menghilangkan rasa sakit, tanpa memengaruhi penyebabnya. Analgesik apabila digunakan dengan dosis yang berlebihan maka dapat menimbulkan beberapa efek samping.

Analgetika adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik meringankan atau menekan rasa nyeri, tanpa memiliki kerja anestesi umum. Berdasarkan potensi kerja, mekanisme kerja dan efek samping analgetika dibedakan dalam dua kelompok yaitu analgetika yang bersifat kuat dan analgetika yang berkhasiat lemah.

8.3 Penggolongan Obat Analgetik

Golongan obat analgesik dibagi menjadi dua yaitu analgesik opioid/narkotik dan analgetik non - narkotik. Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang memiliki sifat-sifat seperti opium atau morfin. Golongan obat ini digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri seperti pada fraktur dan kanker. Contoh: Metadon, Fentanil, Kodein. Opioid sebagai salah satu golongan obat analgetik kuat yang ada di pasaran menjadi salah satu obat yang penting dalam terapi nyeri. Pengetahuan tentang opioid bagi tenaga medis, terutama dokter, tentunya mutlak diperlukan. Begitu banyak efek samping yang sangat berbahaya yang ditimbulkan ketika pemberian opioid, menjadikan golongan obat ini seakan-akan “dihindari” dalam praktek tenaga medis sehari-hari. Tentunya pembekalan ilmu yang cukup tentang obat opioid ditambah dengan praktek di lapangan dapat memberikan kepercayaan diri tersendiri bagi tenaga medis, khususnya dokter, untuk dapat meresepkannya dalam praktek klinik sehari-hari. Artikel ini memberikan gambaran singkat tentang karakteristik obat opioid serta penggunaannya di lapangan.

8.3.1 Analgetik Opioid

Opioid adalah kelompok obat yang sering dipergunakan pada penanganan pasien dengan nyeri yang berat. Berawal dari tumbuhan papaver somniferum atau opium yang diekstrak dan digunakan secara luas pada peradaban kuno Persia, Mesir dan Mesopotamia. Kata opium sendiri berasal dari bahasa Yunani yang berarti jus. Telah dicatat bahwa penggunaan opium yang pertama kali adalah pada salah satu teks kuno bangsa Sumeria pada tahun 4000 SM.



Gambar 8.1: *Papaver somniferum*

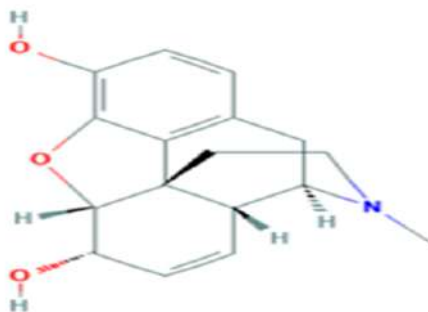
Opium digunakan dengan dihirup atau dengan cara ditusukkan pada kulit yang akan memberikan efek analgesia, selain itu juga akan menyebabkan depresi pernafasan dan kematian sesuai dengan derajat absorpsi yang diberikan. Opium merupakan campuran bahan kimia yang mengandung gula, protein, lemak, air, lilin nabati alami, lateks, dan beberapa alkaloid. Adapun alkaloid yang terkandung antara lain morfin (10%-15%), kodein (1%-3%), noskabin (4%-8%), papaverin (1%-3%), dan thebain (1%-2%). Beberapa dari alkaloid-alkaloid tersebut banyak digunakan untuk pengobatan diantaranya: untuk nyeri (morfin dan kodein), untuk batuk (kodein dan noskabin) dan untuk mengobati spasme visceral (papaverin). Morfin berhasil diisolasi oleh Seturner pada tahun 1803, kemudian dilanjutkan dengan kodein tahun 1832 lalu papaverin tahun 1848. Istilah opioid digunakan untuk semua obat baik alami maupun sintetik yang dapat menduduki reseptor opioid ditubuh manusia. Istilah opiat digunakan untuk semua obat yang diekstrak dari tumbuhan opium yang menempati dan bekerja pada reseptor opioid.

1. Morfin

Morfin merupakan alkaloid tumbuhan alam yang ditemukan dalam opium dan merupakan prototype opiate. Nama IUPAC untuk morfin ialah 7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-3,6-diol. Monografi dari Morfin antara lain tidak berbau, memiliki rasa pahit, dan dapat larut dalam air pada 149 mg/L pada suhu 20°C, titik lebur 255°C. Morfin digunakan sebagai obat analgesik golongan opioid yang kuat. Morfin tersedia dalam tablet, injeksi, dan suppositoria. Mekanisme kerja dari morfin sebagai agonis reseptor opioid sehingga akan menghasilkan efek analgesia, sedasi, physical dependence, euphoria dan respiratory depression.

Morfin termasuk dalam golongan derivat fenantren yang mempunyai sifat narkotik analgetik. Sifat analgetik opioid sama seperti opium sehingga sering digunakan untuk mengatasi rasa nyeri pasca operasi. Morfin termasuk obat analgetik jenis opioid kuat yang dapat digunakan untuk mengobati nyeri. Morfin digunakan untuk mengurangi rasa nyeri hebat yang tidak dapat diobati dengan analgetik non opioid. Semakin nyeri maka dosis morfin yang diberikan semakin besar. Pemberian morfin secara parenteral dilakukan dengan menginjeksikan secara subkutan, intravena dan epidural.

Cara kerja morfin pada sistem saraf pusat adalah dengan mengikat dan mengaktivasi reseptor μ -opioid yang dapat meningkatkan ambang batas nyeri sehingga dapat mengurangi rasa nyeri pasca operasi.³ Morfin mempunyai potensi analgetik yang kuat sehingga sampai saat ini morfin sering digunakan saat operasi atau pasca operasi untuk mengurangi rasa nyeri. Mual dan muntah pasca operasi atau Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) merupakan efek samping yang sering terjadi setelah tindakan operasi terutama dengan anestesi umum.⁴ Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui efek pemberian morfin terhadap kejadian PONV pada operasi tumor payudara dengan anestesi umum.



Gambar 8.2:Struktur Morfin (16)

2. Kodein

Kodein merupakan obat antitusif dan analgesik yang sudah digunakan sejak tahun 1800-an. Obat ini merupakan golongan opioid

ringan yang umum digunakan pada pasien pediatrik meskipun penelitian mengenai keamanan penggunaan kodein pada pasien pediatrik masih sedikit. Kodein merupakan opioid yang sering diberikan secara enteral terutama saat konversi dari suntikan ke oral. Efek analgetik dan depresi nafasnya sama dengan morfin pada dosis yang equipotent. Adanya ceiling effect terhadap depresi respirasi, serta tidak dipengaruhi oleh pupillary sign, membuat kodein menjadi pilihan menarik walaupun kejadian mual cukup tinggi saat pemakaian kodein. Kodein merupakan narkotik poten moderat yang memerlukan demetilasi untuk menjadi metabolit aktif (morfin). Metabolism codein tergantung pada enzim sitokrom P450 (terutama CYP 2D6). Adanya variasi fenotif pada pasien membuat respon metabolisme codein pada pasien bervariasi. Ada pasien yang metabolisme codeinnya kurang baik, pada pasien ini konversi codein menjadi morfin kurang adekuat sehingga menyebabkan daya analgetiknya lemah. Pada pasien yang lain ada yang memiliki metabolismenya berlebih sehingga terbentuk sejumlah besar morfin. Karena itu, terdapat variasi antar individu dalam hal biotransformasi pembentukan metabolit aktifnya, kecepatan pembentukan, serta konsentrasi plasma dari metabolit tersebut sehingga akibatnya efikasi dari codein sebagai prodrug sangat bervariasi. Karenanya kekuatan analgetik codein ini menjadi sangat bervariasi dan tidak mencukupi. Untuk mendapatkan efek sinergis, kodein dan oxycodone sering diberikan bersama asetaminofen dan aspirin. Tablet oxycodone lepas lambat tidak dapat berikan melalui nasogastrik tube karena bila tablet dihancurkan maka tablet ini akan melepaskan sejumlah besar oxycodone yang akan diabsorpsi secara sistemik.

3. Fentanil

Dibandingkan dengan morfin, fentanil lebih poten, lipofilik, dan mempunyai onset yang lebih cepat.. Fentanil adalah suatu agonis opioid sintetik derivat fenilpiperidin. Sebagai suatu analgesik, fentanil mempunyai kekuatan 75 hingga 125 kali dibandingkan morfin. Dosis tunggal fentanil yang diberikan secara intravena

memiliki onset yang lebih cepat dan durasi kerja lebih pendek dibandingkan pada morfin, sekitar 3-5 menit untuk onset dan 30-60 menit untuk 14 durasi kerjanya. Injeksi opioid seperti fentanyl sebelum stimulasi operasi dapat menurunkan jumlah opioid yang diperlukan selanjutnya dalam periode pasca operasi untuk memberikan efek analgesik. Depresi pernapasan persisten atau berulang akibat fentanyl adalah masalah yang potensial pasca operasi.

4. Tramadol

Tramadol merupakan analgetik sintetik yang memberikan efek analgetik melalui mekanisme opioid (agonis reseptor μ) seperti juga mekanisme nonopioid (peningkatan level sinaptik neuronal sentral dari serotonin dan noradrenalin). Walaupun efikasi analgetiknya 10–15 kali lebih lemah dibandingkan dengan morfin, namun efek sampingnya juga relatif lebih sedikit. Pemberian berulang tidak menyebabkan ketergantungan, tidak adanya ceiling effect, dan jarang terjadi depresi nafas. Sebagai tambahan pemberian tramadol bersama dengan narkotik lain untuk analgetik pascaoperasi dapat memperlihatkan kemampuannya mengurangi nyeri pascaoperasi, mengurangi efek samping opioid lainnya, menurunkan lama perawatan di rumah sakit, dan mengurangi biaya perawatan secara keseluruhan. Tramadol sering digunakan pada pasien dengan fungsi respirasi dan kardiovaskuler yang tidak stabil. Dalam pemakaiannya untuk analgetik pascabedah, pemberian tramadol memerlukan kehati-hatian karena efek samping mual dan muntah serta adanya kemungkinan terjadinya kejang walaupun jarang.

5. Hidromorfon

Hidromorfon adalah alternatif yang baik untuk pasien dengan morfin-intoleran atau mereka yang mengalami kegagalan fungsi ginjal, karena metabolismenya terutama dalam hati dan diekskresikan sebagai metabolit glukuronat yang tidak aktif. Oleh karena kira-kira enam kali lebih kuat dari morfin, demand dose 0,2 mg dianggap equianalgesic untuk 1,0 mg morfin.

6. Meperidin

Meperidin memiliki metabolit yang bersifat neurotoksik, normeperidine, yang tidak memiliki efek analgetik dan sebagian besar eliminasinya bergantung pada ekskresi ginjal. Akumulasi normeperidine menyebabkan eksitasi SSP, menyebabkan sejumlah reaksi toksik mulai dari cemas dan tremor hingga kejang grand mal. Meperidin mutlak dikontraindikasikan untuk PCA - IV pada pasien dengan disfungsi ginjal, gangguan kejang, dan yang sedang mendapat pengobatan monoamine oksidase inhibitor karena berpotensi untuk menyebabkan sindrom hiperpireksia maligna yang mematikan. Karena alasan ini, Agency for Healthcare Policy and Research Acute Pain Guideline merekomendasikan meperidine digunakan untuk jangka pendek dan dipantau dengan cermat dan untuk pasien yang telah menunjukkan intoleransi untuk semua agonis μ lainnya. Meperidin memiliki potensi 1/10 morfin dan demand dose 10 mg equianalgesic untuk 1 mg morfin.

7. Dextropropoxyphene

Dextropropoxyphene juga merupakan opioid yang lemah. Selalu dikombinasikan dengan parasetamol untuk menghilangkan rasa sakit. Namun kejadian pusing sangat tinggi dengan penggunaan opioid ini. Nordextropropoxyphene, yang merupakan metabolit, bisa berakibat di sistem saraf pusat (SSP), pernafasan atau depresi kardiovaskular.

8. Metadon

Metadon biasa digunakan untuk terapi pemeliharaan bagi penderita pecandu opioid karena oral yang baik ketersediaan hayati (60-95%). Ciri metadon yang mempunyai potensinya yang tinggi, durasi yang lebih lama tindakan, biaya rendah, aktivitas antagonis NMDA dan aktivitas serotonin reuptake inhibitor berguna dalam mengobati sakit kronis. Penggunaannya dalam mengobati nyeri akut dibatasi oleh panjang dan tak terduga durasi tindakan dan risiko akumulasi metabolit.

9. Petidin

Petidin adalah opioid sintetis yang masih banyak digunakan walaupun mempunyai banyak kekurangan. Studi telah menemukan itu opioid ini tidak lebih 16 baik dari morfin dalam pengobatan ginjal dan kolik empedu. Petidin menyebabkan lebih banyak mual dan muntah dibanding morfin bila digunakan secara parenteral. Akumulasi dari norpethidine dikaitkan dengan efek samping neuroexcitatory.

8.3.2 Analgetik Non Narkotik

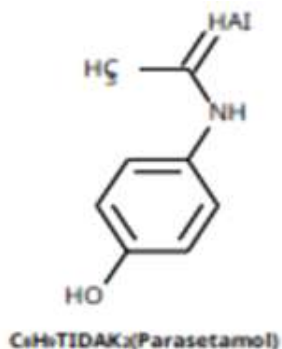
Obat Analgesik Non Narkotik dalam ilmu farmakologi juga sering dikenal dengan istilah Analgetik/Analgetika/ Analgesik Perifer. Analgetika perifer (non-narkotik), yang terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral. Penggunaan Obat Analgetik Non -Narkotik atau Obat Analgesik Perifer ini cenderung mampu menghilangkan atau meringankan rasa sakit tanpa berpengaruh pada sistem susunan saraf pusat atau bahkan hingga efek menurunkan tingkat kesadaran. Obat analgetik non-narkotik /Obat analgesik perifer ini juga tidak mengakibatkan efek adiksi pada penggunaannya. Obat-obat golongan analgetik dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu: parasetamol, salisilat, (asetasol, salisilamida, dan benorilat), penghambat Prostaglandin (NSAID) ibuprofen, derivate-derivat antranilat (mefena- milat, asam niflumet glafenin, floktafenin, derivate-derivat pirazolinon (aminofenazon, isoprofil penazon, isoprofilaminofenazon), lainnya benzydamin. Obat golongan analgesic narkotik berupa, asetaminofen dan fenasetin. Obat golongan anti-inflamasi nonsteroid berupa aspirin dan salisilat lain, derivate asam propionate, asam indolasetat, derivate oksikam, fenamat, fenilbutazon.

Pemberian obat analgetik non opioid tidak seluruhnya aman apabila digunakan secara asal, aspirin (asetosal) yang apabila diberikan bersamaan dengan obat antiinflamasi non steroid lain memiliki risiko dapat memengaruhi organ lambung (saluran cerna). Senyawa yang memiliki gugus kimia yang hampir sama dengan aspirin tidak diperbolehkan diberikan pada anak-anak atau remaja yang menderita influenza atau Chickenpox (cacar air), karena dapat menyebabkan terjadinya reye syndrome. Parasetamol mempunyai aktivitas analgetik atau antipiretik tetapi hanya sedikit efek antiinflamasi, parasetamol juga memiliki efek hepatotoksik pada penggunaan overdosis.

Obat analgetika non narkotik bekerja dengan mekanisme menghambat biosintesis prostaglandin yaitu menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakhidonat menjadi PGG₂ menjadi terganggu. Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform yang disebut COX-1 dan COX-2. Secara garis besar COX-1 esensial dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam keadaan normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna, dan trombosit. Penggunaan obat analgetika dalam jangka waktu lama akan menyebabkan efek samping gangguan pada ginjal, saluran cerna trombosit. Di mukosa lambung aktivitas COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat protektif pada mukosa saluran cerna sehingga efek samping dari obat analgetika yang banyak terjadi adalah gangguan saluran cerna seperti mual, diare dan dispepsia. Pada penderita tukak peptik obat-obat analgetika akan memperparah tukak peptiknya. Tromboksan A₂ yang di sintesis trombosit oleh COX-1 menyebabkan agregasi trombosit vasokonstriksi dan proliferasi otot polos. Sebaliknya prostasiklin PGL₂ yang disintesis oleh COX-2 di endotel makro vasikuler melawan efek tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit. Hal tersebut menyebabkan peningkatan risiko perdarahan. Penggunaan beberapa analgetika meningkatkan risiko perdarahan. Pada pasien dengan gangguan penggumpalan darah seperti hemofilia, trombositopenia, uremia dan sirosis harus menghindari pemakaian obat analgetika. Parasetamol umumnya masih merupakan pilihan yang aman untuk kondisi pasien dengan gangguan penggumpalan darah.

1. Parasetamol

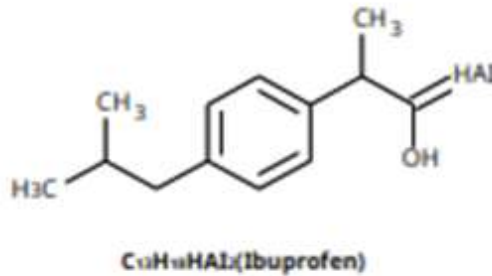
Beberapa sumber telah mengeluarkan acetaminophen dari golongan NSAID. Hal ini disebabkan karena acetaminophen efektif sebagai antipiretik dan analgesik namun hanya memiliki sedikit efek antiinflamasi. Acetaminophen memiliki efek analgesik sentral di mana obat ini mampu mengaktivasi jalur serotonergik menurun. Mekanisme kerjanya belum jelas. Pada hewan, acetaminophen diketahui menghambat COX-3. Acetaminophen memiliki bioavailabilitas yang sangat baik. Obat ini juga jarang menimbulkan efek samping. Overdosis obat ini biasanya menyebabkan gangguan fungsi hati. Kombinasi acetaminophen dengan NSAID lain mampu memberikan efek analgesia lebih baik ketimbang masing-masing obat digunakan sendiri-sendiri.



Gambar 8.3: Paracetamol

2. Ibuprofen

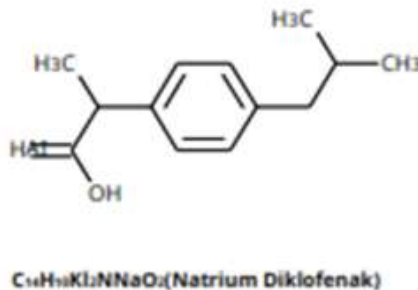
Ibuprofen (IBU) adalah NSAID yang umum digunakan yang dianggap salah satu yang paling aman dalam kategorinya. Pada dosis rendah (800-1.200 mg/hari) disetujui untuk dijual bebas dan umumnya lebih aman untuk digunakan. Ibuprofen adalah turunan dari asam propionat yang memiliki sifat anti-inflamasi, analgesik, dan antipiretik karena menghambat siklooksigenase I dan II secara non-selektif, yang mengurangi produksi prostaglandin, oleh sintase prostaglandin, efek fisiologis utama ibuprofen. Ibuprofen juga dapat menghambat agregasi trombosit dengan menurunkan pembentukan tromboksan A₂. Dari survei literatur yang ekstensif, telah ditemukan bahwa berbagai metode dan pendekatan telah digunakan untuk penentuan PCM dan IBU secara simultan dalam bentuk sediaan gabungan. Metode persamaan simultan digunakan oleh Gondaliaet al untuk obat kombinasi yang ada dalam bentuk sediaan kapsul gelatin lunak (22). Metanol digunakan sebagai pelarut umum dan panjang gelombang yang dipilih adalah 224nm dan 248nm. Metode ini divalidasi untuk linearitas yang ditemukan dalam kisaran 4-14µg/ml (IBU) dan 2-12µg/ml (PCM), dan akurasi dengan %pemulihan 99,70 ± 1,08 dan 100,16 ± 1,02 untuk IBU dan PKM, masing-masing. Nilai %RSD adalah 1,44 dan 0,95 untuk hal yang sama.



Gambar 8.4: Ibuprofen

3. Natrium Diklofenak

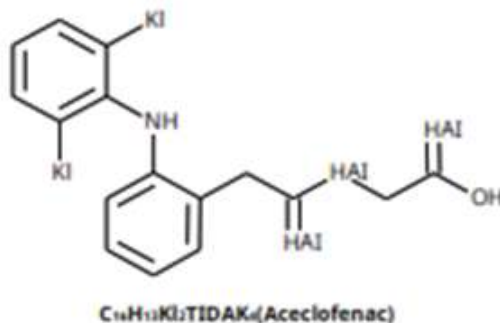
Diclofenac Sodium (DIC) adalah NSAID yang digunakan pada kondisi peradangan dan nyeri akut dan kronis dengan kasus termasuk osteoarthritis, rheumatoid arthritis, dan ankylosing spondylitis. Diklofenak termasuk dalam keluarga asam fenilasetat yang memiliki aktivitas analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. DIC adalah penghambat siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) yang kompetitif, reversibel, dan non-selektif, yang kemudian menghambat konversi asam arakidonat menjadi prekursor prostaglandin. Ini menghambat pembentukan prostanoid seperti (PGE₂) prostasiklin, dan tromboksan, yang penting untuk respons yang terlibat dalam nyeri, peradangan, dan demam.



Gambar 8.5: Natrium Diklofenak

4. Aceclofenak

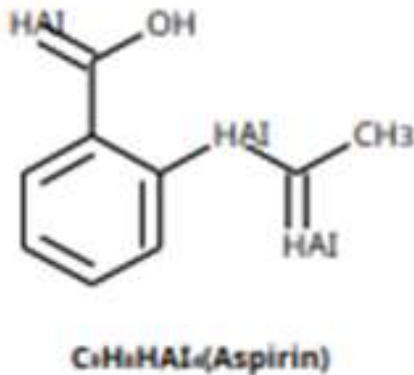
Aseklufenak, 2-[2,6-dichlorophenyl) amino] phenyl acetoxycetic acid, adalah turunan senyawa asam fenilasetat yang tergolong obat antiinflamasi nonsteroidal (OAINS) [1]. Aseklufenak secara klinis dimanfaatkan dalam pengobatan ankylosis spondylitis, osteoarthritis, dan rheumatoid arthritis, karena diketahui memiliki efek farmakologi sebagai antiinflamasi, analgesic, dan antipiretik. Aceklufenak bekerja dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase (COX) 1 dan 2 sehingga memiliki efek samping negatif terhadap saluran gastrointestinal. Akan tetapi, efek samping aseklufenak lebih dapat ditoleransi apabila dibandingkan dengan OAINS lainnya sehingga dapat menghasilkan kepatuhan dalam pengobatan.



Gambar 8.6: Aceclofenak

5. Aspirin

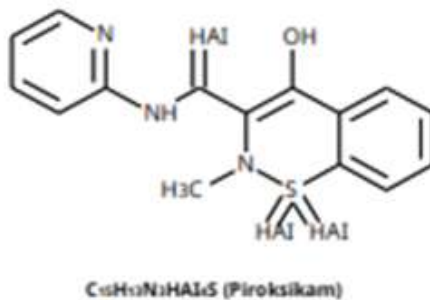
Aspirin (asam asetilsalisilat) merupakan turunan dari asam salisilat. Aspirin sekarang jarang digunakan sebagai antiinflamasi dan lebih sering digunakan sebagai antiplatelet. Aspirin menghambat COX di platelet secara irreversible sehingga lama kerja aspirin sama dengan lama hidup platelet (8-10 hari). Di jaringan lain, COX yang dinonaktifkan oleh aspirin akan segera diganti sehingga lama kerja aspirin di jaringan hanya 6-12 jam. Aspirin menurunkan kejadian serangan jantung iskemik dan trombotik. Di sisi lain, aspirin dapat menimbulkan efek samping ulkus lambung dan duodenum.



Gambar 8.7: Aspirin

6. Piroksikam

Piroksikam (PIR) adalah NSAID dari kelas oksikam yang digunakan untuk aktivitas antiinflamasi, antipiretik, dan analgesiknya. Piroksikam secara non-selektif berikatan dengan enzim siklooksigenase yang menghambat sintesis prostaglandin. Ini secara reversible menghentikan konversi asam arakidonat menjadi prekursor prostaglandin yang menyebabkan peradangan. Ini digunakan untuk mengobati ankylosing spondylitis kronis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, gangguan jaringan lunak, asam urat akut, dan juga nyeri pasca operasi.



Gambar 8.8: Piroksikam

8.4 Obat Antipiretik

Demam merupakan gejala yang sebagian besar terjadi pada semua penyakit dengan kondisi peningkatan suhu tubuh di atas normal yaitu 38°C yang umum terjadi pada balita. Penanganan demam menggunakan antipiretik perlu diperhatikan terkait kerasionalan penggunaannya. Adapun aspek kerasionalan meliputi penilaian tepat indikasi, tepat pemilihan obat, tepat pasien, tepat dosis dan cara pemberian, serta waspada terhadap efek samping.

Obat antipiretik adalah obat untuk menurunkan panas. Hanya menurunkan temperatur tubuh saat panas tidak berefektif pada orang normal. Dapat menurunkan panas karena dapat menghambat prostaglandin pada CNS. Suhu normal manusia anatara $36,5^{\circ}\text{C}$ – $37,2^{\circ}\text{C}$ dan dikategorikan demam bila suhu tubuh $> 37,2^{\circ}\text{C}$ suhu tubuh sub normal $< 36^{\circ}\text{C}$. bila suhu tubuh mencapai $\geq 41,2^{\circ}\text{C}$ termasuk ke dalam hipeternia sedangkan 35°C termasuk ke dalam golongan hipoternia.

Antipiretik digunakan untuk membantu mengembalikan suhu ke kondisi normal dengan menghambat sintesa dan pelepasan prostaglandin E_2 , yang distimulasi oleh pirogen endogen pada hipotalamus (Sweetman, 2014). Efek samping antipiretik yang ditimbulkan setelah penggunaan jangka panjang adalah respon hemodinamik seperti hipotensi, gangguan fungsi hepar dan ginjal, oliguria, serta retensi garam dan air.

Obat antipiretik memiliki beberapa jenis bentuk sediaan seperti tablet, sirup, dan supositoria. Cara penyimpanan obat cair yang benar yaitu terhindar dari sinar matahari dan disimpan di tempat yang sejuk. Namun sebanyak 55 (49,6%) responden masih beranggapan bahwa parasetamol sirup dapat disimpan di freezer agar tahan lama. Penyimpanan obat juga dapat disesuaikan pada saran penyimpanan yang tertera pada kemasan. Pengetahuan tentang penyimpanan, batas penggunaan dan tanggal kedaluwarsa obat antipiretik sirup juga merupakan topik dengan frekuensi jawaban salah yang tinggi. Sebanyak 83 (74,8%) responden setuju bahwa sirup parasetamol yang tersisa, masih dapat digunakan hingga batas kedaluwarsa yang tertera pada kemasan. Penggunaan obat botol sirup yang telah dibuka direkomendasikan hanya dapat digunakan selama 6 bulan atau kurang (Bilal, 2012). Period After Opening (PAO) yaitu waktu produk tetap stabil dan aman untuk digunakan setelah pertama kali dibuka. Namun, pengetahuan mengenai tanggal kedaluwarsa

pada obat antipiretik dengan kemasan strip menunjukkan 97 (87%) responden memilih menyimpan hingga tanggal kedaluwarsa.

Obat – obat antipiretik secara umum dapat digolongkan dalam beberapa golongan yaitu golongan salisilat, (misalnya aspirin, salisilamid), golongan para-aminofenol (misalnya acetaminophen, fenasetin) dan golongan pirazolon (misalnya fenilbutazon dan metamizol). Acetaminophen, Non Steroid Anti-inflammatory Drugs, dan cooling blanket biasa digunakan untuk mencegah peningkatan suhu tubuh pada pasien cedera otak agar tetap konstan pada kondisi suhu $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ (Dipiro, 2008). Pemberian obat melalui rute intravena atau intraperitoneal biasanya juga digunakan pada keadaan hipertermia, yaitu keadaan di mana suhu tubuh lebih dari 41°C . Suhu ini dapat membahayakan kehidupan dan harus segera diturunkan .

Obat-obat tersebut mampu meringankan atau menghilangkan rasa nyeri, tanpa memengaruhi system syaraf pusat atau menurunkan kesadaran, serta tidak menimbulkan ketagihan. Efek samping yang paling umum adalah gangguan lambung dan usus (salisilat, penghambat prostaglandin/NSAID dan derivat-derivat pirazolinon), kerusakan darah (parasetamol, salisilat, derivat-derivat antranilat dan derivat-derivat pirazolinon), kerusakan hati dan ginjal (parasetamol dan penghambat prostaglandin/NSAID) dan reaksi alergi pada kulit. Efek samping terjadi terutama pada penggunaan yang lama atau dalam dosis tinggi. Penggunaan analgetik secara kontinu tidak dianjurkan.

Analgetik-antipiretik yang sering digunakan adalah:

1. Parasetamol (Asetaminofen)
 - a. Indikasi: nyeri ringan sampai sedang dan pireksia.
 - b. Peringatan: gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal dan ketergantungan alkohol.
 - c. Efek samping reaksi hipersensitivitas, kelainan darah, kerusakan hati, kerusakan ginjal.
 - d. Dosis: 0,5-1 gram setiap 4-6 jam hingga maksimum 4 gram per hari (Badan POM RI, 2008).
2. Asetosal (Asam Asetilsalisilat)

Asam asetilsalisilat atau asetosal merupakan senyawa organik yang memilikirumus kimia $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$. Senyawa ini dihasilkan dari reaksi esterifikasi asam salisilat dan asetat anhidrat. Produk turunan dari asam salisilat ini digunakan dalam bidang farmasi sebagai obat

analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Perancangan pabrik asetosal ini direncanakan berdiri pada tahun 2026 dengan kapasitas produksi 2300 ton/tahun.

- a. Indikasi: nyeri ringan sampai sedang dan demam.
 - b. Peringatan: asma, penyakit alergi, gangguan fungsi ginjal, menurunnya fungsi hati, dehidrasi, kehamilan, pasien lansia dan defisiensi G6PD.
 - c. Kontraindikasi : anak dan remaja di bawah 16 tahun ibu menyusui (Sindrom Reye), riwayat maupun sedang menderita tukak saluran cerna, hemofilia, tidak untuk pengobatan gout.
 - d. Efek samping: biasanya ringan dan tidak sering, tetapi kejadiannya tinggi untuk terjadinya iritasi saluran cerna dengan pendarahan ringan yang asimtomatis, memanjangnya waktu pendarahan, bronkospasme, dan reaksi kulit pada pasien hipersensitif.
 - e. Dosis 300-900 mg tiap 4-6 jam bila diperlukan, maksimum 4 gram perhari (Badan POM RI, 2008).
3. Ibuprofen
- a. Indikasi:nyeri ringan sampai sedang antara lain nyeri pada penyakit gigi atau pencabutan gigi, nyeri pasca bedah, sakit kepala, gejala nyeri ringan sampai sedang pada gejala reumatik tulang sendi dan non sendi, terkilir, menurunkan demam pada anak-anak.
 - b. Peringatan: menyusui.
 - c. Kontraindikasi: pada ibu menyusui.
 - d. Efek samping: mual, dispepsia, ulkus gastrointestinal/perdarahan, diare,sembelit, sakit kepala, pusing, ruam, retensi garam dan cairan, hipertensi.
 - e. Dosis sehari 3-4 kali 200-250 mg (Badan POM RI, 2008).

Bab 9

Obat Antianemik dan Vitamin

9.1 Pendahuluan

Anemia adalah sekelompok kondisi ketika sel darah merah dan kadar hemoglobin (Hb) menurun, sehingga mengurangi kapasitas darah untuk membawa oksigen (Kuhn et al., 2017). Seseorang memiliki kadar Hb 13 g/dL (8,07 mmol/L) untuk pria dan 12 g/dL (7,45 mmol/L) untuk wanita mengalami anemia. Pria memiliki kadar Hb normal 14,0-17,5 g/dL (8,69-10,9 mmol/L), sedangkan wanita memiliki kadar Hb normal 12,3-15,3 g/dL (7,63-9,50 mmol/L) (Motzer et al., 2013).

9.2 Obat Antianemik

9.2.1 Klasifikasi Anemia

1. Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi merupakan kondisi akibat defisiensi gizi yang paling umum terjadi dan menjadi penyebab anemia yang paling umum (Sun and Weaver, 2021). Besi (Fe) berperan penting dalam fungsi hemoglobin, mioglobin (molekul otot penyimpan oksigen),

dan berbagai enzim pembawa besi (Fox, 2021). Kebutuhan harian Fe pada laki-laki adalah 10 mg dan perempuan 15 mg, dan meningkat pada anak-anak, ibu hamil dan menyusui. Sumber Fe dari makanan antara lain hati, kuning telur, daging merah, ikan, unggas, sereal, kacang-kacangan, dan sayuran berdaun hijau (Bereda, 2022).

Fe diabsorpsi di duodenum dan jejunum proksimal (Ems and Huecker, 2019). Individu normal tanpa defisiensi Fe dapat mengabsorpsi 5-10% Fe yang dikonsumsi. Fe dalam bentuk ferrous (Fe^{2+}) atau Fe heme yang berasal dari makanan hewani dapat terabsorpsi lebih baik dibandingkan Fe dalam bentuk ferric (Fe^{3+}) atau Fe nonheme yang berasal dari makanan nabati (Brewer, 2004). Sel-sel mukosa usus mengekskresikan sejumlah kecil Fe dalam feses, dan sisanya diekskresikan dalam empedu, urin, dan keringat, dengan ekskresi harian maksimal 1 mg. Penyebab anemia defisiensi besi antara lain karena peningkatan penghancuran darah, penyakit ulkus peptikum, divertikulus, kanker usus besar, perdarahan hidung kronis, menorrhagia, perdarahan gastrointestinal, dan kecacingan. Absorpsi Fe juga menurun karena achlorhydria, gastritis atrofi, dan penyakit celiac (Bereda, 2022). Makanan dan obat-obatan seperti fitat, kalsium, protein kedelai, polifenol dapat menurunkan absorpsi Fe (Lim et al., 2013). Penyebab defisiensi Fe yang jarang antara lain hemolisis intravaskular, hemosiderosis paru, gangguan hormon eritropoietin, dan bypass lambung (Bereda, 2022).

2. Anemia Defisiensi Vitamin B12

Pertumbuhan, replikasi sel, hematopoiesis, dan produksi nukleoprotein dan mielin bergantung pada peran vitamin B12. Cyanocobalamin memiliki aktivitas hematopoietik yang sebanding dengan agen antianemia dalam ekstrak hati yang dimurnikan, merupakan bentuk vitamin B12 yang paling stabil dan umum dikonsumsi masyarakat. Kebutuhan vitamin B12 harian adalah 2-5 mg (Combs and McClung, 2017; Schneede, 2017). Vitamin B12 sangat diperlukan untuk pembentukan DNA, pertumbuhan, dan pemisahan hampir semua sel (Froese, Fowler and Baumgartner,

2019) serta membantu mengkatalisasi transformasi asam folat menjadi bentuk aktifnya (Tjong, Dimri and Mohiuddin, 2022). Sumber utama vitamin B12 adalah dari sintesis mikroba. Sumber utama vitamin B12 dari makanan adalah makanan hewani, terutama hati dan susu. Karena orang dewasa di atas 50 tahun memiliki kapasitas yang lebih sedikit untuk menyerap vitamin B12 yang secara alami terdapat dalam makanan, mereka harus mengonsumsi makanan yang diperkaya dengan vitamin B12 untuk memenuhi kebutuhan mereka (Wu et al., 2014; Gille and Schmid, 2015; Agnoli et al., 2017).

Defisiensi vitamin B12 umumnya disebabkan oleh malabsorpsi (anemia perniosa adalah gangguan produksi faktor intrinsik yang memicu absorpsi vitamin B12). Penyebab potensial dari malabsorpsi vitamin B12 yaitu: (1) enteritis regional, (2) celiac disease, dan (3) pembentukan antibodi yang diinstruksikan untuk melawan vitamin B12 intrinsik dan penyakit yang memengaruhi ileum distal (Fernández-Bañares, Monzón and Forné, 2009; Baumgartner, 2013; Allen et al., 2018).

Absorpsi vitamin B12 yang efektif membutuhkan faktor intrinsik, yaitu senyawa yang dihasilkan oleh sel parietal lambung. Tanpa adanya faktor intrinsik, absorpsi vitamin B12 sangat menurun (Alpers and Russell-Jones, 2013; Cavalcoli et al., 2017). Vitamin B12 didistribusikan dan disimpan pertama di hati dan sumsum tulang, kemudian terikat dengan transcobalamin II, protein pembawa B-globulin spesifik, di dalam darah. (Textbook of Pediatric Hematology and Hemato-Oncology, 2016). Sekitar 3-8 mcg vitamin B12 dihasilkan ke dalam saluran gastrointestinal setiap hari melalui empedu. Ekskresi vitamin B12 berlangsung sangat lambat. Penghancuran harian sekitar 0,1% dari total simpanan tubuh. Karena vitamin B12 diekskresikan dengan sangat lambat, kekurangan vitamin B12 membutuhkan waktu bertahun-tahun bahkan tanpa penggantian vitamin B12 yang hilang (Bereda, 2022).

3. Anemia Defisiensi Asam Folat

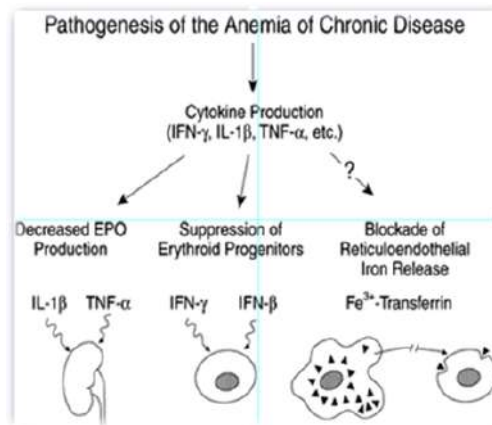
Asam folat berperan penting dalam produksi DNA. Tanpa asam folat, duplikasi DNA dan pemisahan sel tidak dapat terjadi (Balashova, Visina and Borodinsky, 2018). Asam folat diabsorpsi di jejunum proksimal. Hati dan jaringan lain menyimpan antara 5 dan 20 mg folat (Zehnder, 2018). Urin dan feses merupakan media ekskresi asam folat (Lu et al., 2012). Hati, kacang polong, jeruk, produk gandum, asparagus, bit, brokoli, bayam, ragi, ginjal, dan sayuran hijau adalah sumber asam folat. Penyebab utama defisiensi asam folat adalah pola makan yang buruk dan malabsorpsi sekunder akibat penyakit usus. Selain itu, beberapa obat seperti fenitoin, kontrasepsi oral, isoniazid, dan metotreksat, serta alkoholisme dapat menyebabkan defisiensi asam folat (Bereda, 2022).

4. Anemia Agranulositosis atau Aplastik

Penyebab anemia aplastik adalah obat-obatan seperti analgesik (pyrazolone misalnya: dipyrone), antitiroid (thiouracil), antibakteri (kloramfenikol dan sulphonamide), antiepilepsi (rimethadione), obat antineoplastik (obat sitotoksik) (Bereda, 2022).

5. Anemia Akibat Penyakit Kronis

Pada penyakit kronis, terjadi kondisi produksi eritropoietin tidak adekuat atau sumsum eritroid tidak merespon secara adekuat terhadap stimulasi (Okonko et al., 2013). Penyebab kondisi tersebut adalah inflamasi, infeksi, kerusakan jaringan, kanker, penyakit ginjal kronis (Weiss, Ganz and Goodnough, 2019). Gambar 9.1 menunjukkan mekanisme terjadinya anemia akibat penyakit kronis.



Gambar 9.1: Patogenesis Anemia Akibat Penyakit Kronis (Bereda, 2022)

9.2.2 Obat untuk Terapi Anemia

Terapi anemia bertujuan untuk memperbaiki etiologi anemia (seperti memulihkan substrat yang diperlukan untuk produksi sel darah merah), mengganti simpanan tubuh untuk meningkatkan kapasitas pembawa oksigen sel darah merah, meringankan gejala kembali ke fungsi normal, meningkatkan kualitas hidup, mencegah atau mengurangi anemia, serta menanggulangi masalah jangka panjang seperti masalah neurologis terkait kekurangan vitamin B12.

1. Iron Preparation

Mekanisme kerja: Istilah "besi" mengacu pada inti dari cincin besi porfirin heme. Bersama dengan rantai globin, nukleus membentuk hemoglobin, yang mengikat oksigen secara reversibel dan berfungsi sebagai mekanisme hiperkritis untuk mengantarkan oksigen ke berbagai jaringan dari paru-paru (Koury and Haase, 2015; Quay, 2015).

Persiapan oral: Ferrous sulfate, Ferrous gluconate, Ferrous fumarate, dan Iron choline citrate (Wan et al., 2019).

Preparat parenteral: Iron dextran intramuskular (I.M) dan intravena I.V serta iron sorbitol citric acid complex I.M (Gaikwad, Sindhu and Sarda, 2017).

a. FeSO₄

- Bentuk sediaan: Tablet oral delay release (324 mg; 325 mg); oral elixir (220 mg/5 mL); cairan oral (sebagai unsur besi) 15 mg/mL; 300 mg/5 mL); tablet oral (200 mg; 325 mg); tablet oral, prolonged release (sebagai unsur besi) 45 mg; 160 mg) (Means, 2019).
- Mekanisme Kerja: Hemoglobin diproduksi oleh kombinasi besi dengan rantai porfirin dan globin. Hemoglobin diperlukan untuk pengangkutan oksigen dari paru-paru ke jaringan lain. Defisiensi besi menyebabkan anemia mikrositik karena pembentukan eritrosit yang sangat sedikit dengan hemoglobin yang tidak adekuat (Hoffbrand and Moss, 2016; Muckenthaler et al., 2017; Zehnder, 2018). Dosis yang dianjurkan adalah satu kapsul (30 mg) diminum 2 kali sehari pada pagi dan sore hari. Minum obat ini dengan setengah gelas air saat perut kosong (satu jam sebelum atau dua jam setelah makan)(Ben-Zacharia, 2011; Skelin et al., 2017).
- Indikasi: Anemia defisiensi besi, destruksi darah terkait kehamilan atau perdarahan GI (NSAID), infeksi cacing tambang, atau kelebihan konsumsi kopi (Cappellini, Musallam and Taher, 2020)
- Kontraindikasi: Pasien dengan hemokromatosis, hemosiderosis atau anemia hemolitik (Bereda, 2022).
- Efek Samping Preparat Fe oral: Dosis terapeutik; mual, nyeri perut bagian atas, konstipasi atau diare. Overdosis zat besi (1-2 g) dapat menyebabkan kolaps peredaran darah dan kematian (Bereda, 2022).
- Interaksi obat FESO₄: FESO₄ mungkin menurunkan absorpsi obat lain. Konsumsi FESO₄ 2-6 jam sebelum atau setelah mengonsumsi antasida, antibiotik, atau laksatif (Nicholson and Singer, 2013; Strohfeltd, 2015).

b. Iron Dextran

- Mekanisme Kerja: Identik dengan ferrous sulfate (namun memiliki rute pemberian yang berbeda) (Coppolino et al., 2020).
- Indikasi: Jarang digunakan saat ini (Goldberg, 2013). Diberikan pada pasien dengan defisiensi besi yang tidak mampu mentolerir dan tidak dapat mengabsorpsi besi oral (misalnya karena penyakit radang usus yang memengaruhi usus halus proksimal, kondisi pasca gastrektomi, atau reseksi usus halus berikutnya) (Antonowicz, Reddy and Sgromo, 2020). Dua bentuk besi parenteral yang aman untuk diberikan secara intravena adalah glukonat besi dan sukrosa besi. Namun, mereka tidak boleh diberikan secara intramuskular (Nash and Allen, 2015).

Iron dextran diberikan dengan deep I.M. injeksi atau I.V (Rampado et al., 2020). Kebanyakan orang dewasa dengan defisiensi besi memerlukan 1-2 g atau 20-40 ml zat besi tambahan. Rute administrasi yang cocok adalah infus I.V dalam beberapa ratus ml normal saline selama 1-2 jam (Bereda, 2022).

- Efek Samping: Efek samping tergantung dosis. Efek samping meliputi efek toksik lokal berupa nyeri lokal dan perubahan warna jaringan (warna coklat) (Martins et al., 2021). Efek toksik sistemik (toksisitas kronis = Haemosidrosis): sakit kepala, pusing, demam, mual, kejang, takikardia dan hipotensi, nyeri otot dan sendi, hemolisis, kemerahan, urtikaria, bronkospasme, dan anafilaksis langka, dan kematian (Bereda, 2022).
- Interaksi obat besi: Penyerapan besi oral dapat menurun akibat garam kalsium dan magnesium (seperti magnesium trisilikat). Pemberian preparat besi dengan senyawa tersebut harus dibagi paling sedikit 2 jam. Besi oral dapat mengurangi absorpsi penicillamine, bifosfonat, ciprofloxacin, entacapone,

levodopa, levofloxacin, levothyroxine (tiroksin) moksifloksasin, mikofenolat, norfloksasin dan ofloksasin. Obat-obatan ini harus diberikan setidaknya dengan jarak waktu 2 jam dari obat besi oral seperti sulfat besi; besi glukonat; besi fumarat dan besi kolin sitrat (Aronson, 2006; Sultan et al., 2018). Absorpsi besi dan antibiotik dapat menurun jika besi oral diberikan dengan tetrasiklin (Leyden and del Rosso, 2011). Pemberian preparat besi dan tetrasiklin harus diberi jarak waktu 2-3 jam (He et al., 2019). Penggunaan besi dan dimerkaprol secara bersamaan bersifat nefrotoksik (Khoury, Pagan and Farland, 2021). Penggunaan kloramfenikol bersamaan dengan besi akan menunda clearance besi plasma, integrasi besi ke dalam sel darah merah dan interpose dengan erythropoiesis (Mintzer, Billet and Chmielewski, 2009). Penggunaan besi bersamaan dengan metildopa dapat mengantagonis konsekuensi hipotensi dari metildopa (Fravel and Ernst, 2021).

c. Deferoxamine

- Overdosis besi dapat diobati dengan lavage lambung dengan larutan fosfat dan deferoxamine (pengelola besi) (Chang and Rangan, 2011).
- Mekanisme Aksi: Mengikat besi yang akuisitif, tetapi berikatan dengan buruk dengan berbagai trace mineral (Chang and Rangan, 2011). Deferoxamine dapat mengikat besi dengan ikatan longgar, tetapi gagal mengikat besi yang dikelat secara biologis, seperti pada sitokrom dan hemoprotein mikrosomal dan mitokondria (Ganz, 2018).
- Indikasi: Keracunan besi. Digunakan untuk mengobati keracunan besi akut dan pada pasien dengan kelebihan besi sekunder akibat transfusi multipel (Chow, 2019). Deferoxamine plus hemodialisis digunakan sebagai pengobatan toksisitas aluminium pada gagal ginjal. Tidak diindikasikan untuk pengobatan hemokromatosis primer

karena proses mengeluarkan darah adalah metode pilihan untuk menghilangkan kelebihan besi pada gangguan ini (De Sanctis, 2016).

- Farmakokinetik: Diberikan secara parenteral dengan cara I.M. konsumsi dosis besi sulfat 2- 6 jam sebelum atau setelah mengonsumsi salah satu obat berikut: antasida; antibiotik; atau pencacah., sc atau i.v.). Absorpsi obat ini akan menurun jika dikonsumsi secara oral, dan mungkin mempercepat penyerapan zat besi jika diberikan secara oral. Kompleks besi-khelator diekskresikan dalam urin dan sering mengubah warna urin menjadi oranye-merah (Seifter and Samuels, 2011).
- Kontraindikasi: Pasien dengan penyakit ginjal berat atau anuria, karena obat dan kelat besi diekskresikan oleh ginjal
- Efek Samping: pemberian dengan cara fast I.V dapat menyebabkan hipotensi (Bereda, 2022).

2. Cyanocobalamine (Vitamin B12)

- a. Cyanocobalamine preparations: (1) Cyanocobalamin: I.M 1 mg, (2) Hydroxocobalamin I.M untuk anemia pernisirosa dan keracunan sianida (Wolffenbuttel et al., 2019; Parks, 2021).
- b. Indikasi dan penggunaan: Defisiensi asupan vitamin B12 hanya terjadi pada vegetarian (defisiensi vitamin B12 terisolasi sangat jarang terjadi) (Ralapanawa et al., 2015). Malabsorpsi vitamin B12 dapat terjadi akibat kerusakan struktural atau fungsional pada lambung, tempat faktor intrinsik dihasilkan, atau pada ileum, tempat faktor intrinsik memfasilitasi penyerapan vitamin B12. Pemberian vitamin B12 parenteral (intramuskular) secara komprehensif menanggulangi anemia megaloblastik dan gejala gastrointestinal dari defisiensi vitamin B12 (Fidaleo et al., 2021; Infante et al., 2021). Untuk anemia pernisirosa dan anemia makrositik (Bizzaro and Antico, 2014), neuropati (Ata et al., 2020), hepatitis (Mokhtare et al., 2019), dan melawan aksi katabolik kortison (Rodgers and Condurache, 2010).

- c. Efek samping: Cyanocobalamin secara universal tidak memiliki efek samping yang parah. Salah satu respons potensial yaitu hipokalemia, mungkin terjadi sebagai akibat alami dari peningkatan produksi eritrosit (Baumgartner et al., 2014).
- d. Kontraindikasi: Sensitivitas terhadap kobalt dan/atau vitamin B12
- e. Interaksi obat: Kolkisin, asam para-aminosalisilat dan intake alkohol berat selama lebih dari 2 minggu mungkin menyebabkan malabsorpsi vitamin B12 (Arbex et al., 2010).
- f. Pemberian: Pemberian secara oral: Terapi oral lebih rendah daripada terapi parenteral. Dapat digunakan untuk pengobatan defisiensi vitamin B12 dari diet pada pasien dengan absorpsi gastrointestinal normal. Pemberian secara parenteral: Diberikan melalui IM atau injeksi sub-Q dalam. Jika diberikan sub-Q, hindari injeksi ke dalam dermis atau jaringan subkutan bagian atas. Hindari pemberian IV; vitamin dengan cepat diekskresikan dalam urin bila diberikan IV. Hidroskobalamin: Diberikan melalui injeksi IM (kekurangan vitamin) atau infus IV (keracunan sianida). Hindari pemberian IV untuk defisiensi vitamin.

3. Asam Folat

Bentuk folic acid preparation yang banyak dijual di pasaran adalah bentuk asam folat inaktif, yaitu folacin, folat, atau asam folat. Asam folat aktif tersedia dalam bentuk leucovorin kalsium, asam folinat, atau faktor citrovorum (Roselló et al., 2017).

- a. Mekanisme Aksi: Sebagai kofaktor yang sangat diperlukan untuk produksi asam amino, purin dan DNA
- b. Rute Pemberian dan Dosis: Asam folat tersedia dalam tablet (0,4, 0,8, dan 1 mg) untuk penggunaan oral dan dalam larutan 5 mg/mL [Folvite] untuk IM, IV, atau injeksi subkutan (Bukhari et al., 2011). Untuk pengobatan anemia megaloblastik defisiensi folat pada orang dewasa, dosis oral biasa adalah 1000-2000 mcg/hari. Setelah gejala membaik, dosis untuk pemeliharaan

adalah 400mcg/hari. Untuk profilaksis selama kehamilan dan menyusui, dosis yang dibutuhkan hingga 1000 mcg/hari (Bereda, 2022).

- c. Indikasi: Pengobatan anemia megaloblastik yang disebabkan oleh defisiensi asam folat, termasuk sariawan ekuator dan non-ekuator, anemia defisiensi nutrisi, kehamilan, bayi, dan anak-anak (Koslap-Petraco, M.B., Hackley, 2011). Bentuk sederhana asam folat yang dikenal sebagai faktor citrovorum (atau leucovorin) diberikan untuk menggantikan asam folat endogen pada pasien dengan metotreksat (yang menekan reduktase dihidrofolat). Absorpsi citrovorin (leucovorin) lebih baik dibandingkan dengan asam folat (Kotze, 2004). Dapat diberikan untuk mengatasi untuk sindrom malabsorpsi, dengan obat antikonvulsan seperti fenobarbiton, primidon atau fenitoin untuk mengatasi anemia makrositik (Khan and Jialal, 2018).
 - d. Kontraindikasi: Asam folat tidak boleh diberikan sendiri pada pasien dengan anemia pernisioid tanpa diketahui apakah pasien tersebut juga memiliki defisiensi vitamin B12 (Perucca and Gilliam, 2012). Hal tersebut dapat menimbulkan bahaya karena suplemen asam folat dapat menyamarkan tanda-tanda defisiensi vitamin B12, tetapi tidak menghambat perkembangan kerusakan saraf yang tidak dapat diperbaiki akibat defisiensi vitamin B12 (Berry, 2019). Tes Shilling dapat digunakan untuk menguji abnormalitas absorpsi vitamin B12 (Selhub et al., 2009).
 - e. Farmakokinetik: 1 mg asam folat per oral quotidian umumnya dapat menanggulangi anemia megaloblastik dan membantu mencapai kadar folat normal (Ata et al., 2020).
 - f. Efek Samping: Sensitisasi alergi (Zehnder, 2018; İscan et al., 2019).
4. Hematopoietic Growth Factors
- Berupa hormon eritropoietin. Dikembangkan menggunakan teknik DNA rekombinan (Zigante et al., 2020). Eritropoietin disintesis pertama kali oleh korteks ginjal. Eritropoietin digunakan terutama

dalam pengobatan anemia karena gagal ginjal kronis. Selain itu, juga digunakan pada pasien AIDS dan anemia akibat terapi kanker (Bereda, 2022).

a. Epoetin Alfa

- Mekanisme Aksi: Memiliki glikoprotein yang merangsang pembentukan sel darah merah. Epoetin alfa mengandung 165 asam amino glikoprotein yang dikembangkan oleh teknologi DNA rekombinan dan memiliki hasil biologis yang identik dengan eritropoietin endogen (Oikonomidou and Rivella, 2018). Hipoksia adalah dorongan fisiologis yang dominan untuk pembentukan erythropoietin dalam tubuh (Jelkmann, 2013).
- Indikasi: Untuk pengobatan anemia pada pasien dengan gagal ginjal kronis (Koury and Haase, 2015), pasien HIV-positif yang diobati dengan Zidovudine, pasien kanker yang diobati dengan kemoterapi, dan untuk mengurangi transfusi darah syngeneic pada pasien bedah. Defisiensi eritropoietin disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal. Kekurangan eritropoietin menyebabkan anemia normositik (Priyadarshi and Shapiro, 2006; Gangalakshmi and Shams, 2017).
- Kontraindikasi: Hipertensi yang tidak terkontrol atau hipersensitivitas yang diketahui baik terhadap produk turunan sel mamalia atau terhadap albumin manusia.
- Farmakokinetik: Diberikan I.V atau S.C. Epoetin alfa memiliki waktu paruh 4 hingga 13 jam pada pasien dengan gagal ginjal kronis (Bereda, 2022).
- Efek Samping: Akselerasi yang cepat pada hematokrit dan hemoglobin mungkin menyebabkan hipertensi dan komplikasi trombotik. Hal ini dapat diminimalkan dengan meningkatkan hematokrit secara perlahan dan mengobati hipertensi (Linari and Castaman, 2020).

- b. Trombopoietin
Trombopoietin adalah sitokin yang meningkatkan jumlah trombosit bila dikombinasikan dengan berbagai faktor kultivasi (Lippi, Franchini and Favaloro, 2010). Trombopoietin mengatur multiplikasi dan pengembangan megakariosit serta generasi trombosit (Bereda, 2022).
- c. Granulosit/ Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)
Digunakan untuk merangsang myelopoiesis dalam kemoterapi kanker, anemia aplastik, dan AIDS (Behrens and Alexander, 2018).
- d. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)
Digunakan untuk mengobati neutropenia parah setelah transplantasi sumsum tulang atau kemoterapi kanker (Kurzrock, 2005). Aktivitas antimikroba neutrofil dewasa dipercepat oleh faktor perangsang koloni granulosit-makrofag (GM-CSF) dan faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF) (Bereda, 2022).
- e. Interleukin
Interleukin (IL 1, 3, 5, 6, 9, 11) bekerja secara sinergis dengan agen sel induk (SCF), GM-CSF, G-CSF dan erythropoietin (Tigue et al., 2007).

9.3 Vitamin

Vitamin umumnya diberikan secara oral, tetapi tidak jarang diberikan secara parenteral. Dengan berbagai rute pemberian, vitamin memasuki aliran darah, didistribusikan ke kompartemen perifer, menyeimbangkan dengan cepat dengan plasma, sel darah merah, hati, dan ginjal, dan lebih lambat dengan jaringan adiposa, otot, dan kulit. Redistribusi lambat yang terakhir ini bertanggung jawab atas waktu paruh obat dan vitamin yang lama (Loftsson, 2015). Meskipun pendekatan dua kompartemen ini berlaku untuk beberapa vitamin, yang lain (misalnya, vitamin A, vitamin C) didistribusikan dengan cara yang lebih sesuai dengan model multikompartemen. Pembersihan obat atau vitamin terjadi dalam dua cara. Pertama, klirens dari darah bergantung pada konsentrasi dalam darah dan mengalir melalui organ yang bertanggung

jawab untuk klirens, biasanya baik hati (melalui konversi menjadi metabolit) atau ginjal. Banyak vitamin terpapar ke hati tidak hanya setelah penyerapan oral, tetapi juga melalui ekskresi bilier dari satu atau lebih vitamin aktif, dengan reabsorpsi dalam sirkulasi enterohepatik (EHC). Asam retinoat, kobalamin, 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), dan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D) merupakan contoh dari EHC ini. Beberapa obat dan vitamin diekstraksi dengan rasio rendah oleh hati dan masuk ke darah setelah penyerapan dengan tingkat penyerapan fraksional tinggi (Fabs) lebih tinggi dari 50% (mis., Vitamin C dan E), sedangkan yang lain sangat diekstraksi (vitamin D) dan memasuki darah sebagian besar sebagai metabolit [25(OH)D] (Alpers, 2011).

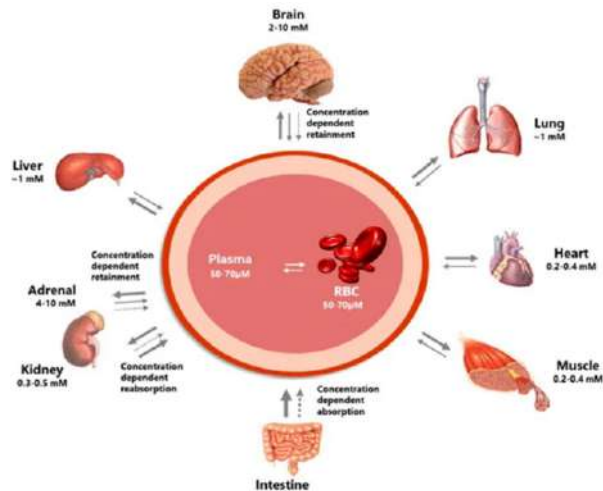
9.3.1 Vitamin Larut Air

Vitamin larut air yaitu Vitamin C antara lain:

1. Rute Pemberian Oral

Absorpsi. Konsumsi makanan atau suplemen secara oral adalah rute utama pemberian vitamin C. Vitamin C ada terutama dalam dua bentuk *in vivo*, ascorbate (ASC: bentuk tereduksi) yang lebih dominan dan dehydroascorbic acid (DHA: bentuk teroksidasi) (Du, Cullen and Buettner, 2012). Terdapat tiga mode transpor membran potensial: difusi pasif, difusi terfasilitasi, dan transpor aktif (Wilson, 2005). Absorpsi asam askorbat dan eritorbat terjadi dari usus karena asam dehidroeritorbat akan melewati pengangkut glukosa. Absorpsi DHA dapat dihambat oleh kelebihan glukosa, sedangkan tingkat maksimal penyerapan ASC dan DHA terjadi ketika glukosa tidak ada (Malo and Wilson, 2000).

Distribusi. Beberapa organ memiliki mekanisme yang bergantung pada konsentrasi untuk retensi vitamin C dan mempertahankan tingkat tinggi selama pasokan tidak memadai dengan mengorbankan organ lain. Organ yang diutamakan adalah otak. Selain itu, mekanisme absorpsi dan reabsorpsi bergantung pada konsentrasi yang berkontribusi pada kontrol homeostatis vitamin C dalam tubuh (Lykkesfeldt and Tveden-Nyborg, 2019).



Gambar 9.2: Distribusi vitamin C pada berbagai organ dalam tubuh (Lykkesfeldt and Tveden-Nyborg, 2019)

Ekskresi dan reuptake. Ginjal secara efisien mengeluarkan ASC karena merupakan senyawa dengan berat molekul rendah dengan hidrofilisitas tinggi. Setelah resorpsi air, ASC disaring secara kuantitatif melalui glomerulus menggunakan gradien tekanan hidrostatik dan dipekatkan dalam pra-urin. Kemudian, pH turun menjadi ± 5 , menghasilkan peningkatan proporsi asam askorbat yang tidak terionisasi menjadi ASC. Reuptake ASC di tubulus ginjal proksimal dikendalikan oleh transpor aktif yang dapat dijenuhkan melalui SVCT1. Namun, untuk individu dengan kadar plasma jenuh, ekskresi surplus vitamin C bersifat kuantitatif (Levine et al., 1996, 2001).

Homeostasis vitamin C stabil setelah pemberian secara oral. Dengan meningkatnya asupan vitamin C, konsentrasi stabil pada plasma mencapai tingkat maksimal sekitar 70-80 μM (Levine et al., 1996, 2001). Asupan harian sekitar 200-400 mg vitamin C dapat mencapai kejenuhan darah pada individu yang sehat (Frei, Birlouez-Aragon and Lykkesfeldt, 2012). Selama periode distribusi yang berubah karena kebutuhan fisiologis sementara seperti kehamilan atau pergantian

yang meningkat selama sakit atau merokok, asupan yang lebih tinggi diperlukan untuk mempertahankan tingkat yang cukup. Untuk melebihi tingkat kejenuhan homeostatis 70-80 μM , vitamin C dapat diberikan beberapa kali lipat melalui beberapa dosis gram harian vitamin C. Dosis 2 g vitamin C yang diberikan tiga kali sehari cenderung menghasilkan konsentrasi plasma keadaan stabil sekitar 250 μM (Nielsen et al., 2015). Namun, manfaat kesehatan dari tingkat suprafisiologis tersebut belum masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.

2. Rute Pemberian Intravena

Pemberian vitamin C parenteral biasanya ditangani dengan infus intravena. Metode ini menghasilkan konsentrasi plasma stabil yang dapat diprediksi yang akan tetap konstan sampai infus dihentikan. Untuk vitamin C, hubungan linier antara dosis dan C_{max} dapat diamati untuk dosis hingga sekitar 70 g/m² pada manusia dan menghasilkan konsentrasi plasma sekitar 50 mM [13, 75]. Untuk dosis yang lebih tinggi, linearitas tampaknya menghilang dan menyerupai tingkat kejenuhan. Distribusi vitamin C setelah pemberian secara infus bergantung pada vaskularisasi berbagai jaringan (Lykkesfeldt and Tveden-Nyborg, 2019).

9.3.2 Vitamin Larut Lemak

1. Vitamin A

Retinol, retinil palmitat, dan beta-karoten adalah contoh senyawa yang larut dalam lemak yang termasuk dalam istilah umum "vitamin A". Penglihatan, diferensiasi sel, fungsi penghalang epitel, dan fungsi kekebalan bergantung pada berbagai metabolitnya. Ada dua bentuk vitamin A dari makanan. Retinol dan retinyl ester, dua bentuk preformed vitamin A, berasal dari ikan, produk susu, dan daging. Sayuran dan buah berwarna mengandung beta-karotenoid, atau provitamin A. Untuk mendukung proses biologis, kedua bentuk vitamin A yang dikonsumsi harus diubah setelah diserap menjadi

asam retina dan asam retinoat (McEldrew, Lopez and Milstein, 2022).

Indikasi. Berbagai metabolit vitamin A sangat penting untuk penglihatan, diferensiasi sel, fungsi penghalang epitel, dan fungsi kekebalan tubuh (Moise et al., 2007). Suplementasi vitamin A digunakan untuk pengobatan campak, xerophthalmia, malnutrisi berat dan untuk mencegah defisiensi pada wanita hamil (McEldrew, Lopez and Milstein, 2022).

Mekanisme aksi. Di hati, retinol diesterifikasi menjadi ester retinil dan disimpan dalam sel bintang. Baik retinol dan beta-karoten dioksidasi menjadi asam retinal dan retinoat dalam jaringan, yang masing-masing penting untuk pengaturan penglihatan dan gen. Metabolit aktif ini mengikat reseptor inti dari keluarga RAR untuk mengontrol ekspresi gen (Moise et al., 2007; Elmadfa and Meyer, 2019; Kilby et al., 2019; Meléndez-Martínez, 2019).

Pemberian. Suplementasi vitamin A dapat diberikan secara oral atau intramuskular. Penyerapan vitamin A oral ditingkatkan oleh makanan berlemak karena sifat lipofiliknya (Moise et al., 2007).

Efek samping. Toksisitas vitamin A atau hypervitaminosis A umumnya berkaitan dengan penyalahgunaan suplemen vitamin A. Toksisitas vitamin A akut dapat terjadi dengan konsumsi tunggal 25.000 IU/kg atau lebih. Tanda dan gejala termasuk mual, muntah, diare, pusing, lesu, mengantuk, peningkatan tekanan intrakranial, dan perubahan kulit seperti eritema, pruritus, atau deskuamasi. Toksisitas vitamin A kronis dapat terjadi dengan konsumsi berlebihan 4000 IU/kg atau lebih setiap hari selama 6 sampai 15 bulan. Tanda dan gejala termasuk demam ringan, sakit kepala, kelelahan, anoreksia, gangguan usus, hepatosplenomegali, anemia, hiperkalsemia, pembengkakan subkutan, nokturia, nyeri sendi dan tulang, dan perubahan kulit seperti menguning, kering, alopecia, dan fotosensitifitas. Vitamin A sangat teratogenik jika dikonsumsi selama kehamilan. Retinoid memengaruhi ekspresi gen homeobox Hoxb-1, yang mengatur pola aksial embrio. Kelainan kelahiran meliputi

malformasi kraniofasial, jantung, dan sistem saraf pusat. Oleh karena itu, pengobatan dengan vitamin A harus dihindari pada pasien hamil kecuali di daerah di mana kekurangan vitamin A banyak terjadi. Dalam keadaan ini, suplementasi tidak boleh melebihi 10.000 IU setiap hari (Rothman et al., 1996). Efek samping ringan: diare, sakit kepala, lekas marah, demam, mual, dan muntah. Efek samping ini jarang terjadi dan biasanya sembuh dalam 24 hingga 48 jam (McEldrew, Lopez and Milstein, 2022).

Kontraindikasi. Kehamilan, pasien menyusui, dan pasien dengan hipersensitivitas terhadap golongan obat ini. Vitamin A harus diresepkan dengan hati-hati untuk pasien dengan penyakit hati, penyakit ginjal, alkoholisme, dan acne vulgaris (McEldrew, Lopez and Milstein, 2022).

2. Vitamin D

Indikasi. Kesehatan muskuloskeletal bergantung pada konsentrasi kalsium serum dalam rentang fisiologis normal. Vitamin D berperan dalam menjaga konsentrasi kalsium serum (Tang et al., 2018; Hernigou, Auregan and Dubory, 2019; Stamm et al., 2019). Anak-anak yang kekurangan vitamin D berisiko menderita rakhitis dan tidak dapat mencapai tinggi dan massa tulang maksimum yang ditentukan secara genetik. Osteomalacia, mineralisasi matriks kolagen yang tidak normal pada tulang, adalah hasil dari kekurangan vitamin D pada orang dewasa. Selain itu, kelemahan dan nyeri otot dapat disebabkan oleh kekurangan vitamin D otot (Chauhan, Shahrokhi and Huecker, 2022).

Mekanisme aksi. Vitamin D merangsang penyerapan kalsium dan fosfor usus. Di ginjal, 1,25-dihidroksivitamin meningkatkan reabsorpsi kalsium. Vitamin D dapat merangsang produksi insulin, memodulasi fungsi limfosit T dan B yang diaktifkan, mencegah penyakit radang usus, dan memengaruhi kontraktilitas miokard. 1,25-dihidroksi vitamin D topikal bermanfaat dalam pengobatan psoriasis (Wacker and Holick, 2013).

Pemberian. Vitamin D umumnya diberikan secara oral. Suplemen vitamin D, yang dapat dibeli tanpa resep atau dengan resep dokter, merupakan sumber penting vitamin D oral. Untuk dapat menjaga fungsi fisiologis, kadar serum 25-hidroksivitamin D (25 OH D) minimal yang dibutuhkan adalah 30 ng/ml (78 nmol /L). Suplemen vitamin D dengan dosis 1000 IU, 2000 IU, 5000 IU, dan 50.000 IU hanya tersedia melalui resep dokter (Awadh et al., 2021).

Toksisitas. Keracunan vitamin D sangat jarang. Satu-satunya cara seseorang mendapatkan keracunan vitamin D adalah dengan menelan vitamin D dosis sangat tinggi untuk waktu yang lama. Toksisitas vitamin D dan hiperkalsemia terjadi pada konsentrasi yang lebih besar dari 150 ng/mL (325 nmol/L). Beberapa gejala yang berhubungan dengan keracunan vitamin D dan hiperkalsemia meliputi konstipasi, polidipsia, poliuria, dan kebingungan (Bassatne et al., 2019).

Bab 10

Kontrasepsi Hormonal

10.1 Pendahuluan

Keluarga berencana (KB) adalah upaya untuk mewujudkan keluarga yang berkualitas, melalui promosi, perlindungan, dan bantuan dalam mewujudkan hak – hak reproduksi serta penyelenggaraan pelayanan, pengaturan, dan dukungan yang diperlukan untuk membentuk keluarga dengan usia kawin yang ideal, mengatur jumlah, jarak, dan usia ideal melahirkan anak, mengatur kehamilan dan membina ketahanan serta kesejahteraan anak (BKKBN, 2015). KB adalah proses yang disadari oleh pasangan untuk memutuskan jumlah dan jarak anak serta kelahiran.

Tujuan keluarga meningkatkan kesejahteraan ibu dan anak serta mewujudkan keluarga kecil yang bahagia dan sejahtera melalui pengendalian kelahiran dan pengendalian pertumbuhan penduduk Indonesia. Disamping itu KB diharapkan dapat menghasilkan penduduk yang berkualitas, sumber daya yang bermutu dan meningkatkan kesejahteraan keluarga. Sasaran dari program KB, meliputi sasaran langsung, yaitu pasangan usia subur yang bertujuan untuk menurunkan tingkat kelahiran dengan cara penggunaan kontrasepsi secara berkelanjutan, dan sasaran tidak langsung yang terdiri dari pelaksana dan pengelola KB dengan cara menurunkan tingkat kelahiran melalui pendekatan kebijaksanaan kependudukan terpadu dalam rangka mencapai keluarga yang berkualitas, keluarga sejahtera.

10.2 Ruang Lingkup KB

1. Ibu yakni dengan mengatur jumlah dan jarak kelahiran sehingga dapat mencegah kehamilan dengan jangka waktu yang terlalu pendek, sehingga kesehatan ibu dapat terpelihara terutama kesehatan organ reproduksi, meningkatkan kesehatan mental dan sosial yang dimungkinkan oleh adanya waktu yang cukup untuk mengasuh anak-anak dan beristirahat yang cukup.
2. Suami yakni dapat memberikan kesempatan pada suami untuk memperbaiki kesehatan fisik, mengurangi beban ekonomi keluarga yang ditanggungnya.
3. Seluruh Keluarga, melalui program KB dilaksanakannya program KB dapat meningkatkan kesehatan fisik, mental, dan sosial setiap anggota keluarga, dan bagi anak dapat memperoleh kesempatan yang lebih besar dalam hal pendidikan serta kasih sayang orang tuanya. Sulistyawati (2013).

10.2.1 Keluarga Berencana

Keluarga Berencana (KB) menurut Organisasi Kesehatan Dunia atau WHO (World Health Organisation) adalah tindakan yang membantu individu atau pasangan suami istri untuk:

1. menghindari kelahiran yang tidak diinginkan,
2. mendapatkan kelahiran yang diinginkan,
3. mengatur jarak kelahiran,
4. mengontrol waktu kelahiran dalam hubungan dengan umur suami dan istri,
5. menentukan jumlah anak dalam keluarga (Ariani, 2018).

10.2.2 Akseptor Keluarga Berencana

Akseptor KB adalah proses yang disadari oleh pasangan untuk memutuskan jumlah dan jarak anak serta waktu kelahiran. Adapun jenis - jenis akseptor KB, yaitu:

1. Akseptor Aktif

Akseptor aktif adalah kseptor yang ada pada saat ini menggunakan salah satu cara / alat kontrasepsi untuk menjarangkan kehamilan atau mengakhiri kesuburan.

2. Akseptor aktif kembali

Akseptor aktif kembali adalah pasangan usia subur yang telah menggunakan kontrasepsi selama 3 (tiga) bulan atau lebih yang tidak diselingi suatu kehamilan, dan kembali menggunakan cara alat kontrasepsi baik dengan cara yang sama maupun berganti cara setelah berhenti / istirahat kurang lebih 3 (tiga) bulan berturut-turut dan bukan karena hamil.

3. Akseptor KB Baru

Akseptor KB baru adalah akseptor yang baru pertama kali menggunakan alat / obat kontrasepsi atau pasangan usia subur yang kembali menggunakan alat kontrasepsi setelah melahirkan atau abortus.

4. Akseptor KB dini

Akseptor KB dini merupakan para ibu yang menerima salah satu cara kontrasepsi dalam waktu 2 minggu setelah melahirkan atau abortus.

5. Akseptor KB langsung

Akseptor KB langsung merupakan para istri yang memakai salah satu cara kontrasepsi dalam waktu 40 hari setelah melahirkan atau abortus.

6. Akseptor KB dropout

Akseptor KB dropout adalah akseptor yang meng-hentikan pemakaian kontrasepsi lebih dari 3 bulan (BKKBN, 2007).

10.3 Kontrasepsi

Keluarga berencana merupakan salah satu upaya mewujudkan kebahagiaan dan kesejahteraan keluarga. Untuk mewujudkan tujuan tersebut dapat dimulai dengan memilih dan menggunakan alat kontrasepsi yang tepat.

10.3.1 Defenisi Kontrasepsi

Istilah Kontrasepsi berasal dari kata kontra dan konsepsi. Kontra berarti “melawan” atau “mencegah”, sedangkan konsepsi adalah pertemuan antara sel telur yang matang dengan sperma yang mengakibatkan kehamilan. Upaya pencegahan kehamilan yang disengaja melalui penggunaan perangkat, praktik seksual, bahan kimia, obat-obatan atau prosedur bedah. Penggunaan kontrasepsi bertujuan untuk mencegah wanita hamil dapat dianggap sebagai alat kontrasepsi. (Jain, 2011). Maksud dari konsepsi adalah menghindari/mencegah terjadinya kehamilan sebagai akibat adanya pertemuan antara sel telur dengan sel sperma. Untuk itu, berdasarkan maksud dan tujuan kontrasepsi, maka yang membutuhkan kontrasepsi adalah pasangan yang aktif melakukan hubungan seks dan kedua-duanya memiliki kesuburan normal namun tidak menghendaki kehamilan. Kontrasepsi adalah usaha – usaha untuk mencegah terjadinya kehamilan, usaha itu dapat bersifat sementara dapat bersifat permanen.

Pembahasan tentang KB tentu tidak akan lepas dari pembicaraan tentang kontrasepsi. Hal ini karena metode kontrasepsi merupakan sarana vital guna menyukkseskan gerakan KB sehingga penggunaan kontrasepsi sangat penting untuk diinformasikan dan dimengerti oleh masyarakat luas. Dalam memilih kontrasepsi yang sesuai, seorang wanita harus mempertimbangkan berbagai factor antara lain orientasi, agama, nilai – nilai sosial dan budaya, kontraindikasi medis, kontraindikasi psikologis, espresi seksual individu, biaya, dukungan pasangan dan kerelaan untuk bekerjasama, serta gaya hidup personal (Strigh, 2004).

Tujuan Penggunaan KB

1. Tujuan Umum

Meningkatkan kesejahteraan ibu, anak dalam rangka mewujudkan NKKBS (Norma Keluarga Kecil Bahagia Sejahtera) yang menjadi dasar terwujudnya masyarakat yang sejahtera dengan mengendalikan kelahiran sekaligus menjamin terken-dalinya pertumbuhan penduduk

2. Tujuan Khusus

- a. Meningkatkan jumlah penduduk untuk menggunakan alat kontrasepsi
- b. Menurunnya jumlah angka kelahiran bayi

- c. Meningkatnya kesehatan keluarga dengan cara penjarangan kelahiran

Jenis – Jenis KB di Indonesia: Metode KB dapat dibedakan menjadi KB cara modern dan cara tradisional. Metode KB cara modern adalah sterilisasi, pil, IUD, suntik, susuk KB, kondom, intravagina/diafragma, kontrasepsi darurat dan Metode Amenorea Laktasi (MAL). Sedangkan cara tradisional misalnya pantang berkala dan senggama terputus.

10.3.2 Metode Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi hormonal merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif dan reversibel untuk mencegah terjadinya konsepsi (Baziad, 2008). Kontrasepsi hormonal merupakan kontrasepsi di mana estrogen dan progesteron memberikan umpan balik terhadap kelenjar hipofisis melalui hipotalamus sehingga terjadi hambatan terhadap folikel dan proses ovulasi

(Manuaba, 2010). Metode kontrasepsi hormonal pada dasarnya dibagi menjadi 2 yaitu kombinasi (mengandung hormon progesteron dan estrogen sintetis) dan yang hanya berisi progesterone saja. Kontrasepsi hormonal kombinasi terdapat pada pil dan suntikan/injeksi. Metode kontrasepsi hormonal pada dasarnya dibagi menjadi 2 yaitu kombinasi (mengandung hormon progesteron dan estrogen sintetis) dan yang hanya berisi progesterone saja. Kontrasepsi hormonal kombinasi terdapat pada pil dan suntikan/injeksi. Sedangkan kontrasepsi hormon yang berisi progesteron terdapat pada pil, suntik dan implant (Handayani, 2010).

Adapun syarat-syarat kontrasepsi, yaitu:

1. Aman pemakaiannya dan dapat dipercaya
2. Efek samping yang merugikan tidak ada
3. Kerjanya dapat diatur menurut keinginan
4. Tidak mengganggu hubungan persetubuhan
5. Tidak memerlukan bantuan medik atau control ketat selama pemakaian
6. Cara penggunaanya sederhana
7. Harganya murah supaya dapat dijangkau oleh masyarakat luas
8. Dapat diterima oleh pasangan suami istri

10.3 3 Jenis – jenis metode KB Hormonal

1. Pil KB

KB pila atau pil yang digunakan dengan cara diminum (oral/mulut) akan menggantikan produksi normal estrogen dan progesteron oleh ovarium. Pil akan menekan hormon pada rahim selama siklus haid yang normal, sehingga mencegah ovulasi atau pembuahan. Pemberian pil bukan hanya untuk mencegah pembuahan, tetapi juga dapat menimbulkan gejala-gejala pseudo pregnancy atau kehamilan palsu seperti mual, muntah, payudara membesar, dan terasa nyeri perut. Efektifitas KB pil mencapai 99% atau 0,1-5 kehamilan/100 wanita, pada pemakaian ditahun pertama bila dilakukan dengan tepat (Vienalia, 2011:15)



Gambar 10.1: Pil KB (Vienalia, 2011)

Jenis KB Pil:

- Monofasik: pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif estrogen atau progestin, dalam dosis yang sama, dengan 7 tablet tanpa hormon aktif, jumlah dan porsi hormonnya konstan setiap hari.
- Bifasik: pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif estrogen, progestin, dengan dua dosis berbeda 7 tablet tanpa hormon aktif, dosis hormon bervariasi.
- Trifasik: pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif estrogen atau progestin, dengan tiga dosis yang

berbeda 7 tablet tanpa hormon aktif, dosis hormone bervariasi setiap hari. Sulistyawati (2013).

Keuntungan KB Pil:

- a. Tidak mengganggu hubungan seksual
- b. Siklus haid menjadi teratur (mencegah anemia)
- c. Dapat digunakan sebagai metode jangka panjang
- d. Mudah dihentikan setiap saat
- e. Dapat digunakan pada masa remaja hingga menopause
- f. Mudah dihentikan setiap saat
- g. Kesuburan cepat kembali setelah penggunaan pil dihentikan
- h. Membantu mencegah: kehamilan ektopik, kanker ovarium, kanker endometrium, kista ovarium, acne, dismenorhea

Kerugian KB Pil:

- a. Amenorhea atau tidak menstruasi selama >3 bulan
- b. Perdarahan haid yang berat
- c. Perdarahan diantara siklus haid
- d. Depresi
- e. Kenaikan berat badan
- f. Mual dan muntah
- g. Perubahan libido/keinginan untuk berhubungan seksual
- h. Hipertensi
- i. Jerawat
- j. Nyeri tekanan payudara
- k. Pusing/Sakit Kepala
- l. Kesemutan
- m. Cloasma/perubahan pigmen atau warna kulit
- n. Hirsutisme atau bertumbuhan rambut di area wajah, dada atau punggung
- o. Leukorhea/keluarnya cairan selain darah mens
- p. Kering pada area vagina
- q. Disminorea/nyeri saat menstruasi

Efek samping dari penggunaan kontrasepsi hormonal Pil dapat

berbeda-beda sesuai dengan respon tubuh pada wanita tersebut, sehingga reaksi yang di timbulkan bias saja berbeda. Ada perempuan yang cocok menggunakan KB Pil dan adapula yang tidak begitu cocok akibat reaksi yang ditimbulkan.

2. .Kontrasepsi Suntikan

KB suntik dibagi menjadi 2 macam yaitu DMPA (Depot Medroksiprogesterone Asetat) dan kombinasi. Suntik DMPA berisi depot diberikan dalam suntikan tunggal 150 mg/ml setiap 12 minggu (3 bulan) dan Suntik Kombinasi yang berisi 2 hormon yakni estrogen dan progesteron yang diberikan setiap 1 bulan sekali . KB suntik 3 Bulan memiliki efektivitas yang tinggi dengan 0,3 kehamilan per 100 perempuan dalam satu tahun pemakaian (BKKBN, 2003).



Gambar 10.2: Kontrasepsi suntikan

Jenis Kontrasepsi Suntik

- a Sangat efektif dan aman
- b Jenis suntikan kombinasi adalah 25 mg Depo Medroksiprogesteron Asetat dan 5 mg Estradiol Sipionat yang diberikan injeksi IM sebulan sekali (cyclofem) dan 50 mg Noretindon Enatat dan 5 mg Estradiol Valerat yang diberikan injeksi IM sebulan sekali
- c Suntikan progestin yang paling sering digunakan mengandung Depo Medrosiprogesteron Asetat (Depoprovera), mengandung 150 DMPA yang diberikan setiap 3 bulan dengan cara disuntik intramuscular

- d Suntikan progestin cocok untuk masa laktasi karena tidak menekan produksi ASI

Cara Kerja Kontrasepsi Suntik

- a Mencegah pembuahan sel telur
- b .Mengentalkan lendir pada eher rahim sehingga menurunkan kemampuan sperma dapat membuahi sel telur
- c Menjadikan selaput lendir rahim tipis
- d Menghambat transportasi sel telur.

Keuntungan Kontrasepsi Suntik:

Keuntungan pengguna KB suntik yaitu sangat efektif,pencegah kehamilan jangka panjang, tidak berpengaruh pada hubungan seksual, tidak mengandung estrogen sehingga tidak berdampak serius terhadap penyakit jantung dan gangguan pembekuan darah, tidak memengaruhi ASI, efek samping sangat kecil, klien tidak perlu menyimpan obat suntik, dapat digunakanoleh perempuan usia lebih 35 tahun sampai perimenopause, membantu mencegah kanker endometrium dan kehamilan ektopik, menurunkan kejadian tumor jinak payudara, dan mencegah beberapa penyebab penyakit radang panggul (Sulistyawati, 2013).

Kerugian Kontrasepsi Suntik:

Adapun keterbatasan dari kontrasepsi Suntik menurut Sulistyawati (2013) yaitu:

- a Gangguan haid
 - b Leukorhea atau Keputihan
 - c Galaktorea/mengeluarkan ASI mesti tidak sedang menyusui
 - d Jerawat
 - e Rambut Rontok
 - f Perubahan berat badan
 - g Perubahan libido atau keinginan untuk berhubungan seksual
3. Kontrasepsi Implant

Pengertian Implant

Susuk KB/Implant atau alat kontrasepsi bawah kulit (AKBK) adalah Satu, dua atau enam batang silastik (sebesar bata korek api) yang

berisi hormone progesterone yang dimasukkan di bawah kulit lengan atas. Implant satu dan dua batang dapat digunakan selama 3 tahun, sedangkan yang enam batang dapat digunakan selama 5 tahun. Aman bagi hampir semua wanita yang menggunakan, namun segera dilepas apabila sudah habis batas waktu penggunaan. Implan sangat efektif karena memiliki tingkat kegagalan 0,2-1,0 kehamilan per 100 perempuan artinya jika terjadi kegagalan hanya 1 dari 100 wanita yang gagal dalam berKB. Jenis yang paling efektif yakni 5 tahun untuk Norplant, 3 tahun untuk Jadena, Indoplant, dan Implanon. (BKKBN dan Kemenkes RI, 2012)



Gambar 10.3:Implan

Jenis Kontrasepsi Implant

- a Norplant. Terdiri dari 6 batang silastik berrongga dengan panjang 3,4 cm, dengan diameter 2,4 mm, yang diisi dengan 36 mg levonogestrel dan lama kerjanya 5 tahun.
- b Implanon. Terdiri dari satu batang putih lentur dengan panjang kira-kira 40 mm, dan diameter 2 mm, yang diisi dengan 68 mg 3-ketodegestel dan lama kerjanya 3 tahun.
- c Jadena dan Indoplant. Terdiri dari 2 batang yang diisi dengan 75 mg levonogestrel dengan lama kerja 3 tahun.

Cara Kerja Kontrasepsi Implant

- a Lendir serviks menjadi kental
- b Mengganggu proses pembentukan endometrium sehingga sulit terjadi implantasi
- c Mengurangi Transportasi sperma
- d Menekan Ovulasi

Keuntungan kontrasepsi Implant

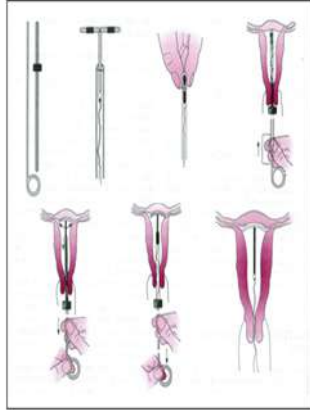
- a Daya guna tinggi, efektivitas tinggi (0,2 – 1 kehamilan per 100 perempuan)
- b Perlindungan jangka panjang (sampai 5 tahun).
- c Pengebalian tingkat kesuburan yang cepat setelah pencabutan.
- d Tidak memerlukan pemeriksaan dalam.
- e Bebas dari pengaruh estrogen.
- f Tidak mengganggu kegiatan senggama
- g Tidak mengganggu ASI.
- h Klien hanya perlu kembali ke klinik bila ada keluhan.
- i Dapat dicabut setiap saat sesuai dengan kebutuhan

Kerugian Kontrasepsi Implant

- a Perubahan pola haid berupa perdarahan bercak (spooting),
 - b Hipermenorea atau meningkatnya jumlah darah haid
 - c Amenorrhea/tidak mens selama >3 bulan. (Saifuddin, 2010)
4. Alat Kontrasepsi dalam Rahim (AKDR)

Pengertian AKDR

Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR) atau IUD (Intrauterine Device) adalah metode kontrasepsi yang efektif terutama pada wanita yang sedang berada pada periode setelah bersalin, atau bersalin (Zaconeta, et al, 2019) AKDR atau IUD pada kontrasepsi AKDR memiliki efektivitas 99,2%-99,8% dalam tahun pertama penggunaan dan angka kegagalan di tahun pertama Cu T 380a 0,6-0,8%, setelah penghentian pemakaian Cu T 380a pengguna AKDR akan kembali subur dengan kemungkinan hamil kembali 82% pada 1 tahun pertama dan 89% pada 2 tahun pelepasan (Hardeman & Weiss, 2014).



Gambar 10.4:Alat Kontrasepsi dalam Rahim

Cara Kerja AKDR

- a Menghambat kemampuan sperma untuk masuk ke tuba falopii.
- b Memengaruhi fertilisasi sebelum ovum mencapai kavum uteri.
- c AKDR bekerja terutama mencegah sperma dan ovum bertemu, walaupun AKDR membuat sperma sulit masuk ke dalam alat reproduksi perempuan dan mengurangi kemampuan sperma untuk fertilisasi.
- d Kemungkinan untuk mencegah implantasi telur dalam uterus

Keuntungan AKDR

- a Sebagai kontrasepsi, efektivitasnya tinggi (kegagalan 1 dalam 125-170 kehamilan)
- b AKDR dapat efektif segera setelah pemasangan.
- c Metoda jangka panjang.
- d Tidak memengaruhi hubungan.
- e Meningkatkan kenyamanan hubungan seksual karena tidak perlu takut untuk hamil.
- f Tidak ada efek samping hormonal.
- g Tidak memengaruhi kualitas dan volume ASI.
- h Dapat dipasang segera setelah melahirkan atau sesudah abortus (apabila tidak terjadi infeksi).
- i Dapat digunakan sampai menopause.
- j Tidak ada interaksi dengan obat.

Kerugian AKDR

Efek samping IUD menurut Saifuddin (2010) antara lain:

- a. Haid lebih banyak dan lama.
 - b. Nyeri saat haid
 - c. perdarahan berupa bercak/spoting
 - d. kehamilan In Situ.
 - e. Infeksi dapat terjadi saat pemasangan yang tidak steril.
 - f. Ekspulsi (IUD yang keluar atau terlepas dari rongga rahim).
 - g. g.Wanita yang pernah mengalami pendarahan yang hebat
- Saifuddin (2010)

Kontraindikasi Pemakaian Kontrasepsi IUD

- a. Wanita yang sedang hamil
- b. Wanita yang sedang menderita infeksi alat genitalia.
- c. Perdarahan vagina yang tidak diketahui. Wanita yang tidak
- d. dapat menggunakan kontrasepsi IUD
- e. Wanita yang menderita PMS
- f. Wanita yang pernah menderita infeksi rahim.

Klien Yang Dapat Menggunakan AKDR

- a. Usia reproduktif, keadaan nuli para, resiko rendah dari IMS.
- b. Tidak menghendaki metoda hormonal.
- c. Menginginkan menggunakan metoda kontrasepsi jangka panjang.
- d. Menyusui yang menginginkan menggunakan kontrasepsi.
- e. Setelah melahirkan dan tidak menyusui bayinya.

AKDR dapat digunakan pada Ibu dalam segala kemungkinan keadaan

- a. Perokok
- b. Pasca Keguguran
- c. Gemuk ataupun kurus
- d. Penderita tumor jinak atau ganas pada payudara
- e. Pusing-pusing, sakit kepala
- f. Tekanan darah tinggi, pernah menderita stroke
- g. Penderita penyakit hati atau empedu, DM

h. Penyakit tiroid, Malaria, Epilepsi, Nonpelvik TBC

5. Metode Kontrasepsi Mantap (KONTAP)

Kontrasepsi mantap adalah suatu tindakan untuk membatasi kehamilan dalam jangka waktu yang tidak terbatas, yang dilakukan terhadap salah seorang dari pasangan suami istri atas permintaan oleh yang bersangkutan, secara mantap dan sukarela. Kontap dapat diikuti oleh pria maupun wanita yang yang sehat tanpa adanya kontra indikasi

Metode Kontrasepsi Mantap, Yakni:

- a. Metode Operatif Wanita (MOW) sering dikenal dengan tubektomi karena prinsip metode ini adalah memotong atau mengikat saluran tuba/tuba falopii sehingga mencegah pertemuan antara ovum dan sperma.
- b. Metode Operatif Pria (MOP) sering dikenal dengan nama vasektomi, vasektomi yaitu memotong atau mengikat saluran spermavias deferens, sehingga cairan sperma tidak dapat keluar atau ejakulasi (Handayani, 2010)

Mekanisme Kerja:

- a. Tubektomi dilakukan dengan mengoklusi tuba falopii (mengikat dan memotong atau memasang cincin), sehingga sperma tidak dapat bertemu dengan ovum.
- b. Vasektomi adalah prosedur kliniki untuk menghentikan kapasitas reproduksi pria dengan jalan melakukan oklusi vasa deferensia sehingga alur transportasi sperma terhambat dan proses fertilisasi (penyatuan dengan ovum) tidak terjadi

Kelebihan

- a. Permanen dan sangat efektif
- b. Tidak ada efek samping jangka panjang
- c. Tidak mengganggu hubungan seksual
- d. Baik bagi pasangan yang memiliki resiko kesehatan yang serius apabila terjadi kehamilan
- e. Tidak memengaruhi proses menyusui
- f. Pembedahan sederhana, dapat dilakukan dengan anestesi local
- g. Tidak ada perubahan dalam fungsi seksual

Bab 11

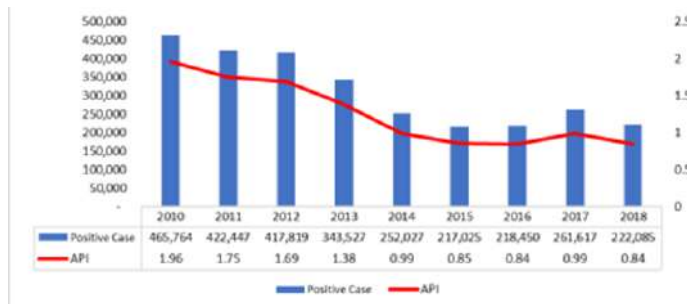
Obat Anti Malaria

11.1 Pendahuluan

Malaria merupakan penyakit yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi. Menurut laporan kasus malaria terbaru dari WHO Malaria Report 2022, ada 247 juta kasus malaria pada tahun 2021, dibandingkan dengan tahun 2020 yaitu 245 juta kasus. Perkiraan jumlah kematian akibat malaria mencapai 619.000 jiwa pada tahun 2021 dan pada tahun 2020 mencapai 625.000 jiwa. Selama kurun waktu 2 tahun puncak pandemi COVID (2020–2021), malaria juga mengalami peningkatan yaitu lebih dari 13 juta kasus, dan 63.000 jiwa mengalami kematian akibat malaria. Secara global WHO melaporkan bahwa negara di wilayah Afrika merupakan negara yang sangat tinggi angka kesakitan, yaitu 95% kasus malaria dan hampir 96% mengakibatkan kematian, dan anak - anak di bawah umur 5 tahun menyumbang sekitar 80% dari semua kematian akibat malaria di wilayah tersebut. (World Health Organization, 2022)

Di Indonesia penyakit malaria ditemukan tersebar di seluruh kepulauan, terutama di Kawasan Timur Indonesia yaitu Papua, Papua Barat, Maluku, Maluku Utara dan Nusa Tenggara Timur, dengan proporsi 79% kasus malaria di Indonesia pada tahun 2021. Data secara nasional menunjukkan bahwa angka kasus malaria yang sudah dikonfirmasi per-seribu penduduk atau yang

dikenal dengan Annual Parasite Incidence (API) mengalami penurunan yaitu 1,75 per-seribu penduduk pada tahun 2011 kemudian 1,69 per-seribu penduduk pada tahun 2012, menjadi 0,99 pada tahun 2014, dan pada tahun 2015 menjadi 0,85. API tahun 2016 adalah sebesar 0,8 per-seribu penduduk. API adalah jumlah kasus positif malaria per-seribu penduduk dalam 1 tahun. API ini digunakan untuk menentukan kecenderungan morbiditas malaria dan menentukan endemisitas suatu daerah (masih terjadi penularan malaria). (Ministry of Health of The Republic of Indonesia, 2020)



Gambar 11.1:Kasus dan Tren API di Indonesia tahun 2010-2018

Sumber data: Data rutin (NMCP, 2010-2018)

Laporan Kementerian Kesehatan menyatakan total kasus malaria di Indonesia tahun 2020 sebanyak 254.055. Persentase suspek malaria yang dikonfirmasi laboratorium baik menggunakan mikroskopis maupun RDT pada tahun 2020 adalah 97% dengan jumlah pemeriksaan 1.823.104 dari 1.877.769 suspek yang diperiksa dengan Positivity Rate (PR) adalah 14%. Pada tahun 2021, kasus malaria di seluruh Indonesia ditemukan sebanyak 1,346,715. Paling banyak ditemukan pada usia 15-64 tahun dengan prevalensi sebanyak 150,193 kasus. Plasmodium falsiparum merupakan plasmodium yang paling banyak ditemukan, yakni berjumlah 139,717 kasus, sedangkan Plasmodium vivax ditemukan sebanyak 85,339 kasus. Plasmodium knowlesi merupakan plasmodium yang paling sedikit ditemukan, yakni berjumlah 31 kasus. (Kementrian Kesehatan RI, 2020)

Prevalensi nasional malaria berdasarkan hasil analisis Riskesdas tahun 2018, balita dan ibu hamil merupakan kelompok yang lebih rentan tertular malaria dan mengalami infeksi malaria berat yang mengancam nyawa, karena kelompok ini memiliki sistem kekebalan tubuh yang lebih rendah dibandingkan orang sehat. Anak di bawah usia lima tahun (termasuk bayi) merupakan salah satu kelompok paling rentan terkena malaria. Dari 2391

balita yang diperiksa dengan RDT pada Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa 20 balita dinyatakan positif malaria (0,8%) dengan spesies *P.falciparum* (0,7%) dan mix *P.falciparum* dan *P.vivax* (0,2%) (Nurjana et al., 2022).

11.2 Epidemiologi Malaria

Indonesia merupakan Negara yang mempunyai iklim tropis dengan dua musim (musim hujan dan musim kemarau). Data surveilans di daerah endemis menunjukkan penularan malaria terkonsentrasi tinggi terjadi pada pertengahan musim hujan yang berlangsung dari bulan Desember hingga Juni. Kabupaten/kota endemis tinggi malaria masih terkonsentrasi di Indonesia bagian timur, diantaranya Provinsi Papua, Provinsi Papua Barat, dan Provinsi Nusa Tenggara Timur. Sementara itu, masih ada satu provinsi di luar wilayah timur yang memiliki kabupaten endemis tinggi, yaitu Kabupaten Penajaman Paser Utara, Kalimantan Timur. Program eliminasi malaria di Indonesia masih menghadapi tantangan besar karena beban malaria bervariasi antar daerah. Secara nasional, Annual Parasite Incidence (API) telah mencapai target API <1‰, namun daerah di kawasan timur Indonesia masih mencatat endemisitas yang tinggi (Gambar 11.2). Hampir 80% kasus malaria terkonsentrasi di Provinsi Papua. Di Papua, hujan turun sepanjang tahun sehingga penularan malaria tidak bersifat musiman. Berbeda dengan daerah endemik rendah dan sedang yang laporan kasus malarianya bersifat sporadis sehingga musim tampaknya tidak terlalu berpengaruh dibandingkan dengan daerah endemis tinggi. Perubahan iklim dapat memengaruhi kejadian kasus malaria di Indonesia karena perubahan ekologi vektor malaria (Elayzar, 2019).



Gambar 11.2:Situasi endemisitas malaria di Indonesia tahun 2018 (NMCP, 2020)

11.3 Plasmodium

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang dapat ditandai dengan demam, hepatosplenomegali dan anemia. *Plasmodium* hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia. Penyakit ini secara alami ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Malaria dapat bersifat kronis karena parasit dapat bersembunyi dalam tubuh penderita dan menimbulkan manifestasi klinis sewaktu-waktu ketika daya tahan tubuh menurun (Nurjana et al., 2022).

Spesies *Plasmodium* pada manusia adalah *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*).

Jenis *Plasmodium* yang banyak ditemukan di Indonesia adalah *P. falciparum* dan *P. vivax*, sedangkan *P. malariae* dapat ditemukan di beberapa provinsi antara lain Lampung, Nusa Tenggara Timur, dan Papua. *P. ovale* pernah ditemukan di Nusa Tenggara Timur dan Papua. Pada tahun 2010 di Pulau Kalimantan dilaporkan adanya *P. knowlesi* yang dapat menginfeksi manusia di mana sebelumnya hanya menginfeksi hewan primata / monyet dan sampai saat ini masih terus diteliti (Kinansi, Mayasari and Pratamawati, 2018).

1. Siklus Hidup Plasmodium

Parasit malaria memerlukan dua hospes untuk siklus hidupnya, yaitu manusia dan nyamuk *Anopheles* betina.

1. Siklus Pada Manusia.

Pada waktu nyamuk *Anopheles* infektif menghisap darah manusia, sporozoit yang berada di kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah selama lebih kurang setengah jam. Setelah itu sporozoit akan masuk ke dalam sel hati dan menjadi tropozoit hati. Kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10,000-30,000 merozoit hati (tergantung spesiesnya). Siklus ini disebut siklus ekso-eritrositer yang berlangsung selama lebih kurang 2 minggu. Pada *P. vivax* dan *P. ovale*, sebagian tropozoit hati tidak langsung berkembang menjadi skizon, tetapi ada yang menjadi bentuk dorman yang disebut hipnozoit. Hipnozoit tersebut dapat tinggal di dalam sel hati selama berbulan-bulan sampai bertahun-

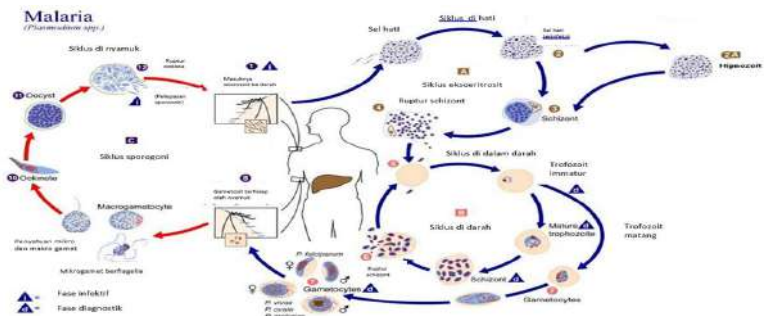
tahun. Pada suatu saat bila imunitas tubuh menurun, akan menjadi aktif sehingga dapat menimbulkan relaps (kambuh). Merozoit yang berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah. Di dalam sel darah merah, parasit tersebut berkembang dari stadium trophozoit sampai skizon (8-30 merozoit, tergantung spesiesnya). Proses perkembangan aseksual ini disebut skizogoni. Selanjutnya eritrosit yang terinfeksi (skizon) pecah dan merozoit yang keluar akan menginfeksi sel darah merah lainnya. Siklus ini disebut siklus eritrositer. Pada *P. falciparum* setelah 2-3 siklus skizogoni darah, sebagian merozoit yang menginfeksi sel darah merah dan membentuk stadium seksual (gametosit jantan dan betina). Pada spesies lain siklus ini terjadi secara bersamaan. Siklus *P. knowlesi* pada manusia masih dalam penelitian. Reservoir utama *Plasmodium* ini adalah kera ekor panjang (*Macaca* sp).

2. Siklus pada nyamuk *Anopheles* betina.

Saat nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot berkembang menjadi ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Pada dinding luar lambung nyamuk ookinet akan menjadi ookista dan selanjutnya menjadi sporozoit. Sporozoit ini bersifat infeksius dan siap ditularkan ke manusia. Masa inkubasi adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk ke tubuh manusia sampai timbulnya gejala klinis yang ditandai dengan demam. Masa inkubasi bervariasi tergantung spesies *plasmodium* (lihat Tabel 11.1). Masa prepaten adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk ke tubuh manusia sampai parasit dapat dideteksi dalam sel darah merah dengan pemeriksaan mikroskopik

Tabel 11.1: Masa Inkubasi Penyakit Malaria (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019)

Plasmodium	Masa Inkubasi (rata-rata)
<i>P. falciparum</i>	8 – 25 hari (12)
<i>P. vivax</i>	8 – 27 hari (15)
<i>P. ovale</i>	15 – 18 hari (17)
<i>P. malariae</i>	15 – 40 hari (28)
<i>P.knowlesi</i>	9 – 12 hari (11)



Gambar 11.3: Siklus Hidup Plasmodium (Kementerian Kesehatan, 2020)

3. Patogenesis

a. Demam

Demam mulai timbul bersamaan dengan pecahnya skizon darah yang mengeluarkan bermacam-macam antigen. Antigen ini akan merangsang selsel makrofag, monosit atau limfosit yang mengeluarkan berbagai macam sitokin, antara lain TNF (Tumor Nekrosis Factor) dan IL-6 (Interleukin-6). TNF dan IL-6 akan dibawa aliran darah ke hipotalamus yang merupakan pusat pengatur suhu tubuh dan terjadi demam. Proses skizogoni pada keempat plasmodium memerlukan waktu yang berbeda-beda. Plasmodium falciparum memerlukan waktu 36-48 jam, P.

vivax/*P. ovale* 48 jam, dan *P. malariae* 72 jam. Demam pada *P. falciparum* dapat terjadi setiap hari, *P. vivax*/*P. ovale* selang waktu satu hari, dan *P. malariae* demam timbul selang waktu 2 hari.

b. Anemia

Anemia terjadi karena pecahnya sel darah merah yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. *Plasmodium vivax* dan *P. ovale* hanya menginfeksi sel darah merah muda yang jumlahnya hanya 2% dari seluruh jumlah sel darah merah, sedangkan *P. malariae* menginfeksi

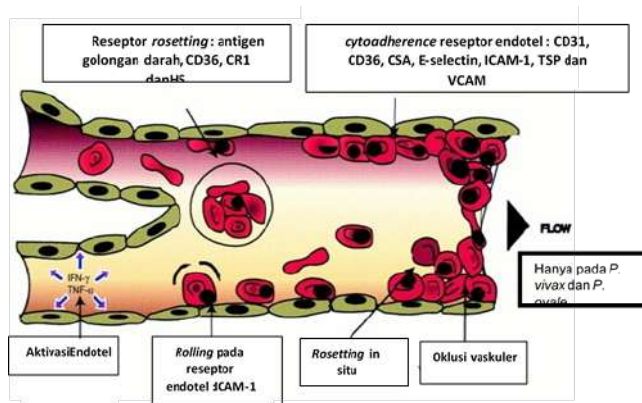
sel darah merah tua yang jumlahnya hanya 1% dari jumlah sel darah merah. Sehingga anemia yang disebabkan oleh *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae* umumnya terjadi pada keadaan kronis. *Plasmodium falciparum* menginfeksi semua jenis sel darah merah, sehingga anemia dapat terjadi pada infeksi akut dan kronis.

c. Splenomegali

Limpa merupakan organ retikuloendotelial, di mana *Plasmodium* dihancurkan oleh sel-sel makrofag dan limosit. Penambahan sel-sel radang ini akan menyebabkan limpa membesar.

d. Malaria berat. Eritrosit yang terinfeksi *P. falciparum* akan mengalami proses sekuestrasi, yaitu tersebarnya eritrosit yang berparasit tersebut ke pembuluh kapiler alat dalam tubuh. Selain itu pada permukaan eritrosit yang terinfeksi akan membentuk knob yang berisi berbagai antigen *P. falciparum*. Sitokin (TNF, IL-6 dan lain lain) yang diproduksi oleh sel makrofag, monosit, dan limfosit akan menyebabkan terekspresinya reseptor endotel kapiler. Pada saat knob tersebut berikatan dengan reseptor sel endotel kapiler terjadilah proses sitoadherensi. Akibat dari proses ini terjadilah obstruksi (penyumbatan) dalam pembuluh kapiler yang menyebabkan terjadinya iskemia jaringan. Terjadinya sumbatan ini juga didukung oleh proses terbentuknya “rosette”,

yaitu bergerombolnya sel darah merah yang berparasit dengan sel darah merah lainnya. Pada proses sitoaderensi ini juga terjadi proses imunologik yaitu terbentuknya mediator-mediator antara lain sitokin (TNF, IL-6 dan lain lain), di mana mediator tersebut mempunyai peranan dalam gangguan fungsi pada jaringan tertentu. (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019)



Gambar 11.4: Patofisiologi cytoadherence (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019)

11.4 Diagnosis Malaria

Diagnosis malaria ditegakkan seperti diagnosis penyakit lainnya berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019)

1. Anamnesis

Keluhan utama pada malaria adalah demam, menggigil, berkeringat dan dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot atau pegal-pegal.

Pada anamnesis juga perlu ditanyakan: 1. riwayat berkunjung ke daerah endemik malaria; 2. riwayat tinggal di daerah endemik

malaria; 3. riwayat sakit malaria/riwayat demam; 4. riwayat minum obat malaria satu bulan terakhir; 5. riwayat mendapat transfusi darah.

2. Pemeriksaan Fisik

Demam ($>37,5^{\circ}\text{C}$ aksila); 2. Konjungtiva atau telapak tangan pucat; 3. Pembesaran limpa (splenomegali); 4. Pembesaran hati (hepatomegali); 5. Manifestasi malaria berat dapat berupa penurunan kesadaran, demam tinggi, konjungtiva pucat, telapak tangan pucat, dan ikterik, oliguria, urin berwarna coklat kehitaman (Black Water Fever), kejang dan sangat lemah (prostration).

3. Pemeriksaan Laboratorium

Untuk mendapatkan kepastian diagnosis malaria harus dilakukan pemeriksaan sediaan darah. Pemeriksaan tersebut dapat dilakukan melalui cara berikut.

a. Pemeriksaan dengan mikroskop

Pemeriksaan dengan mikroskop merupakan gold standard (standar baku) untuk diagnosis pasti malaria. Pemeriksaan mikroskop dilakukan dengan membuat sediaan darah tebal dan tipis. Pemeriksaan sediaan darah (SD) tebal dan tipis di rumah sakit/Puskesmas/lapangan untuk menentukan: a) Ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif); b) Spesies dan stadium Plasmodium; c) Kepadatan parasit.

b. Pemeriksaan dengan tes diagnostik cepat (Rapid Diagnostic Test/RDT)

Mekanisme kerja tes ini berdasarkan deteksi antigen parasit malaria, dengan menggunakan metoda imunokromatografi. Tes ini digunakan pada unit gawat darurat, pada saat terjadi KLB, dan di daerah terpencil yang tidak tersedia fasilitas laboratorium mikroskopis. Hal yang penting yang perlu diperhatikan adalah sebelum RDT dipakai agar terlebih dahulu membaca cara penggunaannya pada etiket yang tersedia dalam kemasan RDT untuk menjamin akurasi hasil pemeriksaan. Saat ini yang digunakan oleh Program Pengendalian Malaria adalah yang dapat mengidentifikasi *P. falcifarum* dan non *P. Falcifarum*.

- c. Pemeriksaan dengan Polymerase Chain Reaction (PCR) dan Sequensing DNA.
- Pemeriksaan ini dapat dilakukan pada fasilitas yang tersedia. Pemeriksaan ini penting untuk membedakan antara re-infeksi dan rekrudensi pada *P. falcifarum*. Selain itu dapat digunakan untuk identifikasi spesies *Plasmodium* yang jumlah parasitnya rendah atau di bawah batas ambang mikroskopis. Pemeriksaan dengan menggunakan PCR juga sangat penting dalam eliminasi malaria karena dapat membedakan antara parasit impor atau indigenous.
 - Selain pemeriksaan di atas, pada malaria berat pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan adalah: a. pengukuran hemoglobin dan hematokrit; b. penghitungan jumlah leukosit dan trombosit; c. kimia darah lain (gula darah, serum bilirubin, SGOT dan SGPT, alkali fosfatase, albumin/globulin, ureum, kreatinin, natrium dan kalium, analisis gas darah); dan d. urinalisis.

11.5 Pengobatan

Pengobatan malaria di Indonesia menggunakan derivat berbasis artemisin baik tunggal maupun kombinasi ditambah primakuin. Pengobatan kombinasi malaria adalah penggunaan 2 atau lebih obat anti malaria yang farmakodinamik dan farmakokinetiknya sesuai, bersinergi dan memiliki mekanisme resistensi yang berbeda. Tujuan terapi kombinasi ini adalah untuk pengobatan yang lebih baik dan mencegah terjadinya resistensi plasmodium terhadap obat anti malaria (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Pengobatan yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh manusia termasuk stadium gametosit. Adapun tujuan pengobatan radikal untuk mendapat kesembuhan klinis dan parasitologik serta memutuskan rantai penularan. Semua obat anti malaria tidak boleh diberikan dalam keadaan perut kosong karena bersifat iritasi lambung. Dosis pemberian obat berdasarkan berat badan.

Saat ini yang digunakan program nasional adalah derivat artemisinin dengan golongan aminokuinolin, yaitu Fixed Dose Combination (FDC) yang terdiri atas dihydroartemisinin dan piperakuin, dikenal dengan DHP. Satu tablet FDC mengandung 40 mg dihydroartemisinin dan 320 mg piperakuin. Dihydroartemisinin dosis 2-4 mg/kgBB; Piperakuin dosis 16-32 mg/kgBB. Khusus pada anak yang berat badannya kurang dari 25 kg dosis dihydroartemisinin adalah 2,5-4 mg/kg BB/hari dan 20 mg/kgBB piperakuin, sekali sehari selama 3 hari. Dosis DHP pada bayi yang berat badannya kurang dari 5 kg untuk malaria tanpa komplikasi mendapat dosis yang sama dengan bayi dengan berat badan 5kg (World Health Organization, 2022).

11.5.1 Pengobatan Malaria Tanpa Komplikasi

1. Pengobatan malaria falsiparum dan malaria vivaks

Pengobatan malaria falsiparum dan malaria vivaks saat ini menggunakan obat-obat golongan ACT ditambah primakuin. ACT yang digunakan di Indonesia adalah DHP (dihydroartemisinin-piperakuin). Dosis obat DHP diberikan sama untuk malaria falsiparum dan malaria vivaks. Obat primakuin untuk malaria falsiparum hanya diberikan pada hari pertama saja, sedangkan malaria vivaks selama 14 hari. Dosis primakuin adalah 0,25 mg/kgBB. Pengobatan malaria knowlesi sama seperti malaria falciparum yaitu dengan ACT selama 3 hari dan pemberian primakuin pada hari pertama.

a. Lini Pertama

Tabel 11.2: Pengobatan Lini Pertama Malaria Falsiparum Menurut Berat Badan Dengan DHP dan Primakuin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut berat badan								
		≤5 kg	>5-6 kg	>6-10 kg	>10-17 kg	>17-30 kg	>30-40 kg	>40-60 kg	>60-80 kg	≥80 kg
		0-1 bln	2-<6 bln	6-11 bln	1-4 thn	5-9 thn	10-14 thn	≥15 thn	≥15 thn	≥15 thn
1-3	DHP	1/3	1/2	1/2	1	1 1/2	2	3	4	5
1	Primakuin	-	-	1/4	1/4	1/2	3/4	1	1	1

Tabel 11.3: Pengobatan Lini Pertama Malaria Vivaks Menurut Berat Badan dengan DHP dan Primakuin (World Health Organization, 2022)

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut berat badan								
		≤5 kg	>5-6 kg	>6-10 kg	>10-17 kg	>17-30 kg	>30-40 kg	>40-60 kg	>60-80 kg	≥80 kg
		0-1 bln	2-6 bln	6-11 bln	1-4 thn	5-9 thn	10-14 thn	≥15 thn	≥15 thn	≥15 thn
1-3	DHP	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	3	4	5
1-14	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1	1	1

Keterangan: Dosis DHP diberikan berdasarkan berat badan. Apabila penimbangan berat badan tidak dapat dilakukan maka pemberian obat dapat berdasarkan kelompok umur. Apabila ada ketidaksesuaian antara umur dan berat badan (pada tabel pengobatan), maka dosis yang dipakai adalah berdasarkan berat badan.

b. Lini Kedua untuk malaria falsiparum

Pengobatan lini kedua malaria falsiparum diberikan jika pengobatan lini pertama gagal, dimana ditemukan gejala klinis menetap atau memburuk atau timbul kembali, yang disertai dengan parasit stadium aseksual tidak berkurang atau timbul kembali.

**Kina + doksisisiklin + primakuin
atau
Kina + tetrasiklin + primakuin**

Tabel 11.4: Pengobatan Lini Kedua Untuk Malaria Falsiparum (dengan obat kombinasi kina dan doksisisiklin)

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok berat badan									
		≤ 5 kg	> 5-6 kg	>6-10 kg	>10-17 kg	>17-30 kg	>30-33 kg	>33-40 kg	>40-45 kg	>45-60 kg	>60kg
		0-1 bln	2-5 bln	6-11 bln	1-4 thn	5-9 thn	10-14 thn	10-14 thn	≥15 thn	≥15 thn	≥15 thn
Hari 1-7	Kina	sesuai BB	3 x $\frac{1}{2}$	3 x $\frac{1}{2}$	3 x 1	3 x $1\frac{1}{2}$	3 x $1\frac{1}{2}$	3 x 2	3 x $2\frac{1}{2}$	3 x $2\frac{1}{2}$	3 x 3
Hari 1	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$	1	1	1

Tabel 11.5: Dosis Doksisiklin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok berat badan				
		<19 kg	>19-29 kg	>29-44 kg	>44-59 kg	>59 kg
		< 8 tahun	≥8 tahun	10-14 tahun	≥15 tahun	≥15 tahun
Hari 1-7	Doksisiklin	-	2 x 25 mg	2 x 50 mg	2 x 75 mg	2 x 100 mg

Tabel 11.6: Pengobatan Lini Kedua Untuk Malaria Falsiparum (obat kombinasi kina dengan tetrasiklin)

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok berat badan									
		<5 kg	>5-6 kg	>6-10 kg	>10-17 kg	>17-30 kg	>30-33 kg	>33-40 kg	>40-45 kg	>45-60 kg	>60 kg
		0-1 bln	2-<6 bln	6-11 bln	1-4 thn	5-9 thn	10-14 thn	10-14 thn	≥ 15 thn	≥ 15 thn	≥ 15 thn
Hari 1-7	Kina	sesuai BB	3 x ½	3 x ½	3 x 1	3 x 1½	3 x 1½	3 x 2	3 x 2½	3 x 2½	3 x 3
Hari 1	Primakuin	-	-	¼	¼	½	¼	¼	1	1	1

Tabel 11.7: Dosis Tetrasiklin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut berat badan				
		< 8 Tahun	8 -14 tahun	≥ 15 tahun	≥ 15 tahun	≥ 15 tahun
Hari 1-7	Tetrasiklin	-	4 x 125 mg	4 x 125 mg	4 x 250 mg	4 x 250 mg

c. Lini kedua untuk malaria vivaks

Kina + primakuin

Kombinasi ini digunakan untuk pengobatan malaria vivaks yang gagal dengan pengobatan ACT.

Tabel 11.8: Pengobatan Lini Kedua Malaria Vivaks

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok berat badan									
		≤ 5 kg	> 5-6 kg	>6-10 kg	>10-17 kg	>17-30 kg	>30-33 kg	>33-40 kg	>40-45 kg	>45-60 kg	>60 kg
		0-1 bln	2-5 bln	6-11 bln	1-4 bln	5-9 thn	0-14 thn	10-14 thn	≥15 thn	≥15 thn	≥15 thn
Hari 1-7	Kina	sesuai BB	3 x ½	3 x ½	3 x 1	3 x 1½	3 x 1½	3 x 2	3 x 2½	3 x 2½	3 x 3
Hari 1-14	Primakuin	-	-	¼	¼	½	¼	¼	1	1	1

2. Pengobatan malaria vivaks yang relaps (kambuh)

Dugaan Relaps pada malaria vivaks adalah apabila pemberian primakuin dosis 0,25 mg/kgBB/hari sudah diminum selama 14 hari dan pasien sakit kembali

dengan parasit positif dalam kurun waktu 4 minggu sampai 52 minggu setelah pengobatan tanpa ada riwayat perjalanan lagi ke daerah endemis malaria. Pasien diberikan regimen ACT yang sama tetapi dosis primakuin ditingkatkan menjadi 0,5 mg/kgBB/hari (harus disertai dengan pemeriksaan laboratorium enzim G6PD).

Khusus untuk pasien defisiensi enzim G6PD yang dicurigai melalui anamnesis ada keluhan atau riwayat warna urin coklat kehitaman setelah minum obat primakuin, maka pengobatan diberikan secara mingguan selama 8-12 minggu dengan dosis mingguan 0,75 mg/kgBB. Pengobatan malaria pada pasien dengan Defisiensi G6PD segera dirujuk ke rumah sakit bila ada tanda perdarahan (World Health Organization, 2022).

3. Pengobatan malaria ovale

- a. Lini pertama untuk malaria ovale Pengobatan malaria ovale saat ini menggunakan DHP dan primakuin (Tabel 11.3.)
- b. Lini kedua untuk malaria ovale Pengobatan lini kedua untuk malaria ovale sama dengan untuk malaria vivaks (Tabel 11.8.)

4. Pengobatan malaria malariae

Pengobatan *P. malariae* diberikan DHP 1 kali perhari selama 3 hari, dengan dosis sama dengan pengobatan malaria lainnya dan tidak diberikan primakuin.

5. Pengobatan infeksi campur *P. falciparum* + *P. vivax* / *P. ovale*
Pengobatan infeksi campur *P. falciparum* + *P. Vivax* / *P. ovale* diberikan DHP selama 3 hari serta primakuin dengan dosis 0,25 mg/kgBB/hari selama 14 hari. (Tabel 11.3.)
6. Pengobatan infeksi campur *P. falciparum* + *P. malariae*

Infeksi campur antara *P. falcifarum* dengan *P. malariae* diberikan regimen DHP selama 3 hari dan primakuin pada hari I. (Tabel 11.2.)

11.5.2 Pengobatan Malaria Dengan Komplikasi

1. Kemoprofilaksis

Kemoprofilaksis malaria bagi yang bepergian ke daerah risiko tinggi malaria (Provinsi Papua, Papua Barat, Maluku dan NTT) dapat diberikan kapsul

doksisiklin 1 x 100 mg /hari. Obat doksisiklin mulai diminum 1 hari sebelum bepergian, selama tinggal di daerah risiko sampai dengan 4 minggu setelah keluar dari daerah tersebut.

2. Pengobatan malaria pada ibu hamil

Pengobatan malaria pada ibu hamil di semua trimester juga menggunakan DHP, primakuin tidak diberikan karena ada risiko toksisitas pada janin. Untuk pengobatan lini kedua, menggunakan kina dan klindamisin sesuai berat badan.

Umur kehamilan Pengobatan

Semua usia kehamilan DHP selama 3 hari

Tabel 11.9: Pengobatan Malaria *Falciparum* Dan Malaria *Vivaks* Pada Ibu Hamil

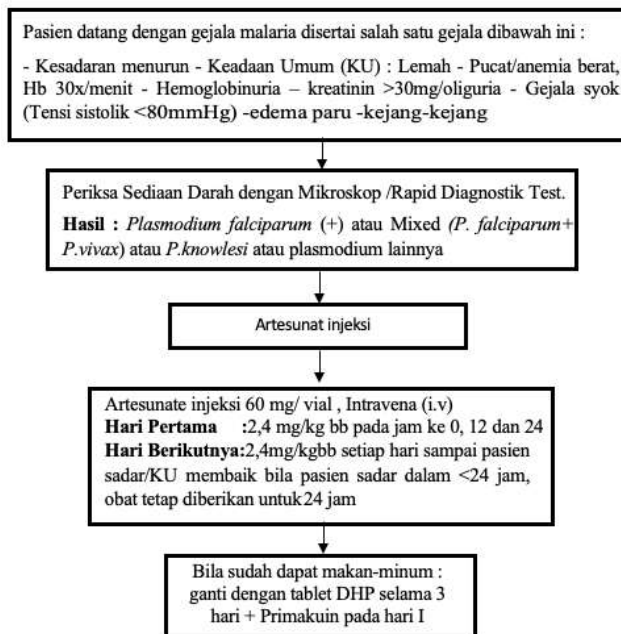
Umur kehamilan	Pengobatan
Semua usia kehamilan	DHP selama 3 hari

Ibu hamil sebagai kelompok yang berisiko tinggi sehingga dilakukan penapisan / skrining dengan menggunakan mikroskop atau RDT sedini mungkin. Selanjutnya dianjurkan menggunakan kelambu berinsektisida. Pemberian tablet besi tetap diteruskan. (Kinansi, Mayasari and Pratamawati, 2018)

3. Tatalaksana malaria berat

Malaria berat adalah : ditemukannya *P. falciparum* atau *P. vivax* stadium aseksual dengan satu atau lebih dari manifestasi klinis atau didapatkan temuan manifestasi klinis sebagai berikut : Perubahan kesadaran, Hemoglobinuria kreatinin>30mg/oliguria -Gejala syok, Gagal sirkulasi atau syok: pengisian kapiler >3 detik, tekanan sistolik 3 mg/dL dan kepadatan parasit >100.000 pada *falciparum*), Hemoglobinuria, Perdarahan spontan abnormal.

Tata Laksana Malaria Berat Pada Dewasa (World Health Organization, 2022)



4. Lini 2 menggunakan Kina HCl 25 % : Pemberian I loading dose 20 mg/kgBB/4jam, selanjutnya diberikan 10 mg/kgBB/4 jam setiap 8 jam sampai pasien sadar, kemudian minum obat oral.

Bab 12

Pengelolaan Obat dan Alat Kesehatan

12.1 Pendahuluan

Pengelolaan obat dan alat kesehatan merupakan tanggung jawab dari seorang Apoteker. Tidak terbatas hanya obat melainkan sediaan farmasi, meliputi obat, bahan obat, obat tradisional dan kosmetika, serta alat kesehatan dan bahan medis habis pakai. Pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai bertujuan untuk menjamin keamanan, efektifitas dan kualitas sediaan, sehingga memberikan perlindungan kepada penggunaanya (Kemenkes RI, 2016a). Pengelolaan obat merupakan suatu sistem dengan rangkaian kegiatan yang kompleks dan siklus saling terkait. Siklus pengelolaan obat didukung oleh faktor pendukung manajemen (management support) yang meliputi organisasi, administrasi dan keuangan, sumber daya manusia dan sistem informasi manajemen (Quick. dkk., 2012).

Kegiatan pengelolaan sediaan farmasi ini identik dengan pekerjaan kefarmasian di pelayanan yang bertemu langsung dengan pasien, baik di apotek, klinik, puskesmas dan rumah sakit. Adanya permasalahan terkait sediaan farmasi yang beredar di pasaran menimbulkan kekhawatiran bagi masyarakat dalam menggunakan sediaan farmasi. Apoteker sebagai sumber informasi dan

penyalur sediaan farmasi perlu memiliki pengetahuan tentang pengelolaan sediaan farmasi yang benar mulai dari tahap pemilihan, perencanaan, pengadaan, penyimpanan, distribusi, pemusnahan dan penarikan, serta pencatatan dan pelaporan. Agar dapat menyediakan produk yang aman, efektif dan berkualitas kepada pasien. Hal ini dapat meningkatkan kepercayaan pasien kepada Apoteker.

12.2 Pemilihan

Pemilihan adalah kegiatan untuk menetapkan jenis sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai sesuai dengan kebutuhan. Kegiatan pemilihan obat dilakukan di Klinik, Puskesmas dan Rumah Sakit. Kegiatan pemilihan dilakukan berdasarkan: a. Formularium dan standar pengobatan/pedoman diagnosa dan terapi; b. Standar sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai yang ditetapkan; c. Pola penyakit; d. Efektifitas dan keamanan; e. Pengobatan berbasis bukti; f. Mutu; g. Harga dan h. Ketersediaan di pasaran. Pemilihan merupakan suatu proses kerja sama/kolaboratif yang mempertimbangkan kebutuhan dan keselamatan pasien maupun kondisi ekonomisnya. Pemilihan obat terutama di instansi pemerintah mengacu pada Formularium Nasional (Kemenkes RI, 2016a).

Obat-obatan yang telah dipilih disusun dalam sebuah buku yang disebut formularium. Formularium disusun oleh tim penyusun formularium yang terdiri dari tenaga medis dan Apoteker. Pada tim tersebut Apoteker dapat berperan sebagai ketua atau sekretaris. Formularium tersedia untuk dapat digunakan oleh semua tenaga medis (Kemenkes RI, 2021a).

Kriteria obat yang masuk dalam formularium, yaitu (Kemenkes RI, 2021a):

1. Obat yang memiliki Nomor Izin Edar (NIE) dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM);
2. Pemilihan Obat untuk fasilitas pelayanan yang bekerja sama dengan BPJS mengacu Formularium Nasional;
3. Mengutamakan Obat Generik;
4. Memiliki rasio manfaat-risiko (benefit-risk ratio) yang paling menguntungkan pasien;

5. Mudah penggunaannya sehingga meningkatkan kepatuhan dan penerimaan oleh pasien;
6. Memiliki rasio manfaat-biaya (benefit-cost ratio) yang tertinggi berdasarkan biaya langsung dan tidak langsung; dan
7. terbukti secara ilmiah (evidence based medicine), aman dan banyak dibutuhkan untuk pelayanan dengan harga yang terjangkau.

Pedoman seleksi obat yang dikembangkan dari WHO , yaitu:

1. Memilih obat yang secara ilmiah, medik dan statistik memberikan efek terapi yang jauh lebih besar dibandingkan dengan risiko efek sampingnya;
2. Meminimalkan obat yang akan diseleksi agar tidak boros biaya dan menghindari duplikasi obat yang diseleksi.
3. Jika memilih obat baru perlu dilengkapi dengan bukti spesifik bahwa obat baru tersebut memiliki efek terapi yang lebih baik dibandingkan dengan obat pendahulunya;
4. Obat kombinasi dipilih jika memberikan efektifitas yang lebih baik dari sediaan tunggal;
5. Jika alternatif pilihan obat banyak maka memilih drug of choice dari penyakit;
6. Mempertimbangkan administrasi dan biaya yang ditimbulkan, seperti biaya pengadaan dan penyimpanan;
7. Efek samping, kontra indikasi dan peringatan;
8. Obat dengan standar mutu yang tinggi;
9. Berdasarkan nama generik dan disesuaikan dengan formularium (WHO, 1994).

Pemilihan obat bertujuan agar obat yang dibutuhkan tersedia dengan baik dan mudah diperoleh, penggunaan obat menjadi lebih rasional dan biaya pengobatan menjadi lebih efektif dan efisien (Satibi, 2016).

12.3 Perencanaan

Perencanaan merupakan kegiatan yang dilakukan untuk menentukan jenis dan jumlah sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai yang sesuai dengan kebutuhan dan anggaran untuk mencegah terjadinya kekosongan obat dengan metode yang dapat dipertanggung jawabkan (Kemenkes RI, 2019b). Perencanaan merupakan tahap awal kegiatan pengelolaan di Apotek, sedangkan di Klinik, Puskesmas dan Rumah Sakit perencanaan merupakan kegiatan pengelolaan yang dilakukan setelah pemilihan. Oleh karena itu kegiatan perencanaan di Klinik, Puskesmas dan Rumah Sakit berdasarkan formularium yang telah disusun sebelumnya.

Tujuan dari kegiatan perencanaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai adalah:

1. Mendapatkan perkiraan jenis dan jumlah yang mendekati kebutuhan;
2. Meningkatkan penggunaan secara rasional;
3. Menjamin ketersediaan;
4. Menjamin stok tidak berlebih;
5. Efisiensi biaya;
6. Memberikan dukungan data bagi estimasi pengadaan, penyimpanan dan biaya distribusi (Kemenkes, 2016).

Perencanaan kebutuhan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai melalui tahapan sebagai berikut (Kemenkes, 2019a):

1. Persiapan

Beberapa hal yang perlu diperhatikan sebelum menyusun rencana kebutuhan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai:

- a. Pastikan kembali komoditas yang akan disusun perencanaannya;
- b. Perlu disusun kembali daftar spesifik persediaan yang akan direncanakan, termasuk di dalamnya kombinasi obat generik dan bermerk;

- c. Perencanaan perlu memperhatikan waktu yang dibutuhkan, estimasi periode pengadaan, safety stock dan memperhitungkan leadtime.
Selain ketiga hal di atas untuk perencanaan di Rumah Sakit juga perlu memperhatikan:
 - d. Menetapkan stakeholder yang terlibat dalam proses perencanaan, diantaranya adalah pemegang kebijakan dan pemasok/vendor;
 - e. Daftar obat harus sesuai dengan Formularium Nasional dan Formularium Rumah Sakit terbaru;
 - f. Ketersediaan anggaran dan rencana pengembangan.
2. Pengumpulan Data
- Data yang dikumpulkan antara lain adalah data penggunaan obat pasien periode sebelumnya (data konsumsi), sisa stok, data morbiditas dan usulan kebutuhan obat dari unit pelayanan.
3. Penetapan jenis dan jumlah persediaan yang direncanakan menggunakan metode perhitungan kebutuhan;
4. Evaluasi perencanaan;
5. Revisi rencana kebutuhan persediaan jika diperlukan.

Untuk Apotek yang bekerjasama dengan BPJS diwajibkan mengirimkan RKO yang sudah disetujui oleh pimpinan Apotek melalui aplikasi E-Monev. IFRS perlu menyampaikan draft usulan kebutuhan obat ke manajemen rumah sakit untuk mendapatkan persetujuan. Jika dalam perencanaan kebutuhan di Rumah Sakit terdapat spesifikasi item dan kuantitas obat yang diusulkan berbeda dengan periode sebelumnya, harus dikonfirmasi kepada pengusul.

Proses perencanaan kebutuhan sediaan farmasi di Puskesmas dilakukan per tahun secara berjenjang (bottom-up). Puskesmas diminta menyediakan data pemakaian obat dengan menggunakan Laporan Pemakaian dan Lembar Permintaan Obat (LPLPO) kepada Instalasi Farmasi Kabupaten/Kota. Selanjutnya Instalasi Farmasi Kabupaten/Kota akan melakukan kompilasi dan analisa terhadap kebutuhan sediaan farmasi di Puskesmas yang berada di wilayah kerjanya, menyesuaikan pada anggaran yang tersedia dan memperhitungkan waktu kekosongan obat, buffer stock, serta menghindari stok berlebih (Kemenkes RI, 2016b) .

Menentukan kebutuhan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai merupakan salah satu pekerjaan kefarmasian yang harus dilakukan oleh tenaga kefarmasian di fasilitas pelayanan kesehatan. Perhitungan kebutuhan persediaan dapat dilakukan dengan metode konsumsi, metode morbiditas dan metode proxy consumption.

1. Metode Konsumsi

Metode konsumsi dilakukan berdasarkan data pemakaian obat periode sebelumnya dengan penyesuaian yang dibutuhkan. Metode ini paling sering digunakan karena lebih cepat, mudah dan dilakukan dan paling tepat dalam perencanaan. Perhitungan dengan metode konsumsi didasarkan atas analisa data konsumsi sediaan farmasi periode sebelumnya ditambah dengan stok penyangga (buffer stock), stok waktu tunggu (lead time) dan memperhatikan sisa stok. Buffer stock dapat mempertimbangkan kemungkinan perubahan pola penyakit dan kenaikan jumlah kunjungan. Jumlah buffer stock bervariasi antara 10% sampai 20% dari kebutuhan atau tergantung kebijakan fasilitas pelayanan kefarmasian. Stok waktu tunggu adalah stok obat yang dibutuhkan selama waktu tunggu obat semenjak obat dipesan sampai obat diterima.

Rumus:

$$A = (B + C + D) - E$$

Keterangan:

A = rencana pengadaan

B = pemakaian rata-rata per bulan

C = stok penyangga

D = waktu tunggu

E = sisa stok

2. Metode Morbiditas

Metode morbiditas adalah perhitungan kebutuhan obat berdasarkan pola penyakit. Metode morbiditas memperkirakan keperluan obat-obatan tertentu berdasarkan dari jumlah, kejadian penyakit dan mempertimbangkan pola standar pengobatan untuk penyakit tertentu. Metode ini jarang dilakukan di Apotek dan Klinik karena keterbatasan data terkait pola penyakit.

Metode ini merupakan metode yang paling rumit dan memakan waktu yang lama. Hal ini dikarenakan kesulitan dalam mengumpulkan data morbiditas yang valid terhadap rangkaian penyakit tertentu. Akan tetapi metode ini merupakan metode terbaik untuk perencanaan pengadaan, untuk perkiraan anggaran sistem suplai fasyankes khusus, dan program baru yang belum ada riwayat penggunaan obat sebelumnya. Faktor yang perlu diperhatikan dalam metode ini adalah perkembangan pola penyakit dan waktu tunggu.

Langkah awal yang dilakukan dalam perhitungan dengan metode morbiditas adalah mengumpulkan data yang diperlukan meliputi: perkiraan jumlah populasi, pola morbiditas penyakit, dan standar pengobatan yang digunakan. Setelah itu menghitung kebutuhan jumlah obat dengan cara mengalikan jumlah kasus dengan jumlah obat sesuai pedoman pengobatan dasar. Jumlah kebutuhan obat yang akan datang dihitung dengan mempertimbangkan faktor pola penyakit, waktu tunggu dan stok penyangga.

3. Metode Proxy Consumption

Metode ini merupakan metode perhitungan kebutuhan obat menggunakan data kejadian penyakit, konsumsi obat atau penggunaan obat, dan/atau pengeluaran obat dari fasilitas pelayanan kesehatan yang telah memiliki sistem pengelolaan obat dan mengekstrapolasikan konsumsi atau tingkat kebutuhan berdasarkan cakupan populasi atau tingkat kelayakan yang diberikan (Kemenkes RI, 2021b).

Metode proxy consumption digunakan untuk perencanaan perbekalan di fasilitas pelayanan baru yang tidak memiliki data konsumsi di tahun sebelumnya. Metode ini juga dapat digunakan untuk fasilitas pelayanan yang sudah berdiri lama akan tetapi data metode konsumsi dan/atau data metode morbiditas tidak dapat dipercaya (Kemenkes RI, 2019b).

12.4 Pengadaan

Pengadaan merupakan kegiatan merealisasikan kebutuhan yang direncanakan dan disetujui melalui pembelian, produksi/pembuatan sediaan farmasi, dan sumbangan/dropping/hibah. Pengadaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai harus dilakukan melalui jalur resmi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk menjamin kualitas pelayanan kefarmasian (Kemenkes, 2016a).

Pengadaan obat merupakan suatu proses dari penentuan item obat dan jumlah tiap item berdasarkan perencanaan yang telah dibuat, pemilihan pemasok, penulisan surat pesanan hingga surat pesanan diterima pemasok. Pengadaan bertujuan untuk memperoleh obat yang dibutuhkan dengan harga yang layak, mutu baik, pengiriman obat terjamin tepat waktu, proses berjalan lancar, tidak memerlukan waktu dan tenaga yang berlebihan (Quick, dkk., 1997).

Pemasok sangatlah penting bagi fasilitas pelayanan kesehatan untuk memenuhi kebutuhan persediaan obat agar aktivitas pelayanan dapat berjalan dengan lancar. Banyaknya pemasok yang ada saat ini membuat apoteker penanggung jawab perlu menetapkan kriteria dalam memilih pemasok. Hal ini perlu dilakukan untuk menjamin ketersediaan kebutuhan obat dengan kualitas yang baik dan harga yang bersaing.

Kriteria dalam pemilihan pemasok dapat dilihat dari beberapa hal, antara lain (Satibi, 2016):

1. Pemasok yang resmi dan dapat dipercaya (terdaftar secara hukum di Dinas Kesehatan dengan penanggung jawab Apoteker, memiliki sertifikat Cara Distribusi Obat yang Baik dan/atau ISO)
2. Menyediakan produk obat yang berkualitas. Kualitas produk terjamin antara lain dengan memiliki NIE/Nomor Izin Edar, produk yang diberikan sesuai dengan pesanan dari segi nama, jumlah obat serta keutuhan fisik obat, memiliki waktu kedaluwarsa yang panjang).
3. Harga yang bersaing, memberikan potongan harga dan bonus.
4. Kualitas pelayanan pemasok. Pelayanan yang memuaskan dilihat dari frekuensi kunjungan yang tinggi ke fasilitas pelayanan, jangka waktu pemesanan dan pengiriman (lead time) cepat, kemudahan retur, memberikan intensif khusus dan responsif terhadap keluhan.

5. Memberikan jangka waktu pembayaran yang longgar, baik pembayaran tunai maupun kredit.

Proses pengadaan harus memiliki dokumen yang diarsipkan dan mudah ditelusuri dan pengadaan dilakukan sesuai dengan perencanaan yang telah ditetapkan. Waktu pengadaan obat dilakukan berdasarkan kebutuhan dari fasilitas pelayanan kesehatan dengan mempertimbangkan sisa stok dengan memperhatikan waktu (tingkat kecukupan obat dan perbekalan kesehatan), kapasitas sarana penyimpanan dan waktu tunggu.

1. Pembelian

Pembelian adalah rangkaian proses pengadaan untuk mendapatkan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai dari pemasok. Metode pengadaan dengan cara pembelian adalah metode yang umumnya digunakan oleh sarana pelayanan kefarmasian dengan langsung menghubungi pemasok. Rumah Sakit memiliki kebutuhan persediaan dalam jumlah yang banyak dengan nominal pembelian yang besar sehingga kegiatan pembelian diatur dalam Peraturan Presiden RI No 94 tahun 2007 tentang Pengendalian dan Pengawasan atas Pengadaan dan Penyaluran Bahan Obat, Obat Spesifik dan Alat Kesehatan yang Berfungsi Sebagai Obat dan Peraturan Presiden Nomor 16 tahun 2018 tentang Pengadaan Baran dan Jasa. Ada empat metode pada proses pembelian yaitu (Kemenkes, 2019a):

- a. Tender terbuka, berlaku untuk semua pemasok yang terdaftar dan sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan. Metode ini memerlukan waktu yang lama dan staf yang lebih banyak untuk memilih pemasok. Pada penentuan harga metode ini lebih menguntungkan.
- b. Tender terbatas, biasa disebut dengan tender atau lelang tertutup. Metode ini hanya dilakukan pada pemasok tertentu yang sudah terdaftar dan memiliki riwayat yang baik.
- c. Pembelian dengan tawar menawar, dilakukan untuk kebutuhan yang tidak mendesak, tidak banyak dan biasanya dilakukan pendekatan langsung untuk item tertentu.

d. Pembelian langsung, pembelian jumlah kecil, perlu segera tersedia sehingga mendapatkan produk dengan harga yang relatif lebih mahal. Metode ini yang digunakan di Apotek dan Klinik.

Untuk pelayanan kesehatan Jaminan Kesehatan Nasional, pembelian obat dilakukan melalui e-purchasing berdasarkan obat yang ada di e-catalogue sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 63 Tahun 2014 tentang Pengadaan Obat Berdasarkan E-Catalog Elektronik (E-Catalogue).

2. Produksi

Produksi sediaan farmasi mencakup kegiatan membuat, merubah bentuk dan pengemasan kembali sediaan farmasi steril dan/atau non steril untuk memenuhi kebutuhan pelayanan kesehatan.

Sediaan farmasi yang diproduksi adalah sediaan farmasi dengan formula khusus; mutu standar dengan harga lebih murah; memerlukan pengemasan kembali; tidak tersedia di pasaran; untuk kepentingan penelitian; dan harus selalu dibuat baru. Produksi steril meliputi pembuatan sediaan steril (contoh: tulle, akuades) dan pengemasan kembali sediaan steril. Produksi non steril terdiri dari pembuatan puyer, pembuatan sirup, pembuatan salep, pembuatan kapsul, pengemasan kembali dan pengenceran.

3. Sumbangan/Hibah/Dropping

Pada prinsipnya pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai mengikuti kaidah umum pengelolaan sediaan farmasi reguler. Sediaan farmasi yang tersisa dapat digunakan untuk menunjang pelayanan kesehatan pada kondisi normal. Sumbangan bisa berasal dari pemerintah atau APBN.

Pengadaan sediaan farmasi dilaksanakan berdasarkan surat pesanan yang ditandatangani oleh Apoteker penanggung jawab dengan mencantumkan SIPA. Surat pesanan dibuat sekurang-kurangnya rangkap dua serta tidak dibenarkan dalam bentuk faksimile dan fotokopi. Satu rangkap surat pesanan diserahkan kepada pemasok dan satu rangkap sebagai arsip. Surat pesanan terdapat empat macam, yaitu: 1) surat pesanan untuk obat biasa ; 2) surat pesanan Narkotika

(tiga rangkap); 3) surat pesanan Psikotropika (tiga rangkap); dan 4) surat pesanan Obat Jadi Prekursor Farmasi (3 rangkap). Apabila surat pesanan tidak dilayani baik sebagian atau seluruhnya, mala fasilitas pelayanan harus meminta surat penolakan dari pemasok.

Surat pemesan dapat menggunakan sistem elektronik. Sistem elektronik yang digunakan harus menjamin ketelusuran produk minimal lima tahun terakhir dan tersedia sistem backup data secara elektronik. Surat pesanan elektronik yang dikirimkan kepada distributor harus dipastikan diterima oleh distributor, yang dibuktikan dengan adanya pemberitahuan secara elektronik dari distributor bahwa pesanan tersebut telah diterima. Jika terjadi kekurangan jumlah akibat kelangkaan stok di pemasok dan kekosongan di fasilitas pelayanan, maka dapat melakukan pembelian ke fasilitas pelayanan kesehatan lain (Kemenkes RI, 2019b).

12.5 Penerimaan

Penerimaan merupakan kegiatan pengelolaan yang dilakukan setelah pengadaan. Penerimaan dilakukan untuk menjamin kesesuaian jenis spesifikasi, jumlah, waktu penyerahan dan harga yang tertera dalam surat pesanan dengan kondisi fisik yang diterima. Pada saat penerimaan, dilakukan pemeriksaan terhadap obat yang diterima sesuai dengan jenis, jumlah dan mutunya berdasarkan Faktur Pembelian dan/atau surat pengiriman barang yang sah (Kemenkes RI, 2021b).

Penerimaan sediaan farmasi dilakukan oleh Apoteker. Apabila Apoteker berhalangan hadir dapat didelegasikan kepada Tenaga Kefarmasian yang ditunjuk oleh Apoteker Penanggung Jawab dilengkapi dengan surat pendelegasian penerimaan sediaan farmasi.

Pemeriksaan sediaan farmasi yang dilakukan meliputi (Kemenkes, 2019b):

1. Kondisi kemasan termasuk segel, label/penandaan dalam keadaan baik
2. Kesesuaian nama, bentuk, kekuatan sediaan obat, isi kemasan antara arsip surat pesanan dengan obat yang diterima.

3. Kesesuaian antara fisik obat dengan Faktur pembelian dan/atau surat pengiriman barang (SPB) yang meliputi kebenaran nama produsen, nama pemasok, nama obat, jumlah, bentuk, kekuatan sediaan obat dan isi kemasan, nomor bets dan tanggal kedaluwarsan.

Apabila pada saat penerimaan ditemukan sediaan farmasi yang tidak sesuai dengan pesanan dan faktur/SPB maka sediaan farmasi harus segera dikembalikan pada saat penerimaan. Jika pengembalian tidak dilakukan pada saat penerimaan, maka dibuatkan Berita Acara yang menyatakan penerimaan tidak sesuai dan disampaikan kepada pemasok untuk dikembalikan. Apoteker atau Tenaga Kefarmasian yang didelegasikan wajib menandatangani Faktur Pembelian dan/atau SPB dengan mencantumkan nama lengkap, nomor SIPA/SIPTTK dan stempel sarana, jika sediaan farmasi yang diterima sudah sesuai dengan surat pesanan dan dalam kondisi baik (Kemenkes, 2019b).

12.6 Penyimpanan

Sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai harus disimpan dalam wadah asli dari pabrik. Jika harus dipindahkan ke wadah lain perlu dicegah adanya kontaminasi dan harus diberikan informasi yang jelas pada wadah baru. Informasi yang ditulis sekurang-kurangnya memuat nomor bets dan tanggal kedaluwarsa (Satibi, dkk., 2016).

Penyimpanan adalah suatu kegiatan menyimpan dan memelihara dengan cara menempatkan persediaan farmasi yang diterima pada tempat yang dinilai aman dari pencurian serta gangguan fisik yang dapat merusak mutu sediaan farmasi. Tujuan penyimpanan untuk memelihara mutu sediaan farmasi, menghindari penggunaan yang tidak bertanggungjawab, menghindari kehilangan dan pencurian, serta memudahkan pencarian dan pengawasan (Kemenkes RI, 2021b).

Fasilitas pelayanan kesehatan yang memiliki sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai dalam jumlah banyak dapat melakukan penyimpanan di gudang farmasi. Tidak ada ketentuan mengenai luas ruang penyimpanan dan gudang farmasi, disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing fasilitas pelayanan kesehatan. Gudang farmasi harus dikelola dengan baik dan memenuhi ketentuan ruang penyimpanan agar mampu menjamin kualitas dari persediaan yang disimpan, misalnya pendingin ruangan, lemari pendingin, pallet, listrik dan juga sumber daya manusia yang mengelola

perbekalan di gudang farmasi. Tidak semua fasilitas pelayanan kesehatan harus memiliki gudang farmasi, seperti di Apotek dan Klinik. Adanya gudang farmasi meningkatkan kebutuhan ruang penyimpanan dan biaya operasional.

Aspek yang perlu diperhatikan dalam penyimpanan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai, yaitu (Kemenkes RI, 2019b):

1. Tersedia rak/lemari dalam jumlah yang cukup.
Jarak antar barang yang diletakkan di posisi tertinggi dengan langit-langit minimal 50 cm.
2. Langit-langit tidak berpori dan tidak bocor.
3. Ruangan harus bebas dari serangga dan binatang pengganggu.
4. Tersedia sistem pendingin yang dapat menjaga suhu ruangan di bawah 250C.
5. Lokasi bebas banjir.
6. Tersedia lemari pendingin untuk penyimpanan obat tertentu.
7. Tersedia alat pemantau suhu ruangan dan lemari pendingin.
8. Pengeluaran obat menggunakan sistem First In First Out (FIFO), First Expired First Out (FEFO).
9. Sistem penyimpanan dilakukan dengan memperhatikan bentuk sediaan dan kelas terapi sediaan farmasi serta disusun secara alfabetis.
10. Kerapihan dan kebersihan ruang penyimpanan.
11. Sediaan farmasi harus disimpan dalam wadah asli dari pabrik. Dalam kondisi pengecualian atau darurat dapat dipindahkan pada wadah lain, maka harus dicegah adanya kontaminasi dan ditulis informasi yang jelas pada wadah baru sekurang-kurangnya memuat nama sediaan, nomor bets dan tanggal kedaluwarsa. Sediaan farmasi yang mendekati kadaluarsa (3-6 bulan) disimpan terpisah dan diberikan penandaan khusus.
12. Sediaan farmasi harus disimpan dalam kondisi yang menjaga stabilitas bahan aktif hingga digunakan oleh pasien. Informasi terkait suhu penyimpanan terdapat pada kemasan.
13. Vaksin disimpan pada tempat khusus penyimpanan vaksin.
14. Penanganan jika listrik padam.

15. Inspeksi secara berkala terhadap ruang penyimpanan.
16. Tempat penyimpanan obat (ruangan dan lemari pendingin) harus selalu dipantau suhunya menggunakan termometer yang terkalibrasi dan dilakukan pencatatan.
17. Menjamin ruang penyimpanan dari kehilangan atau pencurian sediaan farmasi.

Ada beberapa obat yang perlu mendapat perhatian dalam penyimpanan, yaitu (Kemenkes RI, 2019a):

1. Obat High Alert

Obat high alert adalah obat yang harus diwaspadai karena berdampak serius pada keselamatan pasien jika terjadi kesalahan dalam penggunaannya, mencakup:

- a. Obat dengan risiko tinggi, yaitu sediaan farmasi dengan zat aktif yang menimbulkan kematian dan kecacatan bila terjadi kesalahan dalam penggunaannya (contoh: insulin, heparin, narkotika)
- b. Obat dengan nama, kemasan, label, penggunaan klinik tampak/kelihatan sama (look alike), bunyi ucapan sama (sound alike) biasa disebut LASA (Look Alike Sound Alike) atau NORUM (Nama Obat Rupa Ucapan Mirip). Penyimpanan obat LASA/NORUM tidak boleh saling berdekatan dan diberi label khusus sehingga petugas dapat lebih berhati-hati.
- c. Elektrolit dengan konsentrasi tinggi dalam bentuk sediaan injeksi, seperti NaCl lebih dari 0,9%

2. Obat Narkotika, Psikotropika dan Prekursor

Obat Narkotika dan Psikotropika harus disimpan dalam lemari yang terpisah sesuai dengan ketentuan Perundang-undangan yang berlaku. Obat disimpan dalam lemari satu pintu dan dua jenis kunci yang berbeda. Kunci dikuasai oleh seseorang penanggung jawab yaitu Apoteker penanggungjawab/Apoteker yang ditunjuk. Setiap pergantian shift harus dilakukan pemeriksaan stok dan serah terima yang didokumentasikan.

3. Bahan berbahaya dan beracun (B3)
4. Obat dan Alat Kesehatan untuk keadaan darurat (Emergency)

Pada proses penyimpanan perlu dilakukan pencatatan penerimaan atau penyerahan barang dari ruang penyimpanan. Pencatatan stok dapat dilakukan manual maupun secara elektronik. Stok opname dapat dilakukan secara berkala sekurang-kurangnya setiap 6 bulan sekali dan 1 bulan sekali untuk Narkotika dan Psikotropika. Stok opname bertujuan untuk melihat kesesuaian antara stok fisik dan pencatatan persediaan.

12.7 Distribusi

Distribusi adalah kegiatan menyalurkan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai (BMHP) untuk pelayanan pasien dalam proses terapi serta menunjang pelayanan medis. Tujuan pendistribusian adalah tersedianya sediaan farmasi dan BMHP di unit pelayanan secara tepat waktu, tepat jenis dan jumlah.

Distribusi sediaan farmasi dan BMHP dapat dilakukan dengan salah satu/kombinasi sistem di bawah ini (Kemenkes RI, 2019a):

1. Sistem distribusi sentralisasi, yaitu distribusi dilakukan oleh Instalasi Farmasi secara terpusat ke semua unit baik rawat inap, rawat jalan maupun gawat darurat di fasilitas pelayanan kesehatan secara menyeluruh.
2. Sistem distribusi desentralisasi, yaitu distribusi dilakukan oleh beberapa depo/satelit farmasi yang merupakan cabang pelayanan farmasi di fasilitas kesehatan.

Untuk memenuhi kebutuhan setiap pasien, maka dilakukan penyiapan (dispensing) sediaan farmasi dan BMHP. Metode penyiapan sediaan farmasi dan BMHP untuk pasien, yaitu (Kemenkes RI, 2021b):

1. Persediaan di Ruang Rawat (Floor Stock)
Sediaan farmasi dan BMHP disimpan di ruang rawat dengan penanggungjawab perawat. Penyiapan obat akan dilakukan oleh perawat berdasarkan resep/instruksi pengobatan yang ditulis oleh dokter. Metode ini dilakukan untuk memenuhi kebutuhan dalam

keadaan darurat. Jenis dan jumlah sediaan farmasi dan BMHP untuk sistem floor stock ditetapkan oleh Tim Farmasi dan Terapi dan membuat prosedur sehingga penerapan metode ini tidak mengurangi pengawasan dan pengendalian oleh instalasi farmasi.

2. Resep Perorangan (Individu)

Sistem resep perorangan (individu) adalah penyiapan sediaan farmasi dan BMHP berdasarkan resep/instruksi pengobatan yang ditulis oleh dokter baik secara manual maupun elektronik untuk pasien dalam satu periode pengobatan. Metode ini digunakan di Apotek dan untuk pasien rawat jalan di Klinik, Rumah Sakit dan Puskesmas.

3. Dosis Unit (Unit Dose Dispensing/UDD)

Dosis unit adalah penyiapan sediaan farmasi dan BMHP yang dikemas dalam satu kantong/wadah untuk satu kali penggunaan obat (dosis), sehingga siap untuk diberikan kepada pasien. Obat yang sudah dikemas dapat disimpan di lemari obat pasien di ruang rawat untuk persediaan tidak lebih dari 24 jam.

12.8 Pemusnahan dan Penarikan

Sediaan farmasi yang rusak (tidak memenuhi persyaratan mutu)/telah kedaluwarsa/tidak memenuhi syarat untuk dipergunakan dalam pelayanan kesehatan atau kepentingan ilmu pengetahuan/dicabut izin edarnya dapat dimusnahkan atau dikembalikan kepada pemasok sesuai ketentuan yang berlaku. Pemusnahan ini bertujuan agar sediaan farmasi yang tidak memenuhi syarat dikelola sesuai dengan peraturan yang berlaku sehingga mengurangi beban penyimpanan dan mengurangi risiko terjadinya penggunaan obat sub standar.

Berikut ini merupakan tahapan dalam pemusnah, yaitu (Kemenkes RI, 2019b):

1. Membuat daftar sediaan farmasi, alat kesehatan dan BMHP yang akan dimusnahkan;
2. Menyiapkan Berita Acara Pemusnahan;
3. Koordinasi terkait jadwal, metode dan tempat pemusnahan kepada pihak terkait;

4. Menyiapkan tempat pemusnahan;
5. Melakukan pemusnahan disesuaikan dengan jenis dan bentuk sediaan serta peraturan yang berlaku.

Pemusnahan narkotika, psikotropika dan prekursor memiliki perbedaan dengan pemusnahan sediaan farmasi lainnya, yaitu: berita acara pemusnahan, dilakukan oleh Apoteker dan disaksikan oleh Dinas Kesehatan Kabupaten atau Kota.

Penarikan alat kesehatan dan BMHP dilakukan terhadap produk yang izin edarnya dicabut oleh Menteri. Penarikan sediaan farmasi yang tidak memenuhi standar/ketentuan peraturan perundang-undangan dilakukan oleh pemilik izin edar berdasarkan perintah penarikan oleh BPOM (mandatory recall) atau berdasarkan inisiasi sukarela oleh pemilik izin edar (voluntary recall) dengan tetap memberikan laporan kepada Kepala BPOM.

12.9 Pencatatan dan Pelaporan

Pencatatan dilakukan pada setiap proses pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai meliputi pengadaan (surat pesanan, faktur), penyimpanan (kartu stok), penyerahan (nota atau setruk penjualan) dan pencatatan lainnya disesuaikan kebutuhan (Kemenkes RI, 2019b).

Pelaporan terdiri dari pelaporan internal dan eksternal. Pelaporan internal merupakan pelaporan yang digunakan untuk kebutuhan pihak manajemen, meliputi keuangan, barang dan lainnya. Pelaporan eksternal merupakan pelaporan yang dibuat untuk memenuhi kewajiban sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan, meliputi pelaporan Narkotika, Psikotropika dan pelaporan lainnya (Kemenkes RI, 2021b).

- Abdel-Razek, A. S. et al. (2020) 'Microbial natural products in drug discovery', *Processes*, 8(4), pp. 1–19. doi: 10.3390/PR8040470.
- Abongwa, M., Martin, R. J., & Robertson, A. P. (2017). Brief Review On The Mode Of Action of Antiematodal Drugs. *Acta veterinaria*, 67(2), 137–152. <https://doi.org/10.1515/acve-2017-0013>Anthelmintic Agents. (2021). Md, 1–2.
- Adefegha, S. A. (2019) 'Antibiotics and Drug Pharmacology', *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 3(11), pp. 43–49. doi: 10.31080/asps.2019.03.0424.
- Afifah, L. N. (2019) Hubungan tingkat pengetahuan terhadap perilaku swamedikasi penggunaan obat analgesik pada santri tingkat MA di pesantren sunan bonang pasuruan. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Malang.
- Agnoli, C. et al. (2017) 'Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of Human Nutrition', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(12). doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.020.
- Al Jassas, B., Khayat, M., Alzahrani, H., Asali, A., Alsohaimi, S., Alharbi, H., AlQadi, M., AlQassim, M., Mutahar, A., Mahbub, M., (2018)., Review Article : Gastroenteritis in adults. Nov:5(11): 4959-4964
- Allen, L. H. et al. (2018) 'Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review', *Journal of Nutrition*. doi: 10.1093/jn/nxy201.
- Alpers, D. H. (2011) 'Vitamins as drugs: The importance of pharmacokinetics in oral dosing', *Current Opinion in Gastroenterology*. doi: 10.1097/MOG.0b013e32834172c0.

- Alpers, D. H. and Russell-Jones, G. (2013) 'Gastric intrinsic factor: The gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. A personal journey', *Biochimie*. doi: 10.1016/j.biochi.2012.12.006.
- Amin L. (2015). Tatalaksana Diare Akut. *Continuing Medical Education*.;42(7):504-8.
- Aminov, R. I. (2010) 'A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future', *Frontiers in Microbiology*, 1(DEC), pp. 1-7. doi: 10.3389/fmicb.2010.00134.
- Angkejaya, O.W. (2018) Opioid. Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura. Maluku. <http://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/moluccamed>.
- Anief, M. (2018). "Prinsip umum dan dasar farmakologi". Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Press.
- Anief, M., 2006, "Ilmu meracik obat", Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Antonowicz, S., Reddy, S. and Sgromo, B. (2020) 'Gastrointestinal side effects of upper gastrointestinal cancer surgery', *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101706.
- Arbex, M. A. et al. (2010) 'Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs', *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. doi: 10.1590/s1806-37132010000500017.
- Arif H, Aggarwal S. (2022) Salicylic Acid Acetylsalicylic Acid–Primus Inter Pares in Pharmacology. Kenya. <https://doi.org/10.3390/molecules27238412>
- Aronson, J. K. (2006) Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions, Meyler's Side Effects of Drugs 15E: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. doi: 10.5860/choice.44-4794.
- Ashley, E. S. D. et al. (2006) 'Pharmacology of systemic antifungal agents', *Clinical Infectious Diseases*, 43(SUPPL. 1). doi: 10.1086/504492.
- Ata, F. et al. (2020) 'Optic neuropathy as a presenting feature of vitamin B-12 deficiency: A systematic review of literature and a case report', *Annals of Medicine and Surgery*. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.010.

- Awadh, A. A. et al. (2021) 'Vitamin D supplements: The pharmacists' perspective', *Journal of the American Pharmacists Association*. doi: 10.1016/j.japh.2021.02.002.
- Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional 2016. Laporan Kinerja Instansi Pemerintah 2015
- Bagian, D., & Reanimasi, S. A. D. (2017). "Prinsip Dasar Farmakologi".
- Balashova, O. A., Visina, O. and Borodinsky, L. N. (2018) 'Folate action in nervous system development and disease', *Developmental Neurobiology*. doi: 10.1002/dneu.22579.
- Baron, S. (Ed.). (1996). *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/books/NBK8282/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=sc
- Bassatne, A. et al. (2019) 'Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials', *Metabolism: Clinical and Experimental*. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.010.
- Baumgartner, M. R. (2013) 'Vitamin-responsive disorders: Cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E', in *Handbook of Clinical Neurology*. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00049-6.
- Baumgartner, M. R. et al. (2014) 'Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia', *Orphanet Journal of Rare Diseases*. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.
- Baziad, Ali. (2002). *Kontrasepsi Hormonal*. Jakarta : YBP-Sarwono
- Behrens, K. and Alexander, W. S. (2018) 'Cytokine control of megakaryopoiesis', *Growth Factors*. doi: 10.1080/08977194.2018.1498487.
- Ben-Zacharia, A. B. (2011) 'Therapeutics for multiple sclerosis symptoms', *Mount Sinai Journal of Medicine*, 78(2). doi: 10.1002/msj.20245.
- Bereda, G. (2022) 'Anaemia and Antianaemic Medications', *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology Research*, 5(4), pp. 1–10. doi: 10.31579/2693-7247/070.

- Berry, R. J. (2019) 'Lack of historical evidence to support folic acid exacerbation of the neuropathy caused by vitamin B12 deficiency', *American Journal of Clinical Nutrition*. doi: 10.1093/ajcn/nqz089.
- Bhosale, N.K., & Parija, S.C. (2021). *Balamuthia mandrillaris*: An opportunistic, free-living ameba - An updated review. *Tropical Parasitology*, 11(2): 78–88.
- Bizzaro, N. and Antico, A. (2014) 'Diagnosis and classification of pernicious anemia', *Autoimmunity Reviews*. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.042.
- Bresee, J., Bulens, S., Beard, R., Dauphin, L., Shutsker, L., Bopp, C., Eberhard, M., Hall, A., Vinje, J., Monroe, S. and Glass, R. (2012). The Etiology of Severe Acute Gastroenteritis Among Adults Visiting Emergency Departments in the United States. *Journal of Infectious Disease*, 205(9), 1374-1381.
- Brewer, S. (2004) 'Irradiation effects on meat color - A review', *Meat Science*. doi: 10.1016/j.meatsci.2004.02.007.
- Bukhari, F. J. et al. (2011) 'Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporters', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(7). doi: 10.1093/ndt/gfq675.
- Campbell, S. and Soman-Faulkner, K. (2022) *Antiparasitic Drugs*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544251/>.
- Campillo, J. T., Eiden, C., Boussinesq, M., Pion, S. D. S., Faillie, J. L., & Chesnais, C. B. (2022). Adverse reactions with levamisole vary according to its indications and misuse: A systematic pharmacovigilance study. *British journal of clinical pharmacology*, 88(3), 1094–1106. <https://doi.org/10.1111/bcp.15037>
- Cappellini, M. D., Musallam, K. M. and Taher, A. T. (2020) 'Iron deficiency anaemia revisited', *Journal of Internal Medicine*. doi: 10.1111/joim.13004.
- Cavalcoli, F. et al. (2017) 'Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review', *World Journal of Gastroenterology*. doi: 10.3748/wjg.v23.i4.563.
- Celluci, F., M. (2021). Oral Rehydration. MSD Manual Professional Version.

- Chandra, C, at al.(2016) Studi penggunaan obat analgesik pada pasien cedera kepala (concussion) di rsup prof. Dr. R. D. Kandoumanado periode januari-desember 2014. Universitas Sam Ratulangi. Lampung.
- Chang, T. P. Y. and Rangan, C. (2011) ‘Iron poisoning: A literature-based review of epidemiology, diagnosis, and management’, *Pediatric Emergency Care*. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182302604.
- Chauhan, K., Shahrokhi, M. and Huecker, M. (2022) ‘Vitamin D’, *StatPearls*, January, 2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>.
- Chow, C. K. (2019) ‘Interrelationships of Cellular Antioxidant Defense Systems’, in *Cellular Antioxidant Defense Mechanisms*. doi: 10.1201/9780429289309-12.
- Combs, G. F. and McClung, J. P. (2017) *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. doi: 10.1016/B978-0-12-802965-7.01001-7.
- Coppolino, G. et al. (2020) ‘Iron Infusion and Induced Hypophosphatemia: The Role of Fibroblast Growth Factor-23’, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. doi: 10.1111/1744-9987.13435.

Daftar Pustaka

- De Sanctis, V. (2016) ‘A Young Adult with Unintentional Acute Parenteral Iron intoxication Treated with Oral Chelation: The Use of Liver Ferriscan.’, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 9(1). doi: 10.4084/mjhid.2017.008.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik, F.K.U. (2016) *Farmakologi dan Terapi*. 6th edn. Edited by R.N.I. Gunawan, Sulistia G; Setiabudy. Jakarta: Badan Penerbit FK UI.
- Departemen Kesehatan Indonesia. (2006) “Pedoman Penggunaan Obat Bebas dan Bebas Terbatas,” Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik; BINFAR
- Directorate General of Disease and Prevention Ministry of Health of The Republic of Indonesia (2020). *National Action Plan for Acceleration of Malaria Elimination 2020-2024*. Available at: <https://malaria.id/laporan>.

- Dorland. (2010) “Kamus Kedokteran”, Edisi 31; Penerbit EGC
- Drug Information Handbook. (2014) lexi.com 23rd Edition
- Du, J., Cullen, J. J. and Buettner, G. R. (2012) ‘Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer’, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.06.003.
- Elayzar, I. Winarno (2019) ‘Final Technical Report on Insecticide Utilization, Malaria Vectors, Insecticide Resistant in Indonesia’.
- Elmadfa, I. and Meyer, A. L. (2019) ‘The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function’, *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 19(8). doi: 10.2174/1871530319666190529101816.
- Ems, T. and Huecker, M. R. (2019) *Biochemistry, Iron Absorption*, StatPearls.
- Etikaningrum and Iwantoro, S. (2017) ‘Kajian Residu Antibiotika pada Produk Ternak Unggas di Indonesia’, *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*, 5(1), pp. 29–33. doi: 10.29244/jipthp.5.1.29-33.
- Farid, N., Syamsu, A. S. I., Aliah, A. I., & Murdi, A. M. (2020). Uji Efektivitas Anthelmintik Formula Suspensi Biji Mentimun (*Cucumissativus L.*) Terhadap Cacing Gelang (*Ascaris Lumbricoides*). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 104–113. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14307>
- Farthing, M., Salam, M., Lindberg, G., Dite, P., Khalif, I., Salazar-Lindo, E., Ramakhrisna, B.S., Goh, K., Thomson, A., Khan, A., G., Krabshuis, J., McMair, A. (2012). *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute Diarrhea in Adults and Children: a global perspective*, pp 2-8.
- Fatimah, S., Nadifah, F. and Burhanudin, I. (2016) ‘Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Kubis (*Brassica oleracea* var. capitata f. alba) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In Vitro’, *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 4(1), pp. 102–106. doi: 10.24252/bio.v4i2.2515.
- Fernández-Bañares, F., Monzón, H. and Forné, M. (2009) ‘A short review of malabsorption and anemia’, *World Journal of Gastroenterology*. doi: 10.3748/wjg.15.4644.

- Fidaleo, M. et al. (2021) 'Current nanocarrier strategies improve vitamin b12 pharmacokinetics, ameliorate patients' lives, and reduce costs', *Nanomaterials*. doi: 10.3390/nano11030743.
- Flood, P., at al. (2015) *Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. Edisi kelima. Wolters Kluwer Health. Philadelphia
- Fomnya, H. J. et al. (2021) 'Antibiotics: Classifications and mechanism of resistance', *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*, 9(June), pp. 38–50. doi: 10.33500/ijambr.2021.09.004.
- Fox, D. L. (2021) 'XI TETRAPYRROLES: PORPHINS AND BILINS', in *Animal Biochromes and Structural Colours*. doi: 10.1525/9780520339422-028.
- Fravel, M. A. and Ernst, M. (2021) 'Drug Interactions with Antihypertensives', *Current Hypertension Reports*. doi: 10.1007/s11906-021-01131-y.
- Frei, B., Birlouez-Aragon, I. and Lykkesfeldt, J. (2012) 'Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans?', *Critical reviews in food science and nutrition*. doi: 10.1080/10408398.2011.649149.
- Froese, D. S., Fowler, B. and Baumgartner, M. R. (2019) 'Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation', *Journal of Inherited Metabolic Disease*. doi: 10.1002/jimd.12009.
- Gaikwad, H. S., Sindhu, A. and Sarda, N. (2017) 'Comparison of efficacy and safety of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol therapy in patients with anemia during pregnancy in a developing country', *Asian Journal of Medical Sciences*, 8(5). doi: 10.3126/ajms.v8i5.17426.
- Gangalakshmi, D. C. and Shams, D. M. A. (2017) 'Evaluation of Preoperative Nutritional Status Using Subjective Global Assessment (SGA) Score in Predicting Postoperative Outcome in Patients Undergoing Gastrointestinal Anastomosis', *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 16(03). doi: 10.9790/0853-1603134348.
- Ganz, T. (2018) 'Iron and infection', *International Journal of Hematology*, 107(1). doi: 10.1007/s12185-017-2366-2.

- Gille, D. and Schmid, A. (2015) 'Vitamin B12 in meat and dairy products', *Nutrition Reviews*, 73(2). doi: 10.1093/nutrit/nuu011.
- Gilman, A.G., Hardman, J.G. and Limbird, L.E. (2014) Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi. 10th edn. Edited by J. Aisyah, C; Elviana, E; Syarief, W; Handinata, A H; Manurung. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Gitawati, R. (2008). "Interaksi obat dan beberapa implikasinya", *Media Litbang Kesehatan Volume XVIII*, nomor 4
- Goldberg, N. D. (2013) 'Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease', *Clinical and Experimental Gastroenterology*. doi: 10.2147/CEG.S43493.
- Gotfried, J. (2021), Overview of Gastroenteritis, MSD Manual Professional Version.
- Gulo, I. L. (2022). GAMBARAN SELF EFIKASI DIRI PADA PENGGUNAAN OBAT TERHADAP PENDERITA DIABETES MELITUS DI WILAYAH UPTD PUSKESMAS GUNUNGSITOLI UTARA.
- Hafiz S, Kyriakopoulos C. Pentamidin. [Diperbarui 2022 8 Mei]. Di dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Penerbitan StatPearls; 2022 Jan-. Tersedia dari: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/translate.goog/books/NBK557586/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=sc
- Hammond n e, (2011) Pharmacological versus non-pharmacological antipyretic treatments in febrile critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis, *Nasional LibRARY off medicine*.
- Handayani, S. (2010). Buku Ajar Pelayanan Keluarga Berencana. Yogyakarta: Pustaka Rihama.
- Hardeman, J., Weiss, B.D., (2014). Intrauterine Device: an Update
- He, C. et al. (2000) 'Dietary glycotoxins: Inhibition of reactive products by aminoguanidine facilitates renal clearance and reduces tissue sequestration', *Diabetes*, 48(6). doi: 10.2337/diabetes.48.6.1308.

- He, L. et al. (2019) 'A novel magnetic MIL-101(Fe)/TiO₂ composite for photo degradation of tetracycline under solar light', *Journal of Hazardous Materials*, 361. doi: 10.1016/j.jhazmat.2018.08.079.
- Hernigou, P., Auregan, J. C. and Dubory, A. (2019) 'Vitamin D: part II; cod liver oil, ultraviolet radiation, and eradication of rickets', *International Orthopaedics*, 43(3). doi: 10.1007/s00264-019-04288-z.
- Hoffbrand, A. V. and Moss, P. A. H. (2016) *Hoffbrand's Essential Haematology*, 7th Edition, Wiley-Blackwell.
- Hong S. T. (2018). Albendazole and Praziquantel: Review and Safety Monitoring in Korea. *Infection & chemotherapy*, 50(1), 1–10. <https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.1.1>
- Infante, M. et al. (2021) 'Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind', *World Journal of Diabetes*, 12(7). doi: 10.4239/wjd.v12.i7.916.
- İscan, B. et al. (2019) 'Effects of maternal folic acid supplementation on airway remodeling and allergic airway disease development', *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 32(18). doi: 10.1080/14767058.2018.1452904.
- Jain A, et al. (2007) Estimasi Simultan Aceclofenac dan Paracetamol dalam Bentuk Sediaan Tablet dengan Spektroskopi UV. *Kimia J Asia*
- Jain, R., Sumathi, Muralidhar. (2011). Contraceptive Methods: Needs, Options and Utilization. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* (November–December 2011) 61(6):626–634 DOI 10.1007/s13224-011-0107-7
- Jappe, U. (2007) 'Allergic primary sensitization to lupine seed', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 62(12), pp. 1473–1474. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01508.x.
- Jelkmann, W. (2013) 'Physiology and pharmacology of erythropoietin', *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 40(5). doi: 10.1159/000356193.
- Josephine, H. R., Kumar, I. and Pratt, R. F. (2004) 'The perfect penicillin? Inhibition of a bacterial DD-peptidase by peptidoglycan-mimetic β-

- lactams', *Journal of the American Chemical Society*, 126(26), pp. 8122–8123. doi: 10.1021/ja048850s.
- Katzung, B.G., (1994) *Buku Bantu Farmakologi*, 137-138, Penerbit Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, EGC, Jakarta.
- Katzung, B.G., Masters, S.B. and Trevor, A.J. (2012) *Farmakologi Dasar & Klinik*. 12th edn. Edited by H. Soeharsono, Ricky; Heriyanto, Paulus; Iskandar, Marissa; Octavius. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Katzung, G. Bertram. (1998). "Farmakologi Dasar dan Klinik", Edisi keenam, EGC, Jakarta
- Kausar, S. et al. (2021) 'A review: Mechanism of action of antiviral drugs', *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35. doi: 10.1177/20587384211002621.
- Kemenkes RI. (2016a) "Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit," Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. (2019a) "Petunjuk Teknis Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit," Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. (2021a) "Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/200/2020 tentang Pedoman Penyusunan Formularium Rumah Sakit," Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia .
- Kemenkes RI. (2021b) "Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 34 Tahun 2021 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Klinik," Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan, (2022). *Profil Kesehatan Indonesia 2021*.
- Kementrian Kesehatan RI (no date) *DATA MALARIA PER PROVINSI TAHUN 2020*. Available at: <https://malaria.id/laporan>.
- Khan, K. M. and Jialal, I. (2018) *Folic Acid (Folate) Deficiency*, StatPearls.
- Khoury, A., Pagan, K. A. and Farland, M. Z. (2021) 'Ferric Maltol: A New Oral Iron Formulation for the Treatment of Iron Deficiency in Adults', *Annals of Pharmacotherapy*. doi: 10.1177/1060028020941014.

- Kikuchi, T., Koga, M., Shimizu, S., Miura, T., Maruyama, H., & Kimura, M. (2013). Efficacy and safety of paromomycin for treating amebiasis in Japan. *Parasitology International*, 62(6): 497–501.
- Kilby, K. et al. (2019) ‘Micronutrient absorption and related outcomes in people with inflammatory bowel disease: A review’, *Nutrients*, 11(6). doi: 10.3390/nu11061388.
- Kinansi, R.R., Mayasari, R. and Pratamawati, D.A. (2018) ‘Pengobatan Malaria Kombinasi Artemisinin (ACT) di Provinsi Papua Barat Tahun 2013’, *BALABA: JURNAL LITBANG PENGENDALIAN PENYAKIT BERSUMBER BINATANG BANJARNEGARA*, pp. 43–54. Available at: <https://doi.org/10.22435/blb.v13i1.255>.
- Koslap-Petraco, M.B., Hackley, B. (2011) ‘Pharmacology for women’s health’, in *Immunizations*.
- Kotze, L. M. S. (2004) ‘Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease’, *Journal of Clinical Gastroenterology*, 38(7). doi: 10.1097/01.mcg.0000131720.90598.6a.
- Koury, M. J. and Haase, V. H. (2015) ‘Anaemia in kidney disease: Harnessing hypoxia responses for therapy’, *Nature Reviews Nephrology*. doi: 10.1038/nrneph.2015.82.
- Król-Turmińska, K., & Olender, A. (2017). Human infections caused by free-living amoebae. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24(2): 254–260.
- Krones E, Hogenauer C. (2012). Diarrhea in the immunocompromised patient. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41:677-701
- Kuhn, V. et al. (2017) ‘Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia’, *Antioxidants and Redox Signaling*. doi: 10.1089/ars.2016.6954.
- Kurniawan, A. H., Cartika, H., Elisya, Y., Puspita, N., & Wardiyah, W. (2021). Peningkatan Pengetahuan Terhadap Pengelolaan Dagusibu Obat Melalui Pelatihan Simulasi Kotak Simpan Obat di Kecamatan Johar Baru Tahun 2019. *Jurnal Abdimas PHB: Jurnal Pengabdian Masyarakat Progresif Humanis Brainstorming*, 4(1), 85-94.

- Kurzrock, R. (2005) 'Thrombopoietic factors in chronic bone marrow failure states: The platelet problem revisited', *Clinical Cancer Research*. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1094.
- Levine, M. et al. (1996) 'Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(8). doi: 10.1073/pnas.93.8.3704.
- Levine, M. et al. (2001) 'A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(17). doi: 10.1073/pnas.171318198.
- Lewis, R. E. (2011) 'Current concepts in antifungal pharmacology', in *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Foundation for Medical Education and Research, pp. 805–817. doi: 10.4065/mcp.2011.0247.
- Leyden, J. J. and del Rosso, J. Q. (2011) 'Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives', *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*.
- Li, J., Cui, Z., Li, X. & Zhang, L. (2021). Review of zoonotic amebiasis: Epidemiology, clinical signs, diagnosis, treatment, prevention, and control. *Research in Veterinary Science*, 136: 174–181.
- Lim, K. H. C. et al. (2013) 'Iron and zinc nutrition in the economically-developed world: A review', *Nutrients*. doi: 10.3390/nu5083184.
- Linari, S. and Castaman, G. (2020) 'Concomitant use of RFVIIA and emicizumab in people with hemophilia a with inhibitors: Current perspectives and emerging clinical evidence', *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 16. doi: 10.2147/TCRM.S205310.
- Lippi, G., Franchini, M. and Favaloro, E. J. (2010) 'Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents', *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. doi: 10.1055/s-0030-1255448.
- Loftsson, T. (2015) 'Basic Concepts of Pharmacokinetics', in *Essential Pharmacokinetics*. doi: 10.1016/b978-0-12-801411-0.00002-0.
- Lorenzo-Morales, J., Khan, N.A., & Walochnik, J. (2015). An Update On Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis, Pathogenesis And Treatment. *Parasite*, 22(10): 1-20.

- Lu, J. et al. (2012) 'In vivo tumor suppression efficacy of mesoporous silica nanoparticles-based drug-delivery system: Enhanced efficacy by folate modification', *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8(2). doi: 10.1016/j.nano.2011.06.002.
- Lykkesfeldt, J. and Tveden-Nyborg, P. (2019) 'The pharmacokinetics of vitamin C', *Nutrients*. doi: 10.3390/nu11102412.
- Madadi P, Gideon K. (2018). Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codein use. DOI: 10.2217/14622416.9.9.1267
- Majid, A. (2008) *Perencanaan pembelajaran*. PT Remaja Rosdakarya. Bandung.
- Malo, C. and Wilson, J. X. (2000) 'Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles', *Journal of Nutrition*, 130(1). doi: 10.1093/jn/130.1.63.
- Manuaba (2009). *Buku ajar patologi obstetri untuk mahasiswa kebidanan*. Jakarta: EGC
- Martin, R. J. (1997). Modes of action of anthelmintic drugs. *Veterinary Journal*, 154(1), 11–34. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(05\)80005-X](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(05)80005-X)
- Martins, A. M. et al. (2021) 'A review of systemic minocycline side effects and topical minocycline as a safer alternative for treating acne and rosacea', *Antibiotics*. doi: 10.3390/antibiotics10070757.
- McEldrew, E., Lopez, M. and Milstein, H. (2022) 'Vitamin A', *StatPearls*, Updated 20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482362/>.
- Means, R. T. (2019) 'Treatment of Iron Deficiency Anemia in Adults', in *Nutritional Anemia: Scientific Principles, Clinical Practice, and Public Health*. doi: 10.1017/9781139023993.008.
- Meléndez-Martínez, A. J. (2019) 'An Overview of Carotenoids, Apocarotenoids, and Vitamin A in Agro-Food, Nutrition, Health, and Disease', *Molecular Nutrition and Food Research*. doi: 10.1002/mnfr.201801045.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2019) *PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA MALARIA*. Indonesia. Available at: https://yankes.kemkes.go.id/fileunduhan_1610416186_13796.pdf.

- MHRA (2019) 'Fluoroquinolone antibiotics: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin'.
- Mintzer, D. M., Billet, S. N. and Chmielewski, L. (2009) 'Drug-induced hematologic syndromes', *Advances in Hematology*. doi: 10.1155/2009/495863.
- Mita, S.R, (2017) *Pemberian Pemahaman Mengenai Penggunaan Obat Analgesik Secara Rasional Pada Masyarakat Di Arjasari Kabupaten Bandung*. Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran. Bandung.
- Mohsen, S., Dickinson, J. A. and Somayaji, R. (2020) 'Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice', *Canadian Family Physician*, 66(9), pp. 651–659.
- Moise, A. R. et al. (2007) 'Delivery of retinoid-based therapies to target tissues', *Biochemistry*. doi: 10.1021/bi7003069.
- Mokhtare, M. et al. (2019) 'The efficacy of adding vitamin B12 to pegylated interferon and ribavirin treatment in Hepatitis C virus patients regarding the host and viral prognostic factors', *Biomedical Research and Therapy*, 6(2). doi: 10.15419/bmr.v6i2.524.
- Morabito, V. and Adebayo, D. (2014) 'Fulminant Hepatitis: Definitions, Causes and Management', *Health*, 06(10), pp. 1038–1048. doi: 10.4236/health.2014.610130.
- Motzer, R. J. et al. (2013) 'Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial', *The Lancet Oncology*, 14(6). doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
- Muckenthaler, M. U. et al. (2017) 'A Red Carpet for Iron Metabolism', *Cell*. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.034.
- Nardina, E. A., Hutomo, C. S., Harahap, H. Y., Sihombing, K. P., Mahmud, A., Askur, A., ... & Priastomo, Y. (2021). *Farmakologi Dasar*. Yayasan Kita Menulis.
- Nash, C. M. and Allen, V. M. (2015) 'The Use of Parenteral Iron Therapy for the Treatment of Postpartum Anemia', *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30259-0.

- Natalia, T.H. (2020) Prarancangan pabrik Kalsium Etolat Dari Asam salisilat, Asam Tartarat anhidrat dan kalsium oksida Dengan Proses esterifikasi Kapasitas 00 ton/tahun. Fakultas Teknik. Universitas Lambung Mangkurat. Banjarmasin.
- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 4837, Piperazine. Retrieved February 18, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Piperazine>.
- Nicholson, T. and Singer, D. (2013) Pocket Prescriber 2013, Pocket Prescriber 2013. doi: 10.1201/b14567.
- Nielsen, T. K. et al. (2015) 'Elimination of ascorbic acid after high-dose infusion in prostate cancer patients: A pharmacokinetic evaluation', *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 116(4). doi: 10.1111/bcpt.12323.
- Niiyama, Y. and Hase, R. (2021) 'Black hairy tongue caused by metronidazole', *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Elsevier Espana, S.L., 25(5), p. 101633. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101633.
- Nixon, S. A., Welz, C., Woods, D. J., Costa-Junior, L., Zamanian, M., & Martin, R. J. (2020). Where are all the anthelmintics? Challenges and opportunities on the path to new anthelmintics. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 14(July), 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.07.001>
- Nugroho, T. W., Margawati, A., & Utami, A. (2021). HUBUNGAN KARAKTERISTIK, POLA KONSUMSI GARAM DAN POLA MAKAN DENGAN KADAR EKSKRESI IODIUM URIN (EIU) PADA IBU HAMIL DI JEPARA, JAWA TENGAH. *Journal of Nutrition College*, 10(1), 47-54.
- Nurjana, M.A. et al. (2022) 'Malaria pada Kelompok Rentan di Indonesia: (Analisis Data Riskesdas 2018)', *Jurnal Vektor Penyakit*, 16(1), pp. 59–68. Available at: <https://doi.org/10.22435/vektorp.v16i1.6007>.
- Oikonomidou, P. R. and Rivella, S. (2018) 'What can we learn from ineffective erythropoiesis in thalassemia?', *Blood Reviews*. doi: 10.1016/j.blre.2017.10.001.
- Okonko, D. O. et al. (2013) 'Erythropoietin resistance contributes to anaemia in chronic heart failure and relates to aberrant JAK-STAT signal

- transduction', *International Journal of Cardiology*, 164(3). doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.045.
- Oktaviana, el, at al. (2017) Pengaruh Pengetahuan terhadap Penggunaan Obat Parasetamol yang Rasional dalam Swamedikasi (Studi pada Ibu Rumah Tangga di Desa Sumberpoh Kecamatan Maron Kabupaten Probolinggo). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* Vol. 4 No. 2.
- Oong, G. and Tadi, P. (2022) *Chloramphenicol*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555966/#!po=11.5385>.
- Padberg, S. (2015) 'Anti-infective Agents', in *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment: Third Edition*. 3rd Editio. Elsevier, pp. 115–176. doi: 10.1016/B978-0-12-408078-2.00007-X.
- Parks, N. E. (2021) 'Metabolic and Toxic Myelopathies', *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. doi: 10.1212/CON.0000000000000963.
- Pebe, P.M.A. (2022) Uji Konfirmasi Morfin dengan Metode KLT. *Jurnal Imiah Multidisiplin Indonesia*, Universitas Yudayana. Bali. <https://doi.org/10.32670/ht.v1i7.1706> DOI:10.20473/jfiki.v4i22017.44-50
- Perucca, P. and Gilliam, F. G. (2012) 'Adverse effects of antiepileptic drugs', *The Lancet Neurology*. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70153-9.
- Pratami, H. A., Apriliana, E. and Rukmono, P. (2013) 'Identifikasi mikroorganisme pada tangan tenaga medis dan Paramedis di Unit Perinatologi Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung', *Medical Journal Of Lampung University*, pp. 85–94. Available at: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/44>.
- Pratiwi, S. (2008) *Mikrobiologi Farmasi*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Priyadarshi, A. and Shapiro, J. I. (2006) 'HEMATOLOGY: ISSUES IN THE DIALYSIS PATIENT: Erythropoietin Resistance in the Treatment of the Anemia of Chronic Renal Failure', *Seminars in Dialysis*, 19(4). doi: 10.1111/j.1525-139x.2006.00172.x.
- Pubchem. (2019) Morfin, Nasional Lybrari of medicine. Nasional Center for Biotechnology Informasion

- PubChem. (2023). Struktur kimia obat anti amuba secara umum. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Accessed: 12 February 2023).
- Puspa, P.N, at. Al, (2020) Penyuluhan Tentang Penggunaan Antipiretik Balita Dan Anak Secara Rasional Di Desa Pulau Semambu Indralaya. Program Studi Farmasi, universitas Sri Wijaya. Palembang
- Quaye, I. K. (2015) 'Extracellular hemoglobin: The case of a friend turned foe', *Frontiers in Physiology*, 6(MAR). doi: 10.3389/fphys.2015.00096.
- Qudsi, S, S. Jatmiko, H, D. (2016) Pemberian Morfin Sebagai Analgetik Pasca Operasi Penderita Tumor Payudara Dengan Anestetik Umum di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kedokteran Diponegoro.Semarang. <http://ejournals1.undip.ac.id/index.php/medico>
- Quick, J.P., Rankin, J.R., Laing, R.O., O'Conor, R.W. (1997) "Managing Drug Supply, The Selection, Procurement, Distribution and Use of Pharmaceutical, second edition," USA: Kumarin Press, Conecticus.
- Quick, J.P., Rankin, J.R., Laing, R.O., O'Conor, R.W. (2012) "Managing Drug Supply, The Selection, Procurement, Distribution and Use of Pharmaceutical, third edition," USA: Kumarin Press, Conecticus.
- Qureshi, H., Ali, A., Baqai, R., & Ahmed, W. (1997). Efficacy of A Combined Diloxanide Furoate-Metronidazole Preparation In The Treatment of Amoebiasis And Giardiasis. *The Journal of International Medical Research*, 25(3): 167–170.
- Rachman, S. D. et al. (2016) 'Produksi Penisilin oleh *Penicillium chrysogenum* L112 dengan Variasi Kecepatan Agitasi pada Fermentor 1 L', *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(2), pp. 1–6. doi: 10.26874/kjif.v4i2.59.
- Rahmah, A., & Fitrianiingsih, S. P. (2011). Uji Aktivitas Antelmintik Infusa Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb .) terhadap Cacing Gelang Babi (*Ascaris suum*) secara In Vitro. 507–511.
- Ralapanawa, D. M. et al. (2015) 'B12 deficiency with neurological manifestations in the absence of anaemia', *BMC Research Notes*, 458, pp. 1–4. Available at: <https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-015-1437-9>.

- Rampado, R. et al. (2020) 'Recent Advances in Understanding the Protein Corona of Nanoparticles and in the Formulation of "Stealthy" Nanomaterials', *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. doi: 10.3389/fbioe.2020.00166.
- Reig, M. and Toldrá, F. (2008) 'Veterinary drug residues in meat: Concerns and rapid methods for detection', *Meat Science*, 78(1–2), pp. 60–67. doi: 10.1016/j.meatsci.2007.07.029.
- Reiner, R.C., et al. (2018) Variation in Childhood Diarrheal Morbidity and Mortality in Africa, 2000–2015. *The New England Journal of Medicine*, 379, 1128–1138.
- Rinidar. at al. (2021) *Pengantar Farmakologi Analgetik Antipiretik, antiinflamasi*, Syiah kuala, Universitas Press. Banda Aceh.
- Ritter, J M; Lewis, L D; Mant, T G; Feroo, A. (2008) *A Textbook of Clinical Phaarmacology and Therapeutics*. Fifth Edit. London: Hodder Arnold.
- Rodgers, G. C. and Condurache, C. T. (2010) 'Antidotes and treatments for chemical warfare/terrorism agents: An evidence-based review', *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. doi: 10.1038/clpt.2010.152.
- Roselló, S. et al. (2017) 'Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines', *Annals of Oncology*, 28. doi: 10.1093/annonc/mdx216.
- Rosenthal, L. D., & Burchum, J. (2017). *Lehne's Pharmacotherapeutics for Advanced Practice Providers-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Rothman, K. J. et al. (1996) 'Teratogenicity of High Vitamin A Intake', *Obstetrical & Gynecological Survey*, 51(5). doi: 10.1097/00006254-199605000-00007.
- S, Kumar. at al. (2020) "Synthesis, characterization and performance evaluation of aceclofenac-urea cocrystals." *Indian J Pharm Sci*. vol. 82, no. 5, pp. 881–890, doi: 10.36468/pharmaceutical-sciences.717
- Saga, T. and Yamaguchi, K. (2009) 'History of antimicrobial agents and resistant bacteria', *Japan Medical Association Journal*, 52(2), pp. 103–108.
- Sanjoyo, R. (2006). "Obat (biomedik farmakologi)". Yogyakarta: D3 Rekam Medis FMIPA UGM.

- Satibi, dkk., (2016) “Manajemen Apotek,” Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Satibi. (2016) “Manajemen Obat di Rumah Sakit,” Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Schneede, J. (2017) ‘Milestones in the Discovery of Pernicious Anemia and its Treatment’, in Vitamin B12. doi: 10.1201/9781315119540-1.
- Seah S. K. (1976). Mebendazole in the treatment of helminthiasis. Canadian Medical Association journal, 115(8), 777–779.
- Seifter, J. L. and Samuels, M. A. (2011) ‘Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure’, Seminars in Neurology, 31(2). doi: 10.1055/s-0031-1277984.
- Selhub, J. et al. (2009) ‘Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency 1-5’, in American Journal of Clinical Nutrition. doi: 10.3945/ajcn.2008.26947C.
- Sinardja, S P, Aribawa, I G. (2013) Penatalaksanaan Nyeri Akut Pada Pasien Dengan Patient-Controlled Analgesia, Fakultas Kedokteran Udayana, Denpasar.
- Skelin, M. et al. (2017) ‘Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review’, Clinical Therapeutics. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.005.
- Smith, A. L. and Weber, A. (1983) ‘Pharmacology of Chloramphenicol’, Pediatric Clinics of North America, 30(1), pp. 209–213. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395516343309>.
- Stahlmann, R. (2002) ‘Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones’, Toxicology Letters, 127(1–3), pp. 269–277. doi: 10.1016/S0378-4274(01)00509-4.
- Stamm, E. et al. (2019) ‘Year in review: Geriatrics’, Revue Medicale Suisse.
- Stanley S.L.Jr. (2003). Amoebiasis. Lancet, 361(9362): 1025–1034.
- Strohheldt, K. A. (2015) Essentials of Inorganic Chemistry: For Students of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences and Medicinal Chemistry, Essentials

- of Inorganic Chemistry: For Students of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences and Medicinal Chemistry. doi: 10.1002/9781118695425.
- Su, M.Y., Lee, M.S., Shyu, L.Y., Lin, W.C., Hsiao, P.C., Wang, C.P., Ji, D.D., Chen, K.M., & Lai, S.C. (2013). A Fatal Case of *Naegleria Fowleri* Meningoencephalitis In Taiwan. *The Korean Journal of Parasitology*, 51(2): 203–206.
- Suhada, T. M. (2020) Tingkat Pengetahuan Penggunaan Obat Analgetik Antipiretik Pada Swamedikasi Di Rukun Warga 05 Kelurahan Cisaranten Binaharapan Arcamanik. Bandung. <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/4253>
- Sulistia Gan Gunawan. (2012). “Farmakologi dan Terapi,” edisi 5, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Sulistyawati, Ari. (2013). *Pelayanan Keluarga Berencana*. Jakarta. Salemba Medika
- Sultan, S. et al. (2018) ‘Interactions between supplements and medications’, in *Iatrogenicity: Causes and Consequences of Iatrogenesis in Cardiovascular Medicine*. doi: 10.2307/j.ctt1q1cr8b.33.
- Sun, H. and Weaver, C. M. (2021) ‘Decreased Iron Intake Parallels Rising Iron Deficiency Anemia and Related Mortality Rates in the US Population’, *Journal of Nutrition*, 151(7). doi: 10.1093/jn/nxab064.
- Swami, B., Lavakusulu, D., & Devi, C.S. (1977). Tinidazole and Metronidazole In The Treatment of Intestinal Amoebiasis. *Current Medical Research and Opinion*, 5(2): 152–156.
- Sweetman, S.,C.,2008. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th Ed. The Pharmaceutical Press. London
- Tan, S. Y. and Tatsumura, Y. (2015) ‘Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin’, *Singapore Medical Journal*, 56(7), pp. 366–367. doi: 10.11622/smedj.2015105.
- Tang, H. et al. (2018) ‘Effects of Vitamin D supplementation on glucose and insulin homeostasis and incident diabetes among nondiabetic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials’, *International Journal of Endocrinology*, 2018. doi: 10.1155/2018/7908764.

- Teddy Fe rd inand I, at, al. (2014) Perbandingan Intensitas Nyeri Akut Setelah Pembedahan Pada Pasien dengan Regional Analgesia Epidural Teknik Kontinyu dibandingkan dengan Teknik Intermitten, Jurnal Anestesiologi Indonesia. Malang. <https://doi.org/10.14710/jai.v6i2.7720>.
- Textbook of Pediatric Hematology and Hemato-Oncology (2016) Textbook of Pediatric Hematology and Hemato-Oncology. doi: 10.5005/jp/books/12680.
- Thakur RK, Patel SP. Mebendazole. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557705/>
- Tigue, C. C. et al. (2007) ‘Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: An overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project’, Bone Marrow Transplantation. doi: 10.1038/sj.bmt.1705722.
- Tjay, T. H., dan Rahardja, K., (2002) Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya, Edisi Kelima, 270-279, Efek Media Komputindo, Jakarta.
- Tjong, E., Dimri, M. and Mohiuddin, S. S. (2022) ‘Biochemistry, Tetrahydrofolate’, StatPearls.
- Tozer, Thomas N; Rowland, M. (2007) Farmakokinetika & Farmakodinamika Dasar Kuantitatif Terapi Obat. Edited by A.H. Hadinata. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Venkateswaran, R. Dr. Prasad K. N. (2006). Management Of Postoperative Pain. Indian J. Anesthesia, India.
- Virto, M. et al. (2022) ‘Antibiotics in Dairy Production: Where Is the Problem?’, Dairy, 3(3), pp. 541–564. doi: 10.3390/dairy3030039.
- Visvesvara, G.S., Moura, H., & Schuster, F.L. (2007). Pathogenic and Opportunistic Free-Living Amoebae: Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, and Sappinia diploidea . FEMS Immunology and Medical Microbiology, 50(1): 1–26.

- Wacker, M. and Holick, M. F. (2013) 'Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health', *Dermato-Endocrinology*. doi: 10.4161/derm.24494.
- Wahyu, A. Prasetyaningrum, E. (2018) Pola Penggunaan Analgetik non opioid pada Masyarakat Desa Limbangan Kabupaten Kendal. Jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi. Semarang.
- Wan, D. et al. (2019) 'Treatments for Iron Deficiency (ID): Prospective Organic Iron Fortification', *Current Pharmaceutical Design*, 25(3). doi: 10.2174/1381612825666190319111437.
- Weiss, G., Ganz, T. and Goodnough, L. T. (2019) 'Anemia of inflammation', *Blood*. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
- WHO. (1994) "A Review of Determinant of Hospital Performance: Report of The WHO Hospital Advisory Group Meeting," Geneva: WHO Hospital Advisory Group.
- Widyaningsih, W. (2013) Bijak Memilih Obat Penghilang Nyeri. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Yogyakarta.
- Wikipedia. (2023). Entamoeba Histolytica. Available at https://en.wikipedia.org/wiki/Entamoeba_histolytica (Accessed: 12 February 2023).
- Wilson, J. X. (2005) 'Regulation of vitamin C transport', *Annual Review of Nutrition*. doi: 10.1146/annurev.nutr.25.050304.092647.
- Wolffenbuttel, B. H. R. et al. (2019) 'The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency', *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 3(2). doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002.
- World Health Organization (2022) WHO Guidelines for malaria - 25 November 2022. Available at: <http://apps.who.int/bookorders>.
- World Health Organization (2022) World malaria report 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>.
- Wu, G. et al. (2014) 'Production and supply of high-quality food protein for human consumption: Sustainability, challenges, and innovations', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1321(1). doi: 10.1111/nyas.12500.

- Xuefeng Chen, et al, 2011, Reiter, P. L., & McRee, A.-L. (2011). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(10), 139–148. <https://doi.org/10.1515/acve-2017-0013.A>
- Zakiah, R.Oktarlina. (2019) *Tingkat Pengetahuan Masyarakat Terhadap Obat Analgesik Pada Swamedikasi Untuk Mengatasi Nyeri Akut*. Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung. Lampung.
- Zehnder, J. L. (2018) ‘Agents used in cytopenias; hematopoietic growth factors’, *Basic & Clinical Pharmacology*.
- Zigante, M. et al. (2020) ‘Symptoms of titanium and nickel allergic sensitization in orthodontic treatment’, *Progress in Orthodontics*, 21(1). doi: 10.1186/s40510-020-00318-4.
- Zuhdi Rizal. (2018). *Pengetahuan ibu mengenai penggunaan anthelmintik sebagai terapi infeksi cacing kremi*. *Jurnal Farmasi Komunitas*, 5(2), 56–61.

Biodata Penulis



Dr. Martalina Limbong, S.Kp., M.Kep., CH

merupakan Dosen tetap AKPER Surya Nusantara. Lahir di Sei lebah, pada 3 Maret 1980. Menyelesaikan Program Sarjana Keperawatan di Universitas Advent Indonesia (UNAI) Bandung dan lulus Tahun 2003, Program Magister Keperawatan di Universitas Sumatera Utara (USU) Medan lulus 2014 dan menyelesaikan pendidikan Program Doktorat dan lulus Juli 2022.

Memulai karir sebagai Perawat di Rumah Sakit Advent Medan (RSAM) Tahun 2004-2005. Sejak 2005 hingga sekarang menjadi dosen tetap AKPER Surya Nusantara. Penulis telah memiliki Jabatan Fungsional sebagai Asisten Ahli (2007) dan 2012 dengan Jabfung Lektor. 2017 lulus Sertifikasi Dosen dan dinyatakan sebagai Dosen Profesional pada bidang ilmu keperawatan oleh pemerintah. Tahun 2019 menjabat sebagai ketua Jurusan. Sebagai Dosen profesional penulis aktif dalam melakukan penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (PkM) dan mengikuti seminar dan workshop baik secara nasional dan secara Internasional, aktif sebagai penulis buku dan hingga saat ini telah menulis 14 buku. Hasil karya baik berupa prosiding, jurnal, buku dan HAKi yang tercatat di Googlescholar dan Sinta. Silahkan kunjungi <https://sinta.kemdikbud.go.id/authors/profile/6100106>.



Nurul Hidayah lahir di Medan, tanggal 16 Oktober 1989. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana dari Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara (USU) tahun 2012 dan lulusan Magister dari Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung (ITB) tahun 2015. Wanita yang kerap disapa Nurul ini adalah anak kelima dari pasangan Abdul Husain (ayah) dan Nurhayati Tarigan (ibu). Ia tercatat mengawali karir sebagai Dosen di Fakultas Farmasi Universitas Tjut Nyak Dhien Medan pada tahun 2015, dan pada tahun 2018 sampai sekarang telah bergabung sebagai dosen tetap Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan.



Neng Mira Atjo lahir di Majene, pada 14 April 1985. Ia tercatat sebagai lulusan S2 Ilmu Biomedik Konsentrasi Ilmu Biokimia di Universitas Hasanuddin Makassar. Wanita yang kadang disapa mira adalah anak kelima dari pasangan Almarhum Atjo Bulu dan Almarhum Raden Imas Ida dan sangat aktif dalam organisasi profesi serta sangat menyukai traveling. Ia juga sedang bertugas di Universitas Sulawesi Barat sebagai tenaga pendidik dan dosen tidak tetap.



Desy Muliana Wenas lahir di Jakarta, pada 28 Desember 1983. Ia tercatat sebagai lulusan Biologi angkatan 2002 Universitas Indonesia dan Magister Herbal angkatan 2010 Fakultas Farmasi Universitas Indonesia. Saat ini dengan menjalani studi Doktorat Farmasi Universitas Indonesia. Wanita yang kerap disapa Desy adalah anak dari pasangan Muliono Budiarmojoyo (ayah) dan Sri Yanti (ibu). Desy Muliana Wenas bekerja sebagai dosen Fakultas Farmasi di Institut Sains dan Teknologi Nasional. Beliau telah mempublikasikan sejumlah hasil penelitian di Jurnal terakreditasi Nasional maupun jurnal terindeks Scopus. Bidang ilmu yang didalamnya yaitu Herbal Estetik, Fitokimia, Mikrobiologi.



Iksen, S.Farm., M.Si., Ph.D. lahir di Medan, pada 22 Agustus 1993. Pendidikan program Sarjana dan Magister dalam bidang Ilmu Farmasi diselesaikan dari Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara serta pendidikan program Doktor dalam bidang Farmakologi dan Toksikologi dari Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University, Thailand. Sejak tahun 2017, penulis aktif melakukan publikasi ilmiah di jurnal-jurnal nasional terindeks SINTA dan internasional terindeks pada Web of Science dan/atau Scopus serta mempunyai faktor dampak (impact factor). Saat ini, penulis terdaftar sebagai reviewer dan editorial board di berbagai jurnal nasional dan internasional bereputasi. Penulis juga merupakan sebagai dosen tetap di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan sejak tahun 2018. Pada tahun 2022, penulis berhasil meraih penghargaan sebagai presenter terbaik dalam berbagai konferensi internasional dan nasional serta menjadi pembicara dengan topik “Pendekatan Bioinformatik Untuk Penemuan Obat Kanker dan Validasi In Vitro dan In Vivo” di Faculty of Pharmacy Ton Duc Thang University, Vietnam.



Evi Mustiqawati, lahir di Waha (Tomia) Sulawesi Tenggara tanggal 2 Agustus 1992 merupakan anak pertama dari bapak Ir. H. Mustamlin, Daly dan ibu Hj. Salwiati, S.ST. Menyelesaikan pendidikan dasar di SD Negeri 1 Bone-Bone pada tahun 2004, SMP Negeri 4 Baubau pada tahun 2007 dan SMA Negeri 2 Baubau pada tahun 2010. Kemudian melanjutkan ke Jurusan Farmasi di Universitas Islam Makassar sampai memperoleh gelar sarjana (S.Si) pada tahun 2015. Melanjutkan Megister Ilmu Biomedik minat Farmakologi di Universitas Gadjah Mada pada Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan hingga memperoleh gelar megister (M.Biomed) tahun 2019. Sejak tahun 2020 hingga sekarang berprofesi sebagai Dosen di PTS Politeknik Baubau Prodi Farmasi, mengajar salah satu matakuliah Farmakologi. Pada tahun 2019 menjadi editor Jurnal of the Medical Sciences (JMedSci) atau Berkala Ilmu Kedokteran (BIK) di fakultas kedokteran Universitas Gadjah

Mada. Aktif melakukan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat sejak tahun 2020 hingga sekarang, menjadi narasumber pada beberapa Workshop Dasar dan mengikuti oral presentasi pada seminar.

Andy Susbandiyah Ifada lahir di Mataram, tanggal 16 Juli 1987. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana dari Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar tahun 2010 dan lulusan Magister dari Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung (ITB) tahun 2016. Wanita yang kerap disapa Diyah ini adalah anak ketiga dari pasangan H. Kana'an Effendy (ayah) dan Hj. Kaltsum H. Yacub (ibu). Ia tercatat mengawali karir sebagai Dosen di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Nahdlatul Wathan Mataram sejak tahun 2011 hingga saat ini.



Luh Desi Puspareni lahir di Tegal, pada 16 Desember 1990. Ia merupakan lulusan D III Gizi Poltekkes Kemenkes Jakarta II Jurusan Gizi, D IV Clinical Nutrition Poltekkes Kemenkes Yogyakarta, dan S2 Ilmu Gizi Peminatan Clinical Nutrition Universitas Sebelas Maret Surakarta.. Wanita yang kerap disapa Desi ini saat ini bekerja sebagai tenaga pendidik di Universitas Siliwangi, Kota Tasikmalaya. Ia menjadi tim penulis buku Kesehatan dan Gizi untuk Anak Usia Dini pada tahun 2023.



Hasni Yaturramadhan Harahap lahir di Sibolga, pada 3 Juni 1985. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Sumatera Utara..Wanita yang kerap disapa Hasni ini adalah anak dari pasangan Alm. Drs. Muhammad Hatta Harahap (ayah) dan Almr. Roslinawati SPd (ibu). Hasni Yaturramadhan Harahap merupakan dosen di Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam. di program studi Farmasi. Mata kuliah yang diajarkan adalah Farmakologi dan Toksikologi.



Hapidah di Jakarta, pada 17 Desember 2019 Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin. Wanita yang kerap disapa Pida ini adalah anak dari pasangan H. Alwi (ayah) dan Hj. Nursiah (ibu). Hapidah bukanlah orang baru di dunia kefarmasian Tanah Air. Ia kerap kali menolong para apoteker yang kurang paham dengan aplikasi Sistem Informasi Administrasi dan Pelayanan Apoteker Indonesia



Hilda S lahir di Kendari, pada 24 Oktober 1990. Ia tercatat sebagai lulusan Magister Farmasi di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Hilda adalah anak dari pasangan Herman Sampra (ayah) dan Mina Yuliana (ibu). Saat ini Hilda menjadi salah satu dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes RI Medan, Sumatera Utara.



Ainun Wulandari lahir di Yogyakarta, pada 22 November 1987. Ia menempuh pendidikan Sarjana Farmasi, Profesi Apoteker dan Magister di Universitas Gadjah Mada. Wanita yang kerap disapa Ainun ini sudah berkeluarga dan dikaruniai dua orang anak, putra dan putri. Ainun merupakan seorang pengajar di Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta Selatan.

Farmakologi

Sosial Dan Pengelolaan Obat

Keperawatan sebagai salah satu profesi yang berhubungan dengan obat-obatan dalam menjalankan peran pendelegasi obat oleh dokter dalam pemberian asuhan keperawatan. Oleh sebab itulah perawat dibekali dengan pengetahuan tentang obat-obatan, sehingga perawat dalam menjalankan profesi mampu memberikan pelayanan terbaik.

Buku ini secara garis besar akan menguraikan :

Bab 1 Dasar-Dasar Kerja Obat

Bab 2 Istilah Penting Farmakologi

Bab 3 Klasifikasi Obat

Bab 4 Dasar-Dasar Penggunaan Antimikroba Dan Masalahnya

Bab 5 Obat Anti Amuba

Bab 6 Obat Anti Cacing

Bab 7 Rehidrasi Pada Diare Dan Muntah Berak

Bab 8 Obat Analgesik Dan Antipiretik

Bab 9 Obat Antianemik Dan Vitamin

Bab 10 Kontrasepsi Hormonal

Bab 11 Obat Anti Malaria

Bab 12 Pengelolaan Obat Dan Alat Kesehatan



YAYASAN KITA MENULIS
press@kitamenulis.id
www.kitamenulis.id

KESEHATAN - Referensi

ISBN 978-623-342-733-3

