

FARMAKOTERAPI KLINIS: PRINSIP DAN PRAKTIK



Penulis :

Rezlie Bellatasie

Intan Adevia Rosnarita

Sikni Retno Karminingtyas

Asri Wido Mukti

Wahyu Nuraini Hasmar

Muhammad Rahmat Masdin

Dewa Ayu Sri Handani

Yunita Dyah Kusumaningrum

Adelia Firandi

Firdha Aprillia Wardhani

Fahriani Istiqamah Jafar

Laduna Aniq



FARMAKOTERAPI KLINIS: PRINSIP DAN PRAKTIK

**Rezlie Bellatasie
Intan Adevia Rosnarita
Sikni Retno Karminingtyas
Asri Wido Mukti
Wahyu Nuraini Hasmar
Muhammad Rahmat Masdin
Dewa Ayu Sri Handani
Yunita Dyah Kusumaningrum
Adelia Firandi
Firdha Aprillia Wardhani
Fahriani Istiqamah Jafar
Laduna Aniq**



GET PRESS INDONESIA

FARMAKOTERAPI KLINIS: PRINSIP DAN PRAKTIK

Penulis :

Rezlie Bellatasie
Intan Adevia Rosnarita
Sikni Retno Karminingtyas
Asri Widodo Mukti
Wahyu Nuraini Hasmar
Muhammad Rahmat Masdin
Dewa Ayu Sri Handani
Yunita Dyah Kusumaningrum
Adelia Firandi
Firdha Aprillia Wardhani
Fahriani Istiqamah Jafar
Laduna Aniq

ISBN : 978-623-125-594-5

Editor : Mila Sari., S.ST, M.Si

Penyunting : Rantika Maida Sahara., S.Tr.Kes

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat
Website : www.getpress.co.id
Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Januari 2025

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Farmakoterapi Klinis: Prinsip Dan Praktik ini.

Buku Ini Membahas Pendahuluan Farmakoterapi Rasional Dan *Evidence-Based Medicine*, Disposisi Obat Pada Ibu Hamil, Menyusui, Pasien Pediatrik, Dan Geriatrik, Penatalaksanaan Nyeri Dan Penyakit Osteoarthritis, Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (DM), Penatalaksanaan Gangguan Sistem Pencernaan, Penatalaksanaan Penyakit Pernapasan (Rhinitis, Sinusitis, Dan Asma), Penatalaksanaan Penyakit Reumatoid Dan Immunologi, Penatalaksanaan Infeksi (Sistem Pernapasan, Saraf, Dan Pencernaan), Penatalaksanaan Gangguan Endokrin Dan Darah, Penatalaksanaan Gangguan Psikiatri, Penatalaksanaan Penyakit Kanker, Penatalaksanaan Gangguan Urologi Dan Ginekologi.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Desember 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB 1 PENDAHULUAN FARMAKOTERAPI	
RASIONAL DAN EVIDENCE-BASED MEDICINE	1
1.1 <i>Evidence-Based Medicine</i> (EBM)	2
1.1.1 Pendahuluan	2
1.1.2 Pengertian <i>Evidence-Based Medicine</i>	3
1.1.3 Tahapan <i>Evidence-Based Medicine</i>	4
1.1.4 Klasifikasi <i>Level of Evidence</i>	6
1.2 Farmakoterapi Rasional dan <i>Evidence-Based</i> <i>Medicine</i>	10
1.2.1 Farmakoterapi Rasional.....	10
1.2.2 Hubungan Farmakoterapi Rasional dan <i>Evidence-Based Medicine</i>	13
1.3 Contoh Implementasi EBM dalam Pedoman Penatalaksanaan Penyakit.....	14
1.3.1 Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran.....	14
1.3.2 Panduan Pengelolaan Penyakit oleh Organisasi Kedokteran	15
1.3.3 Panduan Pengelolaan Penyakit oleh Asosiasi Internasional	16
DAFTAR PUSTAKA.....	18
BAB 2 DISPOSISI OBAT PADA KEHAMILAN, MENYUSUI, PEDIATRIK, DAN GERIATRIK.....	
2.1 Definisi dan Kondisi Fisiologis.....	21
2.1.1 Pada Kehamilan	23
2.1.2 Pada Menyusui.....	26
2.1.3 Pada Pasien Anak-anak (Pediatrik)	29
2.1.4 Pada pasien Lansia (Geriatrik)	31
2.2 Penggolongan Keamanan Penggunaan Obat.....	38
2.2.1 Penggolongan Obat untuk Ibu Hamil	38
2.2.2 Penggolongan Obat untuk Ibu Menyusui	39
2.2.3 Penggolongan Obat pada Pasien Geriatrik.....	40

DAFTAR PUSTAKA.....	47
BAB 3 PENATALAKSANAAN NYERI DAN PENYAKIT OSTEOARTRITIS.....	50
3.1 Nyeri.....	50
3.1.1 Definisi	50
3.1.2 Epidemiologi.....	50
3.1.3 Tanda dan Gejala.....	51
3.1.4 Klasifikasi.....	51
3.1.5 Etiologi	53
3.1.6 Patofisiologi	54
3.1.7 Diagnosa.....	55
3.1.8 Tatalaksana Terapi.....	57
3.2 Osteoarthritis	61
3.2.1 Definisi	61
3.2.2 Epidemiologi.....	61
3.2.3 Tanda dan Gejala.....	62
3.2.4 Klasifikasi.....	62
3.2.5 Etiologi	64
3.2.6 Patofisiologi	64
3.2.7 Diagnosa	65
3.2.8 Tata Laksana Terapi	65
DAFTAR PUSTAKA.....	73
BAB 4 DIABETES MELITUS	76
4.1 Pendahuluan	76
4.2 Epidemiologi	76
4.3 Etiologi	77
4.4 Patofisiologi.....	78
4.4 Klasifikasi	79
4.5 Diagnosa	80
4.7 Penatalaksanaan Terapi	82
4.7.1 Terapi Non Farmakologi	84
4.7.2 Terapi Farmakologi.....	85
4.8 Terapi Komplikasi.....	91
4.8.1 Komplikasi akut.....	91
4.8.2 Komplikasi Kronis	93
DAFTAR PUSTAKA.....	95

BAB 5 PENATALAKSANAAN GANGGUAN

SISTEM PENCERNAAN.....	96
5.1 Pendahuluan	96
5.2 Organ-Organ Sistem Pencernaan.....	97
5.3 Gastritis.....	97
5.3.1 Etiologi.....	98
5.3.2 Patofisiologi	99
5.3.3 Penatalaksanaan Terapi.....	100
5.4 GERD	101
5.4.1 Etiologi.....	102
5.4.2 Patofisiologi	102
5.4.3 Penatalaksanaan Terapi.....	103
5.5 Diare Akut.....	105
5.5.1 Etiologi.....	106
5.5.2 Patofisiologi	106
5.5.3 Penatalaksanaan terapi	107
5.6 Konstipasi	110
5.6.1 Etiologi.....	111
5.6.2 Patofisiologi	111
5.6.3 Penatalaksanaan terapi	112
DAFTAR PUSTAKA.....	116
BAB 6 RHINITIS, SINUSITIS, DAN ASMA	118
6.1 Rhinitis	118
6.1.1 Pendahuluan	118
6.1.2 Penatalaksanaan Terapi.....	120
6.2 Sinusitis.....	122
6.2.1 Pendahuluan	122
6.2.2 Penatalaksanaan Terapi.....	124
6.3 Asma.....	125
6.3.1 Penatalaksanaan Terapi.....	126
DAFTAR PUSTAKA.....	131

BAB 7 PENATALAKSANAAN PENYAKIT

REUMATOID DAN IMUNOLOGI	132
7.1 Arthritis Reumatoid.....	132
7.1.1 Patofisiologi	132
7.1.2 Gejala dan Tanda Arthritis Reumatoid.....	133
7.1.3 Tata Laksana Terapi	133

7.2 Osteoarthritis	136
7.2.1 Patofisiologi	137
7.2.2 Gejala dan Tanda Osteoarthritis	137
7.2.3 Tata Laksana Terapi	137
7.3 Arthritis Gout	139
7.3.1 Patofisiologi	139
7.3.2 Gejala dan Tanda Arthritis Gout	139
7.3.3 Tata Laksana Terapi	140
7.4 Osteoporosis	143
7.4.1 Patofisiologi	143
7.4.2 Gejala dan Tanda Osteoporosis	144
7.4.3 Tata Laksana Terapi	144
7.5 Lupus Eritematosus Sistemik	147
7.5.1 Patofisiologi	147
7.5.2 Gejala dan Tanda LES	147
7.5.3 Tata Laksana Terapi	148
DAFTAR PUSTAKA	151
BAB 8 PENATALAKSANAAN INFEKSI (SISTEM PERNAPASAN, SARAF, DAN PENCERNAAN)	154
8.1 Pendahuluan	154
8.2 Penatalaksanaan Infeksi Sistem Pernapasan	156
8.2.1 Tuberkulosis	156
8.2.2 Pneumonia	161
8.3 Penatalaksanaan Infeksi Sistem Saraf	166
8.3.1 Meningitis	166
8.4 Penatalaksanaan Infeksi Sistem Pencernaan	170
8.4.1 Gastroenteritis	170
DAFTAR PUSTAKA	175
BAB 9 PENATALAKSANAAN GANGGUAN ENDOKRIN DAN DARAH	178
9.1 Gangguan Endokrin	178
9.1.1 Diabetes Mellitus	179
9.1.2 Gangguan Tiroid	190
9.2 Gangguan Darah	196
9.2.1 Anemia Mikrositik	196
9.2.2 Anemia Makrositik	199
DAFTAR PUSTAKA	203

BAB 10 PENATALAKSANAAN GANGGUAN

PSIKIATRI206

10.1 Pendahuluan..... 206

10.2 Farmakoterapi *Generalized Anxiety Disorder* (GAD) 206

10.2.1 Epidemiologi 207

10.2.2 Etiologi 207

10.2.3 Patofisiologi..... 209

10.2.4 Tanda dan Gejala 209

10.2.5 Farmakoterapi..... 210

10.2.6 Edukasi dan Monitoring 211

10.3 Farmakoterapi *Major Depressive Disorder* (MDD)... 213

10.3.1 Epidemiologi 213

10.3.2 Etiologi 213

10.3.3 Patofisiologi..... 214

10.3.4 Tanda dan Gejala 214

10.3.5 Farmakoterapi..... 216

10.3.6 Edukasi dan Monitoring 220

10.4 Farmakoterapi Skizofrenia 221

10.4.1 Epidemiologi 221

10.4.2 Etiologi 222

10.4.3 Patofisiologi..... 222

10.4.4 Tanda dan Gejala 223

10.4.5 Farmakoterapi..... 225

10.4.6 Edukasi dan Monitoring 228

DAFTAR PUSTAKA..... 230

BAB 11 PENATALAKSANAAN PENYAKIT KANKER236

11.1 Kanker..... 236

11.2 Tanda dan Gejala Kanker..... 238

11.3 Skrining 239

11.4 Pengobatan 241

11.5 Pencegahan..... 245

DAFTAR PUSTAKA..... 247

BAB 12 PENATALAKSANAAN GANGGUAN UROLOGI

DAN GINEKOLOGI.....248

12.1 Pendahuluan..... 248

12.2 Inkontinensia Urin 249

12.2.1 Tatalaksana Terapi	250
12.2.2 Terapi Non Farmakologi.....	251
12.2.3 Terapi Farmakologi.....	253
12.3 <i>Benign Prostat Hyperplasia</i> (BPH)	261
12.3.1 Tatalaksana Terapi	261
12.3.2 Terapi Non Farmakologi.....	262
12.3.3 Terapi Farmakologi.....	263
12.4 Disfungsi Ereksi	265
12.4.1 Tatalaksana Terapi	266
12.4.2 Terapi Non Farmakologi.....	266
12.4.3 Terapi Farmakologi	267
12.4.4 Terapi Lain.....	272
12.5 Gangguan Menstruasi	273
12.5.1 Tatalaksana Terapi	275
12.5.2 Terapi Non Farmakologi.....	275
12.5.3 Terapi Farmakologi.....	276
12.6 Endometriosis.....	278
12.6.1 Tatalaksana Terapi	278
12.6.2 Terapi Non Farmakologi.....	279
12.6.3 Terapi Farmakologi	279
12.7 <i>Polycystic Ovary Syndrome</i> (PCOS).....	281
12.7.1 Tatalaksana Terapi	281
12.7.2 Terapi Non Farmakologi.....	281
12.7.3 Terapi Farmakologi.....	282
12.7.4 Pilihan Terapi Farmakologi pada Gangguan Menstruasi.....	283
DAFTAR PUSTAKA.....	288
BIODATA PENULIS	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Klasifikasi GRADE	8
Tabel 2.1. Perubahan Kardiovaskular Pada Kehamilan	25
Tabel 2.2. Perubahan Fungsi Ginjal Selama Kehamilan.	26
Tabel 2.3. Perubahan Hormon Selama Proses Menyusui.....	27
Tabel 2.4. Perbedaan Aspek Fisiologis Pada Pediatrik dengan Dewasa	30
Tabel 2.5. Perbedaan Aspek Fisiologis Pada Geriatrik dengan Dewasa.....	33
Tabel 2.6. Kategori Keamanan Obat pada Ibu Hamil menurut FDA.....	38
Tabel 2.7. Kriteria START dan STOPP.....	41
Tabel 2.8. Contoh Obat pada <i>Beer's Criteria</i>	44
Tabel 3.1. Skala FLACC.....	57
Tabel 3.2. Golongan Analgetik	60
Tabel 3.3. Penyebab Osteoarthritis Sekunder.....	63
Tabel 3.4. Faktor Risiko Osteoarthritis atau Progresivitas OA lutut, panggul dan tangan..	64
Tabel 3.5. Pengobatan Osteoarthritis dan dosisnya	72
Tabel 5.1. Antibiotik empiris pada diare akut infeksi	108
Tabel 6.1. Pengobatan rhinitis non alergi	123
Tabel 6.2. Tiga kategori obat asma	129
Tabel 6.3. Tatalaksana asma jalur 1 pada dewasa dan remaja	130
Tabel 6.4. Tatalaksana asma jalur 2 pada dewasa dan remaja	131
Tabel 7.1. Jenis-jenis obat csDMARD	134
Tabel 7.2. Suplemen kalsium dan vitamin D untuk pencegahan fraktur pada pasien osteoporosis.....	146
Tabel 7.3. Terapi farmakologi untuk LES	149
Tabel 8.1. Terapi farmakologi TB pada pasien dewasa .	161
Tabel 8.2. Terapi antibiotika pneumonia pada pasien dewasa	166
Tabel 9.1. Kadar Tes Laboratorium	188

Tabel 9.2. Antihipoglikemia Oral	190
Tabel 10.1. Penyakit yang Diasosiasikan dengan Kejadian Ansietas.....	209
Tabel 10.2. Obat yang Menginduksi Ansietas	210
Tabel 10.3. Terapi yang Diasosiasikan dengan Gejala Depresi2.....	16
Tabel 10.4. Gejala Depresi.....	217
Tabel 10.5. Antidepresi untuk Ansietas dan MDD.....	219
Tabel 10.6. Gejala Skizofrenia.....	225
Tabel 10.7. Perbandingan Terapi Skizofrenia	228
Tabel 12.1. Manajemen Non Farmakologi Inkontinensia Urin.....	253
Tabel 12.2. Pedoman Tatalaksana Terapi Inkontinensia Urin Desakan/urgensi.....	254
Tabel 12.3. Rekomendasi Terapi Farmakologi BPH Berdasarkan Tingkat Keparahan	265
Tabel 12.4. Perkembangan Kontrasepsi Hormonal Kombinasi	284

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Hirarki penelitian.....	7
Gambar 1.2. Penggunaan Obat Rasional.....	12
Gambar 1.3. Tahapan strategi EBM dan terapi rasional.....	13
Gambar 1.4. Penerapan tingkatan rekomendasi pada PNPk Tatalaksana Pneuonia pada Dewasa	14
Gambar 1.5. Rekomendasi berdasarkan hasil literatur yang digunakan pada Panduan Pengelolaan Dislipidemia.....	15
Gambar 1.6. Contoh rekomendasi terapi berdasarkan kekuatan EBM pada Panduan Pengelolaan Dislipidemia.....	16
Gambar 1.7. Contoh rekomendasi berdasarkan kekuatan EBM pada Standar Care of Diabetes	17
Gambar 3.1. <i>Numerik Rating Scale</i>	56
Gambar 3.2. <i>Face Rating Scale</i>	56
Gambar 3.3. <i>Visual Analog Scale</i>	58
Gambar 3.4. Who Three-Step Ladder	61
Gambar 4.1. Etiologi Diabetes Melitus	79
Gambar 4.2. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2	80
Gambar 4.3. Diagnosa Pradiabetes	81
Gambar 4.4. Kriteria Diagnosa DM Tipe 1	82
Gambar 4.5. Kriteria Diagnosa DM Gestasional.....	83
Gambar 4.6. <i>Goal Therapy</i> untuk pasien DM.....	84
Gambar 4.7. Penggunaan obat penurun glukosa dalam pengelolaan diabetes tipe 2	87
Gambar 4.8. Profil Obat Antihiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia.....	91
Gambar 4.7. Berbagai Jenis Sediaan Insulin Eksogen....	92
Gambar 6.1. Klasifikasi rhinitis alergi menurut ARIA	120
Gambar 6.2. Algoritma tatalaksana terapi rhinitis alergi.....	122
Gambar 8.1. Patogenesis tuberculosis.....	158

Gambar 8.2. Patofisiologi pneumonia.....	163
Gambar 8.3. Anatomi meninges	168
Gambar 9.1. Perjalanan klinis DM Tipe 1	183
Gambar 9.2. Obesitas mengganggu toleransi glukosa....	184
Gambar 9.3. Patofisiologi DM Tipe 2.....	185
Gambar 9.4. Algoritma DM Tipe 2.....	191
Gambar 9.5. Dosis Obat Hipertiroid	194
Gambar 9.6. Tanda dan Gejala Hipotiroid.....	196
Gambar 10.1. Algoritma Terapi GAD	211
Gambar 10.2. Algoritma terapi MDD	218
Gambar 10.3. Algoritma Terapi Skizofrenia	227
Gambar 12.1. Algoritma Inkontinensia Urin pada Wanita.....	259
Gambar 12.2. Algoritma Inkontinensia Urin pada Pria .	260
Gambar 12.3. Algoritma Inkontinensia Urin pada Lansia	261
Gambar 12.4. Algoritma Terapi Inkontinensia Urin pada Lansia dengan Kegagalan Terapi....	161
Gambar 12.5. Algoritma Terapi BPH	266
Gambar 12.6. Algoritma Terapi Disfungsi Ereksi	274
Gambar 12.7. Algoritma Terapi Amenorea	277
Gambar 12.8. Algoritma Terapi Dismenorea.....	278
Gambar 12.9. Algoritma Terapi Nyeri Endometriosis ...	280
Gambar 12.10. Algoritma Terapi Infertilitas SOPK.....	287

BAB 1

PENDAHULUAN FARMAKOTERAPI RASIONAL DAN EVIDENCE-BASED MEDICINE

Oleh Rezzlie Bellatasie

Lebih dari 50% obat diresepkan, disiapkan dan dijual secara tidak tepat, sementara 50% pasien gagal menggunakan obat secara tepat. Hal ini dapat menyebabkan meningkatnya efek obat yang tidak diinginkan, morbiditas dan mortalitas. WHO menetapkan 12 intervensi penting untuk mempromosikan penggunaan obat yang rasional, 2 diantaranya adalah pedoman klinis dan *problem-based pharmacotherapy* (WHO, 2002).

Pedoman klinis (pedoman pengobatan standar, kebijakan persepsan) terdiri dari pernyataan yang dikembangkan secara sistematis untuk membantu pemberi resep membuat keputusan tentang pengobatan yang tepat untuk kondisi klinis tertentu. Pedoman klinis berbasis bukti (*evidence-based*) sangat penting untuk mendorong penggunaan obat secara rasional. Pertama, pedoman tersebut memberikan tolak ukur diagnosis dan pengobatan yang memuaskan yang dapat digunakan sebagai perbandingan pengobatan yang sebenarnya. Kedua, pedoman tersebut merupakan cara yang terbukti untuk mendorong penggunaan obat yang lebih rasional (WHO, 2002).

Kualitas pelatihan dasar dalam farmakoterapi untuk mahasiswa kedokteran dan paramedis tingkat sarjana dapat mempengaruhi resep di masa mendatang secara signifikan. Pelatihan farmakoterapi rasional, yang dikaitkan dengan pedoman klinis dan daftar obat esensial, dapat membantu membangun kebiasaan persepsan yang baik (WHO, 2002).

Terapi farmakologi merupakan bagian dari manajemen penyakit dan pedoman klinis yang dirancang untuk mendukung dokter dalam membuat keputusan yang optimal dan

merencanakan perawatan pasien berdasarkan bukti ilmiah yang andal dan terkini (*evidence-based medicine*). Dalam konteks farmakoterapi, manajemen penyakit merupakan upaya memberikan terapi sesuai kebutuhan pasien dengan mempertimbangkan kualitas terapi dan dengan biaya yang efisien. Oleh karena itu, tenaga medis perlu mematuhi pedoman klinis terkini. Pedoman yang dikembangkan di tingkat nasional dan internasional dapat secara signifikan memengaruhi kepatuhan dokter terhadap program perawatan yang direkomendasikan (Religioni and Pakulska, 2020).

1.1 Evidence-Based Medicine (EBM)

1.1.1 Pendahuluan

Pada tahun 1970-an dan 1980-an, David Sackett, David Eddy, dan Archie Cochrane (dan lainnya) menyoroti perlunya memperkuat praktik empiris kedokteran dan mengusulkan aturan pembuktian awal untuk memandu keputusan klinis. Pada tahun 1991, diperkenalkan istilah *evidence-based medicine* (EBM), dengan fokus pada mendidik praktisi dalam menilai kredibilitas bukti penelitian, memahami hasil studi klinis, dan menentukan cara terbaik untuk menerapkan hasil pada praktik sehari-hari mereka (Djulbegovic and Guyatt, 2017; Ratnani *et al.*, 2023).

EBM awalnya berfokus pada pendokumentasian bias dalam penelitian yang diterapkan pada praktik klinis, memahami hasil studi klinis, dan mempertimbangkan situasi (yang terkait dengan karakteristik pasien, keluarga, dan lingkungan sosial dan ekonomi) di mana hasil ini dapat dan tidak dapat diterapkan pada praktiknya. Dalam melakukan hal tersebut, EBM mengidentifikasi kualitas penelitian baik ataupun buruk dalam hal bagaimana penelitian dipahami, dilakukan, dipublikasikan, dan digunakan (Djulbegovic and Guyatt, 2017).

Bukti ilmiah yang dihasilkan oleh penelitian medis sering kali tidak dimasukkan ke dalam praktik klinis. Beberapa terapi bermanfaat yang terdokumentasi dengan baik pada tahun 1990-an hanya digunakan pada <30% pasien yang memenuhi syarat (Sethuraman, 2012). EBM telah digunakan untuk menghasilkan

sejumlah besar pedoman klinis. Pedoman ini menentukan intervensi medis mana yang disediakan dan digunakan oleh fasilitas kesehatan. EBM menjadi salah satu aspek penting dalam tata kelola kedokteran dengan menyediakan standar yang dapat digunakan untuk menilai perawatan medis (Vere and Gibson, 2019). EBM membutuhkan keterampilan khusus, termasuk di dalamnya kemampuan untuk melakukan penelusuran literatur secara efisien dan melakukan telaah kritis terhadap literatur tersebut menurut aturan-aturan yang telah ditentukan (Tumbelaka, 2002).

1.1.2 Pengertian *Evidence-Based Medicine*

Sackett et al., (1996) menyebutkan “*Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients*” atau jika diterjemahkan EBM dapat diartikan sebagai pemanfaatan bukti ilmiah secara seksama, eksplisit dan bijaksana dalam pengambilan keputusan untuk tatalaksana pasien. Terdapat tiga dimensi dalam filosofi EBM yaitu (a) bukti penelitian terbaik, (b) pengalaman klinis dan (c) *value* atau preferensi pasien (Ratnani et al., 2023).

1. Bukti terbaik yaitu merujuk pada hasil penelitian yang memiliki kualitas metodologi yang tinggi, seperti uji klinis terkontrol secara acak (*Randomised Controlled Trial*, RCT), meta-analisis, atau review sistematis.
2. Pengalaman klinis, yaitu kemampuan dokter atau klinisi dalam menilai dan menerapkan bukti tersebut sesuai dengan kebutuhan dan kondisi pasien.
3. Preferensi pasien, yaitu menghormati nilai dan keinginan pasien dalam pengambilan keputusan medis.

Praktik ini mengintegrasikan kemampuan klinis individu dengan bukti ilmiah yang terbaik yang diperoleh dengan penelusuran informasi secara sistematis. Yang dimaksud dengan keahlian klinis adalah kecakapan dan penilaian yang diperoleh dokter klinis individu melalui pengalaman klinis dan praktik klinis. Sedangkan yang dimaksud dengan bukti klinis eksternal

terbaik yang tersedia, yaitu penelitian yang relevan secara klinis, terutama dari penelitian klinis yang berpusat pada pasien mengenai akurasi dan presisi uji diagnostik (termasuk pemeriksaan klinis), penanda prognosis, dan kemanjuran serta keamanan rejimen terapeutik, rehabilitasi, dan regimen pencegahan. Bukti klinis eksternal membatalkan uji diagnostik dan perawatan yang diterima sebelumnya dan menggantinya dengan yang baru yang lebih kuat, lebih akurat, lebih manjur, dan lebih aman (Sackett *et al.*, 1996).

1.1.3 Tahapan Evidence-Based Medicine

Tahapan dalam proses EBM sebagai berikut (Tumbelaka, 2002; Sethuraman, 2012; Tenny and Varacallo, 2024):

1. Mengidentifikasi/memformulasikan pertanyaan klinis
Identifikasi masalah pasien atau masalah yang timbul selama proses tatalaksana pasien. Masalah atau pertanyaan klinis dapat berupa pertanyaan terkait diagnostic, terapi, prognosis, metaanalisis, pedoman pelayanan medik, dan lain-lain. EBM akan memberikan hasil yang baik hanya jika masalahnya dirumuskan dengan tepat. Secara umum, pertanyaan dapat dibagi menjadi tiga bagian (Shah and Sachdev, 2007):
 - a. Populasi : pasien/subjek yang relevan.
 - b. Intervensi atau paparan : strategi manajemen yang ingin dibandingkan atau paparan yang berpotensi membahayakan yang menjadi perhatian
 - c. Kelompok pembanding : opsi alternative
 - d. Hasil : konsekuensi yang relevan bagi pasien pencarian studi secara sistematis

Permasalahan klinis diformulasikan dalam bentuk suatu kalimat pertanyaan *forward* dengan struktur dengan akronim PICO (*Problem*/populasi, *Intervention*, *comparison* dan *outcome*) sebagai perwujudan atas problematika atau permasalahan klinis yang akan diselesaikan (Hidayati and Akrom, 2021).

PICO merupakan komponen yang terdapat dalam pernyataan permasalahan klinis yang dirumuskan oleh seorang dokter atau seorang apoteker terkait permasalahan kesehatan yang dihadapi pasien. **P** adalah singkatan dari *problem* yaitu masalah kesehatan atau penyakit yang dialami penderita. **I** adalah *intervention* yaitu tindakan baru sebagai alternative dari intervensi lama yang telah berjalan atau yang telah ditetapkan sebagai gold standar. **C** adalah *comparison* atau *comparator* yaitu tindakan pembanding. Pembanding dapat berupa (i) pembanding untuk terapi yang biasanya berupa terapi yang sudah lazim berjalan dapat berarti tindakan yang merupakan standar emas atau pilihan pertama (*drug of choice*) atau tindakan placebo dan, (ii) pembanding untuk diagnosis atau pemeriksaan diagnosis, biasanya berupa pemeriksaan diagnosis *gold standar*. **O** adalah *outcome* yaitu luaran atau tujuan akhir yang diharapkan dari intervensi atau tindakan yang dilakukan (Hidayati and Akrom, 2021).

2. Melakukan pencarian sistematis pada database yang tepat. Terdapat banyak basis data yang tersedia yang mengumpulkan publikasi penelitian yang diterbitkan pada disiplin ilmu tertentu. Saat menjawab pertanyaan klinis, 3 basis data utama yang digunakan untuk pertanyaan medis umum adalah Medline, Embase, dan Cochrane Library. Namun, ada basis data lain yang mungkin juga sesuai untuk dicari, tergantung pada pertanyaan yang diajukan (Anonim, 2024b).

Beberapa contoh database yang dapat digunakan dalam pencarian EBM adalah (Anonim, 2024a):

- a. Basis Data untuk Pencarian Informasi yang Tidak Difilter (Sumber Primer)
 - 1) MEDLINE
 - 2) PubMed
 - 3) PsycINFO
 - 4) Scopus
 - 5) CINAHL

6) Trip Database

b. Basis Data untuk Pencarian Informasi yang Difilter (Sumber Sekunder)

1) *Cochrane Library*

2) *Database of Abstract of Reviews of Effectiveness* (DARE)

3) *Trip Database*

4) *DynaMed*

5) *epocrates+*

c. Basis Data untuk Mencari Informasi Latar Belakang & Pendapat Ahli

1) *AccessMedicine*

2) *ClinicalKey*

3. Telaah kritis terhadap studi yang ditemukan

Telaah kritis dilakukan untuk menilai validitas penelitian dan kemungkinan penerapannya pada pasien. Hal ini dilakukan untuk meninjau studi-studi yang ditemukan setelah proses pencarian dan untuk menghilangkan studi yang kualitasnya buruk atau tidak relevan, serta menafsirkan sisanya sebaik mungkin.

Tiga hal yang menjadi patokan telaah kritis yaitu: (1) validitas penelitian; (2) pentingnya hasil penelitian; (3) aplikabilitas hasil penelitian.

4. Penerapan hasil pencarian

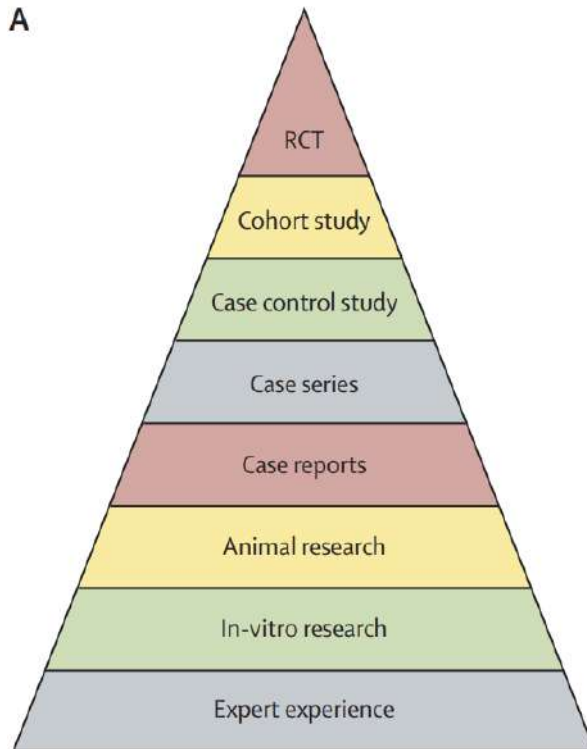
Integrasi hasil telaah kritis, kemampuan klinis dan preferensi pasien untuk mendapatkan probabilitas pemecahan masalah pelayanan pasien.

5. Evaluasi proses penatalaksanaan penyakit atau masalah pasien, apakah sudah terselesaikan atau memerlukan

1.1.4 Klasifikasi Level of Evidence

Level of Evidence (LoE) dalam *Evidence-Based Medicine* (EBM) adalah sistem untuk mengklasifikasikan kualitas bukti yang tersedia berdasarkan jenis penelitian dan metodologi yang

digunakan. Semakin tinggi levelnya, semakin kuat dan dapat diandalkan bukti tersebut untuk digunakan dalam pengambilan keputusan klinis. Hirarki *level of evidence* yang diusulkan EBM berfokus pada desain studi klinis dan relatif sederhana. Untuk terapi, hierarki paling tinggi adalah *Randomised Controlled Trials* (RCT) dibandingkan dengan studi observasional untuk menentukan keterpercayaan bukti yang terkait dengan efek pengobatan. Pertimbangannya adalah keterbatasan ukuran sampel yang kecil dan penerapan temuan klinis. Namun, hasil RCT juga bisa menjadi bias sehingga tidak bisa secara otomatis disamakan dengan bukti berkualitas tinggi. Hal ini menyebabkan banyak penulis menerbitkan modifikasi hierarki bukti asli. Pada tahun 2002, terdapat 106 sistem untuk menilai kualitas bukti penelitian medis (Djulbegovic and Guyatt, 2017).



Gambar 1.1. Hirarki penelitian
(Sumber: (Djulbegovic and Guyatt, 2017))

Keterbatasan *level of evidence* yang ada menyebabkan pengembangan pendekatan baru untuk menilai kualitas bukti dan kekuatan penilaian rekomendasi, yang disebut sistem *Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), yang pertama kali diterbitkan pada tahun 2004. GRADE telah diadopsi oleh lebih dari 100 organisasi, termasuk Cochrane Collaboration, National Institute for Health and Care Excellence, WHO, dan UpToDate. GRADE menyediakan hierarki bukti yang jauh lebih canggih yang membahas semua elemen yang terkait dengan kredibilitas kumpulan bukti: desain studi, risiko bias (kekuatan dan keterbatasan studi), presisi, konsistensi (variabilitas hasil antar studi), keterarahan (penerapan), bias publikasi, besarnya efek, dan gradien dosis-respons (Djulbegovic and Guyatt, 2017).

Tabel 1.1. Klasifikasi GRADE (Djulbegovic and Guyatt, 2017).

Kualitas bukti	Desain studi	Kualitas menurun jika	Kualitas meningkat jika
Tinggi	<i>Randomised trial</i>	Keterbatasan penelitian: - 1 serius - 2 sangat serius	Efek penelitian + 1 besar 2 sangat besar
Moderat		Inkonsistensi: - 1 serius - 2 sangat serius	Respon dosis + 1 bukti adanya gradien
Rendah	Studi observasional	<i>Indirectness</i> - 1 serius - 2 sangat serius	Semua faktor pengganggu: + Akan mengurangi dampak yang ditunjukkan atau
Sangat rendah		Impresisi - 1 serius	+ Akan menunjukkan dampak yang

Kualitas bukti	Desain studi	Kualitas menurun jika	Kualitas meningkat jika
		- 2 sangat serius - Bias publikasi - 1 mungkin sekali - 2 sangat mungkin sekali	tidak nyata Ketika hasil tidak menunjukkan adanya dampak

Secara umum, bukti yang ditemukan pada proses pencarian dikelompokkan menjadi 6 tingkatan (Tenny and Varacallo, 2024):

1. Bukti tingkat IA diperoleh dari meta-analisis beberapa *Randomised Controlled Trials* (RCT) yang dilakukan dan dirancang dengan baik. *Randomised Controlled Trials* (RCT) memberikan beberapa bukti klinis terkuat, dan jika ini diulang dan hasilnya digabungkan dalam meta-analisis, maka hasil keseluruhan diasumsikan lebih kuat.
2. Bukti tingkat IB diperoleh dari satu *Randomised Controlled Trials* (RCT) yang dilakukan dan dirancang dengan baik. Ketika dirancang dan dilakukan dengan baik, *Randomised Controlled Trials* (RCT) adalah standar emas untuk pengobatan klinis.
3. Bukti tingkat IIA berasal dari setidaknya satu studi non-*Randomised Controlled Trials* (RCT) yang dirancang dan dilaksanakan dengan baik. Ketika pengacakan tidak terjadi, mungkin ada lebih banyak bias yang dimasukkan ke dalam studi.
4. Bukti tingkat IIB berasal dari setidaknya satu studi case-control atau kohort yang dirancang dengan baik. Studi terkontrol acak tidak dapat secara efektif atau etis mempelajari semua pertanyaan klinis.

5. Bukti tingkat III berasal dari setidaknya satu studi non-eksperimental. Biasanya, ini akan mencakup rangkaian kasus, bukan studi case-control atau kohort yang dirancang dengan baik.
6. Level IV mencakup pendapat ahli dari otoritas yang dihormati mengenai subjek berdasarkan pengalaman klinis mereka.

1.2 Farmakoterapi Rasional dan *Evidence-Based Medicine*

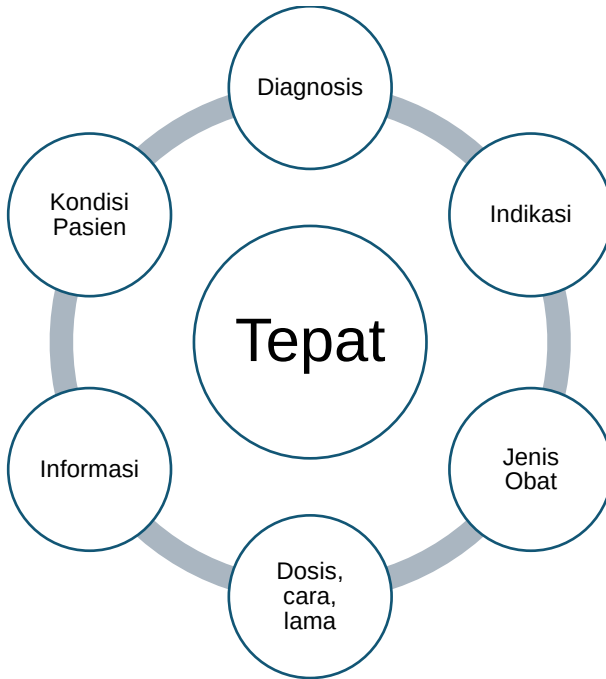
1.2.1 Farmakoterapi Rasional

Farmakoterapi adalah cabang ilmu yang mempelajari penggunaan obat-obatan untuk mencegah, mengobati, atau mengelola penyakit. Istilah ini berasal dari kata "farmako," yang berarti obat, dan "terapi," yang berarti pengobatan. Dalam farmakoterapi, fokusnya adalah pada bagaimana obat bekerja di dalam tubuh (farmakodinamik) dan bagaimana tubuh memproses obat (farmakokinetik). Menurut *World Health Organization* (1985), penggunaan obat yang rasional yaitu pasien menerima pengobatan sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dengan dosis yang sesuai dengan kebutuhan individualnya, dengan lama terapi yang adekuat, dan dengan biaya terapi yang paling rendah.

Berdasarkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, terdapat 14 kriteria penggunaan obat rasional (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011):

1. Tepat Diagnosis
Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosis yang tepat.
2. Tepat Indikasi Penyakit
Penggunaan obat sesuai dengan indikasi penyakit
3. Tepat Pemilihan Obat
Obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.
4. Tepat Dosis
Pemberian dosis obat sesuai dengan kebutuhan pasien

5. Tepat Cara Pemberian
Obat telah diberikan dan digunakan dengan sesuai, misal obat antasida dikunyah, insulin dengan disuntikkan, dan lainnya
6. Tepat Interval Waktu Pemberian
Obat digunakan sesuai dengan frekuensinya, misal antibiotik digunakan tiga kali sehari artinya obat digunakan setiap 8 jam.
7. Tepat Lama Pemberian
Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing-masing.
8. Waspada terhadap Efek Samping
Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan monitoring.
9. Tepat Penilaian Kondisi Pasien
Obat diberikan sesuai dengan kondisi pasien, karena respon individu terhadap efek obat sangat beragam.
10. Obat yang diberikan efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau
11. Tepat Informasi
Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi
12. Tepat Tindak Lanjut (*follow-up*)
Setelah pemberian terapi, juga harus dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan.
13. Tepat Penyerahan Obat (*Dispensing*)
Penggunaan obat rasional melibatkan juga dispenser sebagai penyerah obat dan pasien sendiri sebagai konsumen.
14. Pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang dibutuhkan



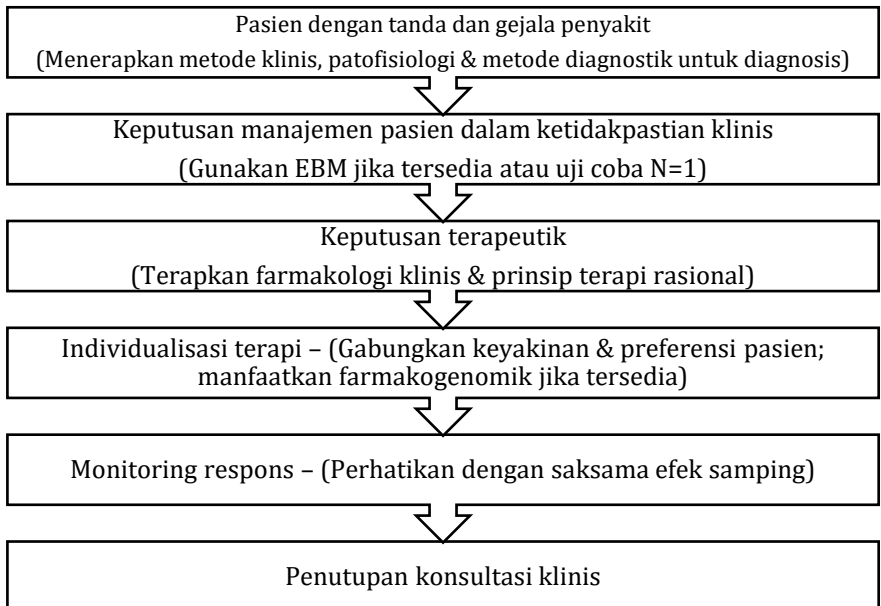
Gambar 1.2. Penggunaan Obat Rasional (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011)

Aplikasi farmakoterapi dan penggunaan obat yang rasional saling berkaitan dalam memastikan pengobatan yang efektif, aman, dan efisien. Tujuan EBM sangat sesuai dengan tujuan terapi rasional, yaitu untuk meningkatkan perawatan pasien yang lebih baik melalui terapi (obat) yang aman dan efektif. EBM menyediakan informasi terapeutik yang relevan berdasarkan bukti terbaik yang tersedia yang dapat memandu pemberi resep untuk meresepkan secara rasional (Sethuraman, 2012). *Evidence-based medicine* menerapkan bukti kepada pasien yang tepat, pada waktu yang tepat, di tempat yang tepat, dengan dosis yang tepat, dan menggunakan sumber daya yang tepat. (Hess, 2004).

1.2.2 Hubungan Farmakoterapi Rasional dan *Evidence-Based Medicine*

Prinsip-prinsip penting terapi obat rasional yang diajarkan seperti fisiologi, farmakokinetik, dan farmakodinamik, kadang mudah dilupakan dan harus ditinjau ulang secara berkala. Obat-obatan baru muncul dengan cepat, sehingga ada banyak pilihan obat baru yang dapat digunakan. Selain itu, laporan pasca pemasaran tentang efek samping terjadi hampir setiap hari. Untuk pengambilan keputusan yang rasional, seorang dokter perlu menerapkan keahlian klinisnya pada bukti eksternal terbaik yang tersedia. Kadang-kadang, bahkan bukti eksternal terkuat yang tersedia mungkin tidak berlaku atau tidak sesuai untuk pasien individu dan oleh karena itu intervensi individual mungkin harus dicoba (uji coba N=1) (Sethuraman, 2012).

Bagaimana strategi EBM dan terapi rasional sesuai dengan berbagai tahap pertemuan klinis ditunjukkan sebagai berikut (Sethuraman, 2012):



Gambar 1.3. Tahapan strategi EBM dan terapi rasional (Sethuraman, 2012)

1.3 Contoh Implementasi EBM dalam Pedoman Penatalaksanaan Penyakit

1.3.1 Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran

Salah satu contoh penerapan EBM adalah pada Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Pneumonia pada Dewasa. Pada PNPK tersebut, terdapat beberapa tahapan sehingga dihasilkan pedoman yang dapat digunakan dalam tata laksana terapi penyakit pneumonia yaitu:

1. Penelusuran Kepustakaan
Pada penelusuran kepustakaan disebutkan sumber dan kata kunci yang digunakan dalam mencari sumber kepustakaan.
2. Telaah Kritis
Telaah kritis dilakukan oleh pakar dari berbagai ilmu untuk menilai sumber-sumber yang ditemukan dalam pencarian.
3. Derajat Rekomendasi
Derajat rekomendasi yang digunakan sesuai dengan kategori GRADE, yaitu berdasarkan kekuatan rekomendasi (kuat atau lemah) dan kualitas bukti. Derajat rekomendasi paling tinggi yaitu rekomendasi kuat dan bukti kualitas tinggi sedangkan tingkatan rekomendasi paling rendah adalah rekomendasi lemah dan bukti kualitas sangat rendah.

Berikut adalah salah satu contoh penerapan derajat rekomendasi EBM dalam penatalaksanaan pasien:

Pada pasien rawat jalan, Pemeriksaan biakan sputum dan darah tidak dilakukan secara rutin (rekomendasi kuat, kualitas bukti rendah).

Gambar 1.4. Penerapan tingkatan rekomendasi pada PNPK Tatalaksana Penumonia pada Dewasa (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2023)

1.3.2 Panduan Pengelolaan Penyakit oleh Organisasi Kedokteran

Contoh lain penerapan EBM adalah Panduan Pengelolaan Dislipidemia yang dikeluarkan oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Rekomendasi dalam panduan tersebut disusun berdasarkan kajian EBM. Sumber literatur didapatkan dari PUBMED, EMBASE, Medline, Clinical Key, Highware dan Proquest serta panduan dari beberapa negara dan pusat studi. Telaah kritis dilakukan untuk semua literatur dan disusun menjadi rekomendasi (Perkeni, 2021).

Rekomendasi dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok A, B, dan C berdasarkan metodologi penelitian yang digunakan. Kelompok A berasal dari multiple RCT atau meta analisis, kelompok B berasal dari single RCT atau non-RCT yang besar, dan kelompok C berasal dari opini para pakar, penelitian yang tidak terlalu bear, studi retrospektif dan rekam medis (Perkeni, 2021).

Berdasarkan hasil studi literatur, maka dihasilkan rekomendasi yang dikelompokkan sebagai berikut:

Kelas rekomendasi	Definisi	Saran
I	Didapatkan bukti dan/atau kesepakatan umum bahwa terapi atau prosedur yang akan diberikan adalah bermanfaat, berguna dan efektif	Direkomendasikan/ Diindikasikan
II	Ada perbedaan data dan/atau opini terkait kegunaan/efikasi dari tindakan atau prosedur yang akan diberikan	
Ila	Sebagian besar bukti/pendapat lebih mendukung kegunaan/efikasinya	Direkomendasikan untuk dipertimbangkan pemberiannya
Ilb	Kegunaannya/efikasinya kurang didukung oleh bukti-bukti yang kuat	(Mungkin) dapat dipertimbangkan
III	Bukti-bukti menunjukkan bahwa terapi atau prosedur yang akan diberikan tidak berguna/efektif dan pada beberapa kasus dapat menimbulkan bahaya	Tidak direkomendasikan

Gambar 1.5. Rekomendasi berdasarkan hasil literatur yang digunakan pada Panduan Pengelolaan Dislipidemia (Perkeni, 2021)

C.2.2. Fibrat, hanya direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan kadar TG >500 mg/dl dengan tujuan utama untuk mencegah pankreatitis (A). Terapi fibrat juga bermanfaat untuk pencegahan penyakit kardiovaskuler pada pasien dengan rasio trigliserid dengan K-HDL tinggi (TG $\geq$ 200 mg/dl dan K-HDL <40 mg/dl (A).

Gambar 1.6. Contoh rekomendasi terapi berdasarkan kekuatan EBM pada Panduan Pengelolaan Dislipidemia (Perkeni, 2021)

1.3.3 Panduan Pengelolaan Penyakit oleh Asosiasi Internasional

Contoh penerapan EBM lain adalah standar pelayanan yang dikeluarkan oleh American Diabetes Association (ADA). Proses revisi dan pembaharuan Standar Care in Diabetes 2025, yang berfungsi sebagai sumber daya yang komprehensif bagi dokter, peneliti, pembuat kebijakan, dan pemangku kepentingan lainnya. Proses dimulai dengan tim membuat daftar awal pertanyaan klinis relevan yang ditinjau dan dibahas oleh panel ahli. Setelah berkonsultasi dengan ahli tinjauan sistematis dan pustakawan, setiap subkomite merancang dan melaksanakan penelusuran literatur sistematis. Sumber database yang digunakan pada Standar Care in Diabetes 2025 adalah PubMed, Medline, dan EMBASE ditelusuri selama periode waktu 1 Juni 2023 hingga 19 Juli 2024. Anggota subkomite juga secara manual menelusuri jurnal, daftar referensi prosiding konferensi, dan situs web lembaga regulasi. Semua kutipan yang berpotensi relevan kemudian dikenai tinjauan teks lengkap (American Diabetes Association, 2024).

Rekomendasi ADA diberi peringkat A, B, atau C, tergantung pada kualitas bukti yang mendukung rekomendasi tersebut. Rekomendasi dengan bukti tingkat A didasarkan pada *Randomised Controlled Trials* (RCT) yang besar dan dirancang dengan baik atau meta-analisis *Randomised Controlled Trials* (RCT) yang dilakukan dengan baik. Pendapat ahli E adalah kategori terpisah untuk rekomendasi yang tidak memiliki bukti

dari uji klinis, uji klinis mungkin tidak praktis, atau ada bukti yang bertentangan (American Diabetes Association, 2024).

9.1 Treat most adults with type 1 diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily doses of prandial (injected or inhaled) and basal insulin. **A**

Gambar 1.7. Contoh rekomendasi berdasarkan kekuatan EBM pada Standar Care of Diabetes (American Diabetes Association, 2024)

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association (2024) 'Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025', *Diabetes Care* [Preprint], (48).
- American Diabetes Association (2024) 'Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2025', *Diabetes Care* [Preprint], (48).
- Anonim (2024a) *Evidence-Based Medicine: Step 2: Acquire*. Available at: <https://guides.himmelfarb.gwu.edu/ebm/acquire> (Accessed: 8 December 2024).
- Anonim (2024b) *Where to look for research evidence*. Available at: <https://bestpractice.bmj.com/info/us/toolkit/learn-ebm/where-to-look-for-research-evidence/> (Accessed: 8 December 2024).
- Djulgovic, B. and Guyatt, G.H. (2017) 'Progress in evidence-based medicine: a quarter century on', *The Lancet*, 390(10092), pp. 415–423.
- Hess, D.R. (2004) 'What is evidence-based medicine and why should I care?', *Respiratory care*, 49(7), pp. 730–741.
- Hidayati, T. and Akrom (2021) *Evidence Based Medicine di Layanan Kesehatan Primer*. Bogor: Azkiya.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2011) *Modul Penggunaan Obat Rasional*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2023) *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Pneumonia pada Dewasa*. Indonesia.
- Perkeni (2021) 'Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia 2021', *PB Perkeni*, pp. 1–2.
- Ratnani, I. et al. (2023) 'Evidence-Based Medicine: History, Review, Criticisms, and Pitfalls', *Cureus*, 15(2).
- Religioni, U. and Pakulska, T. (2020) 'Rational drug use in hospital settings—areas that can be changed', *Journal of Medical Economics*, 23(10), pp. 1205–1208.
- Sackett, D.L. et al. (1996) 'Evidence based medicine: what it is and what it isn't', *BMJ*, 312(71).

- Sethuraman, K.R. (2012) *The Role of Evidence-Based Medicine in Rational Drug Use*. Available at: <https://haiweb.org/encyclopaedia/evidence-based-medicine/> (Accessed: 7 December 2024).
- Shah, D. and Sachdev, H. (2007) 'Evidence-based medicine', *Indian J Orthop*, 41(1), pp. 4–10.
- Tenny, S. and Varacallo, M. (2024) *Evidence-Based Medicine*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470182/>.
- Tumbelaka, A.R. (2002) 'Evidence-Based Medicine', *Sari Pediatri*, 3(4), pp. 247–248.
- Vere, J. and Gibson, B. (2019) 'Evidence-based medicine as science', *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 25(6), pp. 997–1002. Available at: <https://doi.org/10.1111/jep.13090>.
- WHO (2002) *Promoting rational use of medicines: core components*. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67438/WHO_EDM_2002.3.pdf (Accessed: 10 July 2022).

BAB 2

DISPOSISI OBAT PADA KEHAMILAN, MENYUSUI, PEDIATRIK, DAN GERIATRIK

Oleh Intan Adevia Rosnarita

2.1 Definisi dan Kondisi Fisiologis

Serangkaian proses fisiologis yang terjadi setelah obat memasuki tubuh disebut dengan disposisi obat. Disposisi obat secara matematis dikenal juga sebagai farmakokinetik. Hal ini terdiri dari empat tahap utama, yakni absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Setiap tahap memiliki peran yang sangat penting dalam menentukan sejauh mana obat dapat memberikan efek terapeutik yang diinginkan. Perubahan pada salah satu dari empat proses farmakokinetik utama dapat memengaruhi *drug of choice* atau pilihan klinisi terhadap obat, dosis, bentuk sediaan, frekuensi, rute pemberian, dan durasi pengobatan.

Fase pertama dalam disposisi obat adalah absorpsi, yang merupakan proses di mana obat diserap masuk ke dalam tubuh, baik melalui saluran pencernaan (oral), kulit, atau jalur lain seperti injeksi atau inhalasi. Kecepatan dan jumlah obat yang berhasil diserap ke dalam aliran darah dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik sifat fisikokimia obat itu sendiri, seperti kelarutannya dan bentuk sediaannya, maupun faktor-faktor fisiologis tubuh, seperti pH lambung, aliran darah, dan kondisi saluran pencernaan. Faktor-faktor tersebut mempengaruhi efisiensi absorpsi dan sejauh mana obat dapat mencapai konsentrasi terapeutik yang cukup di sirkulasi darah untuk memberikan efek yang diinginkan.

Setelah obat berhasil diserap ke dalam darah, tahap berikutnya adalah distribusi, di mana obat tersebut didistribusikan melalui sirkulasi darah ke seluruh tubuh. Pada fase ini, obat dapat berikatan dengan protein plasma atau larut

dalam cairan tubuh lainnya, seperti cairan ekstraseluler, dan dapat memasuki berbagai jaringan atau organ. Proses distribusi ini akan menentukan konsentrasi obat di berbagai bagian tubuh, termasuk organ yang memiliki penghalang seperti penghalang darah-otak (*blood brain barrier*) ataupun plasenta. Pengaruh penghalang-penghalang ini memengaruhi efektivitas obat dalam mencapai situs kerja, seperti otak atau janin pada ibu hamil, yang tentunya berperan penting dalam menentukan efek terapeutik dan efek samping yang mungkin timbul.

Obat yang telah diserap ke dalam tubuh selanjutnya akan mengalami metabolisme, yang sebagian besar terjadi di hati. Tujuan utama dari proses metabolisme adalah mengubah obat menjadi bentuk yang lebih mudah dikeluarkan dari tubuh, yaitu dalam bentuk metabolit yang lebih larut dalam air, sehingga dapat diekskresikan dengan lebih mudah. Proses ini melibatkan enzim-enzim spesifik yang mengubah obat menjadi bentuk aktif, yang dapat meningkatkan efektivitasnya, atau metabolit yang tidak aktif dan lebih mudah dibuang oleh tubuh. Metabolisme obat juga dapat mempengaruhi durasi efek obat, karena obat yang dimetabolisme menjadi bentuk yang lebih cepat dieliminasi dapat memiliki durasi yang lebih pendek. Selain itu, proses ini dapat mempengaruhi risiko efek samping atau toksisitas, karena metabolit yang dihasilkan bisa lebih toksik atau berpotensi menimbulkan reaksi merugikan pada tubuh.

Ekskresi merupakan fase akhir dari proses disposisi obat, yang merupakan proses pengeluaran obat atau metabolitnya dari tubuh. Ekskresi umumnya terjadi melalui ginjal dengan pengeluaran urin, namun obat juga dapat diekskresikan melalui empedu, keringat, atau bahkan pernapasan, bergantung pada sifat fisikokimia obat tersebut. Kecepatan ekskresi obat sangat menentukan berapa lama obat tetap beredar dalam tubuh dan apakah obat tersebut akan terakumulasi. Jika proses ekskresi terganggu, seperti pada gangguan fungsi ginjal, obat bisa terakumulasi dalam tubuh dan menyebabkan toksisitas atau efek samping yang serius. Oleh karena itu, pengaturan ekskresi obat sangat penting untuk memastikan bahwa obat dikeluarkan

dengan tepat waktu, mencegah penumpukan yang berbahaya, serta menjaga keseimbangan dalam tubuh.

Disposisi obat merupakan suatu proses yang sangat kompleks. Faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, status kesehatan, dan kondisi fisiologis tubuh masing-masing individu dapat memengaruhi bagaimana tubuh memproses obat. Selain itu, interaksi antara obat-obatan yang digunakan juga dapat memengaruhi seluruh proses disposisi, dari absorpsi hingga ekskresi. Pemahaman ini akan membantu dalam mengoptimalkan dosis yang diberikan, memperhitungkan potensi interaksi obat, serta meminimalkan risiko efek samping yang dapat merugikan pasien. Berdasarkan pertimbangan dari masing-masing faktor tersebut, penting untuk mencapai rejimen pengobatan yang aman dan efektif pada beberapa kelompok yang rentan, seperti pada ibu hamil, ibu menyusui, pasien pediatrik dan pasien geriatrik.

2.1.1 Pada Kehamilan

Kehamilan adalah kondisi fisiologis yang ditandai dengan proses pertumbuhan dan perkembangan janin di dalam rahim, yang dimulai sejak terjadinya konsepsi dan berakhir dengan dimulainya persalinan. Durasi kehamilan normal berlangsung selama 280 hari atau sekitar 40 minggu (9 bulan 7 hari), dihitung sejak hari pertama menstruasi terakhir. Proses kehamilan diawali dengan pembuahan (fertilisasi) di mana sperma membuahi sel telur, yang kemudian berkembang menjadi embrio dan janin di dalam uterus (Cunningham dkk., 2014). Kehamilan umumnya dibagi menjadi tiga trimester, masing-masing dengan karakteristik perubahan fisiologis yang khas pada ibu dan perkembangan janin.

Kondisi Fisiologis pada Ibu Hamil

Kehamilan menyebabkan perubahan yang signifikan pada hampir semua sistem tubuh untuk mendukung perkembangan janin dan mempersiapkan persalinan. Perubahan fisiologis yang terjadi pada wanita selama kehamilan berdampak pada efektivitas dan penggunaan obat. Perubahan ini memengaruhi ketersediaan obat dalam sirkulasi darah,

seperti yang diakibatkan oleh hormon steroid yang beredar, metabolisme obat di hati, serta ekskresi obat melalui ginjal yang meningkat akibat peningkatan laju filtrasi glomerulus dan perfusi ginjal. Modifikasi dalam klirens obat pada trimester akhir kehamilan dapat mengakibatkan penurunan kadar serum dan konsentrasi obat dalam jaringan. Oleh karena itu, obat-obatan yang diresepkan untuk terapi tidak dapat diberikan dengan dosis yang lebih rendah dan interval yang lebih panjang.

Janin dalam kandungan memperoleh nutrisi dan oksigen melalui organ plasenta. Plasenta merupakan organ sementara yang terbentuk selama kehamilan, yang berfungsi sebagai penghubung antara ibu dan janin. Organ ini memainkan peran penting dalam menyediakan nutrisi dan oksigen bagi janin, serta menghilangkan produk sisa pada proses metabolisme. Plasenta juga berfungsi sebagai penghalang, yang mengatur transfer zat-zat dari ibu ke janin dan sebaliknya, serta memproduksi hormon-hormon penting yang mendukung kehamilan.

Plasenta memiliki sifat selektif dalam proses transfer obat dari ibu ke janin, yang dapat terjadi baik secara perlahan maupun cepat, bergantung pada beberapa faktor. Faktor-faktor ini mencakup kualitas aliran darah di uterus plasenta, berat molekul obat (obat dengan berat molekul yang lebih kecil dapat dengan mudah melintasi plasenta), serta kemampuan obat untuk berikatan dengan protein plasma plasenta (obat yang mudah berikatan dengan protein plasma biasanya lebih sulit menembus plasenta). Di samping itu, plasenta juga memiliki aktivitas enzim yang mampu mengubah obat menjadi metabolit yang dapat memengaruhi kondisi janin.

Berikut adalah beberapa perubahan fisiologis utama yang terjadi selama kehamilan:

1. Perubahan Kardiovaskular

Selama kehamilan, terjadi peningkatan volume darah hingga 30-50%, yang bertujuan untuk memastikan pasokan darah yang cukup ke plasenta dan janin yang sedang berkembang. Peningkatan ini juga menyebabkan kenaikan curah jantung hingga 40%. Namun, tekanan darah cenderung menurun selama trimester pertama dan kedua akibat pelebaran

pembuluh darah yang dimediasi oleh hormon progesteron (Clark dkk., 2010).

Tabel 2.1. Perubahan Kardiovaskular Pada Kehamilan

Parameter	Perubahan	Keterangan
Volume Darah	Meningkat 30-50%	Mendukung suplai darah janin
Curah Jantung	Meningkat 30-40%	Peningkatan kebutuhan oksigen janin
Tekanan Darah	Menurun pada trimester 1-2	Penurunan resistensi vaskular perifer

Sumber: Clark dkk., 2010.

2. Perubahan Sistem Pernafasan

Kehamilan menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen, yang dipenuhi melalui peningkatan volume ventilasi. Progesteron meningkatkan sensitivitas pusat pernapasan di otak terhadap karbon dioksida, yang menyebabkan ibu hamil mengalami hiperventilasi. Volume tidal (jumlah udara yang masuk dan keluar dari paru-paru saat bernapas normal) juga meningkat selama kehamilan (Rogers & Zelop, 2020).

3. Perubahan Sistem Pencernaan

Pengaruh hormon progesteron selama kehamilan menyebabkan relaksasi otot polos gastrointestinal, yang memperlambat motilitas saluran pencernaan. Hal ini sering kali menyebabkan konstipasi. Selain itu, tekanan yang meningkat pada lambung oleh rahim yang membesar dapat menyebabkan refluks asam lambung.

4. Perubahan Sistem Ekskresi/Ginjal

Selama kehamilan, terjadi peningkatan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG) sekitar 50%. Perubahan ini memungkinkan eliminasi produk limbah janin yang lebih

efisien, namun juga dapat menyebabkan peningkatan ekskresi zat-zat tertentu, termasuk obat-obatan (Davison & Dunlop, 1980).

Tabel 2.2. Perubahan Fungsi Ginjal Selama Kehamilan

Parameter	Perubahan	Keterangan
Laju Filtrasi Glomerulus	Meningkat 50%	Peningkatan eliminasi limbah dan obat
Aliran Darah Ginjal	Meningkat	Memastikan pengeluaran zat limbah janin yang efektif

Sumber: Davison & Dunlop, 1980.

5. Perubahan Hormon dan Sistem Endokrin

Hormon kehamilan seperti progesteron, estrogen, dan *human chorionic gonadotropin* (hCG) sangat penting dalam mempertahankan kehamilan dan mempengaruhi banyak sistem tubuh. Progesteron membantu relaksasi otot rahim untuk mencegah persalinan prematur, sedangkan estrogen mendukung pertumbuhan jaringan rahim dan plasenta (Thornburg dkk., 2000).

2.1.2 Pada Menyusui

Wanita menyusui juga mengalami perubahan fisiologis yang dapat memengaruhi disposisi obat. Menyusui adalah proses memberikan air susu ibu (ASI) kepada bayi melalui payudara, baik secara langsung (*direct breastfeeding*) maupun melalui media lain (ASI perah yang diberikan melalui dot atau *cup feeder*). Proses ini tidak hanya menyediakan nutrisi yang optimal untuk bayi, tetapi juga memperkuat ikatan emosional antara ibu dan anak. Menyusui juga berperan penting dalam mencegah infeksi dan mendukung perkembangan sistem kekebalan tubuh bayi (Victoria dkk., 2016).

Kondisi Fisiologis pada Ibu Menyusui

Dalam memahami disposisi obat pada ibu menyusui, beberapa faktor penting perlu diperhatikan. Salah satunya adalah proses di mana obat dapat masuk ke dalam air susu ibu (ASI) bergantung pada sifat fisikokimia obat itu sendiri, seperti lipofilisitas, ukuran molekul, dan kemampuan obat untuk berikatan dengan protein. Obat dengan berat molekul rendah cenderung lebih mudah masuk ke dalam ASI.

Selain itu, perubahan hormonal, khususnya peningkatan hormon prolaktin yang mendukung produksi ASI, juga dapat memengaruhi metabolisme obat dalam tubuh ibu. Sementara itu, perubahan kadar protein plasma selama menyusui dapat berperan dalam memengaruhi distribusi obat dalam tubuh.

Berikut adalah beberapa perubahan fisiologis utama yang terjadi selama proses menyusui:

1. Perubahan Hormon

Selama menyusui, dua hormon utama berperan penting: prolaktin dan oksitosin. Prolaktin merangsang produksi air susu ibu (ASI), sedangkan oksitosin menyebabkan kontraksi otot di sekitar kelenjar susu, yang membantu mengeluarkan ASI dari payudara. Peningkatan kadar hormon-hormon ini adalah respons alami terhadap stimulasi bayi saat menyusui.

Tabel 2.3. Perubahan Hormon Selama Proses Menyusui

Hormon	Produksi dan Sumber	Fungsi Utama
Prolaktin	Diproduksi oleh kelenjar pituitari anterior	Berperan dalam produksi ASI. Kadar prolaktin meningkat setelah melahirkan, merangsang kelenjar susu untuk memproduksi dan mempertahankan produksi ASI.

Hormon	Produksi dan Sumber	Fungsi Utama
Oksitosin	Diproduksi oleh kelenjar pituitari posterior	Memfasilitasi pengeluaran ASI. Isapan bayi merangsang pelepasan oksitosin, menyebabkan kontraksi di sekitar kelenjar susu sehingga ASI keluar ke puting.
Estrogen dan Progesteron	Mengalami peningkatan selama kehamilan, menurun setelah melahirkan	Menyiapkan tubuh untuk menyusui selama kehamilan. Penurunan kadar setelah persalinan memicu produksi prolaktin dan oksitosin serta perubahan fisik pada payudara.
Hormon Stres (Kortisol)	Dipengaruhi oleh tingkat stres	Stres dapat meningkatkan kortisol yang berdampak negatif pada produksi ASI, sehingga manajemen stres penting bagi ibu menyusui.

Sumber: Neville dkk., 2021; Victora dkk., 2016; Kaufman dkk., 2020; Sullivan dkk., 2020; dan Lindsay dkk., 2022.

2. Pengaruh pada Sistem Imun

ASI mengandung antibodi dan faktor pertahanan lainnya yang membantu melindungi bayi dari infeksi. Selain itu, selama menyusui, sistem kekebalan ibu juga dapat terpengaruh, dengan beberapa penelitian menunjukkan peningkatan respon imun yang dapat membantu melindungi ibu dari infeksi (Sullivan dkk., 2020)

Selama masa menyusui, sistem imun ibu mengalami penyesuaian khusus untuk mendukung kesehatan dirinya

dan bayinya. ASI mengandung berbagai unsur imunologis, seperti antibodi, sitokin, dan sel-sel kekebalan, yang berperan penting dalam melindungi bayi dari ancaman infeksi. Salah satu komponen utama adalah imunoglobulin A (IgA), yang memberikan perlindungan khusus terhadap patogen yang dapat masuk melalui saluran pencernaan bayi (Hanson dkk., 2021; Victora dkk., 2016).

Transfer antibodi melalui ASI memungkinkan ibu untuk menyalurkan antibodi yang dihasilkannya kepada bayi. Hal ini sangat krusial, terutama pada bulan-bulan pertama kehidupan bayi, saat sistem kekebalan tubuh bayi belum matang sepenuhnya. Antibodi ini berfungsi melindungi bayi dari infeksi, termasuk infeksi pada saluran pernapasan dan saluran cerna, yang berisiko tinggi bagi bayi (Sullivan dkk., 2020).

ASI tidak hanya berperan sebagai sumber nutrisi, tetapi juga berfungsi sebagai vaksin alami. Kandungan imunologis dalam ASI berpotensi memodulasi respons imun bayi serta berperan dalam pembentukan mikrobiota usus yang sehat, faktor penting untuk perkembangan optimal sistem kekebalan tubuh bayi (Cheng dkk., 2020; Kunz dkk., 2018).

Perubahan hormonal yang terjadi selama menyusui juga berdampak pada sistem kekebalan tubuh. Peningkatan hormon prolaktin selama laktasi diketahui memiliki efek immunosupresif, yang dapat mengurangi risiko reaksi autoimun pada ibu (Meyer dkk., 2021). Selain itu, hormon oksitosin berkontribusi pada peningkatan interaksi sosial dan emosional ibu, mendukung kesejahteraan mental yang pada akhirnya berpengaruh positif pada kesehatan imun ibu (Neville dkk., 2021).

2.1.3 Pada Pasien Anak-anak (Pediatrik)

Pediatrik merupakan kategori yang mencakup individu berusia 0 bulan (neonatus) hingga usia 18 tahun, di mana terdapat perbedaan fisiologis yang signifikan dibandingkan dengan pasien dewasa. Beberapa faktor secara substansial

memengaruhi respons farmakologis dan keamanan terapi obat, sehingga diperlukan pendekatan yang lebih cermat dalam perawatan medis pada pediatrik.

Kondisi Fisiologis pada Pasien Pediatrik

Secara fisiologis, sistem organ pada anak-anak masih berkembang, sehingga metabolisme, distribusi, ekskresi, dan efek obat berbeda dibandingkan pada orang dewasa. Perbedaan ini membuat pentingnya pendekatan medis yang disesuaikan untuk mengoptimalkan keamanan dan efektivitas terapi pada kelompok usia pediatrik (Kearns dkk., 2003).

Oleh sub-bidang medis, seperti farmasi dan kedokteran, kelompok usia pediatrik sering dibagi menjadi beberapa fase perkembangan fisiologis, yaitu neonatus: 0-28 hari, bayi (infant) 1-12 bulan, balita (toddler): 1-3 tahun, anak usia prasekolah: 3-6 tahun, anak usia sekolah: 6-12 tahun, dan remaja: 12-18 tahun. Setiap tahap perkembangan ini memiliki karakteristik fisiologis yang berbeda, yang memengaruhi kebutuhan nutrisi, pertumbuhan, perkembangan sistem organ, serta respon tubuh terhadap obat-obatan.

Tabel berikut menyajikan perbedaan kondisi fisiologis pada pasien pediatrik dan dewasa.

Tabel 2.4. Perbedaan Aspek Fisiologis Pada Pediatrik dengan Dewasa

Aspek Fisiologis	Pediatrik	Dewasa
Komposisi Tubuh	Proporsi air tubuh total lebih tinggi (sekitar 70-80%) pada bayi dan balita, menurun seiring bertambahnya usia.	Air tubuh total stabil di sekitar 60% pada pria dewasa dan 50% pada wanita dewasa.
Sistem Hepatik (Metabolisme)	Aktivitas enzim hati, seperti CYP450, belum matang pada bayi baru lahir, sehingga	Aktivitas enzimatis mencapai kematangan penuh, memungkinkan metabolisme obat

Aspek Fisiologis	Pediatrik	Dewasa
	metabolisme obat lebih lambat dan berisiko toksisitas.	yang lebih cepat dan stabil.
Fungsi Ginjal	Filtrasi glomerulus dan ekskresi belum matang sepenuhnya, terutama pada bayi baru lahir; mencapai kematangan sekitar usia 1-2 tahun.	Fungsi ginjal matang, dengan kecepatan filtrasi yang stabil dan kemampuan ekskresi penuh.
Absorpsi Gastrointestinal	Waktu pengosongan lambung lebih lambat dan pH lambung lebih tinggi, sehingga memengaruhi absorpsi obat.	Waktu pengosongan lambung dan pH lebih konstan, mendukung penyerapan obat yang lebih stabil.
Permeabilitas Membran Darah-Otak	Membran darah-otak lebih permeabel, meningkatkan risiko toksisitas neurotoksik pada anak-anak.	Membran darah-otak kurang permeabel, melindungi lebih baik dari paparan zat neurotoksik.

Sumber: Hines, R. N., 2008; Kearns, G. L., Abdel-Rahman, dkk., 2003; Rowland, M., & Tozer, T. N., 2010; Taketomo, C. K., dkk., 2019.

2.1.4 Pada pasien Lansia (Geriatrik)

Lansia, atau dikenal sebagai lanjut usia, adalah tahap akhir dari siklus kehidupan manusia yang diidentifikasi dengan perubahan fisiologis yang khas dan peningkatan risiko berbagai penyakit kronis. Berdasarkan *World Health Organization* (WHO, 2002), seseorang dianggap lansia setelah mencapai usia 60 tahun. Namun, kriteria usia lansia dapat bervariasi antar negara; beberapa sistem kesehatan menggunakan usia 65 tahun sebagai batasan usia lansia, khususnya di negara-negara maju. geriatrik

adalah cabang ilmu kedokteran yang berfokus pada kesehatan lansia serta penanganan penyakit dan gangguan yang terkait dengan proses penuaan. Fokus utama geriatrik adalah memahami perubahan fisiologis yang terjadi pada lansia, mengelola penyakit kronis, serta mempertahankan kualitas hidup.

Kondisi Fisiologis pada Pasien Geriatrik

Dari perspektif fisiologis, proses penuaan diiringi oleh perubahan struktural dan fungsional pada berbagai sistem organ, terutama pada sistem kardiovaskular, ginjal, dan saraf pusat. Penurunan fungsi fisiologis yang signifikan pada fungsi metabolik, perubahan komposisi tubuh, serta penurunan fungsi organ, seperti ginjal, hati, dan jantung yang dapat mempengaruhi respons tubuh terhadap obat, termasuk perubahan dalam distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat. Dengan meningkatnya umur, terdapat pula penurunan massa otot, peningkatan massa lemak tubuh, dan berkurangnya total air tubuh, yang berpengaruh signifikan terhadap farmakokinetika dan farmakodinamika obat pada pasien geriatrik. Selain itu, para lansia lebih rentan terhadap polifarmasi dan interaksi obat, karena mereka cenderung mengonsumsi beberapa obat untuk berbagai kondisi kronis.

Perubahan ini memunculkan risiko efek samping obat yang lebih tinggi pada lansia, sehingga pengobatan pada kelompok usia ini memerlukan pertimbangan khusus, termasuk dosis yang lebih rendah atau penyesuaian regimen obat. Oleh karena itu, pemberian terapi farmakologis pada pasien geriatrik harus mempertimbangkan aspek-aspek fisiologis yang kompleks.

Tabel berikut menyajikan perbedaan kondisi fisiologis pada pasien geriatrik dan dewasa.

Tabel 2.5. Perbedaan Aspek Fisiologis Pada Geriatrik dengan Dewasa

Aspek	Geriatrik	Dewasa
Fungsi Kardiovaskular	Penurunan elastisitas pembuluh darah, peningkatan tekanan darah sistolik, dan penurunan fungsi jantung.	Fungsi kardiovaskular optimal dengan tekanan darah yang lebih stabil dan respons jantung yang cepat.
Sistem Pernafasan	Penurunan kapasitas paru-paru dan fungsi pernapasan, serta peningkatan risiko infeksi saluran pernapasan.	Kapasitas paru-paru yang lebih tinggi dan fungsi pernapasan yang lebih efisien.
Sistem Endokrin	Penurunan sekresi hormon seperti insulin, estrogen, dan testosteron, yang mempengaruhi metabolisme.	Fungsi endokrin yang normal dengan sekresi hormon yang adekuat.
Fungsi Renal	Penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan kemampuan konsentrasi urine, serta peningkatan risiko gagal ginjal.	Fungsi renal optimal dengan LFG yang stabil dan kemampuan konsentrasi urine yang baik.
Sistem Saraf	Penurunan jumlah neuron, serta penurunan kecepatan transmisi impuls saraf,	Fungsi saraf yang optimal dengan kecepatan transmisi impuls yang efisien.

Aspek	Geriatric	Dewasa
	berpotensi menyebabkan penurunan kognitif.	
Massa Otot dan Kekuatan	Penurunan massa otot (sarkopenia) dan kekuatan otot, yang mempengaruhi mobilitas dan keseimbangan.	Kekuatan otot dan massa otot berada pada level optimal, mendukung aktivitas fisik yang baik.
Fungsi Imun	Penurunan respons imun yang menyebabkan lansia lebih rentan terhadap infeksi dan penyakit autoimun.	Fungsi imun yang lebih baik dengan respons yang cepat terhadap infeksi.
Metabolisme Obat	Perubahan dalam farmakokinetik (penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi), memerlukan penyesuaian dosis obat.	Metabolisme obat yang stabil dengan farmakokinetik yang dapat diprediksi.

Sumber: Crawford, M. A., Reilly, P., & Smith, G.,2020; Fitzgerald, J. D, dkk., 2021.

Sindrom Geriatrik

Sindrom geriatrik merujuk pada sekelompok kondisi medis yang sering dijumpai pada individu lanjut usia dan umumnya bersifat kompleks, yang dapat memengaruhi kualitas hidup dan kesejahteraan mereka. Sindrom ini bukanlah suatu penyakit tunggal, melainkan kombinasi dari berbagai gejala atau kondisi yang saling berinteraksi, yang dapat mengarah pada

penurunan fungsi fisik dan kognitif (Tinetti dkk., 2019). Contoh umum dari sindrom geriatrik antara lain delirium, kecelakaan jatuh, kurangnya aktivitas fisik, malnutrisi, serta nyeri kronis.

Sindrom geriatrik sering kali disebabkan oleh interaksi antara berbagai faktor, termasuk penyakit kronis, kondisi psikologis, dan lingkungan sosial. Gejala yang muncul dalam sindrom geriatrik sering saling terkait dan dapat memperburuk kondisi kesehatan secara keseluruhan. Gejala sindrom geriatrik dapat bervariasi antara individu, sehingga diagnosis sering kali memerlukan pendekatan yang komprehensif dan holistik. Sindrom ini dapat berdampak signifikan pada kemampuan individu untuk menjalani kehidupan sehari-hari, yang sering kali memerlukan intervensi multidisipliner.

Gejala Klinis Sindrom Geriatrik

Sindrom ini dalam Permenkes RI nomor 67 tahun 2015 juga dikenal dengan istilah "14 i," yang meliputi:

1. Penurunan kemampuan bergerak (*immobilisasi*)
2. Risiko jatuh dan fraktur (*instabilitas postural*)
3. Inkontinensia urin (*mengompol*)
4. Infeksi (*infection*)
5. Gangguan fungsi indra (*impairment of senses*)
6. Masalah gizi (*inanition*)
7. Komplikasi akibat perawatan medis (*iatrogenic*)
8. Gangguan tidur (*insomnia*)
9. Penurunan fungsi kognitif (*intellectual impairment*)
10. Isolasi atau menarik diri (*isolation*)
11. Penurunan kemampuan finansial (*impecunity*)
12. Konstipasi (*impaction*)
13. Defisiensi sistem imun (*immune deficiency*)
14. Gangguan fungsi seksual (*impotence*).

Mobilitas pada lansia sering kali terbatas akibat beberapa faktor, seperti kelemahan otot, nyeri sendi, dan gangguan keseimbangan. Kondisi ini dapat menghambat kemampuan mereka untuk bergerak dan melakukan aktivitas fisik sehari-hari, yang kemudian meningkatkan risiko imobilisasi.

Ketidakmampuan untuk bergerak secara optimal dapat menimbulkan komplikasi tambahan, seperti luka tekan (*decubitus ulcers*), pneumonia akibat berkurangnya aktivitas paru-paru, serta penurunan massa otot (*sarkopenia*). Akumulasi dari masalah ini memperparah keterbatasan fisik lansia, yang semakin menghambat mobilitas mereka dan menurunkan kualitas hidup secara keseluruhan.

Selain itu, instabilitas postural atau ketidakmampuan menjaga keseimbangan saat berdiri atau bergerak juga sering dialami oleh lansia. Hal ini dapat meningkatkan risiko jatuh. Kejadian jatuh menjadi penyebab utama cedera pada kelompok usia ini dan dapat mengakibatkan konsekuensi serius, seperti fraktur panggul. Fraktur panggul adalah cedera yang berdampak besar pada mobilitas, sering kali menyebabkan keterbatasan jangka panjang dalam bergerak. Kelemahan otot, penurunan fungsi penglihatan, serta penggunaan beberapa obat yang dapat memengaruhi kesadaran dan koordinasi memperburuk risiko jatuh pada lansia.

Inkontinensia atau ketidakmampuan mengontrol buang air kecil merupakan masalah yang umum terjadi pada lansia, disebabkan oleh melemahnya otot panggul, infeksi saluran kemih, atau efek samping dari obat-obatan tertentu. Kondisi ini tidak hanya menimbulkan ketidaknyamanan fisik, tetapi juga dapat memengaruhi kesehatan mental, menyebabkan rasa malu, rendah diri, serta kecenderungan menarik diri dari interaksi sosial. Dampak psikologis dari inkontinensia dapat mengurangi partisipasi lansia dalam kegiatan sosial, yang kemudian dapat memperburuk isolasi sosial mereka.

Sistem imun pada lansia mengalami penurunan fungsi, menjadikan mereka lebih rentan terhadap infeksi. Kondisi ini disebabkan oleh fenomena *imunosenesens*, atau penuaan sistem kekebalan tubuh, yang memengaruhi respons imun terhadap patogen. Infeksi seperti pneumonia, infeksi saluran kemih, dan infeksi kulit lebih sering terjadi dan dapat sulit diatasi pada lansia, mengingat kelemahan sistem imun dan kerapuhan fisik mereka. Selain faktor usia, buruknya asupan nutrisi dan kurangnya aktivitas fisik turut meningkatkan risiko infeksi,

sehingga lansia membutuhkan perhatian khusus dalam aspek ini.

Penurunan fungsi indra seperti penglihatan dan pendengaran adalah hal umum pada lansia, yang berpengaruh besar terhadap kualitas hidup mereka. Gangguan indra ini dapat membatasi komunikasi, menyebabkan isolasi sosial, dan meningkatkan risiko kecelakaan atau jatuh. Keterbatasan ini menurunkan kemampuan lansia untuk berinteraksi dan beraktivitas secara mandiri, yang kemudian memicu efek psikologis seperti depresi dan kecemasan. Adanya gangguan indra ini juga menghambat kemampuan mereka dalam merespons lingkungan secara efektif, sehingga perhatian dan dukungan ekstra dari keluarga atau pengasuh sangat diperlukan.

Inanisi atau malnutrisi sering kali terjadi pada lansia akibat penurunan nafsu makan, kesulitan menelan, atau keterbatasan akses terhadap makanan bergizi. Malnutrisi menyebabkan penurunan berat badan, kelemahan otot, dan meningkatnya risiko infeksi serta penyakit lainnya. Lansia yang mengalami kekurangan gizi sering kali lebih rentan terhadap penyakit kronis dan infeksi, yang mengharuskan perhatian khusus dalam pemenuhan kebutuhan nutrisinya. Intervensi nutrisi yang tepat, serta akses ke makanan sehat dan bergizi, dapat membantu mencegah komplikasi kesehatan yang lebih serius pada kelompok usia lanjut ini.

Lansia juga menghadapi risiko lebih tinggi terhadap komplikasi iatrogenik akibat pengobatan atau prosedur medis yang kompleks. Sering kali, interaksi obat atau penggunaan berlebihan obat tertentu menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan, menimbulkan risiko kesehatan yang signifikan. Pengawasan medis yang tepat sangat penting untuk mengurangi risiko komplikasi iatrogenik dan memastikan bahwa lansia menerima pengobatan yang aman dan sesuai dengan kondisi kesehatan lansia.

2.2 Penggolongan Keamanan Penggunaan Obat

2.2.1 Penggolongan Obat untuk Ibu Hamil

Penggunaan obat oleh ibu hamil harus diperhatikan dengan saksama karena berpotensi memengaruhi perkembangan janin. Tabel dibawah ini menjabarkan kategori obat-obatan sesuai tingkat keamanannya selama kehamilan berdasarkan klasifikasi dari *Food and Drug Administration* (FDA).

Tabel 2.6. Kategori Keamanan Obat pada Ibu Hamil menurut FDA

Kategori	Deskripsi	Contoh Obat
Kategori A	Penelitian terkontrol pada wanita hamil menunjukkan bahwa obat dalam kategori ini tidak menimbulkan risiko bagi janin, baik pada trimester awal maupun trimester berikutnya.	Suplemen vitamin dalam dosis yang direkomendasikan
Kategori B	Studi pada hewan tidak menunjukkan risiko pada janin, namun studi pada wanita hamil belum tersedia, atau jika ditemukan efek samping pada hewan, studi pada manusia tidak menunjukkan risiko serupa.	Amoksisilin, insulin
Kategori C	Penelitian pada hewan menunjukkan dampak negatif pada janin, namun belum ada studi terkontrol pada manusia. Obat kategori ini dapat diberikan jika manfaatnya melebihi risiko potensial.	Gabapentin, tramadol
Kategori D	Data pada manusia menunjukkan adanya risiko nyata terhadap janin, namun obat ini masih dapat digunakan dalam kondisi	Fenitoin

Kategori	Deskripsi	Contoh Obat
	tertentu jika manfaatnya melebihi potensi risiko.	
Kategori X	Bukti dari penelitian pada hewan atau manusia menunjukkan efek teratogenik yang jelas, sehingga obat dalam kategori ini dikontraindikasikan untuk ibu hamil.	Isotretinoin, talidomid

Sumber: *Food and Drug Administration*, 2023.

2.2.2 Penggolongan Obat untuk Ibu Menyusui

Dr. Thomas Hale merumuskan sistem klasifikasi risiko obat bagi ibu menyusui yang dikenal luas sebagai *Lactation Risk Categories* atau Kategori Risiko Laktasi Hale. Sistem ini menilai potensi dampak obat yang dikonsumsi ibu terhadap bayi melalui air susu ibu (ASI) dan menjadi acuan bagi klinisi dalam pengambilan keputusan terkait keamanan terapi obat bagi ibu menyusui. Kategori ini terdiri dari lima tingkat, yaitu L1 hingga L5, dari kategori paling aman hingga paling berisiko:

1. L1 - *Compatible* (Kompatibel)

Obat dalam kategori L1 telah terbukti aman bagi ibu menyusui dan bayinya, dengan data yang menunjukkan tidak adanya dampak negatif pada bayi maupun produksi ASI. Obat-obatan dalam kategori ini, seperti parasetamol dan ibuprofen, umumnya dapat digunakan dengan aman tanpa kekhawatiran besar terkait efek samping pada bayi.

2. L2 - *Probably Compatible* (Mungkin Kompatibel)

Obat-obatan dalam kategori L2 umumnya aman digunakan pada ibu menyusui dengan risiko yang minimal, berdasarkan data terbatas atau studi pada hewan yang tidak menunjukkan adanya efek merugikan pada bayi manusia. Contoh obat dalam kategori ini meliputi loratadin dan prednison.

3. **L3 - *Probably Safe* (Mungkin Aman)**

Kategori L3 mencakup obat yang mungkin memiliki risiko ringan hingga sedang bagi bayi, dengan data penelitian pada manusia yang masih terbatas. Dalam situasi di mana obat ini diperlukan, manfaat bagi ibu harus dipertimbangkan lebih tinggi daripada risiko bagi bayi, dan penggunaannya dianjurkan di bawah pengawasan medis. Sebagai contoh, tramadol dikategorikan sebagai L3 dan dapat diberikan jika benar-benar dibutuhkan.

4. **L4 - *Possibly Hazardous* (Kemungkinan Berisiko)**

Obat dalam kategori L4 memiliki potensi menyebabkan efek samping serius pada bayi dan umumnya harus dihindari kecuali jika tidak ada alternatif yang lebih aman. Risiko dari obat kategori ini dapat mencakup gangguan sistem saraf pusat atau masalah perkembangan pada bayi. Obat antidepresan tertentu atau opioid kuat, seperti morfin, berada dalam kategori ini.

5. **L5 - *Contraindicated* (Kontraindikasi)**

Kategori L5 mencakup obat-obatan yang diketahui menimbulkan risiko tinggi atau menyebabkan dampak berbahaya bagi bayi, sehingga penggunaannya tidak dianjurkan selama masa menyusui. Obat dalam kategori ini berpotensi menyebabkan efek samping yang serius, bahkan pada konsentrasi yang sangat rendah dalam ASI. Contoh obat L5 adalah obat kemoterapi dan isotretinoin.

2.2.3 Penggolongan Obat pada Pasien Geriatrik

START (*Screening Tool to Alert to Right Treatment*) dan STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*)

START-STOPP (O'Mahony dkk., 2015) adalah dua kriteria yang digunakan untuk menilai penggunaan obat yang tepat dan mengidentifikasi penggunaan obat yang tidak sesuai pada pasien geriatrik. Kedua alat ini dirancang untuk meningkatkan keamanan terapi farmakologis pada populasi lansia dengan menilai apakah pengobatan yang diberikan sudah sesuai atau perlu dihentikan untuk mengurangi risiko efek samping.

Kriteria START memberikan panduan yang membantu tenaga kesehatan dalam mengidentifikasi obat-obatan penting yang seharusnya diberikan kepada pasien lanjut usia untuk mencegah dan mengelola kondisi medis yang sering terjadi pada kelompok ini. Kriteria ini dirancang untuk memastikan bahwa terapi yang diresepkan sejalan dengan kebutuhan klinis lansia dan mendukung pencegahan serta pengelolaan penyakit kronis atau berisiko tinggi.

STOPP berfokus pada penghindaran penggunaan obat-obatan yang tidak sesuai pada lansia, yang dapat meningkatkan risiko efek samping atau interaksi obat yang merugikan. Beberapa obat yang dimasukkan dalam STOPP criteria adalah obat-obatan yang diketahui meningkatkan risiko jatuh, seperti obat penenang atau antipsikotik, serta obat-obatan yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal pada lansia.

Berikut merupakan perbedaan dari kriteria START dan STOPP pada pasien geriatrik.

Tabel 2.7. Kriteria START dan STOPP

Kriteria	Kategori Obat	Indikasi START	Indikasi STOPP
Kardiovaskular	Statin (e.g., atorvastatin)	Risiko tinggi penyakit kardio-vaskular	Penggunaan statin tanpa adanya riwayat penyakit kardiovaskular, terutama jika risiko efek samping tinggi atau usia lanjut (di atas 85 tahun)
	Antiplatelet (e.g., aspirin)	Riwayat infark miokard atau stroke	Penggunaan antiplatelet tanpa indikasi kardiovaskular yang jelas; penggunaannya dapat meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal pada lansia
	Antikoagulan (e.g., warfarin, DOACs)	Fibrilasi atrium untuk mencegah stroke	Antikoagulan pada pasien dengan risiko jatuh yang tinggi atau gangguan perdarahan

Kriteria	Kategori Obat	Indikasi START	Indikasi STOPP
Metabolik	Biguanid (e.g., metformin)	Diabetes tipe 2 pada pasien dengan fungsi ginjal baik	Metformin pada pasien dengan gangguan ginjal sedang hingga berat karena risiko asidosis laktat
	ACE inhibitor (e.g., lisinopril)	Hipertensi atau penyakit jantung dengan fraksi ejeksi rendah	ACE inhibitor pada pasien yang mengalami hipotensi atau gangguan elektrolit
Gastrointes- tinal	Proton pump inhibitor (e.g., omeprazol)	Riwayat penyakit ulkus peptikum	Penggunaan jangka panjang tanpa indikasi jelas; dapat meningkatkan risiko osteoporosis dan defisiensi vitamin B12 pada lansia
Respirasi	Bronkodilator (e.g., tiotropium)	Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK)	Penggunaan bronkodilator dengan riwayat penyakit glaukoma sudut tertutup karena dapat memperburuk kondisi tersebut
Musculo- skeletal	Bifosfonat (e.g., alendronat)	Osteoporosis pada pasien dengan risiko tinggi fraktur	Bifosfonat pada pasien dengan gangguan esofagus atau tidak dapat duduk tegak selama 30 menit setelah minum obat
	NSAIDs (e.g., ibuprofen)	Digunakan dengan hati-hati untuk nyeri akut, tetapi berhati-hati pada risiko pendarahan	Penggunaan kronis pada lansia karena risiko perdarahan gastrointestinal, gagal ginjal, dan eksaserbasi hipertensi
Psikiatri	Antidepresan SSRI (e.g., sertraline)	Depresi, kecemasan pada lansia yang memerlukan pengobatan	Penggunaan obat antidepresan trisiklik karena efek samping antikolinergik yang kuat, risiko hipotensi ortostatik, dan sedasi berlebihan pada lansia

Kriteria	Kategori Obat	Indikasi START	Indikasi STOPP
Neurologi	Antikonvulsan (e.g., lamotrigin)	Epilepsi atau pencegahan kejang pada lansia yang rentan	Penggunaan jangka panjang antikonvulsan tertentu yang tidak diindikasikan atau pada pasien dengan risiko jatuh tinggi
	Benzodiazepin (e.g., diazepam)	Indikasi ketat untuk gangguan kecemasan berat	Penggunaan rutin benzodiazepin karena risiko sedasi, gangguan keseimbangan, dan peningkatan risiko jatuh

Sumber: O'Mahony dkk., 2015.

Beer's Criteria

Beer's Criteria adalah panduan klinis yang disusun untuk mengidentifikasi obat-obatan yang berisiko lebih tinggi menimbulkan efek samping pada pasien geriatri, terutama pada individu berusia 65 tahun ke atas. Panduan ini awalnya dikembangkan oleh Dr. Mark Beers pada tahun 1991 dan telah mengalami beberapa revisi untuk memastikan relevansinya sesuai dengan praktik klinis terkini. Beers Criteria menyoroti obat-obatan yang mungkin sebaiknya dihindari atau digunakan dengan kehati-hatian pada pasien lansia karena potensi efek samping atau risiko yang meningkat, seperti pusing, hipotensi, gangguan fungsi kognitif, dan risiko jatuh.

Kriteria ini dibagi menjadi beberapa kategori, termasuk obat-obatan yang umumnya perlu dihindari, obat yang harus dihindari pada kondisi tertentu, dan obat yang perlu dihindari ketika ada interaksi dengan obat lain. Beers Criteria juga mempertimbangkan faktor-faktor klinis lain, seperti dosis, frekuensi, dan kemungkinan penggantian dengan alternatif yang lebih aman. Beers Criteria dianggap sebagai alat penting untuk meningkatkan keselamatan pasien geriatrik di lingkungan klinis.

Tabel 2.8. Contoh Obat pada *Beer's Criteria*

Kategori Obat	Contoh Obat	Alasan Penghindaran	Alternatif yang Direkomendasikan
Antihistamin Generasi Pertama	Diphenhidramin, Hydroxyzine	Efek antikolinergik yang tinggi, dapat menyebabkan sedasi, kebingungan, mulut kering, dan konstipasi	Antihistamin generasi kedua (misalnya, loratadine)
NSAID (tanpa Pelindung Lambung)	Ibuprofen, Naproxen	Risiko perdarahan gastrointestinal dan kerusakan ginjal, terutama tanpa pemberian bersamaan dengan penghambat pompa proton (PPI)	Acetaminophen untuk nyeri atau NSAID dengan PPI jika tidak dapat dihindari
Obat Hipnotik dan Z-Drugs	Zolpidem, Eszopiclone	Risiko sedasi berlebihan, gangguan keseimbangan, dan peningkatan risiko jatuh	Terapi perilaku, perubahan gaya hidup
Opioid	Oksikodon, Morfin	Risiko depresi pernapasan, sedasi, konstipasi, dan peningkatan risiko jatuh	Dosis rendah dengan pemantauan ketat, pertimbangkan terapi non-opioid
Antipsikotik	Haloperidol, Olanzapine	Peningkatan risiko stroke, gangguan kognitif, dan mortalitas pada lansia dengan demensia	SSRI atau terapi non-farmakologis jika memungkinkan
Antikolinergik	Oksibutinin, Tolterodin	Efek samping antikolinergik seperti delirium, kebingungan, dan gangguan kognitif	Terapi perilaku atau agen yang lebih selektif

Kategori Obat	Contoh Obat	Alasan Penghindaran	Alternatif yang Direkomendasikan
Benzodia- zepin	Diazepam, Alprazolam	Risiko sedasi berlebihan, peningkatan risiko jatuh, gangguan kognitif, dan ketergantungan	SSRI (misalnya, sertraline untuk kecemasan), terapi perilaku kognitif
Obat Anti- demensia (demensia berat)	Donepezil, Rivastigmine	Risiko efek samping kardiovaskular, seperti sinkop dan bradikardia	Pengecekan rutin dan evaluasi manfaat klinis
Antihiper- tensi Sentral	Metildopa, Clonidine	Risiko hipotensi postural dan pingsan pada pasien lansia	ACE inhibitor atau ARB jika diperlukan
Digoksin	Digoxin (dosis > 0.125 mg/hari)	Risiko toksisitas yang tinggi pada lansia, yang dapat menyebabkan aritmia dan gangguan elektrolit	Penggunaan dosis terendah yang efektif atau alternatif lain
Diuretik Loop	Furosemid, Bumetanid	Risiko ketidakseimbangan elektrolit, dehidrasi, dan hipotensi	Pemantauan ketat dan penggunaan dosis terendah yang diperlukan
Obat Kombinasi ACE Inhibitor dan Diuretik	Enalapril dengan Furosemid	Peningkatan risiko hiperkalemia, hipotensi, dan gangguan ginjal	Pemantauan ketat kadar kalium dan fungsi ginjal
Anti-Trombotik	Ticlopidin	Risiko perdarahan yang tinggi dan jarang digunakan	Aspirin atau clopidogrel jika sesuai

Kategori Obat	Contoh Obat	Alasan Penghindaran	Alternatif yang Direkomendasikan
Sulfonilurea Generasi Lama	Klorpropamid, Glibenklamid	Risiko hipoglikemia yang tinggi pada lansia	Sulfonilurea generasi baru (misalnya, glimepirid) atau agen non-sulfonilurea
Estrogen Oral	Estradiol, Konjugasi Estrogen	Peningkatan risiko kanker endometrium, kanker payudara, dan trombosis vena dalam	Pertimbangkan terapi non-hormonal
Kortikosteroid Jangka Panjang	Prednison	Risiko osteoporosis, peningkatan tekanan darah, dan diabetes pada penggunaan jangka panjang	Penggunaan dosis terendah yang efektif atau terapi non-steroid

Sumber: *American Geriatrics Society*, 2019.

DAFTAR PUSTAKA

- American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. (2019) 'Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults', *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), pp. 674-694.
- Cheng, Y., Chen, Y. & Chen, L. (2020) 'Physiological Changes During Lactation', *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(11), pp. 1897-1904.
- Crawford, K. & Riley, R., (2020) 'Physiological aspects of aging', In: *Geriatrics: A Core Curriculum for Medical Students*, 3rd ed. Springer, pp. 45-60.
- Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., Spong, C.Y., Dashe, J.S., Hoffman, B.L., Casey, B.M. & Sheffield, J.S., (2014) *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Davison, J.M. & Dunlop, W., (1980) Renal physiology in pregnancy. *Clinical Science*, 58(5), pp. 343-348.
- Fitzgerald, J.D., Tan, S.W. & Pincus, D., (2021) 'Respiratory changes in aging: Implications for treatment', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(7), pp. 835-842. doi:10.1164/rccm.202008-3253OC.
- Food and Drug Administration, (2023) FDA Pregnancy Categories. [Online] Available at: <https://www.fda.gov/> (Diakses 1 November 2024).
- Hale, T.W. & Rowe, H.E., (2017) *Medications and Mothers' Milk*. 17th ed. New York: Springer Publishing Company.
- Hanson, L.A., Korotkova, M. & Telemo, E., (2021) 'Breastfeeding and Immunity', *Pediatric Clinics of North America*, 68(1), pp. 23-36.
- Hines, R.N., (2008) 'The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: Phase I oxidative enzymes', *Journal of*

Pharmacology and Experimental Therapeutics, 324(2), pp. 277-283.

Kaufman, S., Gallegos, G. & Dyer, K., (2020) 'Hormonal Regulation of Lactation', *Breastfeeding Medicine*, 15(4), pp. 232-238.

Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Alander, S.W., Blowey, D.L., Leeder, J.S. & Kauffman, R.E., (2003), 'Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children', *New England Journal of Medicine*, 349(12), pp. 1157-1167.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2015), *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2015 tentang Penyelenggaraan Layanan Geriatri*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kunz, C., Lonnerdal, B. & Kuntz, S., (2018) 'Nutritional and bioactive proteins in breastmilk', In: *Breastfeeding and Breast Milk – From Biochemistry to Impact: A Multidisciplinary Introduction*. 1st ed. Elsevier, pp. 105-120.

Lindsay, K., Sullivan, M. & Hagan, L., (2022) 'Maternal Nutrition and Breastfeeding', *American Journal of Clinical Nutrition*, 116(1), pp. 19-25.

Meyer, B.L., Macfarlane, A.J. & Whelan, M., (2021) 'Mental Health and Breastfeeding: A Review of the Literature', *Breastfeeding Medicine*, 16(7), pp. 528-537.

Neville, M.C., Morton, J. & Umemura, S., (2021) 'Lactation and its hormonal control', In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 2nd ed. Elsevier, pp. 415-428.

O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., Ryan, C. & Kennedy, J., (2015) 'STOPP and START criteria: a narrative review of the literature', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), pp. 557-571.

- Rogers, V.L. & Zelop, C.M., (2020) 'Respiratory physiology in pregnancy', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(5), pp. 640-645.
- Rowland, M. & Tozer, T.N., (2010) *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: Concepts and applications*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sullivan, S., Schanler, R.J. & Kim, J., (2020) 'The Role of Breast Milk in Maternal and Infant Health', *Pediatrics*, 146(1), e20201381.
- Taketomo, C.K., Hodding, J.H. & Kraus, D.M., (2019) *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 26th ed. Hudson: Lexicomp.
- Thornburg, K.L., Jacobson, S.L., Giraud, G.D. & Morton, M.J., (2000) 'Hemodynamic changes in pregnancy', *Seminars in Perinatology*, 24(1), pp. 11-14.
- Tinetti, M.E., Fried, T.R. & Boyd, C.M., (2019) 'The challenge of managing multiple chronic conditions in the elderly', *New England Journal of Medicine*, 381(9), pp. 834-843. doi:10.1056/NEJMr1816600.
- Victora, C.G., Bahl, R., Barros, A.J.D., Franca, G.V.A., Horton, S., Krasevec, J. et al., (2016) 'Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect', *The Lancet*, 387(10017), pp. 475-490.
- World Health Organization, (2002), Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. *World Health Organization*, Geneva.

BAB 3

PENATALAKSANAAN NYERI DAN PENYAKIT OSTEOARTRITIS

Oleh Sikni Retno Karminingtyas

3.1 Nyeri

3.1.1 Definisi

Setiap individu tentunya pernah merasakan sensasi nyeri. Rasa nyeri yang dirasakan bisa mulai dari ringan hingga berat. Nyeri sebenarnya merupakan penanda adanya suatu penyakit atau kelainan dari tubuh seseorang. Nyeri merupakan pengalaman yang bersifat subyektif, ketidaknyamanan dan emosional yang berhubungan dengan terjadinya gangguan pada jaringan secara aktual atau potensial ketidaknormalan fungsi saraf (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021), (World Health Organization, 2020). Nyeri simptom yang paling umum dijumpai pada penderita di rumah sakit yang mengakibatkan konsekuensi fisik dan psikis bagi penderita serta bahkan berpengaruh pada sosial. Nyeri seringkali dilaporkan oleh pasien karena adanya keterlibatan aspek persepsi subyektif (Kemenkes RI, 2019).

3.1.2 Epidemiologi

Angka kejadian nyeri diperkirakan akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia penduduk, pada tahun 2035 diperkirakan seperempat populasi di Uni Eropa akan berusia 65 tahun atau lebih sehingga akan berdampak meningkatnya nyeri pada kesehatan masyarakat (Reid, Eccleston and Pillemer, 2015).

Jumlah penderita nyeri yang ada di fasilitas kesehatan akan meningkat, hal ini seiring dengan bertambahnya usia harapan hidup masyarakat Indonesia, bertambahnya penyakit degeneratif dan trauma serta angka kejadian kanker di Indonesia masih tergolong tinggi (Kemenkes RI, 2019). Analisis

epidemiologi menyatakan bahwa sebesar 11-60% dari kelompok dewasa mengalami nyeri kronik. Prediksi angka kejadian nyeri kronik sangat beragam dikarenakan kurangnya standarisasi dari definisi dan alat penilai nyeri. Meskipun demikian, nyeri selain kanker yang bersifat persisten merupakan problem yang cukup berbeda di semua dunia (Mahmud, Sudadi and Rezkiawan, 2019). Tinjauan sistematis melaporkan terkait dengan variasi yang signifikan dalam kejadian nyeri berkisar antara 8-83% untuk sakit kepala, 14-24% untuk nyeri punggung, 4-53% untuk sakit perut, 4-40% untuk nyeri musculoskeletal dan 4-49% untuk nyeri pada berbagai tempat (World Health Organization, 2020).

3.1.3 Tanda dan Gejala

Nyeri merupakan sensasi yang penting bagi tubuh. Nyeri dapat diklasifikasikan sebagai nyeri akut, kronis atau kanker. Gejala nyeri akut bisa tajam atau tumpul, terbakar, seperti terguncang, kesemutan, menusuk, menjalar, berfluktuasi dalam intensitas, bervariasi dalam lokasi, dan terjadi dalam hubungan temporal dengan stimulus yang berbahaya. Bayi dan orang yang lebih tua mungkin menunjukkan gejala yang berbeda. Tanda-tanda nyeri akut seperti hipertensi, takikardia, diaphoresis, midriasis, dan pucat. Dalam beberapa kasus memang ada tanda-tanda fisik yang tidak jelas. Tidak ada tes laboratorium untuk mengetahui nyeri. Sedangkan gejala nyeri kronis bisa sangat mirip dengan nyeri akut, dan bisa berubah seiring dengan berjalannya waktu. Perhatian juga harus diberikan terhadap faktor emosional yang mengubah ambang nyeri. Tanda-tanda nyeri kronis dalam kebanyakan kasus, tidak ada tanda-tanda yang jelas. Depresi, gangguan tidur dan gangguan keserasan seringkali muncul. Tidak ada tes laboratorium yang bersifat diagnostik, namun dapat mengidentifikasi etiologi (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

3.1.4 Klasifikasi

Klasifikasi nyeri dapat dibedakan menurut onset dan waktu proses terjadinya nyeri serta asalnya nyeri. Nyeri

menurut onset dan waktu perjalanan terjadinya nyeri dibedakan menjadi nyeri yang bersifat akut dan kronik.

1. Nyeri akut

Nyeri akut adalah gejala dimana sifatnya tidak kronis yang dihubungkan dengan pembedahan, trauma, atau penyakit akut yang berakhir ketika kondisinya teratasi. Sebuah survei di Amerika mengatakan bahwa sebagian besar dari populasi orang dewasa mengalami kondisi yang terkait dengan nyeri akut. Selama periode 3 bulan, 29% responden mengatakan bahwa mereka mengalami nyeri pinggang, 17% mengalami migraen atau sakit kepala parah, 15% mengalami nyeri leher, dan 5% mengalami nyeri wajah atau rahang (Weisman and Brunton, 2020). Nyeri akut berlangsung selama kurang lebih 7 hari dan terjadi secara tiba-tiba. Penyebab nyeri ini bisa diketahui maupun tidak. Gejala nyeri ini dapat berlangsung mulai hitungan jam sampai dengan 1 minggu, pada umumnya berkaitan dengan adanya luka jaringan, inflamasi, operasi atau pembedahan, proses persalinan atau gangguan penyakit yang bersifat akut, dapat juga diiringi kecemasan/adanya supresi dari emosi (Ikawati, 2014).

2. Nyeri kronik

Nyeri kronis oleh *International Association Study of Pain* (IASP) digolongkan berdasarkan lokasi tubuh yang terasa nyeri, karakteristik pola timbulnya nyeri, intensitas dan durasi nyeri, dan pemicu dari nyeri. Nyeri kronis pada umumnya sudah berlangsung setidaknya 3 hingga 6 bulan dengan penyebab yang berkaitan dengan penyakit yang sifatnya kronis/nyeri dengan waktu lebih dari waktu penyembuhan jaringan pada suatu kerusakan jaringan yang mengakibatkan gangguan fungsional serta kondisi pasien. Nyeri kronis meliputi nyeri kanker dan non kanker (Kemenkes RI, 2019).

Berdasarkan asal nyeri terdiri atas:

1. Nyeri nosiseptif (*nociceptive pain*)

Nyeri nosiseptif merupakan pengalaman yang tidak menyenangkan sebagai nosiseptor perifer yang berada di jaringan lain di luar sistem saraf dan bisa berasal dari struktur somatik dan visceral. Contohnya nyeri paska operasi, fraktur tulang, inflamasi, penyumbatan saluran cerna, miofasial dan luka bakar (Ikawati, 2014).

Nyeri nosiseptif terbagi menjadi nyeri somatik dan visceral. Nyeri somatik diakibatkan oleh adanya jejas pada jaringan yang mengakibatkan terlepasnya mediator-mediator dari nyeri dan peradangan yang akan menstimulasi nyeri melalui aktivasi nosiseptor (terdapat di kulit, otot atau jaringan lunak). Secara umum nyeri somatik digambarkan sebagai nyeri tajam, menusuk, dan atau berdenyut-denyut yang relatif mudah diketahui lokasinya. Nyeri visceral merupakan nyeri yang diakibatkan oleh rangsangan sistem saraf otonom, pada umumnya terjadi di rongga dalam tubuh (visceral) seperti jantung, paru-paru, sistem pencernaan, sistem urogenital (Ikawati, 2014).

2. Nyeri Neuropati (*Neuropathic Pain*)

Nyeri neuropati merupakan sensasi nyeri berkaitan dengan trauma/disfungsi pada saraf sentral/sistem saraf perifer. Contohnya neuralgia postherpetic, causalgia, crps (*complex region pain syndrome*), nyeri *phantom limb*, neuropati entrapmen dan neuropati perifer (kemenkes ri, 2019).

3.1.5 Etiologi

Dalam beberapa kasus, nyeri disebabkan oleh cedera atau kondisi medis tertentu. Dalam kasus lain, penyebab nyeri mungkin kurang jelas atau tidak diketahui. Beberapa penyebab umum nyeri meliputi sakit kepala, sakit gigi, sakit tenggorokan, sakit perut atau kram, atau ketegangan otot, luka, luka bakar atau memar, patah tulang. Banyak penyakit atau kelainan seperti flu, radang sendi, endometriosis, dan fibromyalgia, dapat menyebabkan rasa sakit. Tergantung pada penyebab yang

mendasarinya, gejala lain juga dialami seperti kelelahan, bengkok, mual, muntah, atau perubahan suasana hati (Gabbey, 2021).

3.1.6 Patofisiologi

Proses munculnya nyeri dimulai dengan datangnya stimulus pada nosisepsi yang kemudian diubah menjadi rangsangan listrik (transduksi) yang selanjutnya akan diteruskan oleh susunan saraf perifer ke medula spinalis (konduksi) dan akan terjadi proses modulasi di kornu dorsalis medula spinalis dan susunan saraf pusat yang lebih tinggi (modulasi) serta berikutnya korteks somatosensorik serta struktur yang lain.

Fisiologi nyeri bermula adanya rangsang nyeri pada peringkat reseptor nyeri (*nociceptor*), dimana sebagai reseptor spesifik di sistem perifer. Sinyal listrik dihasilkan (transduksi) dan diteruskan oleh serabut saraf *afferent*, serabut a- δ (serabut saraf bermielin, kecil dan lambat) serta serabut c (serabut saraf tidak bermielin, paling lambat) pada saraf spinalis dan kranialis. Neuron *afferent* primer dari serabut tersebut berada di ganglia radiks dorsalis atau ganglia saraf kranialis. *Afferent* visceral dari serabut nyeri (a- δ dan c) bersama serabut saraf simpatis dan parasimpatis; badan sel juga berada di ganglia radiks dorsalis. Otot-otot juga diinervasi oleh serabut saraf baik a- δ ataupun c. Tanda nyeri selanjutnya diteruskan ke neuron sensoris (*second order*) di kornu dorsalis medula spinalis. Traktus nosisepsi ascendens membawa rangsang nyeri dari kornu dorsalis medula spinalis ke pusat yang lebih tinggi di SSP (CNS). Traktus tersebut meliputi traktus spinotalamikus, traktus spinohipotalamikus, traktus spinoretikuler serta jalur alternatif yang lain. Struktur neural kortikal dan subkortikal berperan pada proses dari tanda nyeri sampai timbulnya persepsi nyeri. Nyeri dimodifikasi oleh SSP dengan cara menghambat traktus descendens. Banyak neurotransmiter penghambat dan pemicu dan mediator kimia yang lain dalam memediasi proses fisiologi dari persepsi nyeri.

Kemampuan sistem somatosensori dalam mengidentifikasi rangsangan noksius dan adanya jejas jaringan

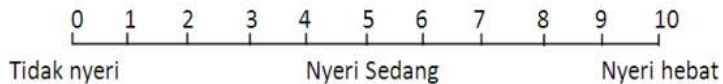
merupakan aksi perlindungan penting yang menyangkut bermacam-macam interaksi dari proses sentral dan perifer yang merupakan tambahan dari efek sensorik ini. Sensasi dan pengalaman nyeri bersifat multifaktor dan diakibatkan adanya faktor lingkungan dan psikologi dari tiap orang (Kemenkes RI, 2019).

3.1.7 Diagnosa

Nyeri selalu bersifat subyektif dan paling baik didiagnosis berdasarkan deskripsi pasien, riwayat, dan pemeriksaan fisik. Penilaian berkelanjutan harus mencakup skala yang konsisten dan tervalidasi (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021). Penilaian intensitas pada nyeri bisa dilakukan dengan menggunakan beberapa penilaian antara lain :

1. *Numeric Rating Scale*

Cara menggunakan skala ini yaitu dengan penarikan garis sepanjang 10 cm secara horizontal, kemudian pasien menunjuk di sepanjang titik atau angka. Penilaian dilihat dari nilai atau angka yang ditunjukkan pasien (Kemenkes RI, 2019).



Gambar 3.1. Numeric Rating Scale (Kemenkes RI, 2019)

2. *Face rating scale*



Gambar 3.2. Face Rating Scale (Kemenkes RI, 2019)

3. FLACC (*face legs activity cry consolability scale*)

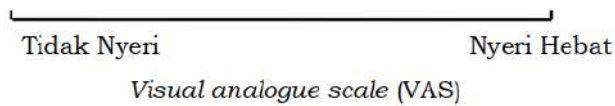
Skala wajah, kaki, aktivitas, tangisan dan kenyamanan (FLACC), yang dirancang untuk menilai nyeri pasca operasi pada anak, suatu skala yang sering digunakan. Skala FLACC menilai intensitas nyeri dengan memberi penilaian 5 perilaku pada skala 1 hingga 2; wajah, kaki, aktivitas, kenyamanan dan tangisan menghasilkan skor maksimal 10 (Crellin *et al.*, 2015).

Tabel 3.1. Skala FLACC (Crellin *et al.*, 2015)

Kategori	Skoring		
	0	1	2
Face	Tidak ada ekspresi atau senyum	Sesekali meringis / cemberut	Sering mengerutkan dahi, rahang mengigit, dagu bergetar
Legs	Posisi normal atau rileks	Gelisah, tegang	Menendang, kaki ditarik ke atas
Activity	Berbaring tenang, posisi normal, bergerak dengan mudah	Menggeliat, bergerak maju mundur, tegang	Melengkung, kaku atau menyentak
Cry	Tidak menangis (bangun atau tidur)	Merintih, keluhan sesekali	Menangis terus menerus, menjerit atau terisak-isak, sering mengeluh
Consolability	Santai	Diyakinkan dengan sesekali menyentuh, memeluk atau diajak bicara, mengalihkan perhatian	Sulit untuk dihibur

4. *Visual Analog Scale (VAS)*

Merupakan skala terkait pengukuran intensitas nyeri yang bersifat sangat sensitif, biaya lebih murah dan mudah dalam pembuatan, lebih akurat dalam penilaian nyeri dibanding pengukuran secara deskriptif. Cara menggunakan melalui penarikan garis horizontal sepanjang 10 cm, kemudian pasien menunjuk di sepanjang garis. Garis paling kiri menunjukkan tidak nyeri, sedangkan semakin ke kanan menunjukkan nyeri hebat (kemenkes ri, 2019).



Gambar 3.3. *Visual Analog Scale* (Kemenkes Ri, 2019)

5. *McGill pain questioner (MPQ)*
6. *Brief pain inventory (BPI)* dan *West haven-yale multidimensional pain inventory (WHYMPI)*

3.1.8 Tatalaksana Terapi

Tatalaksana terapi nyeri dapat diberikan melalui beberapa cara antara lain terapi farmakologi, non farmakologi, terapi intervensi serta operatif. Tatalaksana terapi nyeri yang diberikan pada penderita bergantung pada diagnosa, jenis dan intensitas nyeri yang derita (Kemenkes RI, 2019).

Penggunaan terapi non farmakologis pada nyeri harus selalu dipertimbangkan sebagai lini pertama terapi, baik secara tunggal atau dalam kombinasi dengan analgesik yang sesuai. Terapi fisik, olah raga, penurunan berat badan, dan juga elektroanalgesia serta terapi pelengkap dan pendekatan integratif (seperti akupunktur, *tai chi*, yoga, meditasi, relaksasi, dan *biofeedback*) (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Pengobatan farmakologi nyeri menggunakan pereda nyeri yang disebut dengan analgetik. Obat golongan analgetik merupakan obat yang paling umum diberikan pada kasus nyeri. Tata laksana awal nyeri berdasarkan rekomendasi WHO menggunakan obat selain opioid, seperti obat anti inflamasi non

steroid (OAINS) dan parasetamol. Apabila penderita masih mengalami nyeri, disarankan untuk memberikan opioid dosis rendah seperti tramadol atau kodein. Apabila penderita juga masih mengalami nyeri, disarankan menggunakan opioid dosis tinggi seperti morfin sampai penderita tidak mengalami nyeri. Pemberian obat antidepresan atau antikonvulsan sebagai terapi adjuvan juga bisa direkomendasikan dalam membantu menurunkan rasa cemas pasien. Obat-obatan adjuvan dapat juga digunakan untuk menurunkan rasa nyeri. Obat opioid berperan dalam pengatasan nyeri sedang hingga berat (nyeri kanker dan nyeri akut). Obat opioid dalam terapi seharusnya tidak digunakan sebagai terapi andalan pada semua nyeri terkecuali nyeri kanker. Berdasarkan tangga penatalaksanaan nyeri menurut WHO, penggunaan opioid telah mengalami perubahan.

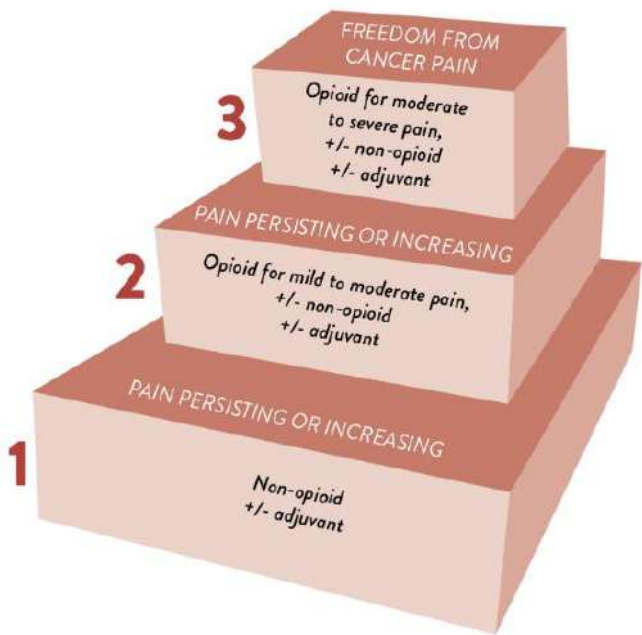
Berdasarkan WHO dalam panduan penatalaksanaan farmakologi pada nyeri kanker, lini pertama semua pasien nyeri persisten hingga berat adalah opioid. Dalam pengontrolan nyeri yang sangat parah, opioid dapat digunakan sementara tetapi bukan sebagai lini pertama dalam penatalaksanaan nyeri kronik non kanker secara jangka panjang. Penatalaksanaan jangka panjang pada kasus nyeri kronik non kanker menggunakan antidepresan trisiklik, penghambat ambilan kembali (*re-uptake*) serotonin dan norepinefrin, gabapentinoid (penghambat kanal kalsium), dan lidokain topikal. Pada prinsipnya obat golongan analgetik terbagi menjadi analgetik non opioid, analgetik opioid dan analgetik adjuvan. Rasionalitas penatalaksanaan nyeri berdasar proses terjadinya nyeri. Obat yang digunakan untuk nyeri inflamasi dan nyeri nosiseptif adalah OAINS dan analgetik non opioid, sedangkan terapi yang efektif pada nyeri neuropatik yaitu analgetik adjuvan.

Tabel 3.2. Golongan Analgetik (Kemenkes RI, 2019)

Jenis analgetik	Golongan	Contoh
Non-opioid	Analgesik antipiretik Anti inflamasi non-steroid (AINS) Spesifik COX-2 inhibitor	Parasetamol Metamizole, ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, piroxicam, meloksikam, ketorolac, natrium diklofenak, dll Parecoxib Celecoxib
Opium	Opium lemah Opium kuat	Codein Tramadol Morfin Fentanyl Pethidine Hidromorfin Oksikodon Sufentanyl Ramifentanyl
Adjuvan	Anti konvulsan	Fenitoin Karbamazepin Gabapentin Pregabalin Lamotrigine Tricyclic antidepressant (TCA) Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) Serotonin noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI) Lidokain Dexamethasone Eperison HCL Ketamin

Pemilihan analgetik terdiri dari tiga langkah:

1. Tahap 1 – nyeri ringan: analgesik non-opioid seperti obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) atau asetaminofen dengan atau tanpa adjuvan.
2. Tahap 2 – nyeri sedang: opioid lemah (hidrokodon, kodein, tramadol) dengan atau tanpa analgesik non-opioid dan dengan atau tanpa adjuvan.
3. Tahap 3 – nyeri berat dan persisten: opioid kuat (morfin, metadon, fentanyl, oksikodon, buprenorfin, tapentadol, hidromorfon, oksimorfon) dengan atau tanpa analgesik non-opioid dan dengan atau tanpa adjuvan.(Anekar, Hendrix and Cascella, 2023)



Gambar 3.4. Who Three-Step Ladder (Anekar, Hendrix and Cascella, 2023), (Shah and Gooing, 2023)

3.2 Osteoarthritis

3.2.1 Definisi

Osteoarthritis (OA) merupakan tipe arthritis yang sering dijumpai, secara global berpengaruh kurang lebih 302 juta orang dan merupakan pencetus utama kecacatan pada lanjut usia. Lutut, pinggang dan tangan merupakan sendi apendikular yang paling sering terserang. Osteoarthritis ditandai dengan patologi yang melibatkan seluruh sendi, termasuk degradasi tulang rawan, remodeling tulang, pembentukan osteofit, dan peradangan sinovial yang menyebabkan nyeri, kaku, bengkak dan hilangnya fungsi sendi normal (American College of Rheumatology, 2020).

3.2.2 Epidemiologi

Berdasarkan beberapa penelitian memberikan data mengenai prevalensi OA secara lebih umum. Diperkirakan 240 juta orang di seluruh dunia menunjukkan gejala OA, meliputi 10% pada pria dan 18% pada wanita dengan usia 60 tahun ke atas (Allen, Thoma and Golightly, 2022).

Penyakit osteoarthritis sekarang tidak hanya dianggap penyakit degeneratif, akan tetapi umur termasuk faktor risiko dari osteoarthritis. Sejumlah 50% penderita dengan umur di atas 65 tahun memberikan deskripsi radiologis sesuai OA sedangkan hanya 10% laki-laki dan 135 perempuan diantaranya menunjukkan gejala klinik OA, dan kurang lebih 10% menderita cacat yang diakibatkan OA. Semakin bertambahnya usia, semakin tinggi kemungkinan terkena OA. Berdasarkan pelaporan data demografi penduduk oleh *Bureau of Cencus USA*, seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup, pada tahun 2020 kategori lanjut usia di Indonesia mengalami peningkatan 283,3% dibandingkan tahun 1994. Angka kejadian OA lutut di Indonesia berdasarkan radiologis tercatat hingga 15,5% laki-laki dan 12,7% perempuan pada usia 40 hingga 60 tahun (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2023).

3.2.3 Tanda dan Gejala

Bertambahnya umur, obesitas, jenis kelamin, pekerjaan dan aktivitas olahraga tertentu, riwayat cedera sendi atau pembedahan, dan kecenderungan genetik menjadi faktor risiko dari terjadinya osteoarthritis. Gejala yang mendominasi yaitu nyeri yang dalam dan terjadi pada sendi yang terkait. Rasa sakit mengiringi pergerakan sendi dan berkurang dengan istirahat. Sendi yang paling sering terkena adalah sendi *distal interphalangeal* (DIP) dan *proximal interphalangeal* (PIP) pada tangan, sendi *carpometacarpal* pertama, lutut, pinggul, tulang belakang leher dan lumbal, dan sendi *metatarsophalangeal* (MTP) pertama pada jari kaki. Keterbatasan gerak, kekakuan, krepitasi, dan kelainan bentuk dapat terjadi. Pasien dengan keterbatasan ekstremitas bawah mungkin melaporkan kelemahan dan ketidakstabilan. Pada saat timbul, sendi menjadi kaku yang biasanya berlangsung kurang dari 30 menit dan gerakan terhenti. Adanya sendi yang hangat, merah dan nyeri menandakan sinovitis inflamasi. Pemeriksaan fisik pada sendi yang terkena menunjukkan nyeri tekan, krepitus, dan mungkin pembesaran (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

3.2.4 Klasifikasi

Klasifikasi osteoarthritis didasarkan pada penyebab dan daerah sendi yang terkena. Berdasar penyebabnya osteoarthritis klasifikasikan sebagai OA primer (idiopatik) dan OA sekunder.

Tabel 3.3. Penyebab Osteoarthritis Sekunder (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2023)

Metabolik	Kelainan Anatomi/ Struktur Sendi	Trauma	Inflamasi
Arthritis kristal (<i>gout, calcium pyrophosphate dihydrate arthropaty / pseudogout</i>) Akromegali	<i>Slipped femoral epiphysis</i> <i>Epiphyseal dysplasias</i> Penyakit <i>blount's</i>	Trauma sendi mayor Fraktur pada sendi / osteonekrosis Bedah tulang (contoh:	Semua artropati inflamasi Arthritis septik

Metabolik	Kelainan Anatomi/ Struktur Sendi	Trauma	Inflamasi
Okronosis (alkaptonuria) Hemokromatosis Penyakit wilson	Penyakit <i>legg-perthe</i> Dislokasi koxsa kongenital Panjang tungkai tidak sama Deformitas valgus/varus Sindrom hipermobiliti	menisektomi) Jejas kronik (artropati okupasional / terkait pekerjaan), beban mekanik kronik (obesitas)	

Tabel 3.4. Faktor Risiko Osteoarthritis atau Progresivitas OA lutut, panggul dan tangan (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2023)

Kekuatan hubungan dari berbagai jenis faktor risiko			
Tipe OA	Kuat	Sedang	Lemah
OA lutut	Umur Wanita Aktivitas fisik Tingginya BMI Bone density Trauma sebelumnya Terapi sulih hormon	Vitamin D Merokok <i>Alignment</i>	Kekuatan otot quadriceps Olah raga / aktivitas fisik yang berlebih
OA panggul	Umur	Aktivitas fisik Tingginya BMI	Trauma Olah raga / aktivitas fisik yang berlebih
OA tangan	Umur	Aktivitas fisik	Jenis pekerjaan Olah raga /

Kekuatan hubungan dari berbagai jenis faktor risiko			
Tipe OA	Kuat	Sedang	Lemah
		Tingginya BMI	aktivitas fisik yang berlebih
Progresivitas penyakit			
OA lutut	Umur	Vitamin D Terapi sulih hormon <i>Alignment</i>	Olah raga / aktivitas fisik yang berlebih
OA panggul	Umur	Aktivitas fisik	Tingginya BMI Olah raga / aktivitas fisik yang berlebih
OA tangan	Umur	<i>Unknown</i>	<i>Unknown</i>

3.2.5 Etiologi

Osteoarthritis primer (idiopatik), merupakan jenis yang lebih umum, idiopati. OA sekunder berhubungan dengan etiologi yang diketahui misalnya inflamasi, trauma, kelainan metabolik atau endokrin, dan faktor bawaan. Osteoarthritis pada umumnya diawali dengan rusaknya tulang rawan artikular karena cedera, pembebanan yang berlebih pada sendi karena kegemukan atau penyebab lain, atau sendi yang tidak stabil (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

3.2.6 Patofisiologi

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang umum mengenai tulang rawan kartilago. Kartilago adalah jaringan licin yang membungkus ujung-ujung tulang sendi. Kartilago yang sehat memungkinkan tulang-tulang untuk menggelincir sempurna satu dengan yang lain. Kartilago juga dapat menyerap renjatan (*shock*) dari pergerakan fisik. Pada penderita OA terjadi sobek dan ausnya lapisan permukaan kartilago yang dapat mengakibatkan gesekan antar tulang, mengakibatkan rasa sakit, inflamasi, dan hilangnya kemampuan pergerakan dari sendi. Semakin lama sendi akan kehilangan bentuk normalnya, dan

osteofit akan tumbuh di ujung persendian. Sedikit dari tulang atau kartilago dapat pecah dan mengapung di dalam ruang persendian. Sehingga mengakibatkan rasa sakit bertambah, bahkan dapat memperburuk keadaan (Kemenkes RI, 2006).

3.2.7 Diagnosa

Diagnosa OA secara sederhana dilakukan dengan mengidentifikasi riwayat penggunaan obat pasien, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan radiologi.

Sasaran dari diagnosis:

1. Perbedaan antara artritis primer dan sekunder
2. Identifikasi sendi mana yang terkena, tingkat keparahan dan respon dari terapi sebelumnya, sebagai dasar pemberian obat berikutnya.

(Kemenkes RI, 2006).

3.2.8 Tata Laksana Terapi

Tujuan pengobatan OA antara lain:

1. Mendidik pasien, anggota keluarga dan pemberi perawatan
2. Menghilangkan rasa sakit dan kaku
3. Memelihara atau meningkatkan pergerakan sendi
4. Membatasi kerusakan fungsional
5. Mempertahankan atau meningkatkan kualitas hidup

Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi untuk OA antara lain :

1. Edukasi pasien terkait dengan proses penyakit, prognosis dan pilihan pengobatan. Berikan konseling diet, olahraga, dan program untuk penurunan berat badan penderita bagi yang berlebihan
2. Terapi fisik dengan terapi panas atau dingin dan olahraga membantu mempertahankan keterbatasan gerak serta mengurangi rasa sakit dan kebutuhan analgetik
3. Alat bantu dan ortotik (tongkat, alat bantu jalan, penyangga, penahan tumit) dapat digunakan saat berolahraga atau kehidupan sehari-hari

4. Prosedur pembedahan (osteotomi, artroplasti, fusi sendi) diindikasikan untuk disabilitas fungsional dan atau nyeri hebat yang tidak responsif terhadap terapi konservatif.
(Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021)

Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi bertujuan mengeliminasi rasa sakit. Pendekatan konservatif dilakukan karena OA umumnya terjadi pada individu lanjut usia dengan kondisi medik lain.

Osteoarthritis Lutut dan Pinggul

Parasetamol

Parasetamol merupakan pengobatan lini pertama, hal ini kurang efektif dibandingkan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) tetapi memiliki risiko lebih rendah pada gastrointestinal dan kardiovaskuler. Parasetamol pada umumnya ditoleransi dengan baik, tetapi berpotensi fatal menyebabkan hepatotoksitas. Parasetamol sebaiknya dihindari pada pemakai alkohol secara kronik atau penderita dengan gangguan hati (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Parasetamol disarankan untuk nyeri ringan sampai sedang terkait efektivitas dan segi keamanannya. Parasetamol juga bisa dipertimbangkan untuk pasien dengan kontraindikasi penggunaan obat AINS oral, memerlukan pengobatan jangka panjang dan lanjut usia (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2023).

Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (AINS) oral

Obat AINS seperti celecoxib dapat direkomendasikan jika pasien gagal pada penggunaan parasetamol. Obat AINS nonselektif dapat mengakibatkan gangguan GI ringan misalnya nausea, pencernaan terganggu, anoreksia, nyeri abdomen, diare, tukak lambung dan duodenum, serta perdarahan. Faktor risiko tukak dan komplikasi tukak (perforasi, obstruksi pada lambung, dan perdarahan GI) dihubungkan dengan lama pemakaian obat AINS, dosis obat tinggi, usia lebih dari 60 tahun, riwayat penyakit tukak lambung oleh sebab yang lain, riwayat

penggunaan alkohol, penggunaan glukokortikoid atau antikoagulan secara bersamaan. Inhibitor COX-2 memiliki risiko efek samping GI yang kurang dibandingkan dengan obat AINS nonselektif, tetapi keuntungan ini berkurang secara signifikan pada pasien yang menggunakan aspirin. Baik obat AINS selektif maupun tidak selektif dihubungkan dengan peningkatan risiko kardiovaskuler (hipertensi, stroke, infark miokard dan kematian). Obat AINS juga mengakibatkan gangguan ginjal, hepatitis, reaksi hipersensitivitas, ruam dan keluhan SSP berupa mengantuk, pusing, sakit kepala, depresi, bingung dan tinitus (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

AINS Topikal

Obat AINS topikal direkomendasikan untuk OA lutut jika parasetamol kurang efektif, dan lebih disukai dibandingkan obat AINS oral pada penderita dengan usia di atas 75 tahun. Efek sampingnya lebih sedikit dibandingkan dengan obat AINS oral, tetapi mungkin dihubungkan dengan efek samping pada tempat penggunaan (seperti kulit kering, priritus, dan ruam). Penderita yang mendapatkan obat AINS topikal sebaiknya menghindari AINS oral untuk mengurangi potensi bertambahnya efek samping. Penggunaan AINS topikal tidak berkaitan dengan peningkatan risiko kardiovaskuler (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Intra-articular (IA) Corticosteroid injections

Injeksi kortikosteroid (i.a) direkomendasikan untuk OA pinggul dan lutut bila analgetik dengan parasetamol atau obat AINS kurang optimal. Obat ini sebagai pereda nyeri yang sangat baik, terutama bila terdapat efusi sendi. Anastesi seperti lidokain atau bupivakain biasanya dikombinasikan dengan kortikosteroid untuk memberikan efek pereda nyeri yang cepat. Suntikan ini juga dapat diberikan bersamaan dengan analgetik oral untuk mengendalikan / mengontrol nyeri. Efek samping lokal meliputi infeksi, *osteonecrosis*, *rupture* tendon, dan atrofi kulit pada saat suntikan. Tidak direkomendasikan untuk memberikan suntikan dengan frekuensi lebih dari sekali setiap

3 bulan untuk meminimalkan efek samping. Pengobatan dengan kortikosteroid sistemik tidak direkomendasikan untuk OA, belum ada bukti manfaat serta efek samping pada pengobatan dalam waktu yang lama (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Tramadol

Tramadol disarankan pada OA pinggul dan lutut pada penderita yang kurang efektif dengan pemberian parasetamol dan obat AINS topikal, kontraindikasi dengan pemberian AINS oral dan kortikosteroid injeksi (i.a). Tramadol dihubungkan dengan efek samping seperti opioid yaitu mual, muntah, konstipasi, sakit kepala dan mengantuk. Tramadol dihubungkan dengan ancaman perdarahan GI, kardiovaskuler atau gagal ginjal. Efek samping yang paling serius adalah kejang (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Opioid

Opioid perlu dipertimbangkan bagi penderita yang kurang berespon dengan cukup pada pemberian terapi nonfarmakologi dan farmakologi lini pertama. Pada penderita yang mempunyai risiko tinggi untuk pembedahan dan tidak dapat menjalani artroplasti sendi juga dapat diberikan terapi dengan opioid. Pemakaian analgetik opioid dengan dosis efektif yang terendah dan jumlah terkecil. Jika memungkinkan hindari kombinasi opioid dengan obat sedatif. Efek samping meliputi mual, mengantuk, konstipasi, mulut kering, dan pusing. Ketergantungan opioid, adiksi, toleransi, hiperalgesia dan efek lainnya dihubungkan dengan pengobatan dalam jangka waktu lama. Penggunaan opioid setidaknya dievaluasi setiap 3 bulan, evaluasi perkembangan pasien, risiko yang berbahaya dan efek samping (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Duloxetine

Duloxetine dapat digunakan sebagai pengobatan tambahan pada pasien OA lutut (bukan pinggul) dengan respon parsial terhadap analgetik lini pertama (parasetamol, AINS oral). Obat tersebut dapat digunakan sebagai lini kedua pada

pasien dengan nyeri OA neuropatik dan musculoskeletal. Nyeri dapat berkurang setelah 4 minggu terapi. Duloxetine bisa mengakibatkan mual, mulut kering, konstipasi, anoreksia, kelelahan, mengantuk dan pusing. Kejadian serius yang jarang terjadi seperti sindrom *Stevens-johnson* dan gagal hati (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Injeksi asam hialuronat / Natrium hialuronat (i.a)

Injeksi asam hialuronat / Natrium hialuronat (i.a) tidak direkomendasikan secara rutin karena manfaatnya terbatas untuk OA lutut dan juga OA pinggul. Pada umumnya pemberian injeksi ditoleransi dengan baik, namun inflamasi sendi akut, efusi, kekakuan, dan reaksi kulit secara lokal (misalnya ruam, ekimosis, atau pruritus) pernah terjadi (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Glukosamin dan / kondroitin dan rubefasien topikal

Glukosamin dan/kondroitin dan rubefasien topikal (misalnya metil salisilat, trolamine salisilat) tidak memberikan perbaikan dalam kontrol nyeri atau fungsional untuk nyeri pinggul dan lutut dan bukan merupakan pilihan pengobatan yang disukai. Efek samping glukosamin tergolong ringan dan meliputi flatulen, kembung, dan kram abdomen. Efek samping kondroitin tersering adalah mual (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Osteoarthritis Tangan

AINS topikal

AINS topikal merupakan pilihan terapi utama pada OA tangan. Diklofenak topikal mempunyai efek mirip dengan AINS oral dengan efek samping GI yang lebih sedikit, walaupun dengan beberapa efek lokal pada tempat pemberian. Kemanjuran AINS topikal pada umumnya terjadi dalam 1-2 minggu (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

AINS oral

AINS oral merupakan pilihan terapi utama bagi pasien yang tidak bisa mentoleransi reaksi lokal pada kulit atau yang tidak memberikan cukup respon dari AINS topikal (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021)

Capcaisin

Krim capcaisin merupakan pengobatan alternatif lini pertama; uji klinis kecil telah menunjukkan penurunan skor nyeri sekitar 50%. Hal ini merupakan pilihan bagi pasien yang tidak dapat menggunakan AINS oral. Penggunaan capcaisin harus teratur agar efektif, dan kemungkinan membutuhkan waktu sampai 2 minggu untuk berefek. Efek samping bersifat lokal dan termasuk rasa terbakar, perih dan/ eritema. Penggunaan krim, gel, larutan atau lotion empat kali sehari (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Tramadol

Tramadol merupakan pengobatan alternatif lini pertama dan merupakan pilihan bagi pasien yang tidak merespon terhadap pemberian topikal dan AINS oral karena risiko GI, CV atau renal yang tinggi. Tramadol dapat dikombinasikan dengan parasetamol, terapi topikal, atau AINS oral (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Tabel 3.5. Pengobatan Osteoarthritis dan dosisnya (Kemenkes RI, 2006)

	Obat	Dosis dan frekuensi	Dosis maksimum (mg/hari)
ANALGESIK ORAL			
1	Parasetamol	325-650 mg setiap 4-6 jam Atau 1 g, 3-4 x/hari	4.000 mg
2	Tramadol	50-100 mg setiap 4-6 jam	400 mg
NONSTEROIDAL ANTIINFLAMATORY DRUGS (NSAID) Acetylated salicylates			
3	Aspirin, plain, buffered, enteric coated	Untuk rasa sakit: 325- 650 mg setiap 4-6 jam Untuk inflamasi: 3.600 mg/ hari dalam dosis terbagi	3.600 mg
Asam Asetat			
4	Etodolac	800-1200 mg/hari dosis terbagi	1.200 mg
5	Diklofenak	100-150 mg/hari dalam dosis terbagi	200 mg
6	Indometasin	25 mg 2-3 x/hari atau 75 mg SR 1x/hari	200 mg; 150 mg
7	Ketorolak	10 mg setiap 4-6 jam	40 mg
8	Nabumeton	500-1.000 mg, 1-2 x sehari	2.000 mg
Asam Propionat			
9	Ibuprofen	1.200-3.200 mg/hari dalam 3-4 dosis terbagi	3.200 mg

	Obat	Dosis dan frekuensi	Dosis maksimum (mg/hari)
10	Ketoprofen	150-300 mg/hari dalam 3-4 dosis terbagi	300 mg
11	Naproxen	250-500 mg 2x/hari	1.500 mg
12	Naproxen sodium	275-550 mg 2x/hari	1.375 mg
Fenamat			
13	Asam mefenamat	250 mg setiap 6 jam	1.000 mg
Oxicam			
14	Piroksikam	10-20 mg/hari	200 mg
15	Meloksikam	7,5 mg sehari	15 mg
Coxib			
16	Celecoxib	100 mg 2x /hari atau 200 mg/hari	200 mg (400 mg untuk AR)
17	Valdecoxib	10 mg/hari	10 mg (40 mg untuk dismenoreik)
LAIN-LAIN			
18	Glukosamin sulfat	500 mg 3x/hari atau 1.500 mg sekali/hari	1.500 mg
TOPIKAL			
19	Capcaisin 0,025% atau 0,075%	Pakai pada sendi yang sakit 3-4 x/hari	-

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, K. ., Thoma, L. . and Golightly, Y. . (2022) 'Epidemiology of Osteoarthritis', *Osteoarthritis and Cartilage*, 30(2), pp. 1063–4584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>.
- American College of Rheumatology (2020) '2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee', *Arthritis & Rheumatology*, 72(2), pp. 220–233. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41142>.
- Anekar, A., Hendrix, J. and Cascella, M. (2023) *WHO Analgesic Ladder, StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Crellin *et al.* (2015) 'Systematic Review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability Scale for Assessing Pain in Infants and Children: Is It Reliable, Valid, and Feasible for Use?', *Pain*, 156(11), pp. 2132–2151. doi: DOI:10.1097/j.pain.0000000000000305.
- Gabbey, A. E. (2021) 'Everything You need to Know about pain'. Available at: <https://www.healthline.com/health/pain#causes%0A%0A>.
- Ikawati, Z. (2014) *Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*. Pertama. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Kemenkes RI (2006) *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Arthritis Rematik*. Jakarta.
- Kemenkes RI (2019) *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Tata laksana Nyeri*.
- Mahmud, Sudadi and Rezkiawan, D. (2019) 'Manajemen Nyeri pada Pasien dengan Toleransi Opioid', *Jurnal komplikasi anastesi*, 6(3), pp. 77–83.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2023) *Diagnosis dan Pengelolaan Osteoarthritis (Lutut, Tangan dan Panggul)*. Jakarta.
- Reid, M. C., Eccleston, C. and Pillemer, K. (2015) 'Management of

- Chronic Pain in Older Adults', *British Medical Journal*, 350(532). doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h532>.
- Shah, S. and Gooing, J. (2023) 'Cancer pain: WHO Analgesic Ladder'. Available at: <https://www.openanesthesia.org/keywords/cancer-pain-who-analgesic-ladder/>.
- Weisman, S. M. and Brunton, S. (2020) 'Efficacy and Safety of Naproxen for Acute Pain', *The Journal of Family Practice*, 69(7). Available at: <https://www.pceconsortium.org/Images/2020HTPart2a.pdf>.
- Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, S. T. (2021) *Pharmacotherapy Handbook*. Eleventh E. New York: McGraw Hill.
- World Health Organization (2020) *Guidelines on the Management of Chronic Pain in Children*. World Health Organization.

BAB 4

DIABETES MELITUS

Oleh Asri Wido Mukti

4.1 Pendahuluan

Diabetes melitus didefinisikan sebagai suatu kelompok gangguan metabolisme khususnya karbohidrat dimana glukosa kurang dimanfaatkan sebagai sumber energi dan diproduksi secara berlebihan akibat glukoneogenesis dan glikogenolisis yang tidak tepat sehingga mengakibatkan hiperglikemia (sacks *et al*, 2023). Hiperglikemia sendiri merupakan suatu kondisi adanya peningkatan glukosa darah yang melebihi normal (Perkeni, 2021).

4.2 Epidemiologi

WHO memprediksi jumlah pasien DM tipe 2 yang meningkat cukup besar pada tahun-tahun mendatang, khususnya di Indonesia kenaikan jumlah pasien DM tipe 2 dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Peningkatan prevalensi DM antara lain disebabkan oleh tiga pengaruh yaitu faktor yang tidak bisa dimodifikasi (etnis dan usia) dan faktor yang dapat dimodifikasi yaitu gaya hidup. Gaya hidup yang kurang banyak melakukan aktifitas fisik ditambah dengan konsumsi makanan tinggi lemak dan makanan tinggi karbohidrat mengakibatkan meningkatnya angka obesitas. Kelompok etnis tertentu yang risiko tinggi untuk DM tipe 2, yaitu ras Indian Amerika/Penduduk Asli Alaska, etnis Hispanik, dan orang-orang kulit hitam non-Hispanik. Status sosial ekonomi, seperti tingkat pendidikan, juga berperan dalam prevalensi DM. Angka kejadian DM pada orang pendidikan tinggi lebih rendah daripada berpendidikan rendah atau menengah. Semakin meningkatnya usia juga berperan penting dalam tingkat kejadian DM.

Berdasarkan hasil penelitian dari mukti *et al* pada tahun 2023 kepada sebanyak 101 responden usia produktif, sebanyak 92,1% memiliki resiko rendah dan 7,9% memiliki resiko tinggi prediabetes. Prediabetes merupakan keadaan dimana terjadi gangguan glukosa puasa atau gangguan toleransi glukosa. Ada lebih dari 400 juta orang dengan prediabetes di dunia dan di proyeksikan lebih dari 470 juta orang akan mengalami prediabetes pada tahun 2030. Sekitar 25% orang yang menderita prediabetes berkembang menjadi diabetes.

4.3 Etiologi

DM tipe 1 merupakan penyakit autoimun dimana produksi insulin pada sel-sel β pankreas mengalami kerusakan, sehingga menyebabkan individu kekurangan insulin. DM tipe 1 berkembang dalam suatu rangkaian yang bervariasi namun dapat diprediksi melalui tiga tahap. Pada tahap 1, pasien memiliki dua atau lebih autoantibodi tetapi nilai glukosa normal dan tidak ada gejala klasik DM. Pada Tahap 2, terjadi autoimunitas sel β , disglukemia (gangguan toleransi glukosa) telah ada, namun pasien tidak menunjukkan gejala. Di Tahap 3, gejala klasik meliputi poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, polifagia, kelelahan, dan terjadi gangguan penglihatan / penglihatan kabur.

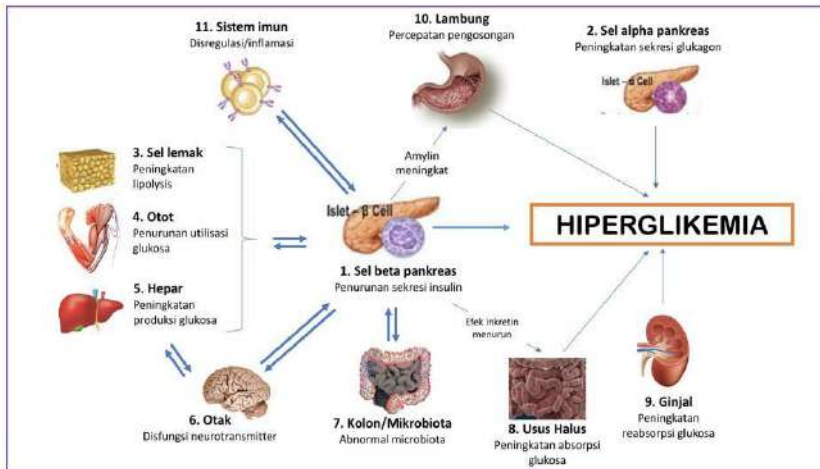
DM Tipe 2 biasanya bersifat lambat dan progresif dalam perkembangannya. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi antara lain riwayat keluarga DM, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, ras atau etnis tertentu (Amerika Latin, atau Hispanik Amerika, Amerika Asia, Amerika Afrika, dan Pasifik), adanya hipertensi ($\geq 140/90$ mm Hg), rendahnya kadar HDL (< 35 mg/dL) dan/atau kadar trigliserida > 250 mg/dL, adanya riwayat diabetes gestasional, riwayat penyakit kardiovaskular, dan riwayat sindrom ovarium polikistik (PCOS).

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut - Autoimun - Idiopatik
Tipe2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetesmelitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipespesifik yangberkaitan denganpenyebab lain	- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity - onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Gambar 4.1. Etiologi Diabetes Melitus

4.4 Patofisiologi

DM tipe 2 ditandai dengan adanya resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak, gastrointestinal, sel alfa pankreas, ginjal, dan otak, yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Terdapat tiga jalur patogenesis yaitu terjadinya penurunan sekresi insulin, resistensi insulin, dan ominous octet. Ominous octet mencakup kombinasi delapan kelainan patofisiologis yang meliputi berkurangnya sekresi insulin dari sel β pankreas, peningkatan sekresi glukagon dari sel α pankreas, peningkatan produksi glukosa di hepar, disfungsi neurotransmitter dan resistensi insulin di otak, peningkatan lipolisis, peningkatan reabsorpsi glukosa oleh ginjal, berkurangnya efek incretin di usus kecil, gangguan atau penurunan uptake glukosa oleh jaringan seperti otot rangka, hati dan jaringan adiposa.



Gambar 4.2. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

4.4 Klasifikasi

DM diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori (ADA,2014) :

1. DM Tipe 1 : terjadi karena proses autoimun, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut, termasuk diabetes autoimun laten pada orang dewasa.
2. DM Tipe 2 : merupakan hasil kombinasi dari resistensi terhadap aksi insulin, sekresi insulin yang tidak memadai, dan sekresi glukagon yang berlebihan atau tidak tepat
3. DM Tipe lain, misalnya sindrom diabetes monogenik, seperti diabetes neonatal dan diabetes usia muda, penyakit eksokrin pankreas (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), dan penyakit akibat obat atau bahan kimia. - diabetes yang diinduksi (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan orang dengan HIV, atau setelah transplantasi organ).
4. DM gestasional : diabetes yang terdiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak jelas merupakan diabetes sebelum kehamilan atau jenis diabetes lain yang terjadi selama kehamilan, seperti diabetes tipe 1.

4.5 Diagnosa

Pradiabetes adalah istilah yang umum digunakan untuk menggambarkan kondisi risiko pengembangan menjadi DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Berikut kriteria penegakan diagnosa untuk pradiabetes :

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

Gambar 4.3. Diagnosa Pradiabetes

Kondisi pradiabetes berarti kadar glukosa darah lebih tinggi dari biasanya, namun tidak cukup tinggi untuk didiagnosis sebagai diabetes. Pradiabetes dapat menyebabkan penyakit jantung, stroke, dan diabetes tipe 2. Pradiabetes seringkali bisa disembuhkan. Di Amerika Serikat, sekitar 1 dari 3 orang yang menderita pradiabetes, dan 8 dari 10 orang tidak menyadarinya. Banyak penderita pradiabetes dapat berkembang menjadi DM tipe 2 dalam waktu 5 tahun.

Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan kriteria A1C atau kriteria glukosa plasma, baik nilai glukosa plasma puasa, nilai glukosa 2 jam selama tes toleransi glukosa oral 75 g, atau glukosa acak. Nilai tersebut disertai dengan gejala hiperglikemik klasik (poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya) atau krisis hiperglikemik. Kriteria diagnosis DM meliputi salah satu dari berikut ini:

1. A1C >6,5%
2. Puasa (tidak ada asupan kalori minimal 8 jam) glukosa plasma 126 mg/dL (7,0 mmol/L) atau lebih
3. Glukosa plasma dua jam 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau lebih selama pemberian oral tes toleransi glukosa menggunakan beban glukosa yang mengandung setara 75 g glukosa anhidrat dilarutkan dalam air

4. Konsentrasi glukosa plasma acak 200mg/dL(11.1mmol/L) atau lebih dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemik. Jika tidak ada hiperglikemia yang jelas, kriteria 1 sampai 3 harus dikonfirmasi dengan pengujian berulang.

Diabetes tipe 1 diderita sekitar 5-10% diabetes dan disebabkan oleh penghancuran autoimun sel b pankreas. Berikut adalah kriteria diagnosa untuk DM tipe 1 :

Table 2.4—Staging of type 1 diabetes			
	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Characteristics	• Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic	• Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic	• Autoimmunity • Overt hyperglycemia • Symptomatic
Diagnostic criteria	• Multiple islet autoantibodies • No IGT or IFG, normal A1C	• Islet autoantibodies (usually multiple) • Dysglycemia: ◦ IFG: FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) - or ◦ IGT: 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) or ◦ A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or ◦ ≥10% increase in A1C	• Autoantibodies may become absent • Diabetes by standard criteria

Adapted from Skyler et al. (38). FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; 2-h PG, 2-h plasma glucose. Alternative additional stage 2 diagnostic criteria of 30-, 60-, or 90-min plasma glucose on oral glucose tolerance test ≥200 mg/dL (≥11.1 mmol/L) and confirmatory testing in those aged ≥18 years have been used in clinical trials (84). Dysglycemia can be defined by one or more criteria as outlined in the table.

Gambar 4.4. Kriteria Diagnosa DM Tipe 1

DM gestasional didefinisikan sebagai intoleransi glukosa yang pertama kali diketahui selama kehamilan. Berikut kriteria diagnosa untuk DM Gestasional :

Table 2.8—Screening for and diagnosis of GDM

One-step strategy

Perform a 75-g OGTT, with plasma glucose measurement when an individual is fasting and at 1 and 2 h, at 24–28 weeks of gestation in individuals not previously diagnosed with diabetes. The OGTT should be performed in the morning after an overnight fast of at least 8 h.

The diagnosis of GDM is made when any of the following plasma glucose values are met or exceeded:

- Fasting: 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- 1 h: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2 h: 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

Two-step strategy

Step 1: Perform a 50-g GLT (nonfasting), with plasma glucose measurement at 1 h, at 24–28 weeks of gestation in individuals not previously diagnosed with diabetes.

If the plasma glucose level measured 1 h after the load is ≥ 130 , 135, or 140 mg/dL (7.2, 7.5, or 7.8 mmol/L, respectively),* proceed to a 100-g OGTT.

Step 2: The 100-g OGTT should be performed when the individual is fasting.

The diagnosis of GDM is made when at least two† of the following four plasma glucose levels (measured fasting and at 1, 2, and 3 h during OGTT) are met or exceeded (Carpenter-Coustan criteria [208]):

- Fasting: 95 mg/dL (5.3 mmol/L)
- 1 h: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2 h: 155 mg/dL (8.6 mmol/L)
- 3 h: 140 mg/dL (7.8 mmol/L)

GDM, gestational diabetes mellitus; GLT, glucose load test; OGTT, oral glucose tolerance test. *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommends any of the commonly used thresholds of 130, 135, or 140 mg/dL for the 1-h 50-g GLT (204). †ACOG notes that one elevated value can be used for diagnosis (204).

Gambar 4.5. Kriteria Diagnosa DM Gestasional

4.7 Penatalaksanaan Terapi

Berikut tujuan dari penatalaksanaan pasien DM, meliputi :

1. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan diatas maka perlu dilakukan kontrol atau manajemen glukosa darah, tekanan darah, berat

badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

TABLE 19-1 Glycemic Goals of Therapy		
Biochemical Index	ADA	ACE and AACE
A1C	<7% ^a (<0.07)	≤6.5% (≤0.065)
Preprandial plasma glucose	70–130 mg/dL (3.9–7.2 mmol/L)	<110 mg/dL (<6.1 mmol/L)
Postprandial plasma glucose	<180 mg/dL ^b (<10 mmol/L)	<140 mg/dL (<7.8 mmol/L)

AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ACE, American College of Endocrinology; ADA, American Diabetes Association.

^aMore stringent glycemic goals may be appropriate if accomplished without significant hypoglycemia or adverse effects. Less stringent goals may also be appropriate in some situations.

^bPostprandial glucose measurements should be made 1 to 2 hours after the beginning of the meal, generally the time of peak levels in patients with diabetes.

Gambar 4.6. *Goal Therapy* untuk pasien DM

Pengobatan dini pada penderita DM dapat mengurangi risiko penyakit komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskular. Manajemen yang agresif untuk mengurangi komplikasi tersebut dapat dengan cara menangani terhadap faktor risiko kardiovaskular seperti modifikasi gaya hidup (berhenti merokok), manajemen dislipidemia, kontrol tekanan darah dan terapi antiplatelet.

Penatalaksanaan DM dimulai dengan modifikasi *lifestyle* (terapi nutrisi medis dan peningkatan aktivitas fisik) yang dilakukan bersamaan dengan intervensi farmakologis berupa pemberian anti hiperglikemia secara oral dan/atau suntikan. Pemberian anti hiperglikemia oral dapat diberikan sebagai monoterapi atau kombinasi.

4.7.1 Terapi Non Farmakologi

Terapi Nutrisi

Terapi nutrisi medis direkomendasikan untuk seluruh pasien. Pada DM tipe 1, fokusnya adalah pengaturan fisiologis pemberian insulin dengan pola makan seimbang untuk mencapai dan mempertahankan berat badan yang sehat. Makanan yang dikonsumsi harus mengandung karbohidrat (jumlah sedang) dan rendah lemak jenuh. Pasien dengan DM tipe 2 sering memerlukan pembatasan kalori untuk meningkatkan penurunan berat badan. Pola makan pada pasien diabetes melitus dapat menggunakan anjuran 3J (Jenis makanan, Jam makan, dan Jumlah makanan).

Pola makan harus menekankan prinsip-prinsip nutrisi utama (memasukkan sayuran non-tepung, buah-buahan utuh, polong-polongan, protein tanpa lemak, biji-bijian, kacang-kacangan dan biji-bijian, dan produk susu rendah lemak) dan meminimalkan konsumsi daging merah, minuman manis, permen, biji-bijian olahan, makanan olahan dan ultraproces pada penderita pradiabetes dan diabetes. Kurangi asupan karbohidrat secara keseluruhan. Anjurkan penderita diabetes untuk membatasi konsumsi natrium hingga <2.300 mg/hari. Disarankan untuk penderita diabetes dan mereka yang berisiko untuk mengganti minuman manis (termasuk jus buah) dengan air atau minuman rendah kalori atau tanpa kalori sebanyak mungkin untuk mengelola glikemia dan mengurangi risiko penyakit kardiometabolik, dan meminimalkan konsumsi makanan dengan tambahan gula.

Suplementasi Diet

Suplementasi diet berupa kromium, kurkumin, vitamin D, lidah buaya, dan kayu manis umumnya dapat digunakan untuk meningkatkan kontrol glukosa.

Manajemen Berat Badan

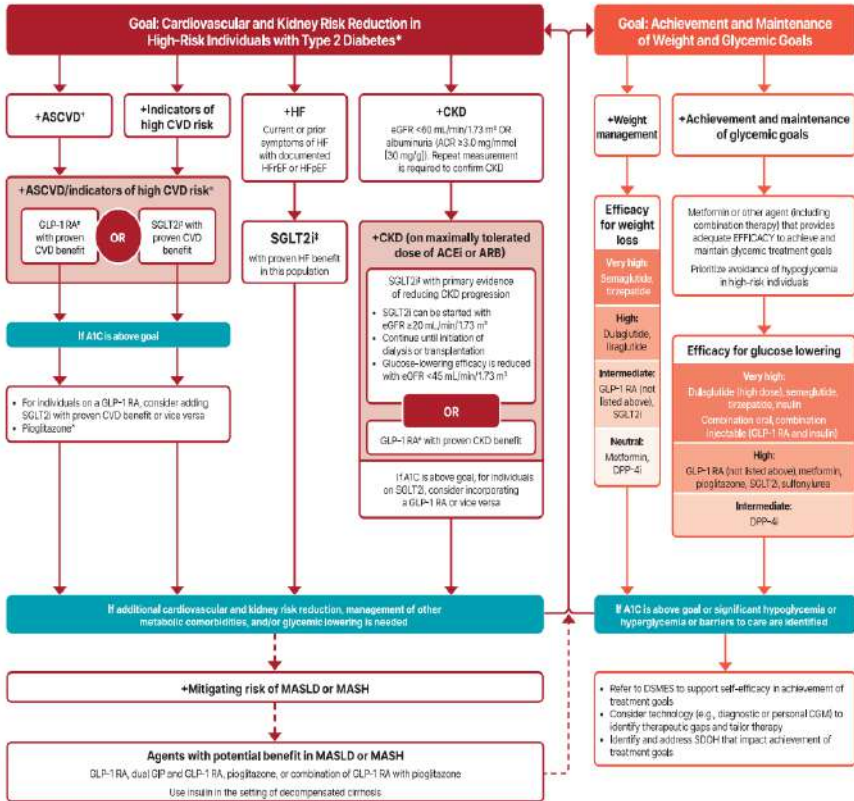
Penurunan berat badan pada pasien DM dapat mengurangi risiko kardiovaskular, serta menunda atau mencegah timbulnya DM pada mereka yang menderita pradiabetes. Manajemen berat badan untuk pasien overweight atau obesitas, yaitu penurunan berat badan minimal 3–7%.

Aktifitas Fisik

Aktifitas fisik berupa aerobik dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik serta dapat mengurangi faktor risiko kardiovaskular. Aktifitas fisik ini dapat berkontribusi terhadap penurunan berat badan. Aktivitas aerobik dapat dilakukan dengan intensitas sedang hingga berat (≥ 150 menit per minggu) dengan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut tanpa aktivitas atau dapat dilakukan dengan durasi lebih pendek (minimal 75 menit/minggu) dengan intensitas kuat.

4.7.2 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Gambar 2.2 merangkum algoritma pengobatan untuk DM tipe 2 dari *American Diabetic Asociation* (ADA). Sisi kiri algoritma memprioritaskan mitigasi komplikasi terkait diabetes dan efek pada organ, sedangkan sisi kanan membahas tujuan pengelolaan berat badan dan glukosa.



* In people with HF, CKD, established CVD, or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be made irrespective of background use of metformin or AIC.

† ASCVD: Defined differently across CVDs but all included individuals with established CVD (e.g., MI, stroke, and arterial revascularization procedure) and variability included conditions such as transient ischemic attack, unstable angina, amputation, and symptomatic or asymptomatic coronary artery disease. Indicators of high risk: While definitions vary, most comprise ≥55 years of age with two or more additional risk factors including obesity, hypertension, smoking, dyslipidemia, or albuminuria.

‡ A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high-risk CVD. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details.

For GLP-1 RAs, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and kidney end points in individuals with T2D with established or high risk of CVD. One kidney outcome trial demonstrated eGFR reduction and CV death for a GLP-1 RA in individuals with CKD and T2D.

‡ For SGLT2s, CV and kidney outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risks of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF, and kidney outcomes in individuals with T2D and established or high risk of CVD.

* Low-dose pioglitazone may be better tolerated and similarly effective as higher doses.

Gambar 4.7. Penggunaan obat penurun glukosa dalam pengelolaan diabetes tipe 2

1. Obat Anti hiperglikemia Oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi berikut :

a. Peningkatan Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

▪ Sulfonilurea

Sulfonilurea bekerja dengan merangsang sekresi pankreas insulin. Semua sulfonilurea sama efektifnya dalam menurunkan glukosa darah. Rata-rata penurunan A1C 1,5%-2% dengan pengurangan glukosa darah puasa 60-70 mg/dL. Efek samping yang paling umum adalah hipoglikemia. Efek samping peningkatan berat badan adalah hal biasa. Efek samping lain yang jarang terjadi yaitu ruam kulit, anemia hemolitik, gangguan pencernaan, dan kolestasis. Hiponatremia paling umum terjadi pada pemberian klorpropamid tetapi juga telah dilaporkan dengan tolbutamida. Pada pasien geriatic pemberian dosis awal harus dikurangi. Contoh obat golongan ini adalah glibenclamide, glipizide, glimepiride, gliquidone dan gliclazide.

▪ Glinid

Golongan ini terdiri dari 2 macam yaitu Repaglinid dan Nateglinid. Obat ini diabsorbsi dengan cepat (per oral) dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia *Post prandial*. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin (*Insulin Sensitizers*)

▪ Metformin

Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Efek utama

metformin mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Perlu dilakukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30 – 60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti penurunan GFR (<30 mL/menit/1,73 m²), gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (pada pasien penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik), gagal jantung fungsional kelas III-IV. Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain.

- Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma). Reseptor ini terdapat pada sel otot, lemak, dan hati. Bekerja dengan cara meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer dan akibatnya dapat menurunkan resistensi insulin. Efek sampingnya dapat menyebabkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperberat edema. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah pioglitazone.

c. Penghambat Alfa Glukosidase

Acarbose merupakan contoh obat golongan ini. Golongan ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Pasien dengan

penurunan fungsi ginjal ($\text{LFG} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome* (IBS) dikontraindikasikan menggunakan golongan ini. Efek samping yang mungkin terjadi berupa bloating (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya dapat diberikan dengan dosis kecil.

d. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP4)

DPP-4 adalah suatu enzim serin protease. Enzim ini bekerja dengan memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di posisi kedua peptida N-terminal. Penghambat DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Contoh obat yang termasuk dalam golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin.

e. Penghambat enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2*

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal sehingga meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital. Pada pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diperkenankan menggunakan obat ini bila $\text{LFG} < 45 \text{ ml/menit}$.

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

Gambar 4.8. Profil Obat Antihiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia

2. Obat Antihiperglikemia Suntik

a. Insulin

Pemberian insulin di indikasikan untuk keadaan berikut yaitu HbA1c >7.5% tetapi sudah menggunakan satu atau dua obat antidiabetes, HbA1c > 9%, penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemia yang disertai ketosis, krisis hiperglikemia, gagal dengan kombinasi obat antihiperglikemi oral dengan pemberian dosis optimal, terjadi stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke), kehamilan dengan DM gestasional yang tidak terkontrol, adanya gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, kontraindikasi dan atau alergi terhadap obat antihiperglikemi oral.

Jenis dan Lama Kerja Insulin

Berdasarkan lama kerja, insulin dibagi menjadi insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*), kerja pendek (*Short-acting insulin*), kerja menengah (*Intermediate-acting insulin*), kerja panjang (*Long-acting insulin*), kerja ultra panjang (*Ultra long-acting insulin*), Insulin campuran tetap (*Premixed insulin*) kerja pendek dengan menengah, kerja cepat dengan menengah serta kerja ultra panjang dengan kerja cepat.

Efek samping insulin :

- Hipoglikemia
- reaksi alergi terhadap insulin

Jenis Insulin	Awitan (onset)	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
Insulin analog Kerja Cepat (Rapid Acting)				
Insulin Lispro (Humalog*)	5 – 15 menit	1 – 2 jam	4 – 6 jam	Pen/cartridge
Insulin Aspart (Novorapid*)				Pen, vial
Insulin Glulisin (Apidra*)				Flexpen
Insulin Faster Aspart (Fasp*)	<5 menit			
Insulin manusia kerja pendek = Insulin Reguler (Short-Acting)				
Humulin® R	30 – 60 menit	2 – 4 jam	6 – 8 jam	Vial, Penfill
Actrapid*				
Insulin manusia kerja menengah = NPH (Intermediate-Acting)				
Humulin N*				
Insulatard*	1,5 – 4 jam	4 – 10 jam	8 – 12 jam	Vial, pen/ cartridge
Insuman Basal*				
Insulin analog kerja panjang (Long-Acting)				
Insulin Glargine (Lantus*)	1 – 3 jam	Hampir tanpa puncak	12 – 24 jam	Pen
Insulin Detemir (Levemir*)				
Insulin analog kerja ultra panjang (Ultra Long-Acting)				
Degludec (Tresiba*)	30 – 60 menit	Hampir tanpa puncak	Sampai 48 jam	Pen
Glargine U300 (Lantus® XR)	1 – 3 jam		24 jam	Pen 3000/mL
Insulin manusia campuran (Human Premixed)				
70/30 Humulin® (70% NPH, 30% reguler)	30 – 60 menit	3 – 12 jam		
70/30 Mixtard* (70% NPH, 30% reguler)				
Insulin analog campuran (Human Premixed)				
75/25 Humalogmix* (75% protamin lispro, 25% lispro)	12 – 30 menit	1 – 4 jam	4 – 6 jam	Vial 10 mL, Pen 3 mL
70/30 Novomix* (70% protamine aspart, 30% aspart)				Penfill/flexpen
50/50 premix Novomix 30 (30% aspart, 70% protamin aspart)				
Co-formulation of insulin degludec (Tresiba®)/ insulin aspart (Novorapid®): IdegAsp® Ryzodeg® 70/30	9 – 14 menit	72 – 80 menit	beyond 24 jam	Prefilled pen: 3 ml 100 U/mL
				Ryzodeg mengandung 70% Ideg, 3% IAsp

NPH: neutral protamine Hagedorn; NPL: neutral protamine lispro. *Belum tersedia di Indonesia

Gambar 4.7. Berbagai Jenis Sediaan Insulin Eksogen

4.8 Terapi Komplikasi

4.8.1 Komplikasi akut

Hipoglikemia

Hipoglikemia ditandai dengan kadar glukosa darah yang menurun (< 70 mg/dL). Hipoglikemia dapat terjadi karena jumlah asupan makanan yang tertunda atau tidak mencukupi (terutama karbohidrat), dosis obat yang berlebihan (misalnya,

sulfonilurea, insulin), berolahraga ketika dosis insulin mencapai efek puncak, atau tidak adanya penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati. Pasien mengalami gejala hipoglikemia sebaiknya periksa kadar Glukosa darah, dengan mengkonsumsi 15 g karbohidrat terlebih dahulu, tunggu 15 menit, dan lakukan tes ulang. Pada pasien yang menerima inhibitor α -glukosidase, hipoglikemia harus diobati dengan tablet glukosa atau susu skim.

Diabetic Ketoacidosis (DKA)

DKA adalah keadaan darurat medis yang bersifat reversible atau dapat disembuhkan namun berpotensi mengancam jiwa. Tanpa insulin, tubuh tidak dapat menggunakan glukosa dan harus memperoleh energi melalui jalur lain yaitu lipolisis. Jalur lipolisis ini menghasilkan keton dan asidosis. Faktor lain yang dapat menjadi pencetus yaitu adanya infeksi dan atau pemberian insulin yang tidak tepat. Tanda dan gejala DKA dapat berkembang dengan cepat dalam 1 hari dan umumnya mempunyai gejala yang khas yaitu napas penderitanya berbau seperti buah atau aseton, terjadi mual, muntah, dehidrasi, polidipsia, poliuria, serta pernapasan dalam dan cepat.

Kriteria diagnostik utama untuk DKA meliputi adanya hiperglikemia (>250 mg/dL), ketonuria sedang atau ketonemia dengan bikarbonat ≤ 15 mEq/L [mmol/L], dan asidosis (pH $\leq 7,3$).

Pemberian kalium dan elektrolit lainnya ditambahkan sesuai indikasi dari hasil penilaian laboratorium. Pemberian natrium bikarbonat masih kontroversial dan umumnya hanya direkomendasikan jika terjadi pH $< 6,9$. Pengobatan pilihan pada DKA dapat diberikan insulin IV reguler pada $0,1$ U/kg/jam secara kontinu. Ketika nilai glukosa plasma turun < 250 mg/dL, pemberian dekstrosa 5% dapat ditambahkan ke cairan IV. Selama masa pemulihan, dianjurkan untuk terus memberikan insulin dan mengizinkan pasien untuk makan sesegera mungkin. Karbohidrat yang terkandung dalam makanan ketika

dikombinasikan dengan pemberian insulin dapat membantu pembersihan keton.

4.8.2 Komplikasi Kronis

Komplikasi lanjut pada penyakit DM mempunyai gambaran klinis yang bervariasi, terutama berkaitan dengan keterlibatan dinding arteri baik pembuluh darah besar (makroangiopati) maupun pembuluh darah kecil (mikroangiopati), serta sistem saraf tepi (neuropati).

1. Makroangiopati

Contoh klasik makroangiopati adalah arteriosklerosis koroner. Pada pasien yang menderita diabetes, makroangiopati bermanifestasi sebagai aterosklerosis seperti pada pasien nondiabetes, ditandai dengan pembentukan plak secara bertahap tetapi dengan perjalanan penyakit yang cepat karena berbagai faktor risiko, terutama hiper dan dislipidemia, dengan efek kumulatif. Dengan demikian, aterosklerosis pada diabetes dimulai lebih awal, lebih terasa dan berkembang lebih cepat. Konsep patogenetik didasarkan pada lesi endotel yang terjadi akibat parameter spesifik diabetes yang merusak endotel.

2. Mikroangiopati

Dalam kasus mikroangiopati diabetik yang secara histologis ditandai dengan glomerulosklerosis progresif, arteriolosklerosis, dan hiperglikemia fibrosis interstisial, serta proses yang berurutan dan kompleks yang menyebabkan peningkatan matriks, dianggap sebagai faktor utama yang terlibat secara patogenetik. Resistensi insulin tampaknya menjadi penyebab utama mikroangiopati diabetik.

a. Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik merupakan kondisi mata yang dapat menyebabkan hilangnya penglihatan dan kebutaan pada penderita diabetes. Kondisi ini memengaruhi pembuluh darah di retina (lapisan jaringan peka cahaya di bagian

belakang mata). ADA merekomendasikan pasien DM tipe 2 melakukan pemeriksaan mata dimulai dalam waktu 5 tahun setelahnya diagnosis. Ketika hasilnya normal maka pemeriksaan mata dianjurkan untuk diulang setidaknya setiap 2 tahun sekali.

b. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan gejala albuminuria persisten (>300 mg/hari atau >200 $\mu\text{g}/\text{menit}$) yang dikonfirmasi minimal 2 kali dalam selang waktu 3-6 bulan, penurunan progresif laju filtrasi glomerulus, dan peningkatan tekanan darah.

Pasien dengan filtrasi glomerulus $>30\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{ m}^2$, dan rasio albumin terhadap kreatinin urinnya >30 mcg, dapat diberikan terapi golongan SGLT2 inhibitor. Pasien dengan CKD memiliki peningkatan risiko kejadian jantung dapat dipertimbangkan untuk terapi dengan GLP-1 RA. Baik ACE inhibitor maupun ARB direkomendasikan untuk pasien tidak hamil dengan diabetes dan hipertensi ringan atau rasio albumin terhadap kreatinin urin yang tinggi dan/atau tingkat $\text{eGFR} < 60\text{ mL}/\text{menit}/1,73\text{ m}^2$. Untuk terapi nefropati stadium lanjut meliputi dialisis dan transplantasi ginjal.

c. Neuropati

Neuropati perifer adalah kemungkinan komplikasi dari DM. Jenis neuropati perifer yang paling umum meliputi neuropati perifer sensorimotor distal kronis, yang bisa menyebabkan nyeri, kesemutan, dan mati rasa pada kaki dan tangan, dan neuropati otonom, yang dapat menyebabkan hipotensi, gastroparesis, disfungsi seksual, dan kegagalan otonom dalam merespons hipoglikemia. ADA merekomendasikan penggunaan pregabalin, duloxetine, atau gabapentin sebagai pengobatan farmakologis lini pertama untuk nyeri neuropatik. Optimalisasi kontrol glukosa adalah kunci untuk mencegah dan memperlambat perkembangan neuropati.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association, 2024. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl. 1):S27–S49 | <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
- CDC, 2024. About Prediabetes and Type 2 Diabetes <https://www.cdc.gov/diabetes-prevention/about-prediabetes-type-2/index.html#:~:text=Having%20prediabetes%20means%20your%20blood,Prediabetes%20can%20often%20be%20reversed.>
- Gärtner, V., & Eigentler, T. K. (2008). Pathogenesis of diabetic macro-and microangiopathy. *Clinical nephrology*, 70(1), 1-9.
- Marie et al, 2022. *Pharmacotherapy Principles & Practice*. Sixth edition. Mc Graw Hil.
- Mukti, A. W., Sari, D. P., Hardani, P. T., Rahayu, A., Hidayatunnikmah, N., Sastyarina, Y., ... & Purbosari, I. (2023). Profile Of Prediabetes In Productive Age. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 5(1), 355-361.
- Perkeni, 2021. *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia*. PB Perkeni.
- Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025 *Diabetes Care* 2025;48(Suppl. 1):S181 S206 | <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>
- Sacks *et al*, 2023. SacksDB,ArnoldM,BakrisGL,etal.Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2023;46:e151–e199
- Squadrito, G., & Cucinotta, D. (1991). The late complications of diabetes mellitus. *Annali italiani di medicina interna: organo ufficiale della Societa italiana di medicina interna*, 6(1 Pt 2), 126-136.
- Wells et al, 2015. *Pharmacotherapy Handbook* Ninth edition. Mc Graw Hil.

BAB 5

PENATALAKSANAAN GANGGUAN SISTEM PENCERNAAN

Oleh Wahyu Nuraini Hasmar

5.1 Pendahuluan

Masalah kesehatan yang berkaitan dengan sistem pencernaan merupakan salah satu kondisi yang sering dijumpai di tengah masyarakat. Sistem ini memiliki fungsi penting dalam tubuh, yakni mengolah makanan menjadi energi dan nutrisi yang diperlukan untuk mendukung berbagai aktivitas tubuh. Gangguan pada sistem pencernaan dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup seseorang serta berdampak negatif pada produktivitasnya.

Gangguan pada sistem pencernaan mencakup berbagai jenis penyakit, mulai dari kondisi ringan seperti dispepsia dan diare, hingga penyakit yang lebih serius seperti radang usus (*inflammatory bowel disease*) dan kanker kolorektal. Setiap gangguan memiliki gejala yang beragam, seperti nyeri di perut, mual, muntah, perubahan kebiasaan buang air besar, hingga ketidaknyamanan lain yang dapat berdampak negatif pada kualitas hidup penderitanya. Faktor penyebab gangguan ini sangat beragam, di antaranya adalah pola makan yang tidak sehat, tingkat stres yang tinggi, infeksi mikroorganisme, serta predisposisi genetik.

Penanganan gangguan sistem pencernaan memerlukan pendekatan menyeluruh, mencakup langkah pencegahan, diagnosis yang akurat, pengobatan farmakologis dan non-farmakologis, serta perubahan gaya hidup. Dalam hal ini, farmasis memiliki peran strategis, terutama dalam memberikan edukasi kepada pasien, membantu memilih terapi obat yang tepat, dan memantau efektivitas serta keamanan terapi guna meningkatkan kepatuhan dan hasil pengobatan. Dengan

penatalaksanaan yang tepat, gangguan sistem pencernaan dapat diatasi secara efektif, sehingga mendukung peningkatan kesejahteraan dan kualitas hidup pasien.

5.2 Organ-Organ Sistem Pencernaan

Sistem pencernaan terdiri dari berbagai organ, di mana masing-masing memiliki fungsi spesifik dalam mencerna makanan dan mengelola sisa-sisa makanan. Saluran pencernaan berupa tabung panjang yang membentang di seluruh tubuh, dimulai dari mulut hingga berakhir di anus. Di antara organ-organ ini terdapat sfingter, yaitu struktur berbentuk cincin yang terbuat dari serabut otot. Sfingter berperan penting dalam memastikan makanan bergerak ke arah yang benar dengan cara menutup jalur atau pembukaan alami tubuh sesuai kebutuhan.

Urutan organ-organ dalam sistem pencernaan sesuai jalur yang dilewati makanan:

1. Mulut
2. Tenggorokan (*Faring*)
3. Kerongkongan (*Esofagus*)
4. Lambung
5. Usus Halus (Usus Kecil)
6. Usus Besar
7. Usus Buntu (*Cecum*)
8. Rektum
9. Anus

5.3 Gastritis

Gastritis adalah peradangan pada mukosa lambung yang dapat bersifat akut, kronis, difus, atau lokal. Kondisi ini ditandai dengan gejala seperti hilangnya nafsu makan (anoreksia), rasa penuh atau tidak nyaman di epigastrium, mual, dan muntah. Peradangan terjadi akibat gangguan mekanisme perlindungan mukosa yang dipicu oleh bakteri atau zat iritan.

Gastritis melibatkan peradangan pada mukosa dan submukosa lambung, yang dapat dibuktikan secara histopatologis melalui infiltrasi sel radang. Berdasarkan jenisnya, gastritis dibagi menjadi:

1. Gastritis Akut

Gastritis akut adalah peradangan mendadak dan parah pada permukaan mukosa lambung, yang sering disertai kerusakan erosi. Penyebab utamanya meliputi:

Penggunaan obat *antiinflamasi nonsteroid* (NSAID) dosis tinggi. Konsumsi alkohol berlebihan, kebiasaan merokok, dan stres berat. Faktor lain seperti luka bakar, operasi, kemoterapi, infeksi sistemik, atau paparan zat korosif.

2. Gastritis Kronis

Gastritis kronis adalah peradangan yang berlangsung lama pada mukosa lambung. Penyebab utamanya adalah infeksi *Helicobacter pylori* atau adanya ulkus lambung. Kondisi ini dapat menyebabkan atrofi mukosa dan metaplasia epitel, yang meningkatkan risiko displasia dan kanker lambung.

5.3.1 Etiologi

Beberapa faktor dapat menyebabkan seseorang mengalami gastritis, di antaranya adalah penggunaan obat-obatan kimia seperti asetaminofen, aspirin, dan kortikosteroid. Asetaminofen dan kortikosteroid diketahui dapat mengiritasi mukosa lambung, sementara obat NSAID (Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs) dan kortikosteroid menghambat sintesis prostaglandin. Hal ini meningkatkan sekresi asam lambung (HCl), sehingga menciptakan kondisi asam yang berlebihan dan memicu iritasi pada mukosa lambung.

Selain itu, konsumsi alkohol juga dapat merusak gaster. Faktor lain termasuk paparan terapi radiasi, refluks empedu, serta zat-zat korosif seperti cuka dan lada, yang dapat merusak mukosa gaster, menyebabkan edema, dan perdarahan. Kondisi stres, seperti trauma, luka bakar, kemoterapi, atau kerusakan sistem saraf pusat, juga dapat merangsang peningkatan produksi HCl di lambung. Infeksi bakteri seperti *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, dan mikroorganisme lainnya turut berperan sebagai pemicu gastritis.

5.3.2 Patofisiologi

Menurut Sukarmin (2013), menjelaskan patofisiologi pada penyakit gastritis :

Mukosa lambung dapat terkikis akibat konsumsi alkohol, penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), atau infeksi *Helicobacter pylori*. Kerusakan ini sering kali memicu reaksi inflamasi. Peradangan pada lambung juga dapat terjadi akibat peningkatan sekresi asam lambung. Produksi ion H^+ yang merupakan komponen utama asam lambung dilakukan oleh sel parietal dengan bantuan enzim Na^+/K^+ ATPase.

Sekresi asam lambung dapat meningkat sebagai respons terhadap rangsangan persarafan, seperti kondisi cemas, stres, atau marah. Aktivasi serabut parasimpatik vagus meningkatkan pelepasan neurotransmitter seperti asetilkolin, histamin, dan gastrin-releasing peptide, yang merangsang sekresi asam lambung. Jika peningkatan produksi ion H^+ tidak diimbangi oleh pelindung alami seperti prostaglandin, HCO_3^- , dan mukus, mukosa lambung akan tergerus, mengakibatkan reaksi inflamasi.

Peningkatan sekresi lambung juga merangsang serabut nervus vagus yang mengirimkan sinyal ke medula oblongata melalui kemoreseptor yang kaya akan neurotransmitter seperti epinefrin, serotonin, dan GABA. Aktivasi ini dapat memicu mual dan muntah. Mual mengurangi asupan nutrisi, sedangkan muntah tidak hanya mengurangi asupan tetapi juga menyebabkan hilangnya cairan tubuh (hipovolemia).

Kehilangan cairan tubuh merangsang pusat muntah untuk meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH), yang menyebabkan retensi cairan dan kehilangan $NaCl$ serta $NaHCO_3$ secara berlebihan. Jika natrium yang hilang tidak tergantikan, kondisi hiponatremia dapat terjadi. Selain itu, muntah menyebabkan hilangnya kalium (hipokalemia), yang berisiko memperburuk alkalosis metabolik. Muntah yang tidak terkendali juga dapat menyebabkan aspirasi muntahan ke saluran pernapasan, sehingga berpotensi membahayakan.

Pemulihan sel epitel lambung dapat terjadi jika faktor-faktor penyebab kerusakan dihilangkan. Proses regenerasi

melibatkan migrasi dan pembelahan sel epitel, yang dirangsang oleh insulin-like growth factor (IGF) dan gastrin, untuk menutup celah luka.

5.3.3 Penatalaksanaan Terapi

Tujuan utama pengobatan gastritis adalah meredakan nyeri, mengurangi peradangan, serta mencegah terbentuknya ulkus peptikum dan komplikasi lain. Pengobatan diarahkan untuk menekan faktor agresif, seperti produksi asam lambung, sekaligus meningkatkan faktor protektif berupa ketahanan mukosa lambung.

Terapi Farmakologi menurut Wells & Dipiro (2015) meliputi :

1. Obat Golongan Antasida

Antasida mengandung senyawa seperti aluminium hidroksida, magnesium, dan kalsium karbonat. Obat ini bekerja dengan menurunkan tingkat keasaman lambung, sehingga membantu mengurangi iritasi.

Obat antasida digunakan untuk menetralkan asam lambung, terutama pada gastritis yang dipicu oleh zat iritatif. Penggunaannya juga efektif untuk mengatasi rasa penuh atau tidak nyaman pada perut, dengan cara meningkatkan pH lambung hingga sekitar 6.

2. Obat Golongan H₂ Blocker

Obat golongan H₂ blocker berfungsi menurunkan produksi asam lambung. Contoh obat dalam kelompok ini adalah famotidine dan ranitidine. Obat ini bekerja dengan menghambat reseptor histamin yang berperan dalam proses sekresi asam lambung. Dengan mekanisme tersebut, H₂ blocker efektif menekan produksi asam lambung, termasuk yang distimulasi oleh makanan atau sistem saraf.

3. Obat Golongan Proton Pump Inhibitor (PPI)

Proton pump inhibitor (PPI) bertindak dengan menghambat produksi asam lambung melalui penghambatan elektron yang memicu aksi potensial pada saraf otonom vagus. Kelompok obat ini lebih efektif dalam menurunkan produksi asam lambung dibandingkan H₂ blocker. Contoh PPI meliputi omeprazole, lansoprazole, pantoprazole,

- rabeprazole, esomeprazole, dan dexlansoprazole. PPI bekerja dengan menghambat aktivitas pompa proton yang melibatkan enzim H^+ , K^+ , dan ATP-ase pada membran sekretori sel parietal lambung.
4. Obat Golongan Sukralfat
Sukralfat adalah obat dengan efek sitoprotektif yang bertujuan melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat asam lambung.
 5. Obat Golongan Antibiotik
Antibiotik digunakan untuk mengobati gastritis yang disebabkan oleh infeksi bakteri, seperti *Helicobacter pylori*. Antibiotik yang direkomendasikan meliputi amoksisilin, tetrasiklin, dan/atau metronidazole yang diberikan secara oral.
Terapi antibiotik hanya diberikan kepada pasien dengan infeksi bakteri. Penggunaan antibiotik pada infeksi virus atau penyakit yang bersifat self-limiting (dapat sembuh sendiri) sebaiknya dihindari untuk mencegah resistensi antibiotik.

Terapi Non Farmakologi : Pola makan yang teratur, porsi makan yang sesuai, hindari minuman beralkohol, tidak merokok, kurangi makanan yang berlemak, hindari obat-obat penyebab iritasi lambung dan Kelola stress.

5.4 GERD

Penyakit Refluks Gastroesofageal (GERD) adalah kondisi patologis yang terjadi akibat aliran balik isi lambung ke esofagus. Kondisi ini dapat menyebabkan berbagai gejala yang mengganggu, baik pada esofagus maupun di luar esofagus, serta dapat berujung pada komplikasi.

Pada individu sehat, refluks dapat diatasi dengan posisi tubuh tegak setelah makan, yang didukung oleh kontraksi peristaltik primer. Kontraksi ini membantu mengembalikan isi lambung yang masuk ke esofagus kembali ke lambung. Refluks sementara semacam ini tidak merusak mukosa esofagus dan

tidak menyebabkan gejala, sehingga disebut sebagai refluks fisiologis.

5.4.1 Etiologi

Penyebab utama terjadinya GERD melibatkan berbagai faktor yang memengaruhi fungsi saluran pencernaan bagian atas. Faktor pertama adalah menurunnya tonus pada *lower esophageal sphincter* (LES), yang berperan penting dalam mencegah refluks. Selain itu, penurunan kemampuan bersihan asam dari lumen esofagus dan melemahnya ketahanan epitel esofagus juga berkontribusi. Refluksat yang mencapai dinding esofagus dengan pH di bawah 2, serta kandungan pepsin, garam empedu, dan HCl, dapat memicu kerusakan.

Kelainan pada lambung, termasuk infeksi bakteri *Helicobacter pylori* dengan *corpus predominant gastritis*, juga menjadi faktor risiko. Refluks gas atau *non-acid reflux* dapat menyebabkan hipersensitivitas, sementara alergi makanan atau intoleransi terhadap makanan tertentu turut memicu refluks. Konsumsi makanan atau minuman tertentu seperti makanan asam, cokelat, minuman berkafein atau berkarbonasi, alkohol, rokok, dan obat-obatan tertentu (seperti antikolinergik, penghambat saluran kalsium, progesteron, dan nitrat) dapat mengganggu fungsi LES. Faktor anatomis seperti penyempitan kerongkongan juga dapat memperburuk kondisi ini.

5.4.2 Patofisiologi

Esofagus dan lambung dipisahkan oleh zona tekanan tinggi (*high pressure zone*) yang dihasilkan oleh kontraksi *lower esophageal sphincter* (LES). Pada individu sehat, fungsi pemisahan ini tetap terjaga kecuali saat terjadi aliran antegrad, seperti saat menelan, atau aliran retrograd, seperti saat sendawa atau muntah. Aliran balik dari lambung ke esofagus melalui LES hanya terjadi jika tonus LES sangat rendah atau tidak ada sama sekali, yaitu kurang dari 3 mmHg.

Pada penyakit GERD, refluks terjadi akibat gangguan motilitas di bagian bawah esofagus. LES, yang berfungsi sebagai pengatur aliran satu arah dari esofagus ke lambung, mengalami penurunan kekuatan atau relaksasi spontan. Akibatnya, terjadi

aliran balik atau refluks cairan dan asam lambung dari lambung ke esofagus.

Patogenesis GERD melibatkan keseimbangan antara faktor defensif esofagus dan faktor ofensif dari bahan refluks. Faktor defensif esofagus meliputi pemisah antirefluks (tonus LES), bersihan asam dari lumen esofagus, dan ketahanan epitelial esofagus. Faktor ofensif meliputi sekresi gastrik dan daya pilorik.

1. **Pemisah anti-refluks:** Tonus LES memainkan peran utama dalam mencegah refluks. Penurunan tonus LES, yang dapat disebabkan oleh hiatus hernia, obat-obatan, atau perubahan hormonal seperti pada kehamilan, dapat menyebabkan refluks.
2. **Bersihan asam dari lumen esofagus:** Gravitasi, peristaltik, ekskresi air liur, dan bikarbonat berperan dalam membersihkan asam dari esofagus. Setelah refluks, sebagian besar bahan refluks kembali ke lambung berkat dorongan peristaltik.
3. **Ketahanan epitelial esofagus:** Esophagus tidak memiliki lapisan mukus pelindung seperti lambung. Ketahanan epitel meliputi membran sel, batas intraseluler yang membatasi difusi H^+ , aliran darah yang menyuplai nutrisi, oksigen, bikarbonat, serta kemampuan sel esofagus mengangkut ion H^+ .

Refluks terjadi ketika LES melemah atau relaksasi, sering dipicu oleh peningkatan tekanan intra-abdomen, memungkinkan isi lambung masuk ke esofagus. Jika isi lambung mencapai esofagus proksimal, peristaltik akan mengembalikannya ke lambung, atau jika sfingter esofagus atas relaksasi, isi lambung dapat masuk ke faring atau mulut.

5.4.3 Penatalaksanaan Terapi

Terapi Farmakologi menurut Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (2013) meliputi :

1. PPI merupakan salah satu obat untuk terapi GERD yang memiliki keefektifan serupa dengan terapi pembedahan.

Jika dibandingkan dengan obat lain, PPI terbukti paling efektif mengatasi gejala serta menyembuhkan lesi esofagitis^{1,8-11} Yang termasuk obat-obat golongan PPI adalah omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, lansoprazole 30 mg, esomeprazole 40 mg, dan rabeprazole 20 mg. PPI dosis tunggal umumnya diberikan pada pagi hari sebelum makan pagi. Sedangkan dosis ganda diberikan pagi hari sebelum makan pagi dan malam hari sebelum makan malam.

Terapi GERD dilakukan pada pasien terduga GERD yang mendapat skor GERD-Q > 8 dan tanpa tanda alarm.¹ Penggunaan PPI sebagai terapi inisial GERD menurut Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease dan Konsensus Nasional Penatalaksanaan Penyakit Refluks Gastroesofageal di Indonesia adalah dosis tunggal selama 8 minggu (The Indonesian Society of Gastroenterology, 2014).

Apabila gejala tidak membaik setelah terapi inisial selama 8 minggu atau gejala terasa mengganggu di malam hari, terapi dapat dilanjutkan dengan dosis ganda selama 4 – 8 minggu. Bila penderita mengalami kekambuhan, terapi inisial dapat dimulai kembali dan dilanjutkan dengan terapi maintenance. Terapi maintenance merupakan terapi dosis tunggal selama 5 – 14 hari untuk penderita yang memiliki gejala sisa GERD (DeVault & Castell, 2005)

2. Antagonis reseptor H₂, antasida, dan prokinetik (antagonis dopamin dan antagonis reseptor serotonin). Antagonis reseptor H₂ dan antasida digunakan untuk mengatasi gejala refluks yang ringan dan untuk terapi maintenance dikombinasi dengan PPI. Yang termasuk ke dalam antagonis reseptor H₂ adalah simetidin (1 x 800 mg atau 2 x 400 mg), ranitidin (2 x 150 mg), famotidin (2 x 20 mg), dan nizatidin (2 x 150 mg). Prokinetik merupakan golongan obat yang berfungsi mempercepat proses pengosongan perut, sehingga mengurangi kesempatan asam lambung untuk naik ke esofagus. Obat golongan prokinetik termasuk

domperidon (3 x 10 mg) dan metoklopramid (3 x 10 mg) (Katz et al., 2013)

Terapi Non Farmakologi :

Secara umum, prinsip terapi GERD di pusat pelayanan kesehatan primer berdasarkan *Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease* melibatkan modifikasi gaya hidup dan terapi medikamentosa. Modifikasi gaya hidup mencakup pengaturan pola hidup yang dapat dilakukan dengan cara-cara berikut:

1. Menurunkan berat badan pada pasien yang obesitas atau mempertahankan berat badan ideal sesuai dengan Indeks Massa Tubuh (IMT).
2. Meninggikan posisi kepala sekitar 15-20 cm atau menjaga kepala tetap terangkat saat berbaring.
3. Makan malam sebaiknya dilakukan 2 hingga 3 jam sebelum tidur.
4. Menghindari makanan yang dapat memicu GERD, seperti cokelat, minuman berkafein, alkohol, serta makanan yang berlemak, asam, atau pedas.

5.5 Diare Akut

Diare, atau mencret, adalah kondisi di mana seseorang buang air besar dengan feses yang tidak berbentuk (unformed stools) atau cair, dengan frekuensi lebih dari tiga kali dalam 24 jam. Jika diare berlangsung kurang dari dua minggu, kondisi ini disebut diare akut. Namun, jika berlangsung selama dua minggu atau lebih, maka dikategorikan sebagai diare kronis. Feses dapat disertai atau tanpa adanya lendir, darah, atau nanah. Gejala lain yang sering muncul meliputi mual, muntah, nyeri perut, rasa mulas, tenesmus, demam, serta tanda-tanda dehidrasi.

Diare akut pada orang dewasa merupakan kondisi yang umum terjadi dan umumnya dapat diatasi secara mandiri. Namun, komplikasi seperti dehidrasi atau efek racun dapat meningkatkan risiko kesakitan dan kematian, meskipun penyebabnya sudah dikenal dengan baik dan metode penanganan serta prosedur diagnostiknya terus berkembang.

5.5.1 Etiologi

Berbagai agen infeksi dapat menjadi penyebab diare akut pada anak, yang paling umum adalah virus dengan kontribusi sekitar 70-80%. Jenis virus yang sering terlibat meliputi Rotavirus serotipe 1, 2, 8, dan 9, Norwalk virus, Astrovirus, Adenovirus tipe 40 dan 41, Small Bowel Structured Virus, serta Cytomegalovirus. Selain itu, bakteri juga merupakan penyebab penting, seperti *Enterotoxigenic E. coli* (ETEC), *Enteropathogenic E. coli* (EPEC), *Enteraggregative E. coli* (EAggEC), *Enteroinvasive E. coli* (EIEC), *Enterohemorrhagic E. coli* (EHEC), *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, dan *Salmonella non-typhoid*. Protozoa seperti *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium spp.*, *Isospora belli*, dan *Cyclospora cayetanensis* juga dapat memicu diare akut. Tidak kalah penting, infeksi parasit cacing (helminths), termasuk *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma spp.*, *Capillaria philippinensis*, dan *Trichuris trichuria*, turut menjadi faktor penyebab diare pada anak.

5.5.2 Patofisiologi

Diare infeksi akut secara klinis dan patofisiologis dibagi menjadi diare non-inflamasi dan inflamasi. Diare inflamasi terjadi akibat invasi bakteri dan produksi sitotoksin di kolon, yang ditandai dengan sindrom disentri berupa diare berlendir dan berdarah. Gejala klinisnya meliputi rasa mulas hingga nyeri seperti kolik, mual, muntah, demam, tenesmus, serta tanda-tanda dehidrasi. Pemeriksaan tinja secara makroskopis dapat menunjukkan lendir atau darah, sementara pemeriksaan mikroskopis sering menemukan leukosit polimorfonuklear.

Diare juga dapat dipicu oleh lebih dari satu mekanisme. Dalam infeksi bakteri, mekanisme yang umum meliputi peningkatan sekresi dan penurunan penyerapan di usus. Infeksi ini memicu inflamasi dan menghasilkan toksin yang menyebabkan diare. Pada infeksi bakteri invasif, perdarahan atau keberadaan leukosit dalam feses menjadi indikasi khas.

Secara umum, mekanisme diare yang disebabkan oleh kuman enteropatogen melibatkan penempelan bakteri pada sel

epitel dengan atau tanpa kerusakan mukosa, invasi mukosa, serta produksi enterotoksin atau sitotoksin. Satu jenis bakteri dapat menggunakan satu atau lebih mekanisme ini untuk melemahkan pertahanan mukosa usus.

5.5.3 Penatalaksanaan terapi

Terapi Farmakologi menurut (Farthing et al., 2013):

1. Antibiotik

Penggunaan antibiotik secara empiris jarang diperlukan dalam kasus diare akut infeksi, karena sekitar 40% kasus dapat sembuh dalam waktu kurang dari tiga hari tanpa pengobatan antibiotik. Antibiotik diindikasikan pada pasien dengan gejala spesifik diare infeksi, seperti demam, feses berdarah, keberadaan leukosit dalam tinja, untuk mengurangi ekskresi patogen dan risiko kontaminasi lingkungan, serta pada kasus diare persisten atau yang mengancam jiwa. Indikasi lainnya termasuk diare pada pelancong dan pasien dengan kondisi imunokompromis. Antibiotik dapat diberikan secara empiris, namun terapi antibiotik yang lebih spesifik disarankan berdasarkan hasil kultur dan uji resistensi kuman.

Tabel 5.1. Antibiotik empiris pada diare akut infeksi

Organisme	Antibiotik Pilihan Pertama	Antibiotik Pilihan Kedua
<i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i> atau <i>Salmonella spp.</i>	<i>Ciprofloxacin</i> 500 mg oral 2 kali sehari, 3-5 hari	<i>Salmonella/Shigella</i> <i>Ceftriaxone</i> 1 gram IM/IV sehari TMP-SMX DS oral 2 kali sehari, 3 hari <i>Campilobacter spp</i> <i>Azithromycin</i> 500 mg oral 2 kali sehari <i>Erythromycin</i> 500 mg oral 2 kali sehari, 5 hari

Organisme	Antibiotik Pilihan Pertama	Antibiotik Pilihan Kedua
<i>Vibrio Cholera</i>	<i>Tetracycline</i> 500 mg oral 4 kali sehari, 3 hari <i>Doxycycline</i> 300 mg oral, dosis tunggal	Resisten <i>tetracycline</i> <i>Ciprofloxacin</i> 1 gram oral 1 kali <i>Erythromycin</i> 250 mg oral 4 kali sehari, 3 hari.
<i>Traveler's diarrhea</i>	<i>Ciprofloxacin</i> 500 mg 2 kali sehari	TMP-SMX DS oral 2 kali sehari, 3 hari.
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Metronidazole</i> 250-500 mg 4x sehari, 7-14 hari, oral atau IV	<i>Vancomycin</i> 125 mg 4 kali sehari, 7-14 hari.

2. Obat Anti-Diare

Kelompok Anti-Sekresi Selektif

Kemajuan terbaru dalam terapi diare adalah ketersediaan racecadotril, penghambat enzim enkephalinase yang memungkinkan enkephalin berfungsi normal kembali. Dengan mengembalikan fungsi ini, sekresi elektrolit dapat dinormalkan dan keseimbangan cairan tubuh terjaga. Racecadotril, yang dikenal dengan nama dagang Hidrasec, merupakan generasi pertama obat anti-diare jenis baru yang lebih aman untuk digunakan pada anak-anak.

Kelompok Opiat

Obat dalam kelompok ini meliputi kodein fosfat, loperamid HCl, serta kombinasi difenoksilat dan atropin sulfat. Dosis yang disarankan untuk kodein adalah 15-60 mg sebanyak tiga kali sehari, sementara loperamid diberikan 2-4 mg hingga tiga atau empat kali sehari. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat gerakan propulsi usus dan

meningkatkan penyerapan cairan, sehingga membantu memperbaiki konsistensi feses dan mengurangi frekuensi diare. Jika digunakan dengan tepat, obat ini cukup aman dan dapat menurunkan frekuensi buang air besar hingga 80%. Namun, obat golongan ini tidak disarankan untuk diare akut yang disertai demam atau sindrom disentri.

Kelompok Absorben

Obat seperti arang aktif, attapulgit aktif, bismut subsalisilat, pektin, kaolin, dan smektit bekerja dengan menyerap bahan infeksius atau toksin dalam saluran cerna. Dengan mekanisme ini, mukosa usus terlindungi dari kontak langsung dengan zat-zat yang merangsang sekresi elektrolit, sehingga membantu meredakan gejala diare.

Zat Hidrofilik

Ekstrak tumbuhan seperti *Plantago ovata*, *Psyllium*, *Karaya* (*Sterculia*), *Ispraghulla*, *Coptidis*, dan *Catechu* mampu membentuk koloid saat bercampur dengan cairan di lumen usus. Mekanisme ini membantu mengurangi frekuensi buang air besar dan memperbaiki konsistensi feses. Namun, zat ini tidak efektif dalam mengurangi kehilangan cairan dan elektrolit. Penggunaan umumnya adalah 5-10 mL dua kali sehari yang dilarutkan dalam air, atau dalam bentuk kapsul maupun tablet.

Probiotik

Probiotik seperti *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, atau *Saccharomyces boulardii* dapat memberikan manfaat positif jika jumlahnya meningkat di saluran cerna. Mekanisme kerjanya melibatkan kompetisi untuk nutrisi dan reseptor di saluran pencernaan. Untuk mengurangi atau menghilangkan gejala diare, probiotik harus diberikan dalam jumlah yang memadai.

Terapi non farmakologi :

Hal terpenting dalam penanganan diare akut adalah menjaga hidrasi dan keseimbangan elektrolit yang memadai. Rehidrasi oral menjadi langkah utama dan harus diterapkan pada semua pasien, kecuali mereka yang tidak dapat minum atau mengalami diare parah yang membahayakan jiwa, sehingga memerlukan rehidrasi intravena. Cairan rehidrasi oral idealnya mengandung 3,5 gram natrium klorida, 2,5 gram natrium bikarbonat, 1,5 gram kalium klorida, dan 20 gram glukosa per liter air. Sediaan ini tersedia dalam bentuk paket komersial yang mudah dicampur dengan air. Jika tidak tersedia, larutan rehidrasi dapat dibuat sendiri dengan mencampurkan 1/2 sendok teh garam, 1/2 sendok teh baking soda, dan 2-4 sendok makan gula ke dalam satu liter air. Untuk mengganti kalium, dapat diberikan dua buah pisang atau satu cangkir jus jeruk.

Pasien dianjurkan untuk minum cairan sebanyak mungkin sejak tanda-tanda pertama haus. Jika diperlukan rehidrasi intravena, cairan normotonik seperti saline normal atau Ringer laktat dapat diberikan, dengan tambahan kalium sesuai hasil pemeriksaan kimia darah. Status hidrasi pasien harus dipantau secara ketat melalui evaluasi tanda vital, pola pernapasan, dan produksi urin, serta melakukan penyesuaian infus jika diperlukan. Pengobatan harus segera dialihkan ke rehidrasi oral setelah pasien memungkinkan.

5.6 Konstipasi

Konstipasi adalah kondisi yang ditandai dengan penurunan kemampuan buang air besar secara normal, sering kali disertai kesulitan pengeluaran feses yang tidak tuntas atau feses yang sangat keras dan kering. Kondisi ini juga dapat melibatkan frekuensi buang air besar yang sangat jarang, jumlah tinja yang tidak memadai, serta konsistensi yang keras dan kering. Konstipasi diklasifikasikan sebagai akut jika berlangsung selama 1-4 minggu, dan kronis jika berlangsung lebih dari satu bulan.

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan konstipasi meliputi feses yang keras atau kering, pola buang air besar yang tidak teratur, faktor psikologis, kurangnya aktivitas fisik, asupan cairan yang tidak mencukupi, dan adanya kelainan pada usus. Perlu diingat bahwa konstipasi adalah gejala, bukan suatu penyakit. Salah satu tanda konstipasi adalah mengejan saat buang air besar. Pola buang air besar yang normal terjadi setiap 2-3 hari sekali tanpa kesulitan, nyeri, atau perdarahan. Feses yang keras dan kering dapat menyebabkan nyeri pada area rectum.

5.6.1 Etiologi

Konstipasi adalah kondisi gangguan buang air besar yang umum terjadi dan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Penyebabnya meliputi kebiasaan mengabaikan dorongan buang air besar, pola makan rendah serat, serta kurangnya asupan cairan yang memperlambat peristaltik usus. Aktivitas fisik yang minim atau tirah baring berkepanjangan juga dapat memperburuk kondisi ini. Selain itu, penggunaan obat-obatan tertentu seperti opiat, antikolinergik, atau suplemen zat besi sering kali dikaitkan dengan konstipasi. Pada lansia, penurunan elastisitas otot perut dan perlambatan peristaltik menjadi faktor tambahan. Stres psikologis, gangguan neurologis, penyakit organik seperti hipotiroidisme, serta kelainan saluran cerna seperti obstruksi usus atau divertikulitis juga berperan. Akumulasi dari faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan frekuensi buang air besar yang menurun, disertai dengan feses keras dan kering, yang sering kali menimbulkan rasa nyeri atau ketidaknyamanan saat buang air besar.

5.6.2 Patofisiologi

Defekasi, seperti halnya berkemih, merupakan proses fisiologis yang melibatkan kerja otot polos dan otot rangka, sistem saraf pusat dan perifer, koordinasi refleks, kesadaran, serta kemampuan fisik untuk mencapai tempat buang air besar (BAB). Kesulitan dalam mendiagnosis dan mengelola konstipasi sering kali disebabkan oleh kompleksitas mekanisme yang

terlibat dalam proses BAB normal. Dorongan untuk defekasi secara alami dipicu oleh distensi rektal, yang berlangsung melalui empat tahap utama: refleks penyekat rektoanal, relaksasi otot sfingter internal, relaksasi otot sfingter eksternal dan otot-otot di area pelvis, serta peningkatan tekanan intra-abdomen.

Gangguan pada salah satu tahap ini dapat menyebabkan konstipasi. Proses defekasi diawali dengan gerakan peristaltik usus besar yang mendorong feces ke rektum. Ketika feces memasuki ampula rektal dan meregangkannya, sfingter anus interna akan berelaksasi. Untuk mencegah keluarnya feces secara spontan, refleks kontraksi terjadi pada sfingter anus eksterna dan otot dasar pelvis yang dikontrol oleh saraf pudendus.

Selanjutnya, otak menerima sinyal keinginan untuk BAB dan memerintahkan sfingter anus eksterna untuk berelaksasi, sehingga rektum dapat mengeluarkan isinya dengan bantuan kontraksi otot dinding perut. Kontraksi ini meningkatkan tekanan intra-abdomen, sementara sfingter dan otot levator ani berelaksasi. Proses ini melibatkan persarafan simpatis dan parasimpatis yang bekerja secara terkoordinasi.

5.6.3 Penatalaksanaan terapi

Terapi Farmakologi menurut Vasanwala (2009), meliputi :

1. Laksatif Serat

Laksatif serat berfungsi meningkatkan berat feces dengan cara menyerap air, sehingga mempercepat gerakan peristaltik usus. Peningkatan motilitas saluran cerna menghasilkan waktu transit kolon yang lebih singkat serta frekuensi buang air besar yang lebih sering.

2. Laksatif Osmotik

Laksatif osmotik merupakan zat hiperosmolar yang memicu sekresi air ke dalam lumen usus. Jenis yang paling sering digunakan adalah garam magnesium. Alternatif lainnya meliputi sorbitol, laktulosa, dan polyethylene glycol (PEG) 3350. Berdasarkan penelitian multisenter terhadap 164 pasien, laktulosa terbukti lebih efektif dalam menghasilkan

feses normal pada hari ketujuh dibandingkan laksatif stimulan (seperti senna, antrakuinon, atau bisakodil). Selain itu, penelitian terhadap 99 pasien konstipasi kronis menunjukkan bahwa PEG 3350 lebih efektif dibandingkan laktulosa dengan efek samping berupa kembung yang lebih minimal.

3. Laksatif Stimulan

Laksatif stimulan meningkatkan motilitas usus dan sekresi cairan di saluran cerna. Zat ini bekerja dalam hitungan jam, tetapi dapat menyebabkan efek samping seperti nyeri atau kram perut. Laksatif ini direkomendasikan jika laksatif osmotik tidak memberikan hasil. Mekanismenya melibatkan perubahan transpor elektrolit pada mukosa usus, yang merangsang aktivitas motorik usus.

4. Enema dan Supositoria Rektal

Enema dan supositoria rektal merangsang proses defekasi dengan meregangkan rektum dan kolon. Pasien lanjut usia dengan keterbatasan mobilitas mungkin memerlukan penggunaan enema sesekali untuk mencegah terjadinya impaksi feces.

5. Probiotik

Probiotik dapat meningkatkan frekuensi buang air besar pada pasien konstipasi. Bakteri probiotik menghasilkan asam laktat yang meningkatkan motilitas usus dan mempercepat waktu transit feces. Namun, hasil penelitian terkait efektivitasnya masih belum signifikan.

6. Pelunak Feses dan Agen Baru

Pelunak feces seperti sodium dioctyl sulphosuccinate dan parafin cair, serta tegaserod, sudah tidak digunakan lagi. Sementara itu, kolkisin dan misoprostol belum mendapatkan rekomendasi FDA sebagai terapi konstipasi.

7. Lubiprostone

Merupakan salah satu agen baru, bekerja sebagai aktivator kanal klorida yang meningkatkan sekresi cairan di usus kaya klorida. Zat ini mengaktifkan kanal klorida tipe 2 pada sel epitel intestinal untuk mendukung sekresi cairan usus serta menjaga integritas epitel. Lubiprostone merupakan

satu-satunya obat yang direkomendasikan FDA untuk mengatasi konstipasi kronis pada pasien berusia di atas 65 tahun.

Terapi Non Farmakologi :

Aktivitas Fisik

Kurangnya aktivitas fisik terkait dengan peningkatan risiko konstipasi dua kali lipat. Kondisi tirah baring dan imobilisasi yang berlangsung lama juga sering dikaitkan dengan konstipasi.

Latihan

Sebagian besar kemampuan defekasi dipengaruhi oleh refleks yang sudah terbentuk. Banyak pasien dengan pola defekasi yang teratur melaporkan bahwa mereka mengosongkan saluran cerna pada waktu yang hampir sama setiap hari. Waktu yang paling ideal untuk defekasi adalah segera setelah bangun tidur dan setelah makan, karena pada saat itu transit kolon paling cepat. Pasien disarankan untuk mengenali dan merespons dorongan untuk buang air besar, karena jika tidak, feses akan menumpuk dan cairan yang terkandung di dalamnya akan diserap, menjadikannya semakin sulit dikeluarkan.

Posisi Saat Defekasi

Penelitian yang membandingkan berbagai posisi saat defekasi menunjukkan bahwa pasien perlu diajarkan untuk mengadopsi posisi semi-squatting atau setengah jongkok. Meskipun banyak orang tidak terbiasa dengan posisi jongkok, posisi ini dapat dibantu dengan pijakan kaki dan membungkukkan badan ke depan saat di toilet. Bantal juga dapat digunakan untuk membantu memperkuat otot perut.

Konsumsi Air

Konsumsi air yang cukup sangat penting dalam pengelolaan konstipasi. Pasien disarankan untuk minum minimal 8 gelas air sehari (sekitar 2 liter).

Serat

Meningkatkan asupan serat adalah salah satu terapi awal yang umum disarankan untuk mengatasi konstipasi. Makanan kaya serat, seperti buah dan sayur, atau suplemen serat seperti Psyllium (ispaghula husk), metilselulosa, polycarbophil, atau bran, harus dikonsumsi selama 2-3 bulan untuk melihat perbaikan gejala yang signifikan. Meskipun demikian, pendekatan ini hanya efektif pada sebagian pasien, dan bukti klinis yang mendukung metode ini masih terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

- DeVault, K. R., & Castell, D. O. (2005). Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*, 100(1), 190–200. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41217.x>
- Farthing, Mi., Salam, M. A., Lindberg, G., Dite, P., Khalif, I., Salazar-Lindo, E., Ramakrishna, B. S., Goh, K.-L., Thomson, A., Khan, A. G., Krabshuis, J., & LeMair, A. (2013). WHO Guideline Acute Diarrhea in Adults and Children A Global Perspective. *J Clin Gastroenterol*, 47, 12–20. www.jcge.com
- Katz, P. O., Gerson, L. B., & Vela, M. F. (2013). Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*, 108(3), 308–328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
- Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia. (2013). *Revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan Penyakit Refluks Gastroesophageal (Gastroesophageal Reflux Disease/GERD) di Indonesia*. Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia.
- Sukarmin. (2013). *Keperawatan pada Sistem Pencernaan*. Pustaka Pelajar.
- The Indonesian Society of Gastroenterology. (2014). National Consensus on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Indonesia. *Acta Medica Indonesia - The Indonesia Journal of Internal Medicine*, 46, 263–271.
- Vasanwala, F. F. (2009). Management of chronic constipation in the elderly. *The Singapore Family Physician*, 35(3), 84–92.
- Wells, B. G., & Dipiro, J. T. (2015). *Pharmacotherapy Handbook* (9th ed.). Mc GrawHill Education.

BAB 6

RHINITIS, SINUSITIS, DAN ASMA

Oleh Muhammad Rahmat Masdin

6.1 Rhinitis

6.1.1 Pendahuluan

Rhinitis merupakan inflamasi yang terjadi pada membran mukosa hidung yang diakibatkan oleh infeksi virus, paparan obat, perubahan cuaca, dan lain-lain sehingga memicu respons imunologi spesifik yang melibatkan antibodi IgE sehingga menimbulkan inflamasi pada membran mukosa nasal (Ikawati, 2022). Rhinitis ditandai dengan hidung tersumbat, bersin, gatal pada hidung dan langit-langit hidung, dan hidung berair. Rhinitis dapat dikategorikan menjadi rhinitis alergi, rhinitis non alergi, dan rhinitis infeksi (Beard, 2014).

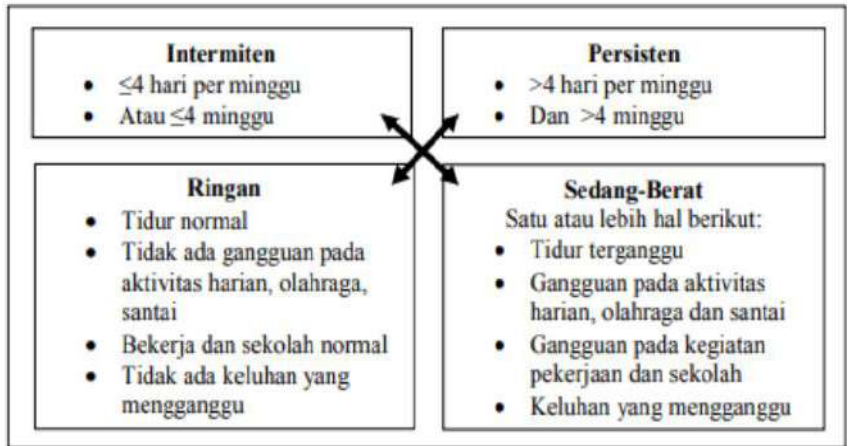
1. Rhinitis alergi

Rhinitis alergi merupakan respons hipersensitivitas tipe 1 yang diperantarai oleh IgE terhadap alergen yang terhidup seperti serbuk sari, tungau debu, kotoran serangga, bulu binatang, dan jamur. Rhinitis alergi ditandai dengan rinorea anterior atau posterior, hidung tersumbat, hidung gatal, dan bersin yang terjadi lebih dari satu jam selama dua hari berturut-turut atau lebih. Penyakit ini dikategorikan berdasarkan gejala yaitu intermiten dan persisten, serta tingkat keparahan yaitu ringan-sedang dan berat (Liva, Karatzanis and Prokopakis, 2021).

Berdasarkan waktu paparan alergen, terdapat tiga tipe rhinitis alergi, yaitu (Ikawati, 2022):

- a. Rhinitis musiman (*hay fever*), diakibatkan oleh alergen yang muncul secara musiman seperti serbuk sari pada bunga,
- b. Rhinitis perenial, terjadi hampir sepanjang hari dalam setahun, diakibatkan alergen pada rumah seperti debu, bulu binatang, jamur, kutu rumah, dll.

- c. Rhinitis *occupational*, diakibatkan paparan alergen pada tempat kerja



Gambar 6.1. Klasifikasi rhinitis alergi menurut ARIA
(Sumber: Pratama, 2021)

2. Rhinitis non alergi

Rhinitis non alergi merupakan kelompok pasien heterogen yang diklasifikasikan menjadi enam subkelompok, yaitu (Liva, Karatzanis and Prokopakis, 2021):

- a. Rhinitis vasomotor
- b. Rhinitis gustatori
- c. Rhinitis non alergi dengan sindrom eosinofil (NARES)
- d. Rhinitis medikamentosa
- e. Rhinitis akibat pekerjaan
- f. Rhinitis akibat hormon
- g. Rhinitis akibat obat
- h. *Atrophic rhinitis*
- i. Rhinitis akibat udara dingin
- j. *Anatomic rhinitis*

3. Rhinitis infeksi

Rhinitis virus akut merupakan bentuk infeksi saluran pernapasan atas yang paling umum dan biasanya disebabkan oleh virus seperti *adenovirus*, *rhinovirus*, *coronavirus*, virus influenza, virus parainfluenza, enterovirus, dan virus pernapasan *syncytial*. Virus tersebut memicu kerusakan pada

membran sel-sel epitel dan menginvasinya (Liva, Karatzanis and Prokopakis, 2021).

6.1.2 Penatalaksanaan Terapi

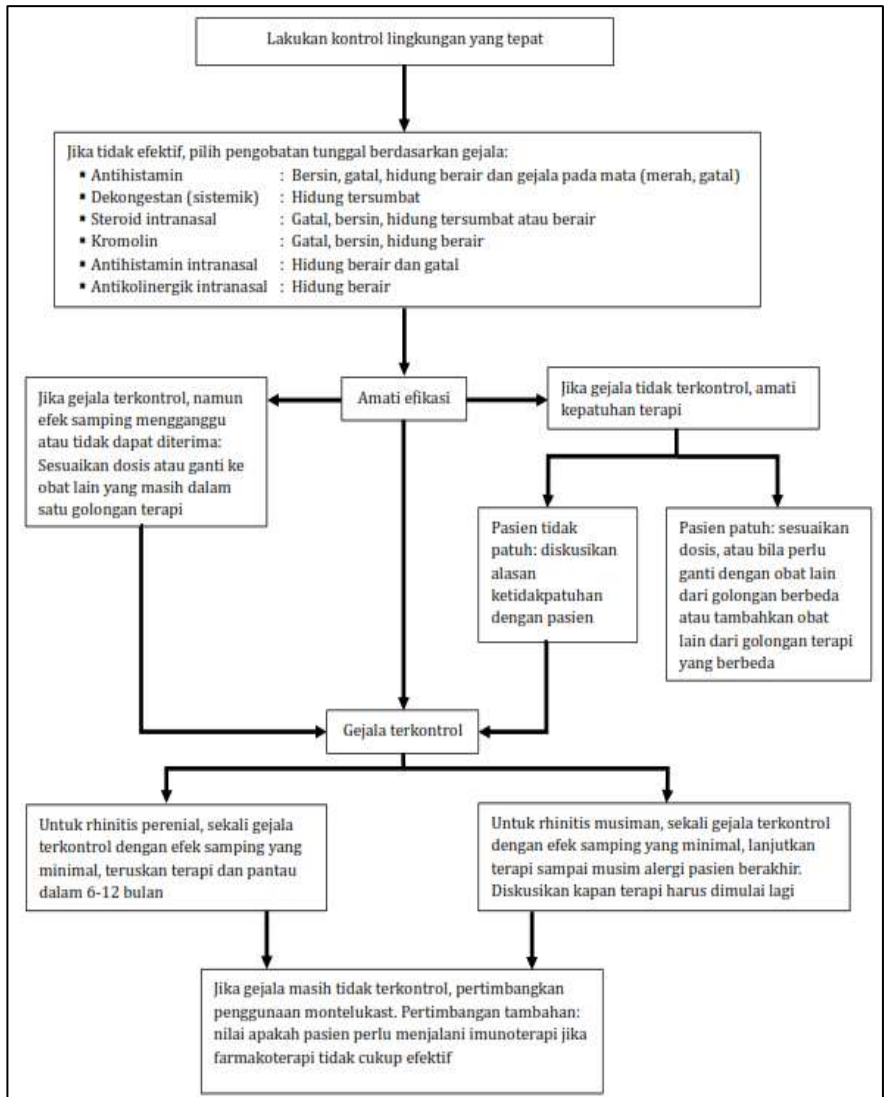
1. Terapi non farmakologi

Terapi ini dilakukan dengan melakukan pencegahan terhadap paparan alergen. Hal-hal berikut dapat dilakukan terutama jika alergen penyebab belum dapat dipastikan, yaitu dengan menjaga kebersihan rumah, tidak memelihara binatang, gunakan masker dan hindari bunga pada saat musim penyerbukan, gunakan penyaring udara, dan tidak menggunakan karpet (Ikawati, 2022).

2. Terapi farmakologi

a. Rhinitis alergi

Penatalaksanaan terapi pada rhinitis alergi bertujuan untuk meminimalkan dampak rhinitis alergi agar aktivitas sosial dan pekerjaan pasien tidak terganggu seperti yang terlihat pada Gambar 7.2 (Ikawati, 2022). Edukasi menjadi langkah awal di mana pasien diberikan edukasi untuk menghindari alergen yang memicu terjadinya rhinitis alergi. Apabila gejala tetap muncul meskipun telah menghindari alergen, maka antihistamin oral menjadi pilihan pertama. Kortikosteroid dapat diberikan sebagai lini pertama karena menunjukkan efektivitas yang lebih besar dibandingkan antihistamin oral. Kombinasi keduanya dapat digunakan dan memiliki hasil yang signifikan. Apabila pasien tetap menunjukkan gejala setelah terapi, atau pasien tidak ingin menjalani pengobatan jangka panjang, atau pasien anak dengan prioritas pencegahan perkembangan asma maka dapat dipertimbangkan *allergen specific immunotherapy* (Pratama, 2021).



Gambar 6.2. Algoritma tatalaksana terapi rhinitis alergi
(Sumber: Ikawati, 2022)

b. Rhinitis non alergi

Penatalaksanaan terapi rhinitis non alergi ditunjukkan pada Tabel 7.1 (Beard, 2014):

Tabel 6.1. Pengobatan rhinitis non alergi

Kategori rhinitis nonalergi	Pengobatan
Rhinitis vasomotor	Kortikosteroid intranasal
NARES	Kortikosteroid intranasal
Atrophic rhinitis	Irigasi, pembersihan, antibiotik jika diperlukan
Gustatori rhinitis	Ipatropium bromide
Rhinitis akibat pekerjaan	Hindari penyebab
Rhinitis akibat hormon	Nasal saline
Rhinitis medicamentosa	Kortikosteroid intranasal atau steroid oral

Sumber: (Beard, 2014)

c. Rhinitis infeksi

Rhinitis infeksi tidak memerlukan terapi medis sebagai pendekatan awal penyakit. Pemberian antibiotik tidak diindikasikan untuk rhinitis virus kecuali jika terdapat superinfeksi bakteri. Interferon alfa terbukti efektif pada rhinitis virus akut dengan memperpendek durasi dan tingkat keparahan gejala penderita (Liva, Karatzanis and Prokopakis, 2021).

6.2 Sinusitis

6.2.1 Pendahuluan

Sinusitis merupakan inflamasi pada mukosa sinus paranasal yang sering diikuti dengan kondisi rhinitis sehingga umumnya disebut rhinosinusitis. Berdasarkan durasi waktu dari gejala klinisnya, sinusitis umumnya diklasifikasikan menjadi akut, subakut, akut rekurens, dan kronis (Sa'dyah and Himayani, 2023).

1. Sinusitis akut

Sinusitis akut dibagi menjadi sinusitis akut viral, sinusitis akut *post-viral*, dan sinusitis akut bakterial. Sinusitis akut viral sering disebabkan oleh *adenovirus*, *coronavirus*, *rhinovirus*, virus influenza, dan hampir 50% disebabkan oleh *coronavirus* dan *rhinovirus*. Virus ini menginfeksi sel epitel hidung melalui reseptor sehingga terjadi endositosis virus yang diikuti dengan ekspresi dan duplikasi materi genetik virus beberapa jam setelah interaksi awal. Hal ini mengakibatkan pengeluaran sitokin dan mediator inflamasi. Setelah invasi virus melakukan replikasi dan mengakibatkan terjadinya kerusakan sel inang (Gunawan and Widjaja, 2023).

Sedangkan rhinosinusitis akut bakterial utamanya disebabkan oleh *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumonia*, dan *Staphylococcus aureus*. Rhinositis akut bakterial bergantung pada tiga komponen yaitu penyumbatan pada drainase sinus, fungsi silia yang abnormal, dan terjadinya perubahan mukosa (Gunawan and Widjaja, 2023).

2. Sinusitis kronis

Sinusitis kronis adalah suatu kondisi peradangan persisten pada mukosa hidung dan sinus paranasal selama 12 minggu atau lebih. Sinusitis kronis ditandai dengan dua atau lebih gejala, di mana salah satunya harus meliputi gejala utama berupa hidung tersumbat dan lendir hidung yang mengalir ke anterior atau posterior, dan dapat disertai gejala tambahan seperti nyeri atau rasa tertekan pada wajah serta hiposmia atau anosmia (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

Sinusitis kronis memiliki etiologi multifaktoral seperti faktor infeksi, inflamasi, atau struktural, sehingga penyebab lain seperti paparan, rhinitis alergi, disfungsi silia, imunodefisiensi, dan infeksi fungsi perlu dipertimbangkan. Infeksi bakteri juga dapat menyebabkan sinusitis kronis. Selain itu, asma, otitis media, AIDS, dan kondisi medis lainnya dapat pula dikaitkan dengan penyakit sinusitis kronis (Sa'dyah and Himayani, 2023).

Penyakit sinusitis kronis dibagi menjadi dua yaitu sinusitis kronis primer dan sekunder. Sinus kronis primer diakibatkan oleh peradangan pada rongga hidung, sinus paranasal atau mukosa saluran napas, sedangkan sinusitis kronis sekunder terjadi karena adanya kelainan patologis lain yang tidak berasal dari kondisi inflamasi pada rongga hidung dan sinus paranasal (Sa'dyah and Himayani, 2023).

6.2.2 Penatalaksanaan Terapi

1. Sinusitis Akut

Penatalaksanaan terapi pada sinusitis akut bertujuan untuk meredakan gejala, terutama obstruksi dan rhinorrhea, serta gejala lainnya seperti rasa lelah dan demam. Sinusitis akut akibat virus umumnya dapat membaik dalam 7 hingga 10 hari (Gunawan and Widjaja, 2023).

Paracetamol dapat diberikan untuk meredakan nyeri dan demam serta meredakan gejala obstruksi nasal dan rhinorrhea. Selain itu, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) dapat dipertimbangkan untuk digunakan dalam meredakan nyeri yang disebabkan oleh *common cold*. Pseudoephedrine dapat digunakan sebagai dekongestan pada dewasa namun memiliki efektivitas yang rendah dan tidak boleh digunakan lebih dari 3 hari berturut-turut untuk menghindari terjadinya kerusakan mukosa dan *rebound congestion* (Gunawan and Widjaja, 2023).

Saline dapat digunakan sebagai irigasi nasal untuk mengurangi gejala rhinorrhea dan obstruksi nasal, terutama pada pasien yang memiliki riwayat sinusitis berulang. Saline hipertonis memiliki efek anti-inflamasi dan mampu mengencerkan mukus dengan lebih baik dibandingkan saline isotonis. Namun dilaporkan beberapa efek samping seperti rasa terbakar dan iritasi pada hidung (Gunawan and Widjaja, 2023).

Antibiotik dapat diberikan dalam jangka pendek pada sinusitis akut bakterial, namun tidak direkomendasikan pada sinusitis akut viral atau post-viral. Observasi dapat ditawarkan kepada pasien terlebih dahulu dan pemberian

antibiotik dimulai pada hari ketujuh jika gejala tidak membaik. Pemilihan antibiotik didasarkan pada jenis bakteri yang berkaitan dengan sinusitis akut bakterial secara empiris. Amoxicillin 500 mg tiga kali sehari atau amoxicillin-clavulanate 500 mg/125 mg diberikan selama 5-19 hari pada dewasa. Pasien yang memiliki alergi pada penicillin, fluoroquinolone seperti levofloxacin dan moxifloxacin atau doxycycline dapat menjadi pilihan alternatif (Gunawan and Widjaja, 2023).

2. Sinusitis Kronis

Penatalaksanaan terapi pada sinusitis kronis dapat dilakukan dengan pemberian medikamentosa seperti steroid oral, steroid intranasal, dan irigasi nasal salin. Jika pemberian sediaan steroid nasal dan salin tidak memberikan hasil yang baik, maka dapat dilakukan pemeriksaan *CT-scan* dan pemeriksaan *endotyping* sinusitis kronis. Penatalaksanaan selanjutnya adalah tindakan pembedahan apabila kondisi pasien tidak membaik dengan gejala berat dan persisten (Ismaya and Yuliyani, 2023).

Apabila terapi medikamentosa tidak menunjukkan perbaikan intervensi bedah dapat dilakukan seperti Bedah Sinus Endoskopik Fungsional (BSEF) untuk membuang jaringan polip pada hidung dan sinus. Agar mendapatkan hasil pengobatan yang lebih baik, BSEF dapat dikombinasikan dengan terapi medikamentosa (Ismaya and Yuliyani, 2023).

6.3 Asma

Asma merupakan penyakit saluran pernapasan yang dikarakteristikan dengan adanya inflamasi kronis yang berhubungan dengan hiperresponsivitas saluran pernapasan terhadap berbagai stimulus (Ikawati, 2022). Asma dapat diderita oleh anak hingga dewasa. Penyakit ini ditandai dengan adanya mengi, sesak napas, batuk, dan gangguan ekspirasi (Lukito, 2023).

Asma dapat dipicu oleh alergi (asma ekstrinsik) atau non alergi (asma intrinsik), di mana asma alergi diakibatkan oleh reaksi autoimun yang berlebihan terhadap alergen seperti bulu

hewan, tungau, serbuk sari, atau udara dingin. Asma ekstrinsik biasanya disertai dengan adanya gejala dan tanda klinis atopi seperti ekzema serta rhinitis alergi. Asma intrinsik tidak dipicu oleh aktivitas sistem imun tubuh dan timbul saat dewasa akibat asap rokok, parfum, kabut, makanan, asap knalpot, stress, obat-obatan tertentu, dan infeksi pernapasan seperti flu dan pilek (Asamau and Wardani, 2021).

Penyebab umum asma adalah hipersensitivitas bronkiolus terhadap alergen sehingga terjadi kontraksi spastik pada otot polos bronkiolus. Pasien dengan asma alergi atau asma intrinsik cenderung membentuk antibodi IgE yang abnormal dalam jumlah yang besar sehingga terjadi reaksi alergi terhadap alergen spesifik. Alergen yang telah bereaksi dengan antibodi dan telah melekat pada sel mast menyebabkan pengeluaran zat seperti histamin, faktor kemotaktik, eosinofilik dan bradikinin, di mana efek gabungan dari zat-zat tersebut menyebabkan edema lokal pada dinding bronkiolus, sekresi mukus yang kental dalam lumen bronkiolus, serta spasme otot polos bronkiolus yang mengarah pada tahanan saluran napas yang meningkat (Asamau and Wardani, 2021).

6.3.1 Penatalaksanaan Terapi

Pengobatan asma memiliki tujuan jangka panjang untuk mencapai kontrol yang baik terhadap gejala sama serta meminimalkan risiko terkait asma seperti kematian, gangguan bernapas persisten, eksaserbasi, dan efek samping pengobatan. Kontrol asma terdiri dari dua aspek yaitu kontrol gejala dan kontrol risiko yang tidak diinginkan, di mana kedua aspek harus diperhitungkan ketika memilih pengobatan asma dan peninjauan responsnya (Lukito, 2023).

Asma dapat dikatakan terkontrol apabila (Veranita, Aziz and Wardani, 2022):

1. Gejala minimal (sebaiknya tidak ada), termasuk gejala malam
2. Tidak adanya keterbatasan pada saat beraktivitas termasuk *exercise*
3. Minimalnya kebutuhan bronkodilator (idealnya tidak diperlukan)

4. Nilai arus puncak ekspirasi (APE) normal atau mendekati normal
5. Variasi harian APE kurang dari 20%
6. Efek samping obat yang digunakan minimal (tidak ada)
7. Tidak ada kunjung ke unit gawat darurat

Penatalaksanaan terapi pada penyakit asma terdiri dari terapi non farmakologi dan terapi farmakologi yang diuraikan sebagai berikut:

1. Terapi non farmakologi

- a. Edukasi pasien

Edukasi pasien dapat dilakukan melalui nasehat saat berobat, ceramah, latihan, diskusi, video presentasi, *leaflet*, brosur, dll. Edukasi diberikan kepada pasien dan/atau keluarga atau pendamping pasien. Edukasi bertujuan untuk meningkatkan pemahaman pasien/keluarga mengenai penyakit asam dan pola penyakit asma sehingga mampu meningkatkan kemampuan dalam penanganan asma secara mandiri, meningkatkan kepatuhan, serta meningkatkan rasa percaya diri (Veranita, Aziz and Wardani, 2022).

- b. Pengukuran *peak flow meter*

Pengukuran *peak flow meter* dilakukan pada pasien dengan kondisi asma sedang sampai berat. Pengukuran arus puncak ekspirasi (APE) dengan *Peak Flow Meter* dianjurkan pada penanganan serangan akut oleh pasien, pemantauan berkala, pemantauan sehari-hari di rumah, pemberian oksigen, kontrol teratur (Veranita, Aziz and Wardani, 2022).

2. Terapi farmakologi

Berdasarkan tujuan penggunaannya, obat asma terbagi menjadi 3 kategori utama, yaitu (Lukito, 2023):

- a. Obat pengontrol (*controller*), di mana obat-obatan kategori ini mengandung *inhaled corticosteroid* (ICS) untuk mengurangi peradangan pada saluran napas dan mengendalikan gejala serta mengurangi risiko eksaserbasi dan penurunan fungsi paru.

- b. Obat pereda (*reliever*), dapat berupa ICS-formoterol dengan dosis rendah sesuai kebutuhan atau *short-acting beta-agonist* (SABA) sesuai kebutuhan. Obat-obatan kategori ini bertujuan untuk menghilangkan gejala saat diperlukan, termasuk selama adanya eksaserbasi atau serangan asma.
- c. Obat tambahan (*add-on*) untuk pasien asma berat dipertimbangkan jika memiliki gejala asma persisten dan/atau eksaserbasi meskipun pemberian obat pengontrol sudah dioptimalkan dengan dosis tinggi.

Tabel 6.2. Tiga kategori obat asma

	Pengontrol	Pereda	Tambahan
Tujuan	Anti-inflamasi, mengurangi gejala dan risiko eksaserbasi/morbid/mortalitas	Meredakan gejala saat terjadi serangan asma	Kasus asma berat atau untuk mengendalikan faktor risiko lain
Pilihan obat	• ICS • ICS-formoterol (sesuai kebutuhan) saat serangan/sebelum olahraga pada asma ringan • ICS-LABA • ICS-LTRA	• SABA • ICS-formoterol	• LAMA • Anti-IgE (omalizumab) • Anti-IL5 (mepolizumab) • Dan lain-lain

Sumber: (Lukito, 2023)

Menurut Lukito (2023), pengobatan asma pada remaja dan dewasa memiliki 2 jalur, yang mana tiap jalur terdiri atas 5 langkah yang didasarkan pada tingkat keparahan gejala asma seperti yang ditunjukkan pada Tabel 6.3. Berdasarkan kebutuhan pasien, penurunan dan peningkatan langkah dapat dilakukan dalam satu jalur, atau dialihkan ke jalur yang berbeda. Peningkatan langkah dapat dilakukan jika asma tetap tidak terkontrol meskipun teknik inhalasi dan kepatuhan sudah baik.

Tabel 6.3. Tatalaksana asma jalur 1 pada dewasa dan remaja

Jalur 1					
Langka h	1	2	3	4	5
Gejala	Timbul <4-5 hari/minggu		Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma $\geq 1x/minggu$	Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma $\geq 1x/minggu$, dan fungsi paru buruk	
Pengontrol	ICS-Formoterol (sesuai kebutuhan)		ICS-Formoterol <i>maintenance</i> (dosis rendah)	ICS-Formoterol <i>maintenance</i> (dosis sedang) Pasien asma berat tidak terkontrol dapat ditambah OCS durasi singkat	• Add-on LAMA • Rujuk penilaian fenotipe asma • Pertimbangkan ICS-formoterol maintenance (dosis tinggi) • $\pm$ Anti-IgE, Anti-IL5/5R, Anti-IL4R, Anti-TSLP
Pereda	ICS-Formoterol (sesuai kebutuhan)				

Ket: ICS = *inhaled corticosteroid*; OCS = *oral corticosteroid*; SABA = *short-acting beta2 agonist*; LAMA = *long-acting muscarinic antagonist*; LABA = *long-acting beta2 agonist*.

Sumber: (Lukito, 2023)

Jika jalur 1 tidak memungkinkan atau pasien patuh dalam pengobatan dengan kondisi stabil dan tidak ada eksaserbasi dalam 1 tahun terakhir pengobatan, dapat menggunakan jalur 2

dengan pereda berupa SABA seperti yang ditunjukkan pada Tabel 6.4 (Lukito, 2023).

Tabel 6.4. Tatalaksana asma jalur 2 pada dewasa dan remaja

Jalur 2					
Langka h	1	2	3	4	5
Gejala	Timbul <2x/bulan	Timbul <2x/bulan namun <4-5 hari/min ggu	Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma ≥1x/min ggu	Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma ≥1x/minggu, fungsi paru buruk	
Pengont rol	ICS diberik an saat menggu nakan SABA	ICS <i>maintena nce</i> (dosis rendah)	ICS-LABA <i>maintena nce</i> (dosis rendah)	ICS-LABA <i>maintenan ce</i> (dosis sedang) Pada pasien asma berat yang tidak terkendali dapat ditambahk an OCS durasi singkat	• Add-on LAMA • Rujuk penilaian fenotipe asma • Pertimbang kan ICS- LABA <i>maintenanc e</i> (dosis tinggi) • ± Anti-IgE, Anti- IL5/5R, Anti-IL4R, Anti-TSLP
Pereda	SABA (sesuai kebutuhan				

Ket: ICS = *inhaled corticosteroid*; OCS = *oral corticosteroid*; SABA = *short-acting beta2 agonist*; LAMA = *long-acting muscarinic antagonist*; LABA = *long-acting beta2 agonist*.

Sumber: (Lukito, 2023)

DAFTAR PUSTAKA

- Asamau, J.W. and Wardani, T.S. (2021) *Patofisiologi Farmasi*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Beard, S. (2014) 'Rhinitis', *Primary Care - Clinics in Office Practice*, pp. 33–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2013.10.005>.
- Gunawan, V.L. and Widjaja, G. (2023) 'Diagnosis dan Tata Laksana Rinosinusitis Akut', *Cermin Dunia Kedokteran*, 50(4), pp. 191–193. Available at: www.uptodate.com/contents/uncomplicated-acute-sinusitis-and-rhinosinusitis-in-adults-treatment.
- Ikawati, Z. (2022) *Penatalaksanaan Terapi Penyakit Sistem Pernafasan*. 2nd edn. Yogyakarta: Adipura Book Centre.
- Ismaya, F.T. and Yuliyani, E.A. (2023) 'Rinosinusitis kronik: Diagnosis hingga prognosis', *Jurnal Medika Utama*, 04(02), pp. 3251–3256. Available at: <http://jurnalmedikahutama.com>.
- Liva, G.A., Karatzanis, A.D. and Prokopakis, E.P. (2021) 'Review of rhinitis: Classification, types, pathophysiology', *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10143183>.
- Lukito, J.I. (2023) 'Tata Laksana Farmakologis Asma', *Cermin Dunia Kedokteran*, 50(1), pp. 22–28.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2022) *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Rinosinusitis Kronik*. Indonesia: jdih.kemkes.go.id.
- Pratama, R.B. (2021) 'Manajemen Terapi Rhinitis', *Jurnal Medika Utama*, 02(03), pp. 973–977. Available at: <http://jurnalmedikahutama.com>.
- Sa'dyah, A.S.H. and Himayani, R. (2023) 'Sinusitis Kronis: Definisi, Etiologi, Klasifikasi, dan Diagnosis', *Agromedicine*, 10(01), pp. 45–49.
- Veranita, W., Aziz, Y.S. and Wardani, T.S. (2022) *Farmakoterapi 1*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.

BAB 7

PENATALAKSANAAN PENYAKIT REUMATOID DAN IMUNOLOGI

Oleh Dewa Ayu Sri Handani

7.1 Arthritis Reumatoid

Arthritis reumatoid (AR) adalah gangguan reumatik autoimun yang menyebabkan peradangan kronis progresif pada sendi, sehingga menyebabkan kerusakan dan gangguan fungsi sendi (Hidayat et al., 2021). Penyakit ini mempengaruhi lapisan sinovial sendi, mengakibatkan nyeri, pembengkakan, dan kekakuan, terutama pada pagi hari. AR dapat menyerang berbagai sendi, termasuk tangan, pergelangan tangan, dan kaki, serta dapat menimbulkan komplikasi sistemik yang mempengaruhi organ lain seperti paru-paru dan jantung (Dipiro et al., 2020)

7.1.1 Patofisiologi

Sistem kekebalan tubuh pada pasien AR secara keliru menyerang jaringan sendi, sehingga memicu serangkaian proses patologis. Proses ini diawali dengan proliferasi makrofag di sekitar pembuluh darah dan infiltrasi berbagai jenis sel ke dalam jaringan sinovial. Kondisi tersebut memicu terbentuknya pannus, yaitu jaringan abnormal yang mengandung enzim-enzim perusak. Enzim ini merusak jaringan sendi dengan menyebabkan edema, peningkatan jumlah fibroblas, serta degradasi kartilago. Akibatnya, sendi mengalami kerusakan berupa erosi, nekrosis, hingga deformitas (Greene & Greene, 2008).

Faktor risiko terjadinya AR antara lain :

1. Faktor genetik: mempunyai keluarga dekat dengan riwayat arthritis reumatoid

2. Faktor lingkungan: terpapar asap rokok, kurangnya pemenuhan kebutuhan vitamin D dan antioksidan, atau adanya infeksi (Hamijoyo et al., 2020).

7.1.2 Gejala dan Tanda Arthritis Reumatoid

Gejala dan tanda arthritis reumatoid bervariasi antar individu dan muncul secara bertahap. Gejala umumnya meliputi:

1. Nyeri pada beberapa bagian sendi
2. Kekakuan pada sendi, terutama saat pagi hari dan akan membaik setelah beraktivitas
3. Pembengkakan dan kemerahan pada sendi
4. Gejala lainnya yang mungkin dialami yaitu demam, anoreksia, dan kelelahan (Hamijoyo et al., 2020; Hidayat et al., 2021)

7.1.3 Tata Laksana Terapi

Penatalaksanaan penyakit arthritis reumatoid bertujuan untuk meredakan gejala, mencegah kerusakan sendi berkelanjutan, dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Dipiro et al., 2020; Greene & Greene, 2008).

1. Terapi Farmakologi
 - a. Tatalaksana terapi lini pertama
 - 1) *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* sintesis konvensional (csDMARD)
Monoterapi csDMARD seharusnya diberikan segera setelah pasien terdiagnosis AR atau setelah 3 bulan gejala menetap. Dosis obat sebaiknya ditingkatkan secara bertahap sesuai toleransi untuk memaksimalkan efektivitas terapi (Tabel 7.1).

Tabel 7.1. Jenis-jenis obat csDMARD

No.	csDMARD	Dosis Terapi
1.	Metotreksat (MTX)	7,5 - 25 mg setiap minggu, PO
2.	Sulfasalazin	500 mg 2 kali sehari, dapat ditingkatkan hingga 1000 mg 3x sehari, PO
3.	Hidroksiklorokuin	200 - 400 mg setiap hari, PO
4.	Leflunomide	20 mg setiap hari, per oral
5	Siklosporin	2,5 - 5 mg/kgBB/hari dalam dua dosis terbagi, per oral

Sumber: Buku Saku Reumatologi (Hamijoyo et al., 2020)

2) Kortikosteroid

Penggunaan terapi kortikosteroid dosis rendah (<7,5 mg/hari) atau sedang (7,5-30 mg/hari) dalam jangka pendek direkomendasikan sebagai terapi sementara (*bridging*) menunggu hingga csDMARD menunjukkan efek, selanjutnya dapat diturunkan dan dihentikan. Perhatikan risiko efek samping kortikosteroid seperti hipertensi, retensi cairan, hiperglikemia, osteoporosis, hingga aterosklerosis. ACR merekomendasikan suplementasi kalsium 1500 mg dan vitamin D 400–800 IU per hari untuk mencegah osteoporosis.

3) Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)

OAINS dapat diberikan sebagai terapi awal untuk mengurangi gejala nyeri pasien, seperti ibuprofen, natrium diklofenak, meloksikam atau piroksikam. Pemberian OAINS harus didampingi dengan H2RA atau PPI untuk mencegah gangguan pencernaan.

4) Jika target pengobatan tidak tercapai dalam 3–6 bulan dengan csDMARD pertama, csDMARD kedua dapat

ditambahkan sebagai terapi kombinasi. Sebagai alternatif, DMARD biologi (bDMARD) bisa digunakan baik sebagai terapi kombinasi maupun sebagai pengganti csDMARD, terutama pada pasien dengan faktor prognosis yang buruk.

b. Tatalaksana terapi lanjutan

1) DMARD Biologi (bDMARD)

Inhibitor sitokin (*cytokine inhibitors*) seperti penghambat TNF α (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, rituximab, tocilizumab) dan penghambat IL-1 (anakinra).

2) *Targeted Synthetic* DMARD (tsDMARD) seperti tofacitinib, baricitinib, filgotinib, dapat diberikan untuk menggantikan bDMARD jika dalam 3-6 bulan target terapi tidak tercapai.

3) Pasien dengan remisi berkelanjutan dalam 12 bulan dipertimbangkan untuk mengurangi dosis atau menghentikan terapi bDMARD atau tsDMARD, terutama pada penerima terapi kombinasi dengan csDMARD.

4) Pembedahan

Tindakan bedah menjadi pilihan untuk pasien AR dengan gangguan fungsional berat pada sendi, seperti kondisi berikut:

a) Nyeri hebat pada sendi yang menunjukkan kerusakan sendi yang ekstensif

b) Keterbatasan gerak dan fungsi sendi yang berat dan bermakna

c) Adanya ruptur tendon

Tindakan pembedahan yang dapat dilakukan antara lain sinovektomi, *arthroplasty* (penggantian sendi), atau *arthrodesis* (penyatuan sendi) yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien.

(Greene & Greene, 2008; Hamijoyo et al., 2020; Hidayat et al., 2021; NICE, 2018)

2. Terapi Non-Farmakologi

- a. Edukasi kepada pasien mengenai AR, rencana terapi, tujuan terapi, manfaat dan resiko terapi, komplikasi dan prognosis terapi.
- b. Fisioterapi dan latihan fisik yang dilakukan bertahap serta teratur direkomendasikan untuk pasien AR dengan mempertimbangkan kondisi dan kemampuan pasien, hal ini dapat meningkatkan kekuatan otot dan sendi (Hamijoyo et al., 2020; Hidayat et al., 2021).

7.2 Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) atau pengapuran sendi adalah penyakit sendi degeneratif yang ditandai adanya kerusakan fungsi sendi dengan progresifitas yang lambat. Penyakit ini sering terjadi pada sendi lutut, panggul, tulang belakang, dan pergelangan kaki. OA merupakan penyakit kronis yang disebabkan oleh berbagai faktor, seperti genetik, metabolik, usia, aktivitas fisik berlebihan, dan obesitas. Obesitas menjadi faktor risiko yang signifikan pada OA lutut dikarenakan tingginya beban pada sendi (Hamijoyo et al., 2020; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2015; Yu & Hunter, 2015).

OA diklasifikasikan menjadi dua kelompok berdasarkan etiologinya, yaitu:

1. Primer (idiopatik), yaitu OA yang tidak diketahui penyebabnya dan biasanya terbatas pada satu sendi atau melibatkan tiga atau lebih sendi.
2. Sekunder, yaitu OA yang disebabkan oleh berbagai kondisi, antara lain:
 - a. Tekanan berlebihan pada sendi, biasanya pada pasien obesitas atau pekerja buruh kasar
 - b. Trauma atau aktivitas berlebihan, seperti adanya cedera, operasi sendi, atau kelainan bentuk sendi
 - c. Penyakit tulang
 - d. Kongenital atau kelainan bawaan
 - e. Faktor genetik, termasuk penyakit metabolik, akromegali, atau penyakit Gaucher
 - f. Obat-obatan pemicu nekrosis tulang

(Greene & Greene, 2008; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2015)

7.2.1 Patofisiologi

Osteoarthritis terjadi akibat kerusakan fungsi sendi sinovial yang diakibatkan oleh berkurangnya tulang rawan artikular, pembentukan osteofit, kerusakan meniskus, kelonggaran ligamen, dan perubahan pada tulang subkondral. OA dapat menyebabkan gesekan antar tulang, sehingga terjadi peradangan, menimbulkan nyeri, dan kekakuan pada sendi (Dipiro et al., 2020; Yu & Hunter, 2015).

7.2.2 Gejala dan Tanda Osteoarthritis

Gejala klinis yang ditemukan pada pasien OA meliputi:

1. Nyeri pada bagian sendi dan memburuk saat beraktivitas
2. Nodus pada sendi
3. Krepitasi atau suara pada sendi
4. Sendi terasa kaku, terutama saat pagi hari
5. Instabilitas dan gangguan saat berjalan
6. Penyempitan celah sendi secara radiologis
(Hamijoyo et al., 2020; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2015)

7.2.3 Tata Laksana Terapi

Terapi OA bertujuan untuk mengurangi nyeri, mempertahankan mobilitas dan fungsi sendi, mencegah kerusakan sendi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Greene & Greene, 2008; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2015).

1. Terapi Farmakologi
 - a. Terapi obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) topikal atau krim capsaicin menjadi lini pertama pengobatan OA untuk mengatasi nyeri ringan hingga berat pada sendi.
 - b. OAINS oral dapat diberikan bersamaan dengan asetaminofen (parasetamol) <4 gram/hari atau OAINS topikal jika terapi topikal tidak efektif untuk mengurangi nyeri, namun pemberian OAINS oral harus didampingi

dengan pemberian terapi gastroprotektor untuk mencegah iritasi lambung.

- c. Pasien OA yang memiliki riwayat gangguan pencernaan, seperti geriatri yang disertai komorbid lain yang mengharuskan terapi polifarmasi, mengkonsumsi antikoagulan atau kortikosteroid, disarankan beberapa pilihan terapi OA, meliputi:

- 1) Parasetamol (dosis < 4 gram/hari)
- 2) OAINS atau capsaicin topikal
- 3) OAINS non-selektif + obat gastroprotektor
- 4) Inhibitor siklooksigenase-2 (COX-2)

- d. Pasien OA yang mengalami nyeri sedang hingga berat yang disertai inflamasi pada sendi, direkomendasikan untuk melakukan aspirasi cairan sendi dan injeksi glukokortikoid intraartikular (triamsinolone hexatonide 40 mg) setiap 1-3 minggu sebagai penanganan nyeri jangka pendek (jika pemberian OAINS telah tidak efektif).

- e. Terapi narkotika oral seperti tramadol tidak direkomendasikan karena berisiko mengalami efek samping dan tidak efektif dalam mengurangi nyeri atau perbaikan fungsi sendi.

- f. Pembedahan direkomendasikan pada pasien OA stadium 4 jika semua terapi telah diberikan, namun pasien belum merasakan perbaikan kualitas hidup.

(American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2021; Hamijoyo et al., 2020; NICE, 2018; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2015)

2. Terapi Non-Farmakologi

- a. Edukasi kepada pasien mengenai OA, rencana terapi, tujuan terapi, manfaat dan resiko terapi, komplikasi dan prognosis terapi.
- b. Modifikasi gaya hidup
- c. Menurunkan berat badan
- d. Olahraga ringan
- e. Terapi okupasi dan akupuntur. (Hamijoyo et al., 2020; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2015)

7.3 Arthritis Gout

Arthritis gout adalah kondisi inflamasi pada sendi akibat hiperurisemia (tingginya asam urat serum) kronik sehingga terjadi penumpukan kristal monosodium urat (MSU) pada cairan sinovial sendi (lutut, pergelangan kaki, lutut, jari-jari kaki, pergelangan tangan, siku, jari-jari tangan), ginjal, dan jaringan sekitar (Dipiro et al., 2020; Greene & Greene, 2008; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2024). Faktor risiko terjadinya arthritis gout antara lain: konsumsi makanan tinggi purin (daging, makanan laut, jeroan) dan minuman tinggi fruktosa, konsumsi alkohol, konsumsi obat yang meningkatkan kadar asam urat (diuretik, siklosporin), trauma dan bertambahnya usia (Hamijoyo et al., 2020).

7.3.1 Patofisiologi

Asam urat merupakan produk hasil degradasi purin. Jika serum asam urat terlalu tinggi, maka menyebabkan kristalisasi MSU dalam cairan sinovial dan membentuk kristal kecil seperti jarum. Penumpukan kristal asam urat tersebut menyebabkan inflamasi, vasodilatasi, meningkatkan permeabilitas vaskuler, dan aktivitas kemotaksis leukosit polimorfonuklear. Fagositosis kristal asam urat oleh leukosit melisis sel dengan cepat dan melepaskan enzim proteolitik ke dalam sitoplasma sehingga menyebabkan reaksi inflamasi (Dipiro et al., 2020; Greene & Greene, 2008).

7.3.2 Gejala dan Tanda Arthritis Gout

Tanda dan gejala arthritis gout meliputi:

1. Nyeri hebat yang disertai kemerahan dan bengkak pada sendi, biasanya pada malam hari
2. Adanya tophi atau tofus (benjolan) pada sendi
3. Kesulitan berjalan atau gangguan mobilitas
4. Kadar asam urat serum $> 6,8$ mg/dL
5. Pada keadaan kronis terdapat gangguan ginjal berupa nefropati urat kronis maupun akut (Neilson et al., 2022; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018)

7.3.3 Tata Laksana Terapi

Tujuan dilakukannya terapi pada pasien dengan artritis gout, antara lain:

1. Meredakan nyeri dengan cepat saat serangan gout akut dan meredakan serangan gout akut dengan segera
2. Menyingkirkan penyebab sekunder
3. Mencegah kekambuhan dan komplikasi (seperti batu ginjal, gagal ginjal, kerusakan sendi, pembentukan tofus) pada penderita kronis dengan memperbaiki kondisi hiperurisemia (Greene & Greene, 2008).

Tata laksana terapi pada pasien gout dapat dilakukan secara farmakologi dan non-farmakologi.

1. Terapi Farmakologi
 - a. Hiperurisemia asimtomatik
Pasien dengan kadar asam urat melebihi normal namun tanpa gejala, direkomendasikan untuk modifikasi gaya hidup tanpa pemberian obat penurun asam urat secara rutin (Hamijoyo et al., 2020; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2024).
 - b. Serangan gout akut
Serangan akut harus segera ditangani dengan beberapa rekomendasi berikut:
 - 1) Pemberian kolkisin monoterapi direkomendasikan dalam onset <12 jam serangan dengan dosis awal 1 mg (2 tablet), kemudian dilanjutkan dengan 0,5 mg setelah 1 jam.
 - 2) Terapi pilihan atau kombinasi lainnya yaitu: OAINS dan kortikosteroid oral 0,5 mg/kgBB (setara prednison) dapat diberikan hingga nyeri dan inflamasi berkurang (5-14 hari), dan/atau aspirasi sendi dilanjutkan injeksi kortikosteroid jika dibutuhkan.
 - 3) Terapi penurun kadar asam urat serum dapat dimulai dan/atau dilanjutkan ketika serangan akut maupun diluar serangan akut, dengan tujuan

mempertahankan asam urat serum <6 mg/dL. Pemberian *xanthine oxidase inhibitor* direkomendasikan, antara lain:

- a) Allopurinol dimulai 1×100 mg sehari, dosis maksimal 800 mg/hari; atau
- b) Febuxostat dimulai 1×40 mg sehari, dengan dosis maksimal 120 mg/hari

Penyesuaian dosis dapat dilakukan setiap 2-4 minggu.

4) Direkomendasikan untuk memulai terapi profilaksis dengan kolkisin (0,5 mg 1-2x sehari) atau OAINS dosis rendah atau kortikosteroid dosis rendah pada awal terapi penurunan kadar asam urat, disertai dengan monitoring.

5) Pertimbangan terapi untuk pasien dengan komorbid:

- a) Hipertensi: pertimbangkan penggantian terapi antihipertensi *loop diuretik* atau *thiazide* dengan antihipertensi lain, jika memungkinkan
- b) Dislipidemia: direkomendasikan memulai terapi statin atau fenofibrat
- c) Gangguan fungsi ginjal:
 - i. Rekomendasi pemberian kortikosteroid oral atau injeksi intraartikular
 - ii. Kolkisin dengan dosis rendah (0,5 mg 1x sehari) bila klirens kreatinin > 50 ml/menit
 - iii. Bila pasien masih nyeri, dapat diberikan analgesik opioid

c. Fase interkritikal dan gout kronik

1) Rekomendasi pemberian terapi penurunan kadar asam urat pada pasien gout kronis dengan atau tanpa tofus, dengan pilihan terapi yaitu:

- a) Allopurinol (100-900 mg/hari)
- b) Probenecid (1-2 g/hari)
- c) Febuxostat (80-120 mg/hari)

2) Kadar asam urat serum pada pasien kronis ditargetkan mencapai <5 mg/dL

- 3) Terapi profilaksis direkomendasikan dengan pemberian kolkisin atau OAINS dosis rendah selama 3-6 bulan
- 4) Kombinasi terapi *Xanthine oxidase inhibitor* dan urikosurik atau diganti dengan peglotikase direkomendasikan pada pasien dengan tofus dan penurunan kualitas hidup
- 5) Penanganan gout kronis pada pasien dengan penyakit gagal ginjal kronis (PGK):
 - a) Allopurinol dapat diberikan dengan dosis awal 100 mg/hari dan dititrasi hingga kadar asam urat <6 mg/dL. Pasien PGK stadium 3-5 harus melakukan penyesuaian dosis allopurinol.
 - b) Pasien dengan klirens kreatinin >30 ml/menit dapat memperoleh terapi febuxostat tanpa penyesuaian dosis
 - c) Terapi profilaksis kolkisin tidak perlu penyesuaian pada pasien PGK dengan klirens kreatinin >60 ml/menit, sementara yang <60 ml/menit harus dilakukan penyesuaian dosis (FitzGerald et al., 2020; Neilson et al., 2022; NICE, 2022; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2024, 2018)

2. Terapi Non-Farmakologi

Terapi non-farmakologi dapat dilakukan pada pasien gout awal dan pasien hiperurisemia untuk dapat meningkatkan efektivitas terapi farmakologi yaitu:

- a) Diet, menghindari makanan berpurin tinggi
- b) Meningkatkan konsumsi air putih (8-16 gelas/hari) untuk menghindari dehidrasi yang berpotensi menyebabkan gout akut
- c) Latihan fisik rutin (3-5 kali seminggu, 30-60 menit)
- d) Menjaga berat badan ideal
- e) Berhenti merokok

(Hamijoyo et al., 2020; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2024)

7.4 Osteoporosis

Osteoporosis adalah gangguan pada tulang sistemik yang ditandai dengan penurunan kepadatan (massa) tulang, kerusakan struktur tulang, dan melemahnya kekuatan tulang, sehingga meningkatkan risiko patah tulang (fraktur) (Dipiro et al., 2020; Menteri Kesehatan RI, 2023). Faktor risiko terjadinya osteoporosis yaitu (Hamijoyo et al., 2020; JAPC, 2022):

1. Jenis kelamin perempuan dan menopause
2. Usia >50 tahun
3. Rendahnya asupan kalsium dan vitamin D, serta paparan sinar matahari
4. Aktivitas fisik rendah
5. Konsumsi glukokortikoid jangka panjang
6. Kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol
7. Riwayat keluarga
8. Riwayat fraktur

Osteoporosis dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu osteoporosis primer yang disebabkan oleh kondisi pasca menopause dan akibat usia, sedangkan osteoporosis sekunder yang disebabkan oleh adanya penyakit lain dan konsumsi obat kortikosteroid (Hamijoyo et al., 2020).

7.4.1 Patofisiologi

Osteoporosis terjadi ketika jumlah dan/atau tingkat resorpsi tulang melebihi kemampuan osteoblas membentuk tulang baru, sehingga terjadi ketidakseimbangan dalam siklus pembentukan dan perombakan tulang. Kepadatan mineral tulang akan menurun dan banyak tulang muda yang belum termineralisasi sempurna, sehingga tulang menjadi lebih rapuh dan rentan fraktur. Pada wanita menopause, risiko osteoporosis meningkat karena defisiensi estrogen dan meningkatkan aktivitas osteoklas, sehingga resorpsi tulang lebih besar dibandingkan pembentukannya. Kortikosteroid sistemik, terapi pengganti hormon tiroid, obat antiepilepsi dan obat lainnya memiliki efek samping menurunkan kepadatan tulang yang

berujung pada osteoporosis (Dipiro et al., 2020; Menteri Kesehatan RI, 2023; Rawung & Bagy, 2021).

7.4.2 Gejala dan Tanda Osteoporosis

Osteoporosis tidak memiliki gejala yang pasti, sehingga banyak pasien yang tidak mengetahui bahwa telah mengalami osteoporosis hingga pasien mengalami fraktur akibat pengeroposan tulang. Gejala fraktur sendiri yaitu deformitas tulang, nyeri pada tulang, keterbatasan mobilitas, dan perubahan postur tubuh. Sedangkan tanda osteoporosis antara lain: penurunan tinggi badan hingga >1,5 inchi, kifosis atau lordosis; fraktur pada tulang punggung, panggul, atau pergelangan tangan; nilai T-score $\leq -2,5$ (25% di bawah SD rata-rata); dan penurunan kepadatan tulang dari pencitraan radiografi (Partan, 2017; Zaki et al., 2020).

7.4.3 Tata Laksana Terapi

Tujuan dilakukannya terapi pada pasien osteoporosis yaitu:

1. Mencegah fraktur dan penurunan kepadatan tulang lebih lanjut
2. Optimasi kepadatan tulang dan menurunkan insidensi osteoporosis pada pasien usia muda
3. Stabilisasi dan perbaikan masa dan kekuatan tulang
4. Tujuan terapi pada pasien osteoporosis dengan fraktur adalah meredakan nyeri dan deformitas, memperbaiki fungsi tulang, mengurangi risiko jatuh dan fraktur, meningkatkan kualitas hidup (Dipiro et al., 2020; Menteri Kesehatan RI, 2023; Partan, 2017).

Osteoporosis dapat diterapi dengan terapi farmakologi dan non-farmakologi, meliputi:

1. Terapi Farmakologi
 - a. Suplemen kalsium dan vitamin D
Asupan kalsium harian dapat diperoleh dari makanan dan susu (1000 mg/hari). Suplemen kalsium hanya diberikan pada pasien yang mengalami kesulitan makan

atau dengan penyakit yang mengganggu absorpsi kalsium. Suplementasi vitamin D sangat bermanfaat untuk meningkatkan penyerapan kalsium pada usus halus (Rawung & Bagy, 2021; Zaki et al., 2020). Suplementasi kalsium dan vitamin D disarankan untuk pasien osteoporosis dengan tujuan pencegahan fraktur (Tabel 7.2). Pemberian monoterapi kalsium tidak direkomendasikan karena beresiko menyebabkan batu ginjal (JAPC, 2022).

Tabel 7.2. Suplemen kalsium dan vitamin D untuk pencegahan fraktur pada pasien osteoporosis

Kalsium	
Jenis Suplemen Kalsium	Rekomendasi Dosis
Kalsium karbonat	500 – 1000 mg, 2-3 x/hari
Kalsium sitrat	1000 – 2000 mg, 2-3 x/hari
Kalsium glukonat	500 mg/hari
Kalsium laktat	300 mg/hari
Vitamin D	
Jenis Suplemen	Rekomendasi Dosis
Kalsitriol (bentuk aktif vitamin D ₃)	20.000 – 50.000 IU/minggu selama 3 bulan, PO
Ergokalsiferol (vitamin D ₂)	50.000 IU/minggu selama 8 minggu, dengan dosis rumatan 1.000 IU/hari, PO
Kolekalsiferol (vitamin D ₃)	600 – 800 IU/hari selama 4 bulan, PO
Alfakalsidol (derivat vitamin D ₃)	0,25 mcg/hari selama 2 bulan, kemudian ditingkatkan menjadi 0,5 – 1 mcg/hari

Sumber: Buku Saku: Osteoporosis (Zaki et al., 2020); Osteoporosis Guideline (JAPC, 2022)

b. Obat anti-osteoporosis

1) Bifosfonat

Bifosfonat oral (alendronat, ibandronat, risedronat, asam zoledronat) merupakan terapi lini pertama

yang dapat mengurangi risiko fraktur dengan memperlambat resorpsi ulang dan menurunkan aktivitas osteoklas.

- 2) *Selective estrogen receptor modulators* (SERMs)
SERMS seperti *raloxifene* (60 mg 1x/hari) dapat diberikan pada pasien osteoporosis post-menopause, lebih efektif jika disertai terapi kalsium dan vitamin D.

- 3) Terapi sulih hormon
Terapi sulih hormon merupakan kombinasi hormon estrogen-progesteron (*medroxyprogesterone* 2,5 mg/hari) untuk pencegahan osteoporosis pada wanita post-menopause, namun tidak umum diberikan kepada pasien mengingat peningkatan risiko stroke, tromboemboli vena, penyakit jantung koroner.

- 4) RANKL Inhibitor (*Humanized Monoclonal Antibody*)
Denosumab (60 mg 1x/6 bulan, SC) adalah antibodi penghambat RANKL dalam perkembangan dan aktivitas osteoklas, serta mencegah resorpsi.

c. Penanganan nyeri

- 1) Parasetamol (<4000 mg/hari)
- 2) Akupunktur
- 3) Antidepresan (Amitriptyline, Duloxetine)
- 4) OAINS
- 5) Antiepileptik (Gabapentin, Pregabalin)
- 6) Antipasmodik
- 7) Tirah baring
- 8) Opioid
- 9) Antinyeri topikal (Capsaicin, lidocaine)

(JAPC, 2022; Menteri Kesehatan RI, 2023; NICE, 2017; Rawung & Bagy, 2021; Zaki et al., 2020)

2. Terapi Non-Farmakologi

- a. Latihan fisik untuk memperkuat otot, melatih keseimbangan dan mobilitas untuk pencegahan jatuh dan fraktur
- b. Berhenti merokok dan minum alkohol

- c. Mengatur asupan makanan tinggi kalsium dan vitamin D
(Hamijoyo et al., 2020; Zaki et al., 2020)

7.5 Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks yang dapat menyerang sistem multi-organ. LES dapat dialami oleh siapapun pada usia berapapun, namun paling sering ditemui pada wanita muda (Lam, 2023; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019). LES dapat menyerang berbagai organ, meliputi: manifestasi konstitusional, muskuloskeletal, kulit dan mukosa, ginjal, neuropsikiatri, paru-paru, jantung, pembuluh darah, gastrointestinal, okular, obsteri, endokrin, dan hematologi yang memiliki tanda dan gejala yang khas pada setiap organ. LES diklasifikasikan berdasarkan aktivitas atau keparahan penyakit, antara lain: LES ringan, LES sedang, dan LES berat (Hamijoyo et al., 2020; Lam, 2023; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019).

7.5.1 Patofisiologi

Patofisiologi LES bersifat multifaktorial yang melibatkan interaksi antara faktor genetik, lingkungan, hormonal, dan imunologi. Terdapat beberapa fase terjadinya LES, antara lain fase inisiasi, fase propagasi, dan fase puncak (*flares*). Fase inisiasi dimulai dengan kematian sel melalui apoptosis yang menyebabkan aktivasi autoantigen. Dilanjutkan dengan fase propagasi yaitu peningkatan aktivitas autoantibodi yang menyebabkan cedera jaringan akibat kompleks imun dan aktivasi respon inflamasi. Sehingga terjadi fase *flare* yang merefleksikan memori imun sebagai respon perlawanan sistem imun terhadap antigen yang muncul (Greene & Greene, 2008; Tanzilia et al., 2021).

7.5.2 Gejala dan Tanda LES

Kewaspadaan terhadap LES harus diperhatikan jika ditemukan tanda dan gejala berikut:

1. Kelelahan, demam, penurunan berat badan
2. Arthritis, artralgia, miositis

3. Ruam kupu-kupu, terdapat lesi, fotosensitif
4. Proteinuria, hematuria
5. Nyeri pada perut, mual, muntah, dan gejala lain
(Fanouriakis et al., 2024; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019)

7.5.3 Tata Laksana Terapi

Terapi yang diberikan kepada pasien dengan LES diharapkan dapat mencapai target terapi meliputi: tercapainya remisi dan mencegah kambuhan, mencegah kerusakan organ, mengurangi toksisitas obat, menghambat komorbid, serta meningkatkan kualitas hidup.

1. Terapi Farmakologi

Tabel 7.3. Terapi farmakologi untuk LES

Obat	Indikasi	Rekomendasi Dosis
Terapi Lini Pertama		
Glukokortikoid	Dosis rendah untuk terapi LES tanpa kerusakan organ mayor, dosis tinggi untuk serebritis, lupus nefritis, refrakter, dan trombositopenia	Terapi awal: ○ Ringan: Prednisolon oral ≤ 20 mg/hari, 1-2 minggu ○ Sedang – berat: Prednisolon oral $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari, dan metilprednisolone 500-750 mg/hari IV (3 hari) Terapi pemeliharaan: ○ Prednisolon $\leq 7,5$ mg/hari
Hidroksiklorokuin (HCQ)	Rekomendasi untuk semua pasien LES, perlindungan kerusakan organ jangka panjang	Terapi awal: ○ Ringan: HCQ $\leq 6,5$ mg/kgBB/hari; ○ Sedang – berat: HCQ $\leq 6,5$ mg/kgBB/hari Terapi pemeliharaan: ○ 200 mg/hari

Obat	Indikasi	Rekomendasi Dosis
Terapi Lini Pertama		
OAINS	Nyeri lutut pada lupus	Bergantung pada jenis obat
Terapi lini kedua		
Azathioprine (AZA)	Lupus nefritis, LES berat	Terapi awal: ○ Sedang: AZA 1,5-2 mg/kgBB/hari ○ Berat: AZA 2-3 mg/kgBB/hari Terapi pemeliharaan: ○ Sedang-berat: 50-100 mg/hari
Methotrexate (MTX)	Artritis, LES berat, serosis	Terapi awal: ○ Ringan: MTX 7,5-15 mg per minggu; ○ Sedang: MTX 10-25 mg/minggu; Terapi pemeliharaan: ○ Sedang: MTX 10 mg/minggu
Terapi lini ketiga		
Siklofosamid (CYC)	Lupus nefritis, LES berat	○ Berat: CYC IV
Mofetil Mikofenolat (MMF)	Lupus nefritis, refrakter LES	Terapi awal: ○ Sedang – berat: MMF 2-3 g/hari Terapi pemeliharaan: ○ Sedang – berat: MMF 1-1,5 g/hari
Siklosporin	Lupus nefritis	Terapi awal: ○ Sedang: ≤ 2 mg/kgBB/ hari ○ Berat: $\leq 2,5$ mg/kgBB/ hari Terapi pemeliharaan: ○ Berat-sedang: 50-

Obat	Indikasi	Rekomendasi Dosis
Terapi Lini Pertama		
		100 mg/hari

Sumber: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update (Fanouriakis *et al.*, 2024); Buku Saku Reumatologi (Hamijoyo *et al.*, 2020); Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment (Lam, 2023); Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia: Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019).

- 2. Terapi Non-Farmakologi
 - a. Edukasi mengenai penyakit LES, mengenali gejala kekambuhan, dan hal lain yang perlu diperhatikan
 - b. Meningkatkan aktivitas fisik
 - c. Pemenuhan nutrisi yang baik dan restriksi kalori
 - d. Berhenti merokok dan menghindari paparan asap rokok
 - e. Menghindari paparan sinar matahari berlebih (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019)

DAFTAR PUSTAKA

- American Academy of Orthopaedic Surgeons. (2021). *Management of Osteoarthritis of the Knee (NonArthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline* (1st ed.). American Academy of Orthopaedic Surgeons. <https://www.aaos.org/oak3cpg>
- Dipiro, J. T., Yee, G. C., Posey, L. M., Haines, S. T., Nolin, T. D., & Ellingrod, V. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (11th ed.). McGraw Hill Medical.
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S.-C., Boletis, J., Bruce, I. N., Cervera, R., Doria, A., Dörner, T., Furie, R. A., Gladman, D. D., Houssiau, F. A., Inês, L. S., Jayne, D., Kouloumas, M., Kovács, L., Mok, C. C., ... Boumpas, D. T. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(1), 15–29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>
- FitzGerald, J. D., Dalbeth, N., Mikuls, T., Brignardello-Petersen, R., Guyatt, G., Abeles, A. M., Gelber, A. C., Harrold, L. R., Khanna, D., King, C., Levy, G., Libbey, C., Mount, D., Pillinger, M. H., Rosenthal, A., Singh, J. A., Sims, J. E., Smith, B. J., Wenger, N. S., ... Neogi, T. (2020). 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*, 72(6), 744–760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>
- Greene, R. J. H., & Greene, R. J. (2008). *Pathology & Therapeutics for Pharmacists: A Basis for Clinical Pharmacy Practice*. Pharmaceutical Press.
- Hamijoyo, L., Suarjana, I. N., Ginting, A. R., Kurniari, P. K., & Rahman, P. A. (2020). *Buku Saku Reumatologi*. Perhimpunan Reumatologi Indonesia.
- Hidayat, R., Wljaya, L. K., Ariane, A., Suryana, B. P. P., Hellmi, R. Y., Adnan, E., & Sumariyono. (2021). *Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid*. Perhimpunan Reumatologi Indonesia.
- JAPC. (2022). *Osteoporosis Guideline*. NHS.
- Lam, N.-C. V. (2023). Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*, 107(4).

- Menteri Kesehatan RI. (2023). *PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA OSTEOPOROSIS*. MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA.
- Neilson, J., Bonnon, A., Dickson, A., & Roddy, E. (2022). Gout: Diagnosis and management—summary of NICE guidance. *BMJ*, o1754. <https://doi.org/10.1136/bmj.o1754>
- NICE. (2017). *Osteoporosis*. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk/guidance/qs149
- NICE. (2018). *Rheumatoid arthritis in adults: Management*. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk/guidance/ng100
- NICE. (2022). *Gout: Diagnosis and management*. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk/guidance/ng219
- Partan, R. U. (2017). *Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoporosis* (1st ed.). Lembaga Penerbit Ilmu Penyakit Dalam Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. (2015). *Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis*.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. (2019). *Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia: Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik*. Perhimpunan Reumatologi Indonesia.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. (2024). *Pedoman Diagnosis dan Tatalaksana: Hiperurisemia & Arthritis Gout*. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. <http://bit.ly/BukuGoutIRA2024>
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia, N. (2018). *Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout*. Perhimpunan Reumatologi Indonesia.
- Rawung, R., & Bagy, R. G. (2021). Osteoporosis: Diagnosis and Management. *e-CliniC*, 9(2), 360–369. <https://doi.org/doi.org/10.35790/eci.9.2.2021.32967>
- Tanzilia, M. F., Tambunan, B. A., & Dewi, D. N. S. S. (2021). TINJAUAN PUSTAKA: PATOGENESIS DAN DIAGNOSIS SISTEMIK LUPUS ERITEMATOSUS. *Syifa' MEDIKA: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 11(2), 139. <https://doi.org/10.32502/sm.v11i2.2788>

- Yu, S. P., & Hunter, D. J. (2015). Managing osteoarthritis. *Australian Prescriber*, 38(4), 115–119.
- Zaki, A., Muslihah, Y. M., Attauhidah, S., & Pratama, I. (2020). *Buku Saku: Osteoporosis* (Pertama). HAJA Mandiri.

BAB 8

PENATALAKSANAAN INFEKSI (SISTEM PERNAPASAN, SARAF, DAN PENCERNAAN)

Oleh Yunita Dyah Kusumaningrum

8.1 Pendahuluan

Penyakit infeksi merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Infeksi merupakan suatu kondisi gangguan medis akibat mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, jamur, atau parasit yang masuk dan berkembang dalam tubuh manusia sehingga memicu respons imun. Mikroorganisme tersebut dapat menginfeksi berbagai sistem tubuh termasuk sistem pernapasan, pencernaan, saraf, dan lainnya bergantung pada jenis patogen serta cara penyebarannya. Infeksi dapat bersifat lokal pada area tubuh tertentu atau bersifat sistemik pada berbagai organ yang menyebar melalui aliran darah. Penelitian yang dipublikasikan dalam jurnal *The Lancet* tahun 2022 menunjukkan bahwa infeksi bakteri menyebabkan 7,7 juta kematian pada tahun 2019 atau setara dengan 13,6% dari total kematian global. Hal ini menjadikan infeksi bakteri sebagai penyebab kematian tertinggi kedua di dunia setelah penyakit jantung iskemik (Ikuta *et al.*, 2022).

Infeksi saluran pernapasan seperti tuberkulosis (TB) dan pneumonia memiliki prevalensi serta tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Kasus TB pada tahun 2022 tercatat sekitar 10,6 juta orang di dunia dengan rerata 133 kasus per 100.000 penduduk. Angka ini telah menurun sejak tahun 2000 akan tetapi kembali meningkat pada tahun 2021 dan 2022 (WHO, 2024). Selain itu, angka kejadian pneumonia utamanya *community acquired pneumonia (CAP)* di seluruh dunia bervariasi antara 1,5 hingga 14 kasus per 1000 orang-tahun dan

angka kematian bisa mencapai 23% pada pasien dengan pneumonia berat yang dirawat di ICU (Tsoumani E *et al.*, 2023).

Infeksi pada sistem saraf seperti meningitis dapat mempengaruhi fungsi otak dan sistem saraf pusat yang berpotensi menyebabkan kerusakan permanen jika tidak ditangani dengan cepat dan tepat. Pada tahun 2019, kasus baru meningitis di seluruh dunia diperkirakan sebanyak 2,51 juta dengan angka kematian mencapai 236.000 terutama banyak terjadi di anak-anak usia di bawah 5 tahun (Wunrow *et al.*, 2023). Sementara itu, infeksi pada sistem pencernaan seperti gastroenteritis atau infeksi saluran pencernaan lainnya dapat mengganggu proses penyerapan nutrisi dan keseimbangan elektrolit tubuh. Prevalensi gangguan saluran cerna pada tahun 2019 tercatat sekitar 2,86 miliar dengan tingkat kematian sebanyak 8 juta yang mana infeksi enterik oleh bakteri merupakan kasus yang terbanyak kemudian disusul dengan sirosis (Wang *et al.*, 2023).

Penatalaksanaan infeksi pada sistem pernapasan, saraf, dan pencernaan tidak hanya mengandalkan intervensi medis melalui pengobatan, akan tetapi upaya pencegahan seperti vaksinasi, penerapan kebersihan yang optimal, serta pengelolaan pola makan dan gaya hidup sehat berperan penting dalam menurunkan angka insiden infeksi dan mengurangi potensi komplikasi yang muncul. Infeksi TB, pneumonia, meningitis, gastroenteritis, dan *H. pylori* akan menjadi fokus bahasan. Pada bab ini akan dijelaskan beberapa hal yang mencakup mekanisme patogen yang menginfeksi (patofisiologi), manifestasi klinis yang muncul, teknik diagnostik yang digunakan, dan pendekatan terapeutik baik farmakologis maupun non-farmakologis yang diterapkan dalam mengelola infeksi pada masing-masing sistem. Beberapa hal mekanisme patogen yang menginfeksi (patofisiologi), manifestasi klinis, teknik diagnostik yang digunakan, dan penatalaksanaan terapi baik farmakologis maupun non-farmakologis dalam mengelola infeksi pada masing-masing sistem.

8.2 Penatalaksanaan Infeksi Sistem Pernapasan

8.2.1 Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Kasus infeksi TB sebagian besar menyerang paru-paru akan tetapi penyakit ini juga dapat juga menginfeksi ginjal, tulang, otak, sistem limfatik dan beberapa organ tubuh lainnya. Penyakit ini menular melalui droplet udara yang terhirup oleh individu sehat ketika seseorang yang terinfeksi batuk, bersin, atau berbicara. Orang yang menghirup droplet ini dalam waktu lama atau dalam jarak dekat dengan penderita bisa terinfeksi. Bakteri TB pada tubuh bisa berada dalam bentuk laten di mana bakteri tidak aktif dan tidak menimbulkan gejala. Namun, pada beberapa orang terutama mereka yang sistem kekebalan tubuh yang lemah maka infeksi ini bisa berkembang menjadi penyakit aktif (Heemskerk *et al.*, 2015; Bai & Ameyaw, 2024).

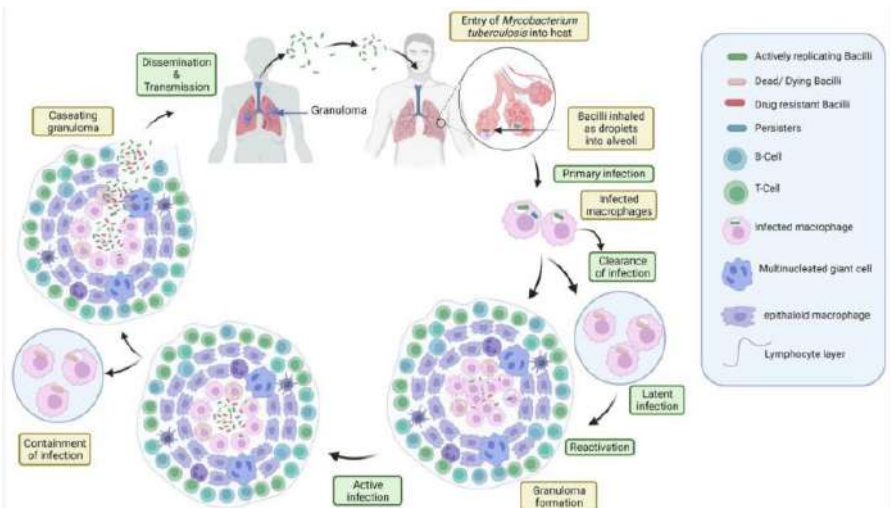
Infeksi TB dapat berkembang menjadi penyakit aktif setelah periode inkubasi yang bervariasi tergantung pada beberapa faktor tertentu seperti status imun tubuh, usia, dan kondisi kesehatan lainnya. Pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah, seperti penderita HIV/AIDS lebih berisiko mengembangkan TB aktif. Selain itu, kondisi medis lain yang mengganggu sistem kekebalan tubuh seperti diabetes atau penggunaan obat imunosupresan juga meningkatkan kemungkinan terinfeksi. Anak-anak dan orang lanjut usia lebih rentan terhadap penyakit ini terutama jika mereka tinggal di lingkungan yang padat atau berinteraksi erat dengan penderita TB aktif. Merokok juga dapat meningkatkan risiko seseorang terkena TB (Heemskerk *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2019; Bai & Ameyaw, 2024)

Patofisiologi

Bakteri *M. tuberculosis* yang terhirup dan mencapai alveolus paru-paru maka makrofag akan mencoba menghancurkannya melalui fagositosis. Namun, bakteri tersebut mampu bertahan dengan mencegah proses penghancuran di dalam makrofag sehingga memungkinkan bakteri bereplikasi. Kondisi ini memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF-

α dan IL-12. Sel dendritik juga berperan dalam mengaktifkan limfosit T bagian dari sistem imun yang bermigrasi ke lokasi infeksi untuk membantu mengendalikan bakteri dengan membentuk granuloma sebagai upaya tubuh untuk mengisolasi bakteri. Granuloma ini terdiri dari kumpulan sel imun dengan pusat nekrotik yang dapat menjadi tempat bakteri bertahan dalam keadaan laten (Heemskerk *et al.*, 2015; Chopra *et al.*, 2023).

Pada sebagian besar individu infeksi tetap laten tanpa gejala. Namun, pada individu dengan sistem imun lemah seperti penderita HIV atau diabetes maka bakteri dapat keluar dari granuloma dan menyebabkan penyakit aktif. Infeksi laten dapat berkembang menjadi aktif yang ditandai dengan kerusakan paru-paru, batuk darah, penurunan berat badan, demam, dan keringat malam. Pada beberapa kasus, bakteri dapat menyebar ke organ lain, menyebabkan TB ekstrapulmoner. Patogenesis infeksi TB dapat diilustrasikan seperti terlihat pada gambar 8.1.



Gambar 8.1. Patogenesis tuberculosis
(Sumber : Chopra *et al.*, 2023)

Manifestasi Klinis

Tuberkulosis (TB) memiliki beragam manifestasi klinis tergantung pada stadium infeksi, lokasi infeksi, dan kondisi sistem imun pasien. Gejala sistemik yang sering ditemukan meliputi demam ringan hingga sedang yang cenderung muncul pada malam hari, keringat malam berlebihan, penurunan berat badan secara bertahap, serta rasa lelah yang berkepanjangan. Pada TB paru terdapat gejala khas berupa batuk kronis yang berlangsung lebih dari dua minggu, awalnya kering dan kemudian menjadi produktif dengan sputum mukoid, mukopurulen, atau bahkan darah (hemoptisis). Infeksi TB juga dapat bersifat ekstrapulmoner seperti pembesaran kelenjar getah bening yang nyeri atau tidak nyeri di leher, nyeri atau pembengkakan pada tulang dan sendi yang terinfeksi, hingga gejala sistem saraf pusat seperti sakit kepala berat, muntah, demam tinggi. Pada infeksi yang menyerang saluran pencernaan atau peritoneum dapat menunjukkan gejala seperti nyeri perut, diare, atau adanya massa abdominal (Heemskerk *et al.*, 2015; Carabali-Isajar *et al.*, 2023).

Diagnosa

Diagnosis Tuberkulosis (TB) melibatkan evaluasi klinis, laboratorium, dan radiologi. Gejala utama yang diperhatikan meliputi batuk kronis, demam, penurunan berat badan, dan keringat malam, serta riwayat kontak dengan penderita TB. Tes sputum dengan pewarnaan *Ziehl-Neelsen* mendeteksi basil tahan asam (BTA). Tes molekuler seperti GeneXpert memberikan hasil cepat dengan mendeteksi DNA bakteri dan resistensi obat. Pemeriksaan radiologi seperti foto toraks dan CT-scan untuk membantu mengidentifikasi kerusakan paru-paru terutama pada kasus dengan sputum negatif. Pada kasus TB ekstrapulmoner dapat digunakan aspirasi atau biopsi jaringan dan tes ADA. Tes HIV juga penting untuk mendeteksi ko-infeksi yang meningkatkan risiko TB aktif. Diagnosis yang cepat dan akurat memastikan pengobatan dapat segera dimulai untuk mencegah komplikasi dan penularan (Kontsevaya *et al.*, 2023).

Penatalaksanaan Terapi

Penatalaksanaan Tuberkulosis (TB) bertujuan untuk menyembuhkan infeksi, mencegah penyebaran, dan menghindari kekambuhan serta resistensi obat. Pengobatan dimulai dengan tahap intensif selama dua bulan menggunakan kombinasi empat obat utama yaitu isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), dan etambutol (E) yang diberikan setiap hari atau tiga kali seminggu. Tahap ini berfungsi menurunkan jumlah bakteri secara cepat dan mengurangi gejala. Setelah itu, pasien melanjutkan tahap lanjutan dengan isoniazid (H) dan rifampisin (R) selama 4-6 bulan untuk memastikan bakteri benar-benar hilang dan mencegah kekambuhan (PDPI, 2021; Migliori *et al.*, 2022).

Pasien yang mengalami *relaps* (kambuh setelah pengobatan selesai) atau gagal berobat memerlukan pendekatan terapi yang lebih intensif. Pasien harus menjalani pemeriksaan sensitivitas obat (*Drug Susceptibility Testing/DST*) untuk menentukan pengobatan yang sesuai. Pada kasus resistensi minimal, pasien dapat menerima rejimen standar yang diperpanjang. Namun, jika terdapat resistensi obat (MDR-TB atau XDR-TB), terapi lini kedua diperlukan. Kombinasi fluoroquinolon, bedaquiline, atau obat baru lainnya seperti delamanid digunakan dengan durasi terapi 18-24 bulan. Pemantauan ketat dan manajemen efek samping sangat penting untuk memastikan keberhasilan terapi (PDPI, 2021; Migliori *et al.*, 2022).

Tabel 8.1. Terapi farmakologi TB pada pasien dewasa (PDPI, 2021)

Obat	Dosis Harian Dewasa	Durasi	Efek Samping Utama
Isoniazid (H)	5 mg/kg BB (maks. 300 mg)	6-8 bulan	Neuropati perifer dan hepatotoksisitas,
Rifampisin (R)	10 mg/kg BB (maks. 600 mg)	6-8 bulan	Hepatotoksisitas, ruam kulit, dan sekret cairan berwarna merah
Pirazinamid (Z)	25 mg/kg BB (maks. 2 g)	2 bulan	Hepatotoksisitas, hiperurisemia, nyeri sendi
Etambutol (E)	15 mg/kg BB	2 bulan	Neuritis optik (gangguan penglihatan warna dan ketajaman)
Levofloxacin (MDR)	750-1000 mg	18-24 bulan	Gangguan pencernaan, tendinitis, efek neuropsikiatrik
Bedaquiline (MDR)	400 mg (2 minggu pertama), 200 mg	24 minggu	Gangguan irama jantung (QT prolongation)
Linezolid (MDR)	600 mg	6-12 bulan	Mielosupresi (anemia, leukopenia), neuropati perifer
Delamanid (MDR)	100 mg dua kali sehari	24 minggu	QT prolongation, mual, nyeri kepala

Keterangan:

- Tahap intensif: Kombinasi H, R, Z, dan E selama 2 bulan.
- Tahap lanjutan: Kombinasi H dan R selama 4-6 bulan.
- Untuk kasus relaps tanpa resistensi, rejimen intensif dengan H, R, Z, dan E digunakan selama 8 bulan.
- Jika ada resistensi (MDR-TB/XDR-TB), kombinasi obat lini kedua, termasuk levofloxacin, bedaquiline, dan linezolid, digunakan berdasarkan hasil DST.
- Pemantauan berkala terhadap efek samping dilakukan untuk memastikan kepatuhan dan tolerabilitas terapi.

Streptomisin merupakan salah satu obat yang digunakan dalam pengobatan Tuberkulosis (TB) terutama pada kasus tertentu seperti TB resisten obat atau sebagai alternatif dalam pengobatan TB ekstrapulmoner yang sulit diobati. Obat ini diberikan melalui injeksi intramuskular dengan efek samping utama ototoksisitas (gangguan pendengaran) dan nefrotoksisitas (memengaruhi fungsi ginjal). Penggunaannya semakin jarang karena meningkatnya resistensi obat dan adanya obat lain yang lebih efektif dengan profil keamanan yang lebih baik. Streptomisin biasanya diberikan dalam dosis harian sebesar 15 mg/kg BB dengan batas maksimal 1 gram per hari. Durasi pemberian obat ini umumnya berlangsung selama 2-3 bulan pada tahap intensif pengobatan dan disesuaikan dengan kondisi pasien khususnya jika terdapat gangguan fungsi ginjal (PDPI, 2021).

Nutrisi yang baik dan pengelolaan komorbid seperti diabetes atau HIV menjadi aspek penting dalam pemulihan pasien. Konseling psikososial membantu mengatasi stigma, stres, dan efek samping pengobatan. Edukasi pasien dan keluarga juga diperlukan untuk memastikan pengobatan dijalani hingga selesai, mencegah kekambuhan, dan menghentikan penularan. Pendekatan multidisiplin yang menggabungkan pengobatan, pemantauan, dan dukungan holistik sangat penting untuk keberhasilan terapi TB (Migliori *et al.*, 2022).

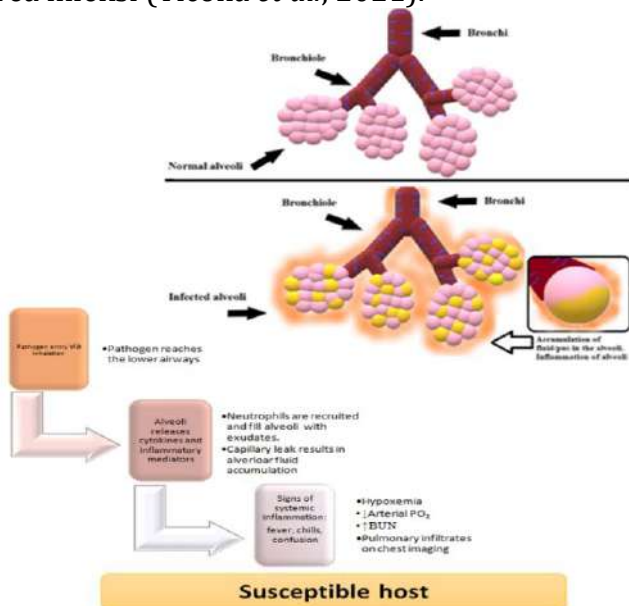
8.2.2 Pneumonia

Pneumonia merupakan infeksi pada paru-paru yang menyebabkan peradangan di alveolus. Infeksi ini dapat disebabkan oleh berbagai patogen termasuk bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae*, virus, atau jamur. Pada kondisi ini, alveolus dapat terisi cairan atau nanah akibat respons inflamasi tubuh terhadap pathogen yang pada akhirnya mengganggu pertukaran gas di paru-paru. Pneumonia dapat diklasifikasikan menjadi tiga yaitu pneumonia komunitas (*Community Acquired Pneumonia/CAP*) ketika infeksi terjadi di masyarakat, pneumonia nosokomial (*Hospital Acquired Pneumonia/HAP*) infeksi terjadi setelah 48 jam rawat inap di rumah sakit, dan

pneumonia terkait ventilasi (*Ventilator Associated Pneumonia/VAP*): Terkait penggunaan ventilator mekanis. Faktor risiko terjadinya pneumonia meliputi usia lanjut, merokok, penyakit kronis (seperti COPD atau diabetes), immunosupresi (HIV/AIDS), dan tinggal di lingkungan padat (Cillóniz *et al.*, 2021)

Patofisiologi

Pneumonia adalah infeksi yang terjadi di alveolus paru-paru, yaitu kantung udara kecil tempat pertukaran oksigen dan karbon dioksida. Penyakit ini terjadi ketika sistem imun tubuh tidak mampu membersihkan patogen seperti bakteri, virus, atau jamur yang masuk ke saluran pernapasan bawah melalui inhalasi droplet udara, aspirasi cairan dari mulut atau lambung, maupun penyebaran infeksi dari bagian tubuh lain melalui darah. Setelah mencapai paru-paru, patogen berkembang biak memicu respons inflamasi lokal. Makrofag alveolar mengenali mikroorganisme ini dan melepaskan sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α yang kemudian disertai pula neutrofil dan leukosit lain ke area infeksi (Ticona *et al.*, 2021).



Gambar 8.2. Patofisiologi pneumonia
(Sumber : Ticona *et al.*, 2021)

Proses ini menyebabkan kapiler di sekitar alveolus melebar dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga cairan, protein, dan leukosit masuk ke alveolus. Hal tersebut mengakibatkan alveolus yang seharusnya berisi udara menjadi terisi cairan dan eksudat. Cairan ini mengganggu fungsi alveolus yang membuat paru-paru sulit mengembang dan pertukaran oksigen dengan karbon dioksida terganggu. Dampak dari kondisi ini yaitu penderita mengalami kesulitan bernapas (napas pendek atau cepat), kadar oksigen rendah (hipoksemia), serta gejala lain seperti demam, menggigil, dan lemas (Ticona *et al.*, 2021).

Beberapa faktor risiko seperti merokok, konsumsi alkohol, penyakit paru-paru kronis (seperti asma atau COPD), dan gangguan sistem imun (misalnya, pada penderita diabetes atau HIV) meningkatkan kemungkinan seseorang terkena pneumonia. Selain itu, fungsi pembersihan alami saluran napas, seperti mekanisme batuk dan silia di paru-paru, juga sering terganggu pada penderita pneumonia, sehingga memperburuk kondisi (Ticona *et al.*, 2021).

Manifestasi Klinis

Gejala pneumonia dapat bervariasi tergantung pada jenis patogen penyebab dan tingkat keparahan infeksi. Secara umum, gejala sistemik meliputi demam tinggi, menggigil, dan lemah. Gejala yang lebih spesifik pada sistem pernapasan termasuk batuk yang menghasilkan dahak kental berwarna kuning atau hijau, nyeri dada yang tajam terutama saat bernapas (nyeri pleuritik) yang terasa seperti ada tekanan di dada, napas cepat (takipnea), suara napas yang melemah di area paru yang terkena, dan ronki saat inspirasi sering ditemukan. Gejala tersebut dapat disertai perubahan jumlah sel darah putih (WBC) yang abnormal atau kadar oksigen yang rendah (Schwinghammer *et al.*, 2023).

Diagnosa

Diagnosis pneumonia dilakukan melalui kombinasi evaluasi klinis, pemeriksaan radiologi, dan analisis

laboratorium. Evaluasi klinis meliputi riwayat batuk produktif, demam, dan sesak napas pada pasien. Pemeriksaan fisik sering menunjukkan tanda-tanda seperti suara ronki, penurunan suara napas, atau fremitus vokal yang meningkat, terutama di area paru-paru yang terkena infeksi. Radiologi terutama foto toraks, digunakan untuk mendeteksi infiltrat konsolidasi yang khas pada pneumonia penting dalam diagnosis awal. Pemeriksaan laboratorium juga berperan penting termasuk hitung darah lengkap yang biasanya menunjukkan leukositosis dengan pergeseran ke kiri sebagai tanda infeksi bakterial. Selain itu, analisis sputum dengan pewarnaan gram dan kultur membantu mengidentifikasi patogen penyebab (Cillóniz *et al.*, 2021; Schwinghammer *et al.*, 2023).

Penatalaksanaan Terapi

Tujuan utama dari pengobatan pneumonia adalah untuk mengatasi mikroorganisme penyebab infeksi dan mencapai kesembuhan klinis. Tujuan sekundernya untuk meminimalkan dampak negatif dari terapi seperti efek samping obat dan risiko infeksi sekunder oleh bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Upaya lain yang penting adalah mengurangi biaya perawatan dengan terapi rawat jalan atau pengobatan oral jika kondisi pasien memungkinkan. Penilaian tingkat keparahan pneumonia sering dilakukan menggunakan sistem skor seperti *Pneumonia Severity Index* (PSI), yang menggabungkan faktor-faktor seperti usia, penyakit penyerta, hasil pemeriksaan fisik, serta tes diagnostik dan laboratorium untuk menentukan risiko kematian dan menentukan langkah pengobatan selanjutnya (Schwinghammer *et al.*, 2023).

Pengobatan utama pneumonia yang disebabkan oleh bakteri melibatkan pemberian antibiotik spektrum luas atau dikenal dengan istilah terapi empiris yang efektif melawan patogen berdasarkan kemungkinan penyebab. Pemeriksaan kultur dapat dilakukan untuk mengidentifikasi bakteri penyebab dan setelah hasil kultur diketahui maka pemilihan antibiotik pasien dapat disesuaikan yang sensitif terhadap patogen tersebut. Durasi terapi pneumonia komunitas (CAP)

minimal adalah 5 hari, meskipun biasanya diobati selama 7–10 hari. Pilihan antibiotik empiris yang disertai dengan dosis untuk mengobati pneumonia ditunjukkan dalam Tabel 8.2. Efektifitas terapi antibiotik ditentukan oleh konsentrasi antibiotik dalam sekresi saluran pernapasan yang harus melebihi konsentrasi penghambatan minimum (MIC) patogen (Cillóniz *et al.*, 2021; Schwinghammer *et al.*, 2023).

Tabel 8.2. Terapi antibiotika pneumonia pada pasien dewasa (Cillóniz dkk, 2021; Schwinghammer *et al.*, 2023)

Jenis Pneumonia	Antibiotik	Dosis	Durasi (hari)	Efek Samping
CAP Rawat Jalan	Amoxicillin	1 g setiap 8 jam	7–10	Reaksi alergi, gangguan GI
CAP Rawat Inap	Ceftriaxone + Azitromisin	1–2 g/hari + 500 mg/hari	5–7	Gangguan pencernaan, QT panjang
HAP tanpa MDR	Cefepime	2 g setiap 8 jam	7–14	Hipersensitivitas
HAP dengan MDR	Meropenem + Linezolid	1 g/8 jam + 600 mg/12 jam	7–14	Nefrotoksisitas, mielosupresi
VAP	Piperacillin-tazobaktam	4,5 g setiap 6 jam	7–14	Ototoksisitas, nefrotoksisitas

Selain terapi antibiotik, terapi suportif juga sangat penting. Terapi suportif untuk pasien pneumonia mencakup penggunaan terapi oksigen untuk mengatasi hipoksemia/kekurangan oksigen dalam darah berdasarkan nilai SpO₂. Terapi antipiretik seperti parasetamol digunakan untuk menurunkan demam. Pada pasien yang mengalami dehidrasi, cairan intravena diberikan untuk mengembalikan keseimbangan cairan tubuh disertai pula dengan dukungan nutrisi yang optimal. Manajemen komplikasi juga diperlukan misalnya pada kasus efusi pleura atau abses paru yang mungkin memerlukan

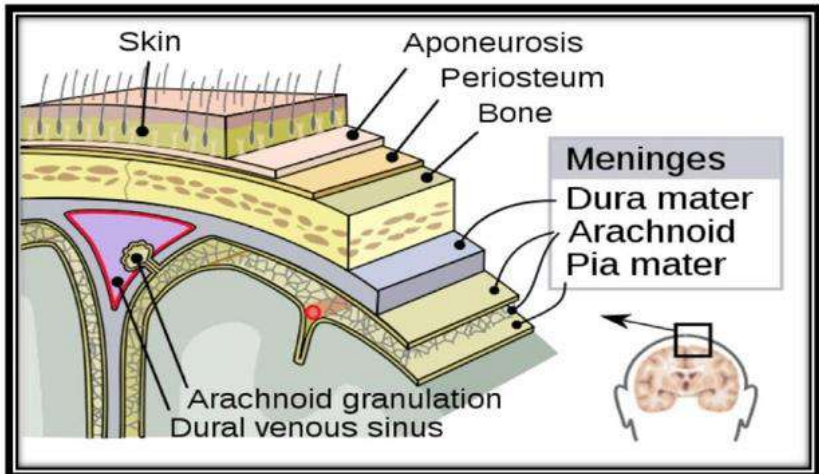
tindakan torakosentesis atau drainase. Pencegahan pneumonia dilakukan dengan vaksinasi, kebiasaan hidup sehat seperti berhenti merokok, meningkatkan asupan nutrisi, dan menjaga kebersihan tangan. Kombinasi terapi yang tepat dengan pencegahan yang efektif dapat mengurangi angka kejadian dan komplikasi pneumonia (Cillóniz *et al.*, 2021).

8.3 Penatalaksanaan Infeksi Sistem Saraf

8.3.1 Meningitis

Meningitis adalah peradangan pada meninges atau lapisan pelindung (dura mater, *arachnoid* mater, dan pia mater) yang melapisi sumsum tulang belakang dan tengkorak. Meningitis dapat disebabkan oleh berbagai proses, baik yang bersifat infeksius maupun non-infeksius. Proses infeksius dapat melibatkan bakteri, virus, jamur, atau parasit (jarang). Sementara itu, proses non-infeksius yang menyebabkan meningitis antara lain gangguan autoimun, kanker atau sindrom paraneoplastik, serta reaksi terhadap obat-obatan.

Beberapa faktor dapat meningkatkan risiko seseorang mengalami meningitis antara lain adalah kondisi medis kronis seperti gagal ginjal, diabetes, insufisiensi adrenal, atau fibrosis kistik. Selain itu, faktor usia yang mana bayi maupun lansia lebih berisiko mengalami infeksi ini. Kondisi immunosupresi misalnya pada pasien yang menerima transplantasi, defisiensi imun bawaan, atau penderita AIDS serta kurangnya vaksinasi dapat memperbesar kemungkinan seseorang terkena meningitis. Kondisi lain yang dapat meningkatkan risiko meningitis antara lain adalah penggunaan alkohol, pemasangan *shunt ventriculoperitoneal* (VP), endokarditis bakterial, dan kanker (Hersi *et al.*, 2023).



Gambar 8.3. Anatomi meninges
(Sumber : Khazaal *et al.*, 2023)

Patofisiologi

Proses patofisiologi meningitis melibatkan beberapa tahap utama yang saling berkaitan. Proses tersebut dimulai ketika patogen masuk ke tubuh melalui saluran pernapasan, gastrointestinal, atau kulit yang terluka lalu menyebar ke sistem saraf pusat (SSP). Patogen ini dapat masuk melalui aliran darah (hematogen), penyebaran langsung akibat trauma atau infeksi lokal seperti sinusitis, atau melalui saraf perifer pada kasus tertentu seperti virus herpes simplex. Setelah mencapai cairan serebrospinal (CSF), patogen berkembang biak sehingga memicu respons imun yang melepaskan mediator inflamasi seperti sitokin (IL-1, IL-6, TNF- α). Hal ini menyebabkan peningkatan permeabilitas sawar darah-otak yang memungkinkan sel imun seperti (neutrofil dan monosit) masuk ke CSF serta memicu akumulasi leukosit pada ruang subaraknoid yang meningkatkan viskositas CSF dan menghambat aliran cairan (Khazaal *et al.*, 2023).

Peradangan yang terjadi dapat merusak struktur otak menyebabkan edema otak akibat akumulasi cairan dan gangguan osmotik serta meningkatkan tekanan intrakranial. Selain itu, peradangan pembuluh darah (vaskulitis) dapat

memicu trombosis, iskemia, atau stroke. Sementara itu, toksin bakteri seperti pneumolysin dapat merusak neuron secara langsung. Gangguan fisiologi CSF juga terjadi di mana peradangan mengurangi penyerapan CSF di granula arachnoid dapat menyebabkan hidrosefalus dan peningkatan tekanan intrakranial yang mengganggu perfusi darah ke otak. Jika tidak segera diobati, meningitis dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang seperti kerusakan otak permanen, gangguan kognitif, epilepsi, kehilangan pendengaran, atau bahkan kematian akibat herniasi otak (Khazaal *et al.*, 2023).

Manifestasi Klinis

Gejala awal meningitis sering kali menyerupai flu (influenza) sehingga mudah disalahartikan. Gejala dapat muncul dengan cepat dalam hitungan jam atau secara bertahap dalam beberapa hari. Pada orang yang berusia di atas 2 tahun, gejala umum mencakup demam tinggi mendadak, leher kaku, sakit kepala parah yang berbeda dari biasanya, sakit kepala disertai mual atau muntah, kebingungan, kesulitan berkonsentrasi, kejang, kantuk berlebihan, sensitivitas terhadap cahaya, hilangnya nafsu makan atau haus, serta ruam kulit terutama pada meningitis meningokokus. Pada bayi baru lahir dan anak kecil, gejalanya meliputi demam tinggi, menangis terus-menerus, sangat mengantuk atau mudah marah, kesulitan bangun dari tidur, kurangnya aktivitas, sulit makan, dan muntah. Gejala-gejala ini membutuhkan perhatian medis segera karena meningitis dapat berkembang cepat dan menyebabkan komplikasi serius (Swanson, 2015).

Diagnosa

Diagnosis meningitis dilakukan melalui kombinasi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium. Gejala klinis utama seperti demam, sakit kepala, leher kaku, dan perubahan status mental sering menjadi petunjuk awal. Pemeriksaan cairan serebrospinal (CSF) melalui pungsi lumbal merupakan prosedur kunci untuk menganalisis tanda infeksi termasuk peningkatan protein, penurunan glukosa, dan peningkatan sel darah putih.

Pada meningitis bakteri, CSF biasanya menunjukkan karakteristik tertentu seperti peningkatan neutrofil, sedangkan meningitis viral lebih sering menunjukkan dominasi limfosit. Teknik molekuler seperti PCR (*Polymerase Chain Reaction*) sangat bermanfaat dalam mendeteksi patogen spesifik, terutama pada kasus yang sulit diidentifikasi melalui kultur mikrobiologi. Pemeriksaan radiologi seperti CT scan atau MRI dilakukan pada pasien dengan tanda peningkatan tekanan intrakranial untuk mencegah komplikasi sebelum pungsi lumbal. Dalam kasus tertentu, biomarker baru seperti *procalcitonin* digunakan untuk membedakan infeksi bakteri dari non-bakteri (Maranhao *et al.*, 2021; Rasti, 2022; Khazaal *et al.*, 2023).

Penatalaksanaan Terapi

Pengobatan meningitis bakteri melibatkan kombinasi antibiotik dan perawatan suportif. Selain itu, penanganan dasar seperti menjaga jalan napas, terapi oksigen, pemberian terapi cairan intravena yang cukup, dan pengendalian demam. Pemilihan antibiotik dilakukan berdasarkan kemungkinan organisme penyebab infeksi dengan mempertimbangkan usia, demografi, dan riwayat medis pasien untuk memastikan terapi antibiotik optimal. Meningitis terutama akibat bakteri termasuk dalam salah satu kondisi darurat medis sehingga terapi antibiotik empiris seringkali dimulai lebih awal sebelum hasil laboratorium selesai (Hersi *et al.*, 2023; Khazaal *et al.*, 2023).

Pada neonatus, antibiotik empiris meliputi kombinasi ampicilin IV dengan cefotaxime atau gentamisin IV, serta acyclovir IV untuk kemungkinan infeksi virus. Sementara itu, pada bayi di atas 1 bulan terapi empiris dengan kombinasi ampicilin IV dan ceftriaxone IV sering digunakan. Pada pasien dewasa yang berusia 18–49 tahun, antibiotik empiris yang digunakan adalah ceftriaxone IV atau vancomycin IV. Sementara itu, pada pasien di atas 50 tahun atau pasien dengan imunokompromis dapat ditambahkan ampicilin IV untuk mencakup infeksi *Listeria monocytogenes*. Pada kasus meningitis akibat benda asing atau trauma maka terapi empiris terpilih antara lain cefepime, ceftazidime, atau meropenem IV

dikombinasikan dengan vancomycin IV. Untuk pasien dengan alergi berat terhadap penisilin maka moxifloxacin IV menjadi alternatif bersama vancomycin IV. Meningitis akibat jamur dapat diobati dengan amphotericin B IV dan flucytosine oral (Dretler *et al.*, 2018; Reid *et al.*, 2018; Hersi *et al.*, 2023).

Beberapa antibiotik memiliki keunggulan spesifik seperti ceftriaxone yang efektif untuk *Streptococcus pneumoniae* dan *Neisseria meningitidis* dengan penetrasi sistem saraf pusat yang baik. Vancomycin seringkali digunakan untuk infeksi *Gram-positif* yang resisten seperti MRSA. Ampicillin penting untuk mencakup *Listeria monocytogenes*, sementara cefepime memiliki aktivitas luas terhadap *pseudomonas*. Penggunaan steroid dalam meningitis bakteri masih kontroversial, tetapi menunjukkan manfaat pada meningitis *Streptococcus pneumoniae* dan pengurangan gangguan pendengaran pada meningitis *Haemophilus influenzae*. Pada pasien meningitis seringkali terjadi peningkatan tekanan intrakranial. Langkah-langkah yang dapat dilakukan untuk mengatasi kondisi tersebut antara lain meninggikan kepala pasien hingga 30 derajat, induksi hiperventilasi ringan, serta pemberian diuretik osmotik seperti manitol atau larutan salin hipertonik dalam mempertahankan perfusi serebral (Dretler *et al.*, 2018; Reid *et al.*, 2018; Hersi *et al.*, 2023).

8.4 Penatalaksanaan Infeksi Sistem Pencernaan

8.4.1 Gastroenteritis

Gastroenteritis adalah peradangan pada saluran pencernaan, terutama pada lambung dan usus yang disebabkan oleh infeksi virus, bakteri, atau parasit dan umumnya menyebabkan diare. Sebagian besar infeksi gastrointestinal tidak serius dan dapat sembuh dengan sendirinya dalam beberapa hari tanpa pengobatan. Namun, pada beberapa kelompok populasi, penyakit diare dapat menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Orang lanjut usia, anak-anak, dan orang yang menderita penyakit kronis atau memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah berisiko mengalami dehidrasi akut yang memerlukan perhatian medis.

Mikroorganisme penyebab infeksi gastrointestinal bervariasi tergantung pada wilayah geografis, tingkat perkembangan ekonomi, kondisi sanitasi, dan standar kebersihan.

Bakteri yang umum menyebabkan infeksi gastrointestinal meliputi *Bacillus cereus*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, dan *Vibrio cholerae* yang sering didapat melalui makanan yang kurang matang. Virus yang sangat menular, seperti norovirus dapat menyebabkan gastroenteritis yang ditularkan melalui makanan. Virus gastrointestinal relatif stabil di lingkungan dan dapat menyebar dengan cepat melalui kontak antar individu atau melalui benda yang terkontaminasi. Infeksi parasite seperti *Giardia lamblia* dan *Cryptosporidium* biasanya didapat melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi. Parasit ini umum ditemukan di daerah tropis dan subtropis, serta orang yang bepergian ke negara dengan penyakit ini endemik berisiko lebih tinggi terkena infeksi (Burd dan Hinrich., 2015).

Patofisiologi

Patofisiologi diare yang disebabkan oleh mikroorganisme melalui berbagai mekanisme termasuk adhesi, invasi mukosa, dan produksi toksin di dalam usus. Salah satu proses yang terjadi di usus adalah penyerapan cairan. Ketika terjadi gangguan pada usus maka cairan tidak dapat diserap dengan baik dan aksi berbagai racun menyebabkan lapisan usus mulai mengeluarkan cairan yang mengakibatkan tinja menjadi relatif cair atau berair (Huyen *et al.*, 2018; Hersi *et al.*, 2024).

Ukuran inokulum dari mikroorganisme pathogen juga merupakan salah satu faktor virulensi penting yang menyebabkan kondisi patologi diare. Bakteri *Shigella* dan *Escherichia coli* enterohemoragik (EHEC), infeksi dapat terjadi dengan jumlah bakteri minimal 10-100, sementara *Vibrio cholerae* memerlukan 100.000 hingga satu juta bakteri untuk menyebabkan infeksi. Oleh karena itu, dosis infeksi dari berbagai patogen sangat bervariasi dan tergantung pada inang serta jenis bakteri Huyen *et al.*, 2018; Hersi *et al.*, 2024).

Adhesi juga merupakan faktor virulensi bagi patogen enterik. Beberapa bakteri perlu menempel pada lapisan mukosa saluran pencernaan terlebih dahulu. Bakteri pathogen ini akan menghasilkan berbagai adhesin dan protein permukaan sel lainnya yang membantu proses adhesi pada sel-sel usus. Protein ini diperlukan untuk kolonisasi usus halus bagian atas oleh bakteri sebelum produksi enterotoksin yang menyebabkan penyakit. Produksi sitotoksin dan invasi bakteri yang merusak sel-sel mukosa usus dapat menyebabkan disentri. Produksi toksin adalah faktor virulensi penting lainnya. Enterotoksin menyebabkan diare berair karena mempengaruhi mekanisme sekresi di mukosa usus. Selain itu, sitotoksin yang dihasilkan juga menghancurkan sel mukosa dan menyebabkan terjadinya diare inflamasi Huyen *et al.*, 2018; Hersi *et al.*, 2024).

Manifestasi Klinis

Pasien dengan gastroenteritis umumnya memiliki gejala seperti mual, diare yang bisa berair atau berdarah (pada kasus disentri), muntah, nyeri perut, dan demam yang sering mengindikasikan adanya infeksi. Identifikasi tanda-tanda dehidrasi merupakan langkah penting dalam menentukan tingkat keparahan kondisi. Tanda-tanda bahaya yang perlu diperhatikan meliputi mulut kering, elastisitas kulit yang menurun, perubahan status mental, takikardia, hipotensi (termasuk hipotensi ortostatik), tinja berdarah, riwayat rawat inap atau penggunaan antibiotik baru-baru ini, usia di atas 65 tahun, serta adanya komorbiditas seperti HIV atau diabetes. Tanda-tanda ini dapat membantu mengidentifikasi pasien yang memerlukan rawat inap untuk penanganan lebih lanjut (Castaño-Rodríguez *et al.*, 2018).

Diagnosa

Diagnosa awal pasien dengan gastroenteritis membutuhkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang cermat khususnya riwayat makanan, riwayat kesehatan, durasi gejala, frekuensi diare, status cairan saat ini, serta tanda dan gejala yang mengkhawatirkan. Sebagian besar kasus gastroenteritis

bakteri akut tidak memerlukan pemeriksaan tambahan untuk menentukan etiologi spesifiknya. Namun, pada kasus dehidrasi berat maka pemeriksaan elektrolit serum penting untuk mendeteksi gangguan elektrolit. Hitung darah lengkap tidak dapat membedakan penyebab bakteri, tetapi dapat menunjukkan tingkat keparahan penyakit atau kemungkinan komplikasi seperti jumlah sel darah putih yang tinggi pada infeksi bakteri invasif. Kultur darah dianjurkan pada pasien dengan demam tinggi atau gejala sistemik yang berat (Hersi *et al.*, 2024).

Pemeriksaan feses untuk patogen bakteri dilakukan jika ditemukan tanda penyakit parah, seperti dehidrasi atau hipovolemia, nyeri perut hebat yang memerlukan rawat inap. Tanda diare inflamasi seperti lendir atau darah dalam tinja, serta demam tinggi, juga menjadi indikasi. Kultur feses rutin dapat mendeteksi bakteri umum seperti *Salmonella*, *Campylobacter*, dan *Shigella*. Jika ada kecurigaan terhadap patogen lain seperti *Vibrio*, *Yersinia*, *Aeromonas*, atau *Listeria* maka analisis mikrobiologi khusus diperlukan. Pada kasus diare berdarah, pemeriksaan tambahan seperti toksin Shiga dan leukosit dalam feses untuk mendeteksi *E. coli* enterohemoragik (EHEC) diperlukan selain kultur feses. Jika diare terus-menerus terjadi, sampel feses harus diuji untuk mendeteksi parasit atau telur parasit (Yin & Zhou, 2018).

Penatalaksanaan Terapi

Secara umum, kasus diare noninflamasi sebagian besar dapat sembuh dengan sendirinya sehingga tatalaksana terapi terutama berfokus pada terapi yang bersifat suportif. Rehidrasi adalah langkah utama, yang sebaiknya dilakukan melalui rute oral menggunakan larutan rehidrasi oral (ORS). Jika rehidrasi oral tidak memungkinkan atau tidak efektif maka rehidrasi intravena dengan menggunakan larutan seperti Ringer laktat atau salin normal perlu segera dilakukan (.

Terapi Antibiotik diberikan secara selektif pada kasus diare tertentu. Pada pasien dengan tingkat keparahan berat (lebih dari enam kali buang air besar per hari, demam, atau

memerlukan rawat inap), pasien berisiko tinggi (usia >70 tahun, sistem imun lemah, atau memiliki komorbiditas), atau diare dengan tanda infeksi invasif (darah atau lendir dalam tinja). Antibiotik empiris seperti azitromisin 500 mg per hari selama 3 hari atau fluoroquinolon seperti siprofloksasin 500 mg dua kali sehari selama 3–5 hari dapat digunakan. Pada kasus infeksi spesifik seperti *Vibrio cholerae* maka tetrasiklin (250–500 mg empat kali sehari selama 3 hari) adalah pilihan yang efektif. Pada pasien hamil dengan dugaan infeksi *Listeria monocytogenes*, ampicilin 2 gram setiap 4 jam selama 14–21 hari merupakan pilihan utama.

Pada infeksi *Clostridioides difficile* (CDI), terapi antibiotik penyebab dihentikan, dan pengobatan diberikan sesuai pedoman. Untuk CDI nonberat, vancomisin oral (125 mg empat kali sehari selama 10 hari) atau fidaksomisin (200 mg dua kali sehari selama 10 hari) lebih disarankan dibandingkan metronidazol. Pada CDI berat atau fulminan, kombinasi vancomisin oral dengan metronidazol intravena (500 mg tiga kali sehari) digunakan. Terapi simptomatik seperti loperamide dapat diberikan dengan hati-hati pada pasien tanpa demam atau diare berdarah, dengan dosis awal 4 mg diikuti 2 mg setelah setiap buang air besar, maksimal 16 mg per hari. Dengan pendekatan yang tepat, penanganan diare noninflamasi dapat memberikan hasil yang baik tanpa komplikasi lebih lanjut (Schwinghammer *et al.*, 2023; Hersi *et al.*, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Bai, W & Ameyaw, E.K. 2024. Global, regional and national trends in tuberculosis incidence and main risk factors: a study using data from 2000 to 2021. *BMC Public Health*, **24** (12), 1-14 <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17495-6>
- Burd EM, Hinrichs BH. 2015. Gastrointestinal Infections. *Molecular Pathology in Clinical Practice*. 2015 May 19:707–34. doi: 10.1007/978-3-319-19674-9_50.
- Carabalí-Isajar, *et al.* 2023. Clinical manifestations and immune response to tuberculosis. *World journal of microbiology & biotechnology*, **39**(8), 206. <https://doi.org/10.1007/s11274-023-03636-x>
- Castaño-Rodríguez, *et al.* 2018. Gut Microbiome Analysis Identifies Potential Etiological Factors in Acute Gastroenteritis. *Infection and immunity*, **86**(7), e00060-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00060-18>
- Chopra, *et al.* 2023. An Insight into Advances in Developing Nanotechnology Based Therapeutics, Drug Delivery, Diagnostics and Vaccines: Multidimensional Applications in Tuberculosis Disease Management. *Pharmaceuticals*, **16**(4), 581. <https://doi.org/10.3390/ph16040581>
- Cillóniz, *et al.* 2021. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ* 2021, 375: e065871. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065871>
- Dretler AW, *et al.* 2018. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Human vaccines & immunotherapeutics*, **14**(5), 1146–1160. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1451810>
- Heemskerk, *et al.* 2015. *Tuberculosis in Adults and Children*. Springer. doi: 10.1007/978-3-319-19132-4

- Hersi K, *et al.* 2024. Meningitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459360/>
- Huyen DTT, *et al.* 2018. Epidemiology of acute diarrhea caused by rotavirus in sentinel surveillance sites of Vietnam, 2012-2015. *Vaccine*, 36(51):7894-7900
- Ikuta, *et al.* 2022. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 400(10369), 2221-2248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7)
- Khazal RH, *et al.* 2023. Pathogenesis and pathophysiology of acute bacterial meningitis. *International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science*, 3(11), pp. 84-90. <https://doi.org/10.47191/ijpbms/v3-i11-07>
- Kontsevaya, *et al.* 2023. Update on the diagnosis of tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 30 (9), 1115 - 1122. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.07.014>
- Maranhao B, *et al.* 2021. The association between post-dural puncture headache and needle type during spinal anaesthesia: a systematic review and network meta-analysis. *Anaesthesia*. Wiley. 76 (8): 1098-1110. Doi:10.1111/anae.15320.
- Migliori GB, *et al.* 2022. Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 26(3):190-205. doi: 10.5588/ijtld.21.0753.
- PDPI. 2021. *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Persatuan Dokter Paru Indonesia.
- Rasti, R., 2022. Point-of-care diagnostics of childhood central nervous system infections, with a focus on usability in low-resource settings. Tesis. Sweden: Karolinska Institutet
- Reid S, *et al.* 2018. Nervous System Infections and the Global Traveler. *Seminars in neurology*, 38(2), 247-262. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649335>

- Sattar SBA, Singh S. 2024. Bacterial Gastroenteritis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513295/>
- Schwinghammer, T.L, *et al.* 2023. *DiPiro's pharmacotherapy handbook*. 12th edition. New York: McGraw Hill Medical.
- Swanson, D., 2015. Meningitis. *Pediatrics in review*, 36(12), pp.514-526.
- Ticona JH, *et al.* 2021. Community-Acquired Pneumonia: A Focused Review. *American Journal of Medical Case Reports*, 9(1), 45-52.
- Tsoumani E, *et al.* 2023. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert review of vaccines*, 22(1), 876-884. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2261785>
- Wang Y, *et al.* 2023. Global Burden of Digestive Diseases: A Systematic Analysis of the Global Burden of Diseases Study, 1990 to 2019. *Gastroenterology*, 165(3), 773-783. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.05.050>
- World Health Organization (WHO). 2024. *World health statistics 2024: Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals*, WHO: Geneva.
- Wunrow, *et al.* 2023. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 22 (8), 685 – 711. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00195-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00195-3)
- Yin, Y., & Zhou, D. 2018. Organoid and Enteroid Modeling of *Salmonella* Infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 102. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00102>
- Zhang, *et al.* 2019. Prevalence and risk factors of active pulmonary tuberculosis among elderly people in China: a population based cross-sectional study. *Infect Dis Poverty*, 8(7), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0515-y>

BAB 9

PENATALAKSANAAN GANGGUAN ENDOKRIN DAN DARAH

Oleh Adelia Firandi

9.1 Gangguan Endokrin

Sistem endokrin memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan tubuh, yang dikenal sebagai homeostasis. Sistem ini mengkoordinasikan jalur sinyal hormonal untuk mengatur aktivitas seluler dalam organ target di seluruh tubuh. Selain itu, sistem endokrin juga berfungsi dalam reproduksi manusia dan pematangan seksual. Kelenjar endokrin terdapat di seluruh tubuh dan mengeluarkan hormon ke dalam sistem peredaran darah melalui sekresi tanpa saluran pengalir ke dalam cairan interstitial. Organ target memiliki reseptor yang mengikat hormon spesifik untuk memulai respons seluler. Sistem endokrin bekerja dengan regulasi saraf dalam menjaga fungsi fisiologis tubuh (Barrett et al., 2019).

Penyakit endokrin dapat dibedakan menjadi tiga tipe kondisi yaitu : kelebihan hormon, kekurangan hormon, dan resistensi hormon. Sindrom kelebihan hormon dapat disebabkan karena pertumbuhan neoplastik sel endokrin, gangguan autoimun, dan pemberian hormon yang berlebihan. Penyebab defisiensi hormon dikaitkan dengan kerusakan kelenjar karena autoimun seperti pada kelenjar tiroid (tiroiditis Hashimoto) dan sel β islet pankreas (diabetes melitus tipe 1), pembedahan, infeksi, peradangan, inflamasi, infark, pendarahan, atau infiltrasi tumor. Sedangkan resistensi hormon yang parah biasanya disebabkan karena cacat bawaan pada reseptor membran, reseptor nuklear, atau jalur yang mentransduksi sinyal reseptor. Bentuk resistensi hormon fungsional yang umum terjadi adalah resistensi insulin pada diabetes mellitus

tipe 2, resistensi leptin pada obesitas, dan resistensi GH pada kondisi katatonik (Loscalzo et al., 2022).

9.1.1 Diabetes Mellitus

Definisi

Diabetes mellitus (DM) adalah gangguan metabolik kronis yang kompleks, yang membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi manajemen glikemik (ADA, 2024). Meskipun disebabkan oleh beberapa etiologi, namun kerusakan pada sekresi insulin, sensitifitas insulin, atau keduanya, menyebabkan peningkatan pada glukosa darah serta perubahan metabolisme lemak dan protein (Dipiro et al., 2023).

Etiologi

A. DM Tipe 1

Diabetes tipe 1 ditandai dengan kerusakan autoimun pada sel beta pankreas, yang menyebabkan defisiensi insulin absolut. Diabetes tipe 1 menyumbang sekitar 5 hingga 10 persen diabetes pada orang dewasa (Inzucchi and Lupsa, 2024). Hal ini biasanya disebabkan oleh penghancuran sel beta secara autoimun. Pengujian untuk islet cell antibodies (ICA) atau autoantibodi pulau lainnya (antibodi terhadap asam glutamat dekarboksilase 65 [GAD65]; insulin; tirosin fosfatase, insulinoma-associated protein 2 [IA-2] dan IA-2 beta; dan zinc transporter [ZnT8]) dalam serum adalah penting. Jika titer autoantibodi positif (terutama jika dua atau lebih autoantibodi positif) mengindikasikan diabetes autoimun atau diabetes tipe 1A. Namun, ada beberapa pasien dengan defisiensi insulin absolut tidak memiliki bukti autoimun dan tidak memiliki penyebab umum yang lain untuk kerusakan sel beta. ADA menyebut sebagai diabetes idiopatik atau tipe 1B pada pasien-pasien ini (Balasubramanyam, 2024).

B. DM Tipe 2

Disfungsi sel beta dan resistensi insulin merupakan penyebab utama diabetes mellitus (DM) tipe 2. Kondisi ini dapat terjadi sejak masa kanak-kanak, meskipun lebih sering

terdiagnosis pada masa remaja. Mayoritas pasien dengan DM tipe 2 memiliki berat badan berlebih atau obesitas (Dipiro et al., 2023), di mana risiko meningkat seiring dengan tingkat keparahan obesitas. Resistensi insulin dan defisiensi insulin dipengaruhi oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan, sehingga sulit untuk menentukan penyebab spesifik pada setiap individu. Selain itu, hipertensi dan dislipidemia—yang ditandai oleh kadar trigliserida serum yang tinggi dan kolesterol HDL yang rendah—merupakan komorbiditas yang sering dijumpai pada pasien DM tipe 2. Sebagian besar pasien DM tipe 2 mengalami berbagai gangguan yang memengaruhi regulasi glukosa plasma. Gangguan tersebut meliputi : Penurunan kemampuan sekresi insulin, Kekurangan dan resistensi terhadap hormon inkretin, Resistensi insulin pada otot, hati, dan jaringan lemak, Produksi glukagon yang berlebihan, Peningkatan produksi glukosa oleh hati, Aktivitas berlebih dari kotransporter natrium-glukosa di ginjal, Adanya inflamasi sistemik, dan Penurunan rasa kenyang (Dipiro et al., 2023). (Dipiro et al., 2023).

Patofisiologi

A. DM Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1A terjadi akibat kerusakan autoimun pada sel beta di pulau Langerhans yang memproduksi insulin. Kondisi ini terjadi pada individu yang memiliki kerentanan genetik, yang dipicu oleh satu atau lebih faktor lingkungan. Proses ini berlangsung secara perlahan selama beberapa bulan hingga bertahun-tahun tanpa menimbulkan gejala (asintomatik). Periode laten yang panjang ini mencerminkan masih berfungsinya sejumlah sel beta, meskipun jumlahnya terus menurun hingga hiperglikemia akhirnya muncul (Hirsh, 2024). DM tipe 1 berkembang ketika individu yang secara genetik rentan terpapar faktor pemicu yang memulai proses autoimun, sehingga menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Pada banyak pasien dengan DM tipe 1, terdapat fase praklinis yang dapat berlangsung hingga 13 tahun, di mana penanda

autoimunitas sudah terdeteksi sebelum diagnosis diabetes ditegakkan (Dipiro et al., 2023).

Autoimun

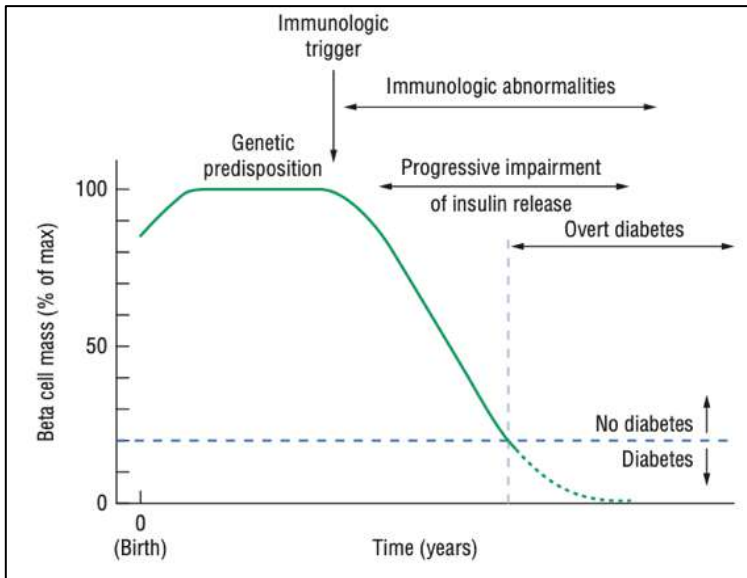
Proses autoimun pada diabetes tipe 1 melibatkan makrofag dan limfosit T yang menghasilkan autoantibodi terhadap sel β pankreas. Autoantibodi yang paling terkait dengan diabetes tipe 1 adalah islet cell autoantibodi (ICA), tetapi juga ada antibodi terhadap insulin, GAD65, IA-2, dan ZnT8. Penanda autoimunitas ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko terkena diabetes tipe 1 dan untuk strategi pencegahan penyakit (Dipiro et al., 2023).

Kerentanan Genetik

Polimorfisme beberapa gen dilaporkan memengaruhi risiko diabetes tipe 1A (termasuk HLA-DQalpha, HLA-DQbeta, HLA-DR, preproinsulin, gen PTPN22, CTLA-4, interferon-induced helicase, IL2 receptor (CD25), a lectin-like gene (KIAA0035), ERBB3e, dan undefined gene at 12q (Hirsh, 2024).

Faktor Lingkungan

Beberapa pemicu telah terlibat, termasuk paparan awal terhadap susu sapi, kurangnya pemberian ASI, bakteri usus (yaitu, mikroba usus), dan virus tertentu (misalnya, enterovirus dan rotavirus) (Dipiro et al., 2023). Virus dapat menyebabkan diabetes dengan menginfeksi dan menghancurkan sel beta atau memicu serangan autoimun terhadap sel-sel tersebut. Enterovirus dapat menyebabkan kerusakan sel beta dan menyebabkan diabetes. Peran diet juga dapat memengaruhi perkembangan diabetes tipe 1, terutama pada konsumsi susu sapi. Beberapa komponen albumin dalam susu sapi dapat memicu respons autoimun (Hirsh, 2024).

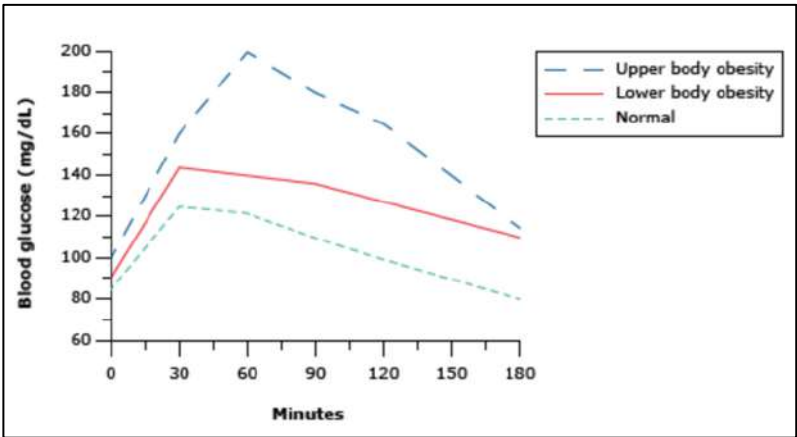


Gambar 9.1. Perjalanan klinis DM Tipe 1
(Sumber: Dipiro et al., 2023)

B. DM Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 ditandai oleh hiperglikemia, resistensi insulin, dan gangguan relatif pada sekresi insulin. Meskipun diagnosis hanya berdasarkan kadar glukosa darah yang meningkat tanpa memperhitungkan patofisiologi spesifik, DM tipe 2 adalah penyakit heterogen dengan berbagai kontribusi dari gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin pada setiap pasien. Berbagai kelainan yang berhubungan dengan DM tipe 2, seperti inflamasi, dislipidemia, hipertensi, dan gangguan metabolik lainnya, sering kali disebabkan oleh resistensi insulin (Robertson et al., 2024). Obesitas, khususnya adipositas abdominal, menjadi faktor utama penyebab resistensi insulin pada sebagian besar pasien DM tipe 2. Faktor genetik dengan pola pewarisan yang kuat juga memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit ini. Mayoritas pasien DM tipe 2 menunjukkan beberapa gangguan yang memengaruhi regulasi glukosa plasma, seperti: gangguan sekresi insulin;

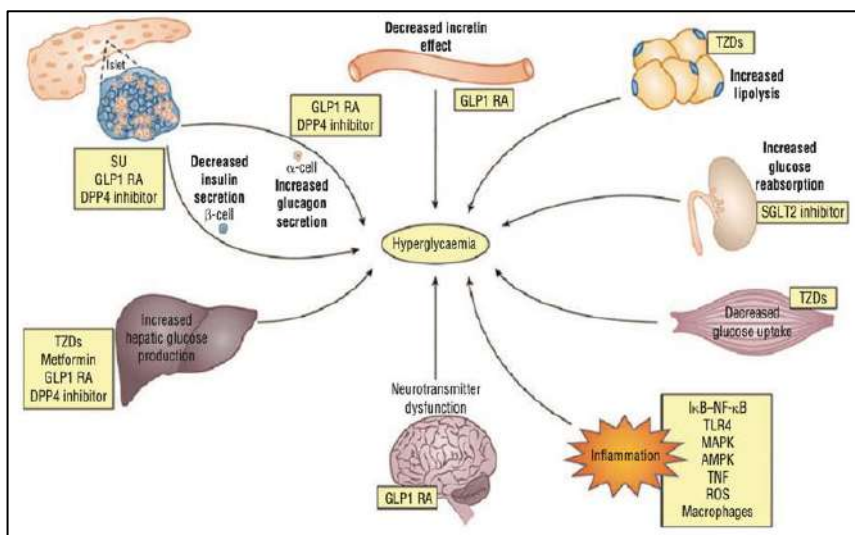
kekurangan dan resistensi terhadap hormon inkretin; resistensi insulin di otot, hati, dan jaringan adiposa; sekresi glukagon yang berlebihan; peningkatan produksi glukosa oleh hati; peningkatan aktivitas kotransporter natrium-glukosa di ginjal; inflamasi sistemik; dan berkurangnya rasa kenyang (Dipiro et al., 2023). Selain itu, resistensi insulin dapat diperburuk oleh bertambahnya usia dan peningkatan berat badan, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan toleransi glukosa dan berkembang menjadi hiperglikemia (Robertson et al., 2024).



Gambar 9.2. Obesitas mengganggu toleransi glukosa
(Sumber: Robertson et al., 2024)

Pada pankreas yang normal, sel β berfungsi untuk mengatur sekresi insulin guna menjaga kadar glukosa plasma tetap dalam batas normal. Diabetes mellitus tipe 2 terjadi apabila ada gangguan pada sekresi insulin. Pada tahap awal disfungsi sel β , pelepasan insulin fase pertama—yang bertugas melepaskan insulin yang sudah tersimpan di sel β —mengalami penurunan, sehingga menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Tanpa pelepasan insulin fase pertama yang optimal, insulin fase kedua harus bekerja lebih keras untuk menangani beban karbohidrat setelah makan agar kadar glukosa tetap normal. Ketika pelepasan insulin tidak lagi

mencukupi untuk menjaga kadar glukosa plasma dalam batas normal, maka kondisi disglukemia akan terjadi, termasuk prediabetes dan diabetes. Gangguan fungsi sel β ini bersifat progresif dan mulai terjadi beberapa tahun sebelum diagnosis diabetes ditegakkan. Pasien dengan DM tipe 2 mengalami penurunan fungsi sel β sekitar 5% hingga 7% setiap tahunnya (Dipiro et al., 2023).



Gambar 9.3. Patofisiologi DM Tipe 2
(Sumber: Dipiro et al., 2023)

C. Gestasional Diabetes

Diabetes melitus gestasional (GDM) terjadi selama kehamilan. Jika diabetes terdeteksi sebelum kehamilan, maka kondisi tersebut bukanlah GDM, melainkan diabetes yang sudah ada sebelumnya dan berlangsung selama kehamilan. Perubahan hormon selama kehamilan menyebabkan peningkatan resistensi insulin. GDM dapat terjadi apabila tubuh ibu tidak mampu meningkatkan sekresi insulin untuk mengimbangi resistensi tersebut dan mempertahankan kadar gula darah tetap normal. Wanita yang pernah mengalami GDM memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan diabetes tipe 2 di masa mendatang. GDM dan diabetes tipe 2

kemungkinan memiliki penyebab yang sama dalam hal etiologi. Pada sebagian besar kasus, intoleransi glukosa mulai terlihat menjelang awal trimester ketiga kehamilan (Dipiro et al., 2023).

Manifestasi Klinis

A. DM Tipe 1

Diabetik Ketoacidosis (DKA) dapat menjadi tanda awal pada sekitar 25% orang dewasa yang baru didiagnosis dengan diabetes tipe 1. Pada orang dewasa, penurunan kapasitas sekresi insulin umumnya berlangsung lebih lambat dibandingkan pada anak-anak. Oleh karena itu, orang dewasa dengan diabetes tipe 1 cenderung memiliki durasi lebih lama sebelum diagnosis ditegakkan dan biasanya mengalami gejala hiperglikemia yang lebih berkepanjangan, seperti poliuria, polidipsia, dan kelelahan. Pada sekitar 2 hingga 12% orang dewasa, manifestasi klinisnya menyerupai diabetes tipe 2, dengan defisiensi insulin yang disebabkan oleh mekanisme autoimun yang berkembang di kemudian hari dalam perjalanan penyakit. Kondisi ini sering disebut sebagai diabetes autoimun laten pada orang dewasa (LADA) (Inzucchi et al., 2023).

B. DM Tipe 2

Diabetes tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling umum terjadi pada orang dewasa (>90%) dan ditandai dengan hiperglikemia yang biasanya disebabkan oleh hilangnya sekresi insulin secara progresif. Mayoritas pasien tidak menunjukkan gejala di awal, dengan hiperglikemia yang ditemukan pada pemeriksaan laboratorium rutin, yang mendorong dilakukannya pemeriksaan lebih lanjut. Gejala klasik hiperglikemia (termasuk poliuria, polidipsia, nokturia, penglihatan kabur, dan penurunan berat badan) sering kali baru diketahui setelah nilai glukosa darah terbukti meningkat. Poliuria terjadi ketika konsentrasi glukosa serum meningkat secara signifikan di atas 180 mg/dL (10 mmol/L), melebihi ambang batas ginjal untuk reabsorpsi glukosa, yang

menyebabkan peningkatan ekskresi glukosa urin. Glikosuria menyebabkan diuresis osmotik (yaitu, poliuria) dan hipovolemia, yang pada gilirannya dapat menyebabkan polidipsia (Inzucchi et al., 2023).

Diagnosa

Diagnosa DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan plasma darah vena. Kriteria diagnosa diabetes melitus yaitu :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa >126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau,
2. Pemeriksaan glukosa plasma >200 mg/dL 2 jam setelah Tes Glukosa Oral (TTGO) dengan bebas glukosa 75 gram, atau,
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL dengan keluhan klasik, atau,
4. Pemeriksaan HbA1c $>6,5\%$

Hasil pemeriksanan yang tidak masuk kriteria normal atau kriteria DM, digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yaitu toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

1. GDPT bila hasil glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam <140 mg/dL
2. TGT bila hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa <100 mg/dL
3. Didapatkan GDPT dan TGT bersama-sama
4. HbA1c 5,7-6,4% (PERKENI, 2021).

Tabel 9.1. Kadar Tes Laboratorium

Kriteria	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥6.5	≥126	≥200
Pre-Diabetes	5.7 – 6.4	100 - 125	140 - 199
Normal	<5.7	70 - 99	70 - 139

Sumber: PERKENI, 2021

Komplikasi

Komplikasi Akut

Ketoasidosis Diabetik

Ketoasidosis diabetik adalah ketika pasien mengalami tanda-tanda dehidrasi, nafas yang dalam, dalam berbau khas aseton. Seringkali, tanda-tanda ini disertai dengan nyeri perut yang menyebar. Tingkat kesadaran pada awalnya tidak terpengaruh, tetapi mendadak terjadi penurunan kesadaran secara bertahap yang menyebabkan kantuk, lesu dan akhirnya koma. Pada kasus yang lebih parah, dapat terjadi hipotensi dan syok peredaran darah (Farmaki et al., 2020).

Komplikasi Kronis

1. Penyakit kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular bertanggung jawab atas lebih dari separuh jumlah kematian yang tercatat akibat komplikasi diabetes. Gangguan utama yang terkait dengan penyakit kardiovaskular di antara pasien diabetes termasuk aterosklerosis dini, disertai dengan infark miokard, stroke, dan disfungsi jantung (Ohiagu et al., 2021).

2. Retinopati

Retinopati diabetik merupakan penyebab utama kebutaan pada individu berusia antara 20 - 74 tahun. Hal ini biasanya ditandai dengan perubahan permeabilitas pembuluh darah, degenerasi kapiler, mikroaneurisma kapiler, dan produksi pembuluh darah yang tidak normal (Ohiagu et al., 2021).

3. Nefropati

Kontrol glikemik yang buruk merupakan faktor risiko terjadinya nefropati diabetik. Secara klinis, nefropati disertai

dengan munculnya proteinuria yang disertai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus, yang menyebabkan uremia yang fatal jika tidak ditangani. Penyakit ginjal juga ditandai dengan komplikasi makrovaskuler, termasuk stroke dan serangan jantung (Ohiagu et al., 2021).

4. Neuropati

Terjadi dengan gangguan sensorik, atrofi otot, kesulitan berjalan, cedera dengan pembentukan luka dan rasa sakit yang hebat pada ekstremitas bawah. Hal ini juga menyebabkan takikardia, hipotensi ortostatik, inkontinensia urin, gangguan pencernaan, mual, diare dan/atau sembelit (Farmaki et al., 2020).

5. Diabetic foot

Yang dimaksud dengan lesi ini adalah lesi yang diamati pada penderita diabetes di daerah lutut ke bawah dan berhubungan dengan rasa sakit, gangguan sensorik, kekeringan kulit, luka dan borok, yang sering kali diperumit oleh infeksi lokal yang parah dan menyebabkan perkembangan gangren dengan amputasi (Farmaki et al., 2020).

Tatalaksana

Pasien DM tipe 2 dengan gangguan kardiovaskular aterosklerotik seperti stroke, infark miokard, atau arteri perifer dapat menggunakan penghambat SGLT-2 atau agonis GLP-1 setelah metformin. Bila terdapat gagal jantung dan gagal ginjal disarankan menggunakan penghambat SGLT-2 atau agonis GLP-1 setelah metformin. Sedangkan untuk meminimalkan hipoglikemia, dapat digunakan penghambat DPP-4, penghambat SGLT-2, agonis GLP-1, atau TZD. Untuk mendapatkan penurunan berat badan, yang dapat digunakan adalah agonis GLP-1, penghambat SGLT-2, SU atau TZD (PERKENI, 2021).

Tabel 9.2. Antihipoglikemia Oral

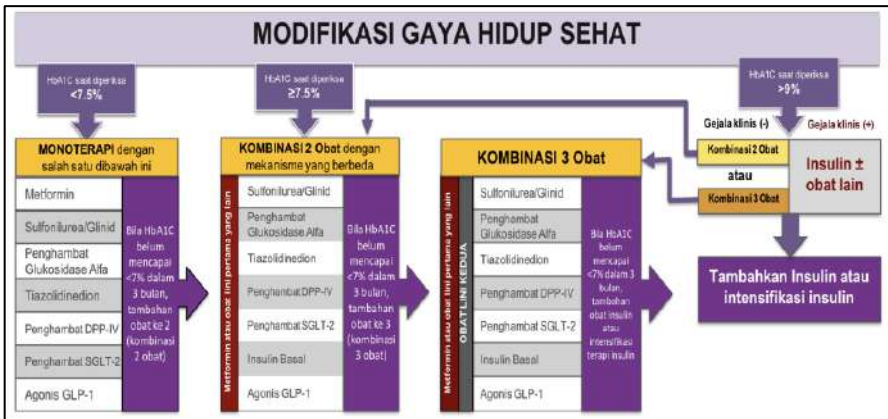
Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Efek Samping	Dosis Awal
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	500 mg 1-2x sehari / 850 mg /hari
Thizolidindione (Pioglitazone)	Meningkatkan sensitifitas insulin	Edema	15 mg /hari
Sulfonilurea (Glimepiride)	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	1-2mg /hari
Glinid (Nateglinid)	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	120mg 3x/hari
Penghambat Alfa-Glukosidase (Acarbose)	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	25 mg 1-3x/hari
Penghambat DPP-4 (Vildagliptin)	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	50 mg/hari
Penghambat SGLT-2 (Dapaglifozin)	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	5 mg/hari

Sumber: PERKENI, 2021 & Dipiro et al., 2023

Insulin

Insulin digunakan pada kondisi :

- 1. HbA1c periksa $\geq 7.5\%$ dan sudah menggunakan satu atau dua OAD
- 2. HbA1c saat periksa $> 9\%$
- 3. Penurunan BB cepat
- 4. Hiperglikemia berat dengan ketosis
- 5. Krisis hiperglikemia
- 6. Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke)
- 7. Kehamilan dengan DM/diabetes gestasional yang tidak terkontrol
- 8. Gangguan fungsi ginjal
- 9. Kontraindikasi terhadap OAD



Gambar 9.4. Algoritma DM Tipe 2
(Sumber: PERKENI, 2021)

9.1.2 Gangguan Tiroid

10.1.2.1 Hipertiroid dan Thyrotoxicosis

Definisi

Tirotoksikosis paling sering disebabkan oleh penyakit Graves, yang merupakan kelainan autoimun di mana antibodi perangsang tiroid (TSAb) yang ditujukan terhadap reseptor tirotropin menimbulkan respons biologis yang sama dengan hormon perangsang tiroid (TSH). Hipertiroidisme, yang merupakan salah satu penyebab tirotoksikosis, secara khusus

merujuk pada produksi hormon tiroid yang berlebihan oleh kelenjar tiroid (Dipiro et al., 2023).

Etiologi dan Patofisiologi

Tirotoksikosis paling sering disebabkan oleh penyakit Graves, yang merupakan kelainan autoimun di mana antibodi perangsang tiroid (TSAb) yang ditujukan terhadap reseptor tiotropin menimbulkan respons biologis yang sama dengan hormon perangsang tiroid (TSH). Hipertiroidisme, yang merupakan salah satu penyebab tirotoksikosis, secara khusus merujuk pada produksi hormon tiroid yang berlebihan oleh kelenjar tiroid (Dipiro et al., 2023).

Hipertiroidisme sebagian besar disebabkan oleh hipertiroidisme Graves (70%) atau toxic nodular goitre (16%). Hipertiroidisme juga dapat disebabkan oleh tiroiditis granulomatosa subakut (3%) dan obat-obatan (9%) seperti amiodaron, penghambat tirosin kinase, dan immune checkpoint inhibitor (Wiersinga et al., 2023).

Manifestasi Klinik

1. *Overt hyperthyroidism* : Triiodotironin (T3) dan/atau tiroksin bebas (T4) yang tinggi dengan hormon perangsang tiroid (TSH) yang rendah
2. *Subclinical hyperthyroidism* : T3 dan T4 bebas normal dengan TSH rendah
3. *TSH-mediated hyperthyroidism* (jarang) : T3 dan/atau T4 bebas yang tinggi dengan TSH normal atau tinggi (Ross, 2024).

Gejala klasik hipertiroidisme meliputi intoleransi terhadap panas, tremor, jantung berdebar, kegelisahan, penurunan berat badan meskipun nafsu makan normal atau meningkat, peningkatan frekuensi buang air besar, dan sesak napas. Pasien yang lebih tua mungkin memiliki lebih sedikit manifestasi klasik hipertiroid. Namun, penurunan berat badan, sesak napas, dan atrial fibrilasi lebih sering terjadi (Ross, 2024).

Diagnosa

1. Penurunan kolesterol total, LDL, HDL
2. Hiperglikemia
3. Penurunan corticosteroid-binding globulin (CBG)
4. Peningkatan sex hormone-binding globulin (SHBG)
5. Anemia normokromik dan normositik (Ross, 2024).

Tatalaksana

Pengobatan gangguan tiroid (overt dan subklinik) adalah sama, yaitu obat-obatan (anti tiroid, dan beta bloker), radioiodine, atau operasi. Tujuan terapi adalah untuk mengembalikan kondisi eutiroid dan menghindari efek samping.

Terapi farmakologis:

1. Antitiroid (Karbimazol atau Metimazol) : 5-10 mg/hari minimal 6 bulan
2. Prophyltiouracil adalah alternatif untuk karbimazol, namun kontraindikasi pada anak-anak dan dewasa kecuali selama awal kehamilan karena dapat membantu menghindari potensi malformasi janin.

Bedah atau radioiodin

Ablasi adalah satu-satunya terapi definitif untuk hipertiroidisme nodular. Pembedahan direkomendasikan pada pasien muda dengan adenoma toksik dan multinodular goiter toksik. Radiiodine juga merupakan terapi terbaik untuk pasien gangguan jantung.

Pengobatan simptomatik

Direkomendasikan untuk tanda-tanda adrenergik yang menyertai. Beta bloker memperbaiki gejala hipertiroid dan mengendalikan kardiovaskular yang menyebabkan atrial fibrilasi (Palacios et al., 2022).

Drug	Regimen
Propylthiouracil	900-1,200 mg/day orally in four or six divided doses
Methimazole	90-120 mg/day orally in four or six divided doses
Sodium iodide	Up to 2 g/day IV in single or divided doses
Lugol's solution	5-10 drops three times a day in water or juice
Saturated solution of potassium iodide (SSKI)	1-2 drops three times a day in water or juice
Propranolol	40-80 mg every 6 hours
Dexamethasone	5-20 mg/day orally or IV in divided doses
Prednisone	25-100 mg/day orally in divided doses
Methylprednisolone	20-80 mg/day IV in divided doses
Hydrocortisone	100-400 mg/day IV in divided doses

Gambar 9.5. Dosis Obat Hipertiroid
(Sumber: Dipiro et al., 2023)

Hipotiroid

Definisi

Hipotiroidisme adalah sindrom klinis dan biokimia yang diakibatkan oleh penurunan produksi hormon tiroid. Secara biokimia, hipotiroidisme primer didefinisikan sebagai konsentrasi TSH di atas kisaran normal dan kadar FT4 dan/atau triiodotironin di bawah kisaran normal (Dipiro et al., 2023).

Etiologi dan Patofisiologi

Sebagian besar kasus hipotiroidisme primer terjadi akibat kerusakan pada kelenjar tiroid yang disebabkan oleh tiroiditis autoimun kronis. Risiko lebih tinggi ditemukan pada wanita setelah melahirkan, individu dengan riwayat keluarga gangguan autoimun tiroid, pasien yang telah menjalani iradiasi tiroid atau operasi, serta mereka dengan gangguan autoimun endokrin lainnya seperti diabetes mellitus tipe 1, insufisiensi adrenal, dan kegagalan ovarium (Dipiro et al., 2023).

Penyebab utama hipotiroidisme adalah ketidakmampuan kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid dalam jumlah yang cukup. Namun, dalam kasus yang lebih jarang, gangguan pada

hipofisis dan hipotalamus juga dapat menyebabkan disfungsi tiroid. Hipotalamus menghasilkan hormon pelepas tirotropin (TRH) yang merangsang hipofisis untuk memproduksi thyroid-stimulating hormone (TSH). TSH selanjutnya merangsang kelenjar tiroid untuk menghasilkan dan mengeluarkan sebagian besar hormon T4 (sekitar 100 hingga 125 nmol setiap hari) serta T3 dalam jumlah yang lebih kecil. Gangguan pada struktur atau fungsi organ-organ tersebut, atau jalur hormonalnya, dapat menyebabkan hipotiroidisme. Selain itu, berkurangnya produksi T4 memicu peningkatan sekresi TSH oleh hipofisis, yang menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia jaringan tiroid, serta peningkatan produksi T3 (Patil et al., 2024).

Manifestasi Klinik

1. Hipotiroidisme primer : konsentrasi hormon TSH tinggi dan hormon tiroksin (T4) rendah
2. Hipotiroidisme subklinis : konsentrasi hormon TSH tinggi dan hormon tiroksin (T4) normal
3. Hipotiroidisme sentral karena penyakit hipotalamus atau hipofisis : konsentrasi hormon TSH meningkat namun tidak terlalu tinggi (bisa normal, atau rendah) dan hormon tiroksin (T4) rendah.

Gejala dan tanda hipotiroidisme bervariasi sesuai dengan besarnya kekurangan hormon tiroid dan tingkat keparahan kekurangan tersebut. Gejala-gejala ini cenderung tidak terlalu parah dengan hilangnya fungsi tiroid secara bertahap dibandingkan dengan hilangnya fungsi tiroid secara akut akibat tiroidektomi atau penghentian hormon tiroid eksogen secara tiba-tiba (Ross, 2024).

Mechanism	Symptoms	Signs
Slowing of metabolic processes	- Fatigue and weakness - Cold intolerance - Dyspnea on exertion - Weight gain - Cognitive dysfunction - Intellectual disability (infantile onset) - Constipation - Growth failure	- Slow movement and slow speech - Delayed relaxation of tendon reflexes - Bradycardia - Carotenemia
Accumulation of matrix substances	- Dry skin - Hoarseness - Edema - Carpal tunnel syndrome	- Coarse skin - Puffy facies and loss of eyebrows - Periorbital edema - Enlargement of the tongue
Other	- Decreased hearing - Myalgia and paresthesia - Depression - Menorrhagia - Arthralgia - Pubertal delay	- Diastolic hypertension - Pleural and pericardial effusions - Ascites - Galactorrhea

Gambar 9.6. Tanda dan Gejala Hipotiroid
(Sumber: *UpToDate*, 2024)

Tatalaksana

Tujuan terapi adalah untuk memperbaiki gejala, menormalkan sekresi hormon TSH, mengurangi ukuran gondok (jika ada), dan menghindari pengobatan yang berlebihan (Ross, 2024). Pengobatan lini pertama untuk hipotiroidisme adalah T4 sintetis, levotiroksin. Sebagian besar pasien dapat mencapai

tujuan mereka dengan monoterapi T4. Hal ini menghasilkan efek samping kardiovaskular yang lebih sedikit dibandingkan dengan kombinasi terapi T3 dan T4. Dosis awal normal levotiroksin adalah 1,6 mcg/kg per hari untuk orang dewasa. Namun, pasien berusia >60 tahun atau pasien dengan penyakit arteri koroner harus dimulai dengan dosis yang lebih rendah yaitu 12,5-25 mcg/hari. Kondisi yang memerlukan penurunan dosis adalah jika terdapat penurunan berat badan >10% dari berat badan dan pemberian terapi androgen. Pemberian hormon tiroid yang tepat adalah penting dalam mencapai tingkat terapi yang tepat. Levotiroksin harus diminum saat perut kosong 30-60 menit sebelum sarapan pada waktu yang sama setiap hari (Virippil et al., 2024).

9.2 Gangguan Darah

9.2.1 Anemia Mikrositik

Definisi

Anemia merupakan kelompok gangguan yang ditandai dengan penurunan kadar hemoglobin (Hb) atau volume sel darah merah (RBC), yang menyebabkan berkurangnya kemampuan darah untuk membawa oksigen. Kondisi ini dapat disebabkan oleh produksi RBC yang tidak memadai, peningkatan penghancuran RBC, atau kehilangan darah. Anemia juga dapat menjadi manifestasi dari penyakit sistemik seperti infeksi, penyakit ginjal kronis, atau kanker. Berdasarkan ukuran RBC, anemia diklasifikasikan menjadi makrositik, normositik, atau mikrositik (Dipiro et al., 2023). Mikrositosis adalah kondisi di mana ukuran RBC lebih kecil dari kisaran normal. Mikrositosis, yang ditandai dengan volume sel rata-rata (mean corpuscular volume, MCV) kurang dari 80 fL, biasanya mencerminkan penurunan kadar hemoglobin dalam RBC. Kondisi ini sering disertai penurunan mean corpuscular hemoglobin (MCH) dan mean cell hemoglobin concentration (MCHC), yang menghasilkan tampilan hipokromik pada apusan darah (Camaschella et al., 2024).

Etiologi dan Patofisiologi

Defisiensi Besi : Defisiensi zat besi biasanya terjadi pada individu yang mengalami kehilangan darah kronis, termasuk wanita yang sedang menstruasi dan individu dengan perdarahan saluran cerna atau pada orang yang mengalami penurunan penyerapan zat besi di dalam usus. Defisiensi zat besi dikaitkan dengan serum feritin yang rendah, dan peningkatan TIBC (*total iron binding capacity*).

ACD/AI : Anemia penyakit kronis/anemia inflamasi (ACD/AI) memiliki ciri khas kadar besi serum yang rendah, TIBC yang rendah, dan serum feritin yang normal hingga meningkat. Namun, serum feritin adalah reaktan fase akut dan mungkin normal atau meningkat karena peradangan. Selain itu, beberapa orang dengan ACD/AI mungkin juga mengalami defisiensi zat besi. Beberapa kondisi peradangan yang menyebabkan ACD/AI adalah infeksi kronis (tuberkulosis paru), peradangan (arthritis reumatoid aktif, penyakit radang usus), keganasan, dll.

Talasemia : Adalah kondisi yang diwariskan yang ditandai dengan varian patogenik (mutasi, insersi, penghapusan) pada gen globin alfa atau beta yang mengurangi kadar rantai globin yang digunakan untuk membuat hemoglobin. Talasemia alfa disebabkan oleh berkurangnya globin alfa dan talasemia beta disebabkan oleh berkurangnya globin beta. Tidak seperti anemia defisiensi besi, jumlah RBC pada talasemia dapat normal atau meningkat (karena sumsum tulang menghasilkan sejumlah besar sel kecil). Simpanan zat besi juga normal atau meningkat (karena eritropoiesis yang tidak efektif menyebabkan peningkatan penyerapan zat besi usus) (Camaschella et al., 2024).

Manifestasi Klinis

1. Pasien mungkin tidak menunjukkan gejala atau memiliki keluhan yang samar-samar
2. Pada AI, tanda dan gejala gangguan yang mendasari sering kali tidak terlihat seperti anemia.
3. Pasien dengan defisiensi vitamin B12 dapat mengalami komplikasi neurologis

Tanda dan Gejala

1. Takikardia
2. Pucat (menonjol di bagian konjungtiva)
3. Berkurangnya indera peraba
4. Kelelahan, pusing, kelemahan, vertigo, sesak napas, nyeri dada (Dipiro et al., 2023).

Tatalaksana

Pada pasien dengan defisiensi zat besi tanpa komplikasi dan dapat mentoleransi zat besi oral, disarankan pemberian zat besi oral daripada IV. Zat besi IV biasanya digunakan pada pasien yang mengalami kehilangan darah secara terus-menerus, penyakit radang usus, penyakit ginjal kronis, pembedahan lambung atau kelainan anatomis lainnya yang mengganggu penyerapan dan pada pasien hamil trimester dua dan tiga. Transfusi sel darah merah diberikan untuk anemia berat, gejala berat (iskemia miokard), atau gangguan hemodinamik (Auerbach et al., 2024).

Pada pasien dengan gangguan ACD/AI, respon terhadap pengobatan tergantung pada kontrol komponen inflamasi dan faktor lain yang berkontribusi. Misalnya, pada pasien diabetes, meskipun kontrol glukosa baik, mungkin tidak akan memperbaiki ACD/AI karena tidak mempengaruhi gangguan ginjal. Namun, pada beberapa kasus, pengobatan gangguan yang mendasari dapat lebih efektif dalam memperbaiki anemia. Misalnya, pada pasien dengan kanker, meskipun kemoterapi dapat memperburuk anemia, pengobatan kanker yang berhasil dapat menyebabkan perbaikan anemia dalam jangka panjang.

ESA rekombinan seperti eritropoietin direkomendasikan dengan target kadar hemoglobin antara 10 hingga 12 g/dL pada pasien dengan penyakit ginjal kronik yang menerima ESA. Umumnya, ESA tidak digunakan untuk individu dengan anemia defisiensi zat besi, kecuali dalam beberapa kasus seperti pasien ginjal kronik yang mungkin mengalami defisiensi eritropoietin, pasien kanker dengan kemoterapi, pasien radang usus atau gangguan rematologi yang tidak merespon terhadap suplementasi zat besi, dan pasien yang akan menjalani

pembedahan elektif. Pemberian transfusi darah diberikan jika pasien mengalami anemia parah yang mengancam jiwa dan tidak ada waktu untuk menunggu pemulihan dengan pengobatan lain (Camaschella et al., 2024).

Pengobatan talasemia paling penting adalah pengelolaan anemia, pengurangan eritropoiesis yang tidak efektif yang dapat menyebabkan berbagai morbiditas seperti gangguan pertumbuhan dan perkembangan, pembesaran tulang, hipersplenisme, pencegahan kelebihan zat besi, dan pengobatan komplikasi kelebihan zat besi jika terjadi.

Thalassemia Dependent Transfusion : memerlukan transfusi kronis dan ditangani dengan kadar hemoglobin pratransfusi yang telah ditentukan. Hal ini membantu mengobati dan mencegah anemia yang parah dan bergejala serta menekan hematopoiesis ekstrasmeduler dan komplikasinya.

Non-transfusion-dependent beta thalassemia : biasanya tidak memerlukan intervensi apa pun untuk anemia

Tanpa memandang tingkat keparahan penyakit, pemberian asam folat jika terdapat bukti hemolisis (misalnya, 1 hingga 2 mg setiap hari), dan tidak memberikan suplementasi zat besi kecuali jika terdapat defisiensi zat besi yang terjadi bersamaan (Benz et al., 2024).

9.2.2 Anemia Makrositik

Anemia makrositik dibagi menjadi anemia megaloblastik dan nonmegaloblastik Makrositosis, seperti yang terlihat pada anemia megaloblastik, disebabkan oleh metabolisme DNA yang tidak normal akibat kekurangan vitamin B12 atau folat. Hal ini juga dapat disebabkan oleh pemberian berbagai obat, seperti hidroksiurea, zidovudine, sitarabin, metotreksat, azatioprin, 6-merkaptopurin, dan kladribin. Pada anemia defisiensi vitamin B12 atau folat, megaloblastosis diakibatkan gangguan pada sintesis asam nukleat yang bergantung pada asam folat dan vitamin B12 di dalam eritrosit yang belum matang. Meskipun defisiensi vitamin B12 dan folat adalah penyebab umum dari makrositosis, kemungkinan penyebab lain harus

dipertimbangkan jika defisiensi ini tidak ditemukan. Hal ini dapat mencakup anemia aplastik, sindrom mielodisplastik, penyalahgunaan alkohol, dan mieloma multipel (Dipiro et al., 2023).

1. Anemia Defisiensi Vitamin B-12

Etiologi dan Patofisiologi

Tiga penyebab utama kekurangan vitamin B12 adalah asupan yang tidak memadai, sindrom malabsorpsi, dan penggunaan yang tidak memadai. Penurunan penyerapan vitamin B12 dapat terjadi dengan hilangnya faktor intrinsik oleh mekanisme autoimun (seperti anemia pernisiiosa, di mana sel-sel parietal lambung rusak secara selektif), gastritis atrofi kronis, atau pembedahan lambung. Salah satu penyebab paling sering dari rendahnya kadar serum B12 adalah ketidakmampuan vitamin B12 untuk dipecah dan dilepaskan dari protein dalam makanan karena produksi asam lambung yang tidak mencukupi. Vitamin B12 bekerja sama dengan folat dalam sintesis DNA dan RNA, yang sangat penting dalam menjaga integritas sistem neurologis, dan berperan dalam biosintesis asam lemak dan produksi energi. Ini adalah vitamin yang larut dalam air yang diperoleh secara eksogenisasi dengan mengonsumsi daging, ikan, unggas, produk susu. Tubuh menyimpan vitamin B12 selama beberapa tahun, sekitar 50% di antaranya ada di dalam hati. Tunjangan harian yang direkomendasikan adalah 2 µg pada orang dewasa dan 2,6 µg pada wanita hamil atau menyusui. Kekurangan vitamin B12 dapat menyebabkan komplikasi neurologis dan hematologis. Komplikasi ini biasanya dimulai dengan paraesthesia bilateral pada ekstremitas, jika tidak diobati, hal ini dapat berkembang menjadi ataksia, gejala mirip demensia, psikosis, dan kehilangan penglihatan (Dipiro et al., 2023)

Diagnosa

Pada anemia makrositik, MCV meningkat, tetapi beberapa pasien yang kekurangan vitamin B12 mungkin memiliki MCV yang normal. Jika ada penyebab mikrositosis, MCV mungkin tidak meningkat. Temuan laboratorium

lainnya termasuk jumlah retikulosit yang rendah, kadar vitamin B12 serum yang rendah ($< 200 \text{ pg/mL}$ [148 pmol/L]), dan Hct yang rendah (Dipiro et al., 2023).

Tatalaksana

Vitamin B-12 oral diindikasikan untuk mereka yang tidak mengalami komplikasi neurologis atau gejala yang signifikan dan dapat digunakan secara efektif untuk mengobati anemia perniosa karena penyerapan pasif, tidak bergantung pada faktor intrinsik. Dosis tipikal untuk terapi oral adalah sianokobalamin $1.000 \text{ }\mu\text{g}$ sekali sehari. Dosis vitamin B12 yang lebih tinggi ($1.000\text{-}2.000$ biasanya dapat diberikan pada pasien dengan malabsorpsi (Dipiro et al., 2023).

2. Anemia Defisiensi Asam Folat

Etiologi dan Patofisiologi

Penyebab utama defisiensi asam folat termasuk asupan yang tidak memadai, penurunan penyerapan, dan peningkatan kebutuhan folat. Penyerapan asam folat dapat menurun pada pasien yang mengalami sindrom malabsorpsi atau menerima obat-obatan tertentu. Peningkatan kebutuhan folat dapat terjadi ketika laju pembelahan sel meningkat, seperti pada wanita hamil, pasien dengan anemia hemolitik, keganasan, gangguan inflamasi kronis seperti penyakit Crohn, artritis reumatoid, atau psoriasis, pasien yang menjalani cuci darah jangka panjang, pasien luka bakar, dan remaja serta bayi yang sedang dalam masa pertumbuhan. Beberapa obat juga telah dilaporkan dapat menyebabkan kekurangan asam folat. (misalnya, azatioprin, 6-merkaptopurin, 5-fluorourasil, hidroksiurea, dan zidovudine) secara langsung menghambat sintesis DNA. Obat lain adalah antagonis folat dan menghambat dihidrofolat reduktase; yang paling toksik adalah metotreksat (Dipiro et al., 2023).

Asam folat adalah vitamin yang larut dalam air yang mudah dihancurkan dengan proses memasak. Asam folat diperlukan untuk produksi DNA dan RNA dan bertindak sebagai donor metil untuk membentuk metilkobalamin, yang digunakan

dalam remetilasi homosistein menjadi metionin. Karena manusia tidak dapat mensintesis folat yang cukup untuk memenuhi total kebutuhan harian, maka kebutuhannya bergantung pada sumber makanan. Sumber makanan utama folat termasuk sayuran berdaun hijau segar, buah jeruk, ragi, jamur, produk susu, dan organ hewan seperti hati dan ginjal. Setelah diserap, folat makanan harus diubah menjadi bentuk aktif tetrahidrofolat melalui reaksi yang bergantung pada kobalamin. Pada populasi umum, kebutuhan harian yang direkomendasikan untuk folat adalah 400 µg pada wanita yang tidak hamil, 600 µg pada wanita hamil, dan 500 µg pada wanita yang sedang menyusui (Dipiro et al., 2023).

Diagnosa

Kadar folat serum kurang dari 2 ng/mL (4,5 nmol/L) dianggap rendah. Jika kadar folat serum atau eritrosit berada di bawah batas normal, homosistein serum biasanya meningkat dengan defisiensi asam folat. Jika kadar folat serum atau eritrosit berada di bawah batas normal, homosistein serum biasanya meningkat dengan defisiensi asam folat (Dipiro et al., 2023).

Tatalaksana

Terapi untuk defisiensi asam folat terdiri dari pemberian asam folat eksogen untuk menggantikan simpanan tubuh, dan mengatasi tanda dan gejala. Pada beberapa kasus, 1 mg setiap hari cukup untuk menggantikan simpanan, dosis 1 hingga 5 mg setiap hari mungkin diperlukan dalam kasus kekurangan karena malabsorpsi. Pemberian folat jangka panjang mungkin diperlukan pada pasien dengan kondisi kronis yang berhubungan dengan peningkatan kebutuhan folat. Suplementasi asam folat dengan dosis 400 µg setiap hari direkomendasikan untuk semua wanita. Wanita yang sebelumnya pernah melahirkan anak dengan cacat tabung saraf atau mereka yang memiliki riwayat keluarga dengan cacat tabung saraf harus mengonsumsi 1 hingga 4 mg asam folat setiap hari (Dipiro et al., 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association (ADA) (2020). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(January), S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Auerbach, M., DeLoughery,T. (2024). Treatment of iron deficiency anemia in adults. *UpToDate*.
- Balasubramanyam, A. (2024). Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. *UpToDate*.
- Barrett, K., Barman, S., Brooks, H., et al. (2019). Ganong/s Review of Medical Physiology 26th Edition. Mc Graw Hill Education
- Benz, E., Angelucci, (2024). Management of thalassemia. *UpToDate*.
- Camaschella, C., Brugnara, C. (2024). Microcytosis/Microcytic anemia. *UpToDate*.
- Camaschella, C., Brugnara, C. (2024). Anemia of chronic disease/anemia of inflammation. *UpToDate*.
- Dipiro, J., Yee,G., Posey,L. (2023). *Pharmacotherapy A Pathophysiology Approach Eleventh Edition*. Mc.Graw Hill
- Farmaki, P., Damaskos, C., Garmpis, N., et al. (2020). Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Cardiology Reviews*, 2020, Vol. 16, No. 4
- Irl B Hirsch, M. E. (2024). Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *UpToDate*.
- Loscalzo, J., Kasper, D., Longo,D., et al. (2022). Harrison's Principle of Internal Medicine 21th edition. Mc Graw Hill Education
- Ohiagu, F., Chikezie, P., Chikezie, C. (2021). Pathophysiology of Diabetes Mellitus and its Complications : Metabolic events and control. *Biomedical Research and Therapy*, 8(3):4243-4257
- Palacios, S., Corrales, E., Galorifre. (2022). Management of Subclinical Hyperthyroidism. *Interbatiol Journal of Endocrinology and Metabolism*

- Patil, N., Rehman, A., Anastasopoulou., et al. (2024). Hypothyroidism. *National Library of Medicine*
- PERKENI. 2021. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. PB PERKENI
- Robertson, P., Udler, M. (2024). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*.
- Ross, D. (2024). Treatment of primary hypothyroidism in adults. *UpToDate*.
- Silvio E Inzucchi, M. L. (2024). Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. *UpToDate*.
- Wiersinga, W., Poppe, K., Effraimidis, G. (2023). Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *The LANCET Diabetes & Endocrinology*, Volume 11, Issue 4, P:282-298

BAB 10

PENATALAKSANAAN GANGGUAN PSIKIATRI

Oleh Firdha Aprillia Wardhani

10.1 Pendahuluan

Farmakoterapi psikiatri merupakan salah satu pilar penting dalam penatalaksanaan berbagai *mental disorder*. Obat-obatan psikiatrik telah mengalami perkembangan pesat dalam beberapa dekade terakhir, yang menawarkan harapan baru bagi jutaan individu yang hidup dengan kondisi seperti *anxiety*, depresi, skizofrenia, dan gangguan bipolar. Tenaga kesehatan, khususnya apoteker memiliki peran yang sangat penting dalam farmakoterapi psikiatri. Apoteker, terutama apoteker farmasi klinik, tidak hanya bertanggung jawab dalam pengadaan obat, tetapi juga terhadap ketepatan rekomendasi obat, hingga memberikan informasi yang akurat kepada pasien mengenai penggunaan obat, efek samping, dan interaksi obat.

Bab ini akan membahas peran apoteker dalam tim perawatan pasien psikiatri, strategi untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan, prinsip-prinsip dasar farmakoterapi psikiatri, mekanisme kerja obat-obatan psikiatrik, serta aplikasinya dalam berbagai gangguan psikiatri. Selain itu, akan dibahas pula efek samping, interaksi obat, dan pertimbangan khusus dalam pemberian terapi obat.

10.2 Farmakoterapi *Generalized Anxiety Disorder* (GAD)

Anxiety atau dalam Bahasa Indonesia kita sebut sebagai kecemasan, adalah sebuah kondisi emosional yang disebabkan oleh sebuah kondisi berbahaya yang bisa merupakan kondisi nyata, ataupun kondisi yang belum nyata atau tidak nyata. Walaupun setiap orang dapat mengalami kecemasan dalam

jumlah tertentu jika dihadapkan dengan situasi rumit, namun respon kecemasan yang terjadi adalah respon adaptif dan tidak berdampak pada kehidupan sehari-hari. Namun jika seseorang merasakan gejala kecemasan yang parah, baik secara psikologis (merasa cemas terhadap bahaya yang akan datang) ataupun secara fisiologis (takikardia, palpitasi), yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari, maka orang tersebut menderita gangguan kecemasan, atau dalam bab ini kita sebut sebagai anxiety disorder (Melton and Kirkwood, 2023).

10.2.1 Epidemiologi

Di Indonesia, *anxiety* merupakan salah satu gangguan psikiatri yang paling banyak diderita oleh pasien. Secara umum, anxiety biasa ditemukan pada pasien berusia kurang dari 30 tahun, lebih banyak ditemukan pada wanita, pada pasien dengan permasalahan social, serta riwayat keluarga menderita anxiety dan depresi. Data WHO menyebutkan bahwa 4% manusia di dunia mengalami gangguan kecemasan, dan diketahui bahwa kejadian gangguan kecemasan meningkat drastis pada tahun 2021, dari 53,2 juta pasien, menjadi 76,2 juta pasien. Selaras dengan pemaparan sebelumnya, bahwa angka tertinggi, sebanyak 53,2 juta kasus adalah pasien wanita (Gustina et al., 2023; Melton and Kirkwood, 2023; WHO, 2023).

10.2.2 Etiologi

Kombinasi antara faktor vurnerabilitas pasien, yang dilihat dari genetika dan paparan masa kecil; dengan stress yang dialami pasien, baik stress karena pekerjaan ataupun pengalaman traumatis bagi pasien; yang diduga berperan dalam terjadinya anxiety (Aquin et al., 2017). Namun penelitian juga menyebutkan bahwa kejadian anxiety pada pasien juga dapat dipicu oleh penyakit pasien ataupun obat yang dikonsumsi pasien (Kaplan et al., 2018). Tabel 10.1 dan 10.2 menyebutkan beberapa penyakit dan obat yang sering diasosiasikan dengan kejadian anxiety pada pasien.

Tabel 10.1. Penyakit yang Diasosiasikan dengan Kejadian
Anxietas

Kardiovaskular	Angina Aritmia Gagal jantung kongesti Hipertensi Penyakit jantung iskemik Infark miokardium
Metabolik dan Endokrin	Diabetes Hiperparatiroid Hipertiroid Hipotiroid Hipoglikemik Gangguan elektrolit : hiponatremia, hiperkalemia Defisiensi vitamin B12 atau asam folat
Gastrointestinal	Irritable bowel syndrome Peptic ulcer disease
Neurologic	Migrain Kejang Stroke
Sistem Respirasi	Asma Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) Pneumonia
Penyakit Lain	Anemia Kanker Lupus

Tabel 10.2. Obat yang Menginduksi Anxiety

Antikonvulsan	Carbamazepine Fenitoin
Antidepresan	Bupropion SSRI SNRI
Antibiotik	Florokuinolon Isoniazid
Bronkodilator	Albuterol Teofilin
Agonis Dopamin	Amantadin Levodopa
NSAID	Ibuprofen Indometasin

10.2.3 Patofisiologi

Mediator kecemasan yang signifikan pada sistem saraf pusat diperkirakan adalah norepinefrin, serotonin, dopamin, dan asam gamma-aminobutyric (GABA). Sistem saraf otonom, terutama sistem saraf simpatik, memediasi sebagian besar gejala. Amigdala memainkan peran penting dalam meredam rasa takut dan kecemasan. Pasien dengan gangguan kecemasan ditemukan menunjukkan respons amigdala yang tinggi terhadap isyarat kecemasan. Struktur amigdala dan sistem limbik terhubung ke daerah korteks prefrontal, dan kelainan aktivasi prefrontal-limbik dapat diatasi dengan intervensi psikologis atau farmakologis (Chand and Marwaha, 2024).

10.2.4 Tanda dan Gejala

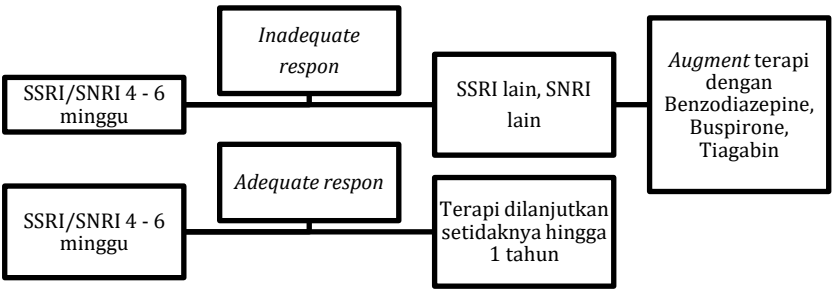
GAD dapat ditegakkan jika pasien merasakan gejala anxiety hampir setiap hari selama setidaknya 6 bulan. Anxiety yang dialami pasien adalah kecemasan yang tidak realistis dan berlebihan akan hal yang belum tentu terjadi. Pasien dapat mengalami gejala psikologis dan kognitif berupa kecemasan berlebihan dan sulit dikontrol dan kesulitan berkonsentrasi; serta gejala fisik seperti tidak bisa diam, lelah, ketegangan otot, kesulitan tidur, dan mudah tersinggung.

10.2.5 Farmakoterapi

Ketika pasien didiagnosa GAD, maka terapi yang diterima pasien tidak hanya terapi obat, namun juga psikoterapi. Rancangan terapi yang akan diterima pasien akan bergantung kepada severitas gejala pasien, usia, riwayat terapi pasien, dan komorbiditas pasien.

1. Terapi Akut

Dalam kondisi akut, benzodiazepine merupakan terapi yang direkomendasikan untuk mengeliminasi gejala anxiety dengan cepat. Namun perlu dipahami bahwa benzodiazepine hanya mengeliminasi gejala anxiety saja, namun tidak menghilangkan kecemasan pasien. Kecemasan pasien diturunkan menggunakan antidepresan (Bounds and Patel, 2024; Melton and Kirkwood, 2023). Diantara beberapa obat dalam golongan benzodiazepine, dibandingkan diazepam, lorazepam dan exazepam memiliki lipofilisitas yang lebih rendah, sehingga mereka memiliki kecepatan absorbs yang lebih lambat dan onset yang lebih lama. Namun mereka memiliki volume distribusi yang kecil yang membuat durasi kerja juga semakin lama. Jika dibandingkan dengan benzodiazepine yang lain, mereka memiliki onset 30 – 60 menit untuk menimbulkan efek anxiolitik (Melton and Kirkwood, 2023)



Gambar 10.1. Algoritma Terapi GAD

Pada pasien dengan GAD yang ringan, gagal menggunakan benzodiazepine, ataupun pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat, maka pasien dapat direkomendasikan buspirone. Namun perlu dipahami bahwa buspirone tidak dapat direkomendasikan jika pasien berada dalam situasi yang membutuhkan immediate anxiolytic. Diketahui bahwa buspirone memiliki waktu paruh eliminasi yang cepat, yaitu 2 – 3 jam, atau 2,5 jam, dan harus diberikan 2 – 3 kali sehari. Namun untuk pasien-pasien tertentu, penggunaan buspirone tetap memiliki manfaat karena efeknya yang minim efek hipnotik dan dependensi (Melton and Kirkwood, 2023; Wilson and Tripp, 2024).

2. Antidepresan

Antidepresan merupakan agen first line dalam manajemen terapi GAD. Namun perlu diketahui bahwa respon antianxietas yang ditimbulkan oleh antidepresan akan tertunda selama 2 – 4 minggu, atau bahkan lebih lama (Melton and Kirkwood, 2023). Sebagai contoh, berdasarkan *Drug Information Handbook*, sertraline memiliki onset rata-rata 4 – 8 minggu (DIH, 2009; Singh and Saadabadi, 2024). Sehingga dalam kondisi akut, pasien dapat diberikan benzodiazepine sebagai penanganan sementara.

Literatur menyebutkan bahwa penggunaan fluoxetine diasosiasikan dengan kejadian remisi tertinggi dibandingkan dengan SSRI lainnya. Namun ditemukan pula bahwa sertraline merupakan SSRI yang paling bisa untuk ditoleransi pasien (Baldwin et al., 2011).

10.2.6 Edukasi dan Monitoring

Antidepresan rata-rata memiliki efek samping mengantuk, khususnya untuk benzodiazepine; dan mual muntah. Namun terdapat beberapa efek samping antidepresan yang mengarah kepada penghentian antidepresan atau menganalisis kembali penggunaannya, contohnya :

1. Timbulnya niatan bunuh diri pada pasien yang menggunakan SSRI, SNRI, dan TCA, maka pasien dimonitor

setiap minggu dalam beberapa minggu, untuk menentukan severitas gangguan dan efek terapinya

2. Peningkatan tekanan darah pada pasien yang menggunakan SNRI, direkomendasikan memonitoring tekanan darah ketika inisiasi dan selama menggunakan terapi.
3. Teratogenisitas pada penggunaan SSRI, khususnya paroxetine yang memiliki pregnancy category D, maka penggunaannya dihentikan ketika kehamilan
4. Efek antikolonergik dari TCA, sehingga penggunaannya dikontraindikasikan bagi pasien dengan glaucoma sudut tertutup, hipertrofi prostatic, dan gangguan kemih.

Perlu ditekankan bahwa penggunaan benzodiazepine mengakibatkan penurunan fungsi saraf pusat, tidak hanya mengantuk, namun pasien bisa mengalami kesulitan untuk menggerakkan tubuh. Namun hal ini biasanya terjadi ketika pasien baru menggunakan benzodiazepine, dan selanjutnya akan terjadi toleransi. Benzodiazepine juga tidak boleh dihentikan secara mendadak. Ketika benzodiazepine dihentikan secara mendadak, maka akan terjadi penurunan neurotransmitter GABA secara drastic yang akan menghasilkan minimum penghambatan di system saraf pusat (Bounds and Patel, 2024; Melton and Kirkwood, 2023). Jika penggunaan benzodiazepine dilakukan selama lebih dari 8 minggu, AAPP merekomendasikan untuk menurunkan dosis benzodiazepine 25% setiap minggu untuk menurunkan severitas sindrom akibat penghentian benzodiazepine (AAPP, 2018).

Ketika pasien memulai inisiasi terapi maka idealnya pasien harus dimonitoring sekali setiap 2 minggu untuk menentukan apakah pasien sudah mengalami reduksi dalam frekuensi, durasi, dan severitas gejala anxiety. Pasien akan dianalisa secara objektif menggunakan matriks khusus, seperti *Hamilton Rating Scale for Anxiety*, dengan skor kurang dari atau sama dengan 7. Jika pasien belum mencapai skor yang diharapkan menggunakan baik SSRI, maupun SNRI, maka direkomendasikan untuk melakukan peningkatan dosis SSRI atau SNRI, mengganti agen lain dalam kelas yang sama, mengganti agen lain dalam

kelas yang berbeda, atau meningkatkan intensitas terapi (augmentation therapy). Setelah pasien menunjukkan respon yang baik kepada terapi, maka regimentasi tersebut harus dilanjutkan setidaknya 1 tahun (NICE, 2020).

10.3 Farmakoterapi Major Depressive Disorder (MDD)

Major depressive disorder atau depresi, merupakan suatu kondisi dimana pasien mengalami 1 atau lebih episode depresi tanpa riwayat mengalami mania ataupun hipomania. Gangguan ini didefinisikan berdasarkan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition (DSM-5). Depresi seringkali diasosiasikan dengan disabilitas fungsional, morbiditas, dan mortalitas (VandenBerg, 2023).

10.3.1 Epidemiologi

Depresi merupakan salah satu mental disorder dengan penderita terbanyak di Indonesia. Data Riskerdas tahun 2018 menunjukkan bahwa terdapat lebih dari 19 juta penduduk Indonesia mengalami mental disorder, dimana 12 juta diantaranya adalah pasien depresi (Rokom, 2021). Secara keseluruhan, kejadian depresi diestimasikan mencapai angka 10 – 15% pada pria, dan 20 – 25% pada wanita, dengan persentase tertinggi pada remaja dengan rentang usia 12 – 17 tahun. Severitas depresi secara global juga ditunjukkan dengan bunuh diri sebagai salah satu penyebab kematian terbesar pada rentang usia 10 – 34 tahun. Diperkirakan 8 – 18% pasien dengan diagnose MDD memiliki kekerabatan secara langsung dengan pasien riwayat depresi (VandenBerg, 2023).

10.3.2 Etiologi

Etiologi MDD diyakini multifaktorial, meliputi faktor biologis, genetik, lingkungan, dan psikososial. Sebelumnya penyebab utama MDD dianggap disebabkan oleh kelainan pada neurotransmitter, terutama serotonin, norepinefrin, dan dopamin. Hal ini telah dibuktikan dengan penggunaan berbagai antidepressan seperti inhibitor reseptor serotonin selektif (SSRI), inhibitor reseptor serotonin-norepinefrin (SNRI), inhibitor

reseptor dopamin-norepinefrin (NDRI) dalam terapi depresi. Pasien dengan kecenderungan bunuh diri ditemukan memiliki kadar metabolit serotonin yang rendah. Namun, teori terbaru menunjukkan bahwa hal itu terutama terkait dengan sistem neuroregulasi dan sirkuit saraf yang lebih kompleks, yang menyebabkan gangguan sekunder pada sistem neurotransmitter.

GABA, yang merupakan neurotransmitter dengan fungsi penghambatan, dan glutamat serta glisin, yang keduanya merupakan neurotransmitter eksitatori utama, juga diketahui berperan dalam etiologi depresi. Pasien depresi diketahui memiliki kadar GABA plasma, CSF, dan otak yang lebih rendah. GABA dianggap memberikan efek antidepresannya dengan menghambat jalur monoamina ascendens, termasuk sistem mesokortikal dan mesolimbik. Obat yang menghambat reseptor NMDA telah diteliti memiliki sifat antidepresan. Berbagai pengalaman buruk di masa kecil dan trauma juga diasosiasikan dengan terjadinya depresi di kemudian hari (Bains and Abdijadid, 2024; Green et al., 2010).

10.3.3 Patofisiologi

Patofisiologi yang mendasari gangguan depresi belum didefinisikan dengan jelas. Bukti saat ini menunjukkan adanya interaksi kompleks antara ketersediaan neurotransmitter dan regulasi reseptor serta sensitivitas yang mendasari gejala afektif. Uji klinis dan praklinis menunjukkan gangguan aktivitas serotonin (5-HT) sistem saraf pusat sebagai faktor penting. Neurotransmitter lain yang terlibat termasuk norepinefrin (NE), dopamin (DA), glutamat, dan faktor neurotropik yang berasal dari otak (BDNF). Peran aktivitas 5-HT SSP dalam patofisiologi gangguan depresi mayor ditunjukkan oleh efektivitas terapeutik obat golongan inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI) (Chand and Arif, 2024).

10.3.4 Tanda dan Gejala

Ketika pasien mengalami gejala depresi, perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut mengenai etiologi lain yang dapat

berkontribusi kepada gejala tersebut. Tabel 10.3 memberikan gambaran terkait obat atau terapi yang dapat berkontribusi atau mengeksaserbasi gejala depresi pasien.

Tabel 10.3. Terapi yang Diasosiasikan dengan Gejala Depresi

Terapi Jerawat	Isotretinoin
Antikonvulsan	Semua antikonvulsan termasuk clorazepate dan clonazepam
Antihipertensi	Angiotensin reseptor bloker (ARB) Beta bloker Penghambat kanal kalsium (CCB) Clonidin Metildopa
Agen system saraf pusat	Deutetrabenazin Tetrabenezin Valbenezin
Terapi hormonal	Kontrasepsi oral Steroid
Agen Imunologi	Interferon

Berdasarkan DSM-5 pasien dapat dikatakan mengalami episode depresi jika pasien mengalami 5 atau lebih gejala pada Tabel 10.4. Setidaknya 1 dari semua gejala yang terjadi pada pasien adalah *depressed mood* atau hilangnya minat untuk melakukan aktivitas. Gejala ini harus terjadi selama hampir setiap hari selama setidaknya 2 minggu dan harus menyebabkan perubahan aktivitas atau fungsional kehidupan pasien (VandenBerg, 2023).

Tabel 10.4. Gejala Depresi

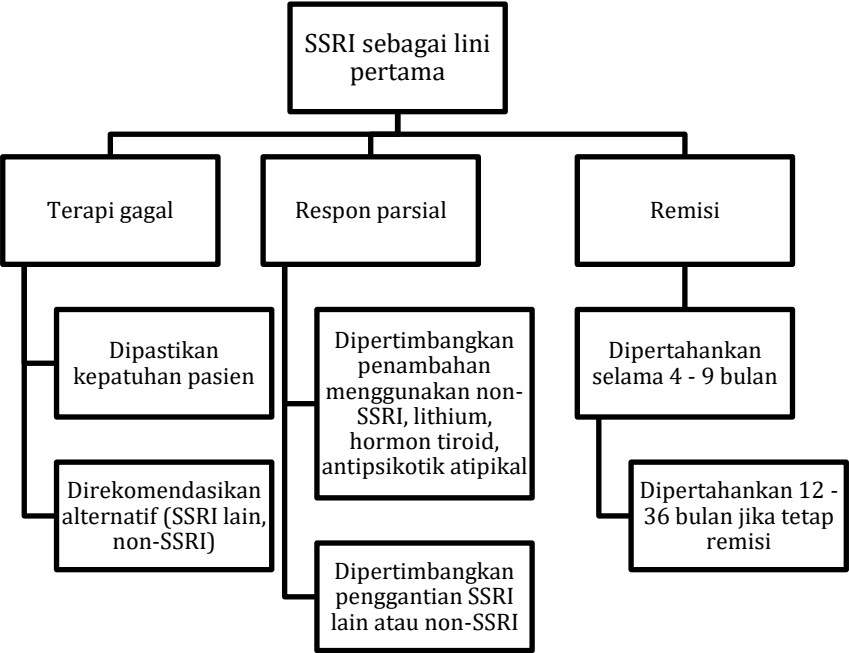
S	<i>Suicidal</i> – adanya kecenderungan bunuh diri, dengan rencana ataupun tidak, adanya percobaan bunuh diri, adanya pemikiran tentang kematian
I	<i>Interest</i> – hilangnya keinginan untuk bersenang-senang atau beraktivitas
G	<i>Guilt</i> – rasa bersalah yang sangat besar, merasa tidak pantas atau tidak layak
E	<i>Energy</i> – Tidak ada energi
C	<i>Concentration</i> – Penurunan konsentrasi, sulit untuk membuat keputusan
A	<i>Appetite</i> – Perubahan nafsu makan; biasanya mengalami penurunan yang menurunkan 5% berat badan pasien
P	<i>Psychomotor</i> – agitasi atau penurunan psikomotorik pasien
S	<i>Sleep</i> – perubahan pola tidur, biasanya insomnia, namun pasien bisa mengalami hipersomnia

10.3.5 Farmakoterapi

Dalam terapi MDD terdapat beberapa fase terapi, yaitu dalam fase akut yang berjalan sekitar 6 – 12 minggu dengan target pasien mengalami remisi atau tidak adanya gejala yang dialami pasien. Fase berikutnya adalah fase lanjutan dengan lama 4 – 9 bulan setelah remisi, dengan target terapi mengeliminasi gejala residual dan mencegah relaps atau kembalinya gejala pasien dalam 6 bulan setelah remisi. Fase terakhir adalah pemeliharaan, yang dapat berjalan dalam 12 – 36 bulan dengan target pencegahan rekuren atau munculnya episode depresi baru (APA, 2021; Gelenberg et al., 2010; Mann, 2005).

Literatur menyebutkan bahwa antidepresan memiliki efektivitas yang mirip, dan karena kita tidak bisa memprediksi antidepresan mana yang akan memberikan efek paling optimal kepada pasien, pilihan lini pertama dibuat secara empiric, dengan mempertimbangkan faktor riwayat respon pasien,

riwayat respon penggunaan antidepresan dari keluarga pasien, riwayat penyakit dan terapi pasien (VandenBerg, 2023).



Gambar 10.2. Algoritma terapi MDD

SSRI atau *Selective serotonin reuptake inhibitor* secara umum dipilih sebagai first line terapi karena keamanannya dalam kondisi overdose dan tingginya tingkat tolerabilitas dalam penggunaannya jika dibandingkan dengan TCA dan MAOI. SSRI memiliki afinitas yang rendah terhadap reseptor lain seperti alfa-1 adrenergik, histamin-1, dan muskarinik-1, sehingga SSRI tidak diasosiasikan dengan kejadian hipotensi ortostatik, sedasi, peningkatan berat badan, serta efek antikolinergik jika dibandingkan dengan TCA (Gelenberg et al., 2010).

Walaupun TCA memperlihatkan efektivitas dalam terapi MDD, namun dengan adanya terapi yang menunjukkan efektivitas yang setara dengan keamanan yang jauh lebih baik,

penggunaan TCA jarang direkomendasikan pada pasien. TCA dapat mempotensiasi aktivitas norepinefrin dan serotonin dengan memblokir reuptake-nya. Namun selektivitas TCA sangat bervariasi, dan mampu mempengaruhi beberapa neurotransmitter dan memproduksi efek Farmakologi yang luas, termasuk efek samping yang tidak diinginkan (Zhou et al., 2023). Di sisi lain generasi yang lebih baru yang merupakan golongan SNRI atau serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, seperti Venlafaxine, dapat menghambat reuptake serotonin dalam dosis rendah dan reuptake norepinefrin dalam dosis yang lebih tinggi; dan duloxetine yang dapat menghasilkan penghambatan yang sama dalam dosis yang sama (Wichniak et al., 2017). Tabel 10.5 menunjukkan list antidepresi, mekanisme, dan contoh obatnya.

Tabel 10.5. Antidepresi untuk Anxietas dan MDD

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Efek Samping Obat	Contoh Obat
SSRI (<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>)	Inhibisi selektif pada <i>presynaptic serotonin</i> (5HT) <i>reuptake</i> .	Insomnia, sakit kepala, pusing, mengantuk, gangguan seksual.	Sertralin, Fluoksetin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram Paroksetin
SNRI (<i>Serotonin Norepinefrine Reuptake Inhibitor</i>)	Inhibisi poten serotonin dan norepinefrin reuptake dan inhibitor lemah terhadap dopamin <i>reuptake</i> .	Sakit kepala, mengantuk, lelah, kehilangan berat badan. mulut kering, insomnia.	Duloxetin, Venlafaxin, Desvenlafaxine, Levomilnacipran
MAOi (<i>Monoamine</i>	Menghambat monoamin	Sakit kepala,	Selegiline, Rasagilin

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Efek Samping Obat	Contoh Obat
<i>Oxidase Inhibitor</i>)	oksidase (MAO), meningkatkan aktivitas dopaminergik dengan menghambat dopamin reuptake pada sinaps.	Insomnia, Pusing.	
TCA (<i>Tricyclic Antidepresan</i>)	Meningkatkan konsentrasi sinaps dari serotonin dan atau Norepinefrin pada sistem saraf pusat.	Sedasi, aritmia (kardio vaskular), hipotensi ortostatik (pada lansia)	Amitriptilin Imipramine, Desipramin, doxepin, nortriptilin
Benzodiazepin	Mengikat reseptor benzodiazepin pada neuron GABA postsinaps. Meningkatkan efek penghambatan pada GABA sehingga meningkatkan permeabilitas membran ion klorida.	Ataksia, gangguan kognitif, depresi, tidak nafsu makan, sulit berkemih.	Alprazolam Estazolam
NDRI (<i>Dopamine/ Norepinefrin</i>)	Struktur Aminoketon. Inhibitor lemah	Takikardia, Sakit kepala,	Bupropion

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Efek Samping Obat	Contoh Obat
<i>Reuptake Inhibitor</i>)	pada saraf norepinefrin dan dopamin.	Mulut kering, Insomnia.	

10.3.6 Edukasi dan Monitoring

Pasien harus dimonitoring dan diedukasi atas kemungkinan terjadinya efek samping sedasi dan efek antikolinergik. Namun jika pasien mengalami efek samping, itu bukan selalu berarti bahwa dosis yang diterima pasien berlebih. Selain itu kita harus memonitoring apakah pasien sudah bisa berfungsi secara social. Pasien harus dimonitoring terkait ada atau tidaknya kecenderungan untuk melakukan bunuh diri setiap kali terapi baru diinisiasi dan setiap ada terapi yang dihentikan penggunaannya, terutama jika faktor risiko bunuh diri dialami pasien, contohnya pasien mengalami kesulitan tidur (Wichniak et al., 2017). Terkait dengan terapi pasien, terdapat beberapa poin yang harus menjadi perhatian :

1. Pasien yang menerima SNRI sebaiknya dilakukan monitoring tekanan darahnya dalam jangka waktu tertentu secara rutin.
2. Pasien yang akan menerima TCA, khususnya bagi pasien dengan usia lebih dari 40 tahun, sebaiknya melakukan ECG; dan direkomendasikan untuk memonitoring ECG pasien secara periodic untuk memastikan pasien tidak mengalami aritmia.
3. Rata-rata terapi memiliki efek samping peningkatan berat badan dan disfungsi seksual, yang merupakan jenis efek samping yang paling banyak membuat pasien menghentikan terapinya. Hal ini harus didiskusikan dengan pasien.

Dalam melakukan monitoring, Apoteker tidak hanya menginterview pasien, tapi bisa juga kepada keluarga pasien untuk memastikan pasien mengkonsumsi obat dengan benar,

teratur, serta memastikan pasien tidak mengalami efek yang tidak diinginkan.

10.4 Farmakoterapi Skizofrenia

Skizofrenia merupakan salah satu gangguan psikiatri yang paling kompleks untuk ditangani. Skizofrenia merupakan gangguan mental serius yang memengaruhi cara seseorang berpikir, merasa, dan berperilaku. Pasien dengan skizofrenia mungkin tampak seperti kehilangan kontak dengan kenyataan, yang dapat membuat mereka dan keluarga serta teman-teman mereka tertekan. Gejala skizofrenia dapat membuat mereka sulit beraktivitas dalam kegiatan sehari-hari. Banyak pasien yang menerima terapi dapat beraktivitas secara normal (NIMH, 2024).

10.4.1 Epidemiologi

Prevalensi skizofrenia di Indonesia diperkirakan mencapai 0,3-1% dari total populasi. Meskipun umumnya dikaitkan dengan usia dewasa muda, skizofrenia dapat muncul pada berbagai rentang usia, termasuk pada anak-anak. Kasus skizofrenia pada anak usia 11-12 tahun menunjukkan bahwa gangguan mental ini tidak mengenal batas usia dan memerlukan perhatian khusus dalam diagnosis serta penanganan (Hasanah et al., 2024).

Berdasarkan data WHO, skizofrenia memengaruhi sekitar 24 juta orang atau 1 dari 300 orang (0,32%) di seluruh dunia. Angka ini adalah 1 dari 222 orang (0,45%) di antara orang dewasa (2). Kondisi ini tidak seumum gangguan mental lainnya. Gejalanya paling sering terjadi pada akhir masa remaja dan usia dua puluhan, dan gejalanya cenderung terjadi lebih awal pada pria daripada pada wanita (IHME, 2024; WHO, 2022).

Pasien dengan skizofrenia memiliki kemungkinan 2 hingga 3 kali lebih besar untuk meninggal lebih awal daripada populasi umum. Hal ini sering kali disebabkan oleh penyakit fisik, seperti penyakit kardiovaskular, metabolik, dan infeksi. Pasien dengan skizofrenia sering mengalami pelanggaran hak asasi manusia baik di dalam lembaga kesehatan mental maupun di lingkungan masyarakat. Stigma terhadap orang dengan

kondisi ini sangat kuat dan meluas, menyebabkan pengucilan sosial, dan memengaruhi hubungan mereka dengan orang lain, termasuk keluarga dan teman. Hal ini memicu diskriminasi, yang pada akhirnya dapat membatasi akses terhadap perawatan kesehatan umum, pendidikan, perumahan, dan pekerjaan (Laursen et al., 2014; WHO, 2022).

10.4.2 Etiologi

Skizofrenia adalah gangguan mental kompleks yang tidak memiliki penyebab tunggal. Penelitian menunjukkan bahwa kombinasi faktor genetik dan lingkungan memainkan peran penting dalam perkembangannya. Faktor genetik dapat meningkatkan kerentanan seseorang, sementara faktor lingkungan seperti stres berat, trauma masa kecil, atau penggunaan zat psikoaktif dapat memicu atau memperburuk gejala. Misalnya, penelitian menunjukkan bahwa anak-anak yang lahir dari ibu yang mengalami infeksi virus selama kehamilan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan skizofrenia. Namun, penting untuk diingat bahwa tidak semua orang yang memiliki faktor risiko ini akan mengalami gangguan mental. Interaksi kompleks antara faktor-faktor ini membuat skizofrenia menjadi kondisi yang sangat individual, di mana setiap kasus memiliki karakteristik yang unik (NHS, 2021).

10.4.3 Patofisiologi

Disfungsi neurotransmitter merupakan fondasi pemahaman kita tentang skizofrenia. Dopamin, serotonin, glutamat, dan GABA adalah beberapa neurotransmitter kunci yang perannya sangat signifikan dalam gangguan ini. Meskipun dopamin telah lama menjadi fokus utama penelitian, bukti terkini menunjukkan bahwa disfungsi pada serotonin, glutamat, dan GABA juga berkontribusi pada gejala skizofrenia. Gangguan pada keseimbangan antara neurotransmitter eksitatori (seperti glutamat) dan inhibitori (seperti GABA) dapat mengganggu komunikasi antara neuron di berbagai daerah otak, yang pada gilirannya dapat menyebabkan gejala seperti halusinasi, delusi, dan gangguan kognitif. Hubungan antara dopamin dan

skizofrenia pertama kali terungkap melalui keberhasilan terapi antipsikotik yang bekerja dengan menghambat reseptor dopamin D2. Penelitian lebih lanjut mengidentifikasi empat jalur dopamin utama di otak, masing-masing dengan peran yang berbeda dalam gejala skizofrenia. Aktivitas dopamin yang berlebihan di jalur mesolimbik dikaitkan dengan gejala positif seperti halusinasi dan delusi, sementara defisit dopamin di jalur mesokortikal dikaitkan dengan gejala negatif seperti anhedonia dan alogia. Selain itu, disfungsi pada jalur dopamin juga dapat menyebabkan efek samping yang terkait dengan terapi antipsikotik (Hany et al., 2024).

Interaksi kompleks antara neurotransmitter seperti dopamin, glutamat, dan GABA memainkan peran krusial dalam memodulasi aktivitas saraf di korteks. Studi post-mortem menunjukkan adanya gangguan signifikan dalam mikrostruktur dan fungsi sirkuit neuronal pada individu dengan skizofrenia. Temuan ini mengindikasikan bahwa ketidakseimbangan antara neurotransmitter eksitatori (glutamat) dan inhibitori (GABA) dapat mengganggu komunikasi antar neuron, sehingga berkontribusi pada munculnya gejala skizofrenia. Berdasarkan pemahaman ini, penelitian saat ini tengah fokus pada pengembangan strategi terapi yang tidak hanya menargetkan sistem dopamin, tetapi juga jalur glutamat dan GABA untuk mencapai intervensi yang lebih komprehensif dan efektif dalam mengelola skizofrenia (Hany et al., 2024).

10.4.4 Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala pasien skizofrenia sangat bervariasi, dimana pasien mengalami gangguan kronik dalam hubungan interpersonal dan kemampuan dalam beraktivitas dan berfungsi di dalam kelompok social. Episode psikotik pertama pasien bisa terjadi secara tiba-tiba dengan diawali oleh penarikan diri dari lingkungan. Dalam episode pertama, pasien mulai kehilangan sentuhan dengan realita, dan otak mulai menciptakan realita lain (*false reality*) untuk menggantikan realita pasien. Pasien biasanya akan mengalami halusinasi seperti mendengarsuara-suara, delusi, percaya bahwa dia sedang dikendalikan oleh

sesuatu. Proses berpikir pasien menjadi terputus, dan pasien bisa saja tidak mampu untuk bercakap-cakap secara logis. Secara emosional, pasien bisa tidak menunjukkan emosi apa-apa, bisa menunjukkan emosi yang tidak sepatutnya, dan labil (Crimson et al., 2023).

Pasien skizofrenia seringkali mengalami defisit dalam fungsi eksekutif, termasuk kesulitan dalam pembelajaran dari pengalaman masa lalu. Hal ini mengakibatkan pola perilaku yang berulang, seperti kesulitan dalam mengambil keputusan yang tepat dalam interaksi sosial atau situasi yang kompleks. Kurangnya kesadaran akan pentingnya pengobatan dalam mengelola gejala dan mempertahankan kualitas hidup juga menjadi tantangan tersendiri. Akibatnya, pasien seringkali mengalami kesulitan dalam mempertahankan kepatuhan terhadap pengobatan, yang pada gilirannya meningkatkan risiko kekambuhan dan kebutuhan akan perawatan di rumah sakit (Crimson et al., 2023). Tabel 19.6 menjabarkan masing-masing kelompok gejala skizofrenia.

Tabel 10.6. Gejala Skizofrenia

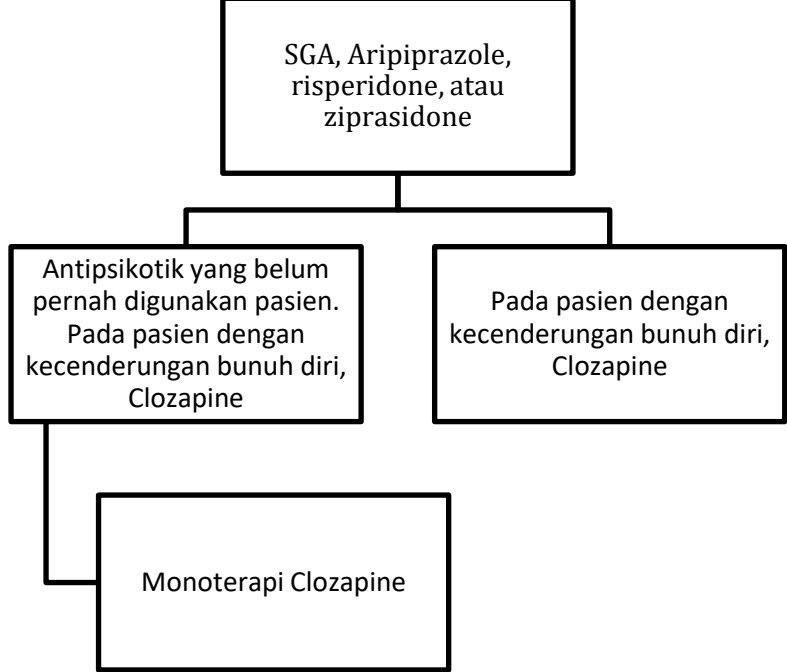
Gejala Positif	Kecurigaan Delusi Halusinasi Disorganisasi terhadap realita
Gejala Negatif	Mengalami penurunan emosional Tidak bisa berfikir logis Anhedonia Menarik diri dari lingkungan
Gejala Kognitif	Tidak mampu untuk mempertahankan fokus Tidak mampu untuk mengingat Tidak mampu menjalankan aktivitas normal

10.4.5 Farmakoterapi

Penatalaksanaan skizofrenia menuntut pendekatan yang holistik dan berpusat pada pasien. Rencana pengobatan yang komprehensif melibatkan kombinasi intervensi farmakologis dan non-farmakologis yang disesuaikan dengan kebutuhan individu. Aspek penting dalam pengelolaan skizofrenia meliputi pemilihan setting perawatan yang optimal, pengelolaan risiko, serta strategi untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Keterlibatan keluarga dan jaringan pendukung sangat krusial dalam proses pemulihan, terutama dalam mengenali tanda-tanda awal kekambuhan dan mengakses sumber daya komunitas. Prinsip otonomi pasien menjadi landasan dalam pengambilan keputusan terkait pengobatan, yang mengharuskan adanya proses informed consent yang memadai (Keepers et al., 2020).

APA merekomendasikan pasien skizofrenia diterapi menggunakan golongan antipsikotik dan diobservasi untuk mengetahui efektivitas dan efek sampingnya. Terapi antipsikotik dibagi menjadi antipsikotik generasi pertama (*first generation antipsychotic* - FGA) dan antipsikotik generasi kedua (*second generation antipsychotic* - SGA). Walaupun SGA pada umumnya memiliki lebih sedikit efek samping ekstrapiramidal dan menyebabkan lebih sedikit *tardive dyskinesia* daripada FGA, sebagian besar SGA, seperti olanzapine, quetiapine, clozapine, dan risperidone, memiliki risiko sindrom metabolik yang lebih tinggi, terutama olanzapine dan clozapine (Kishimoto et al., 2019). Tujuan utama terapi antipsikotik adalah untuk meringankan gejala dan mengembalikan fungsi normal pasien, diikuti dengan terapi pemeliharaan untuk mencegah kekambuhan gejala, mengurangi rawat inap, dan meningkatkan kualitas hidup. Dosis awal antipsikotik dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti formulasi obat, karakteristik pasien, dan riwayat penggunaan antipsikotik. Kecuali clozapine, dosis sebagian besar antipsikotik dapat dengan cepat ditingkatkan ke tingkat terapeutik setelah toleransi awal dipastikan, sementara juga mempertimbangkan bahwa mungkin diperlukan waktu 2 hingga

4 minggu bagi pasien untuk menunjukkan respons awal (Ceraso et al., 2020; Keepers et al., 2020).



Gambar 10.3. Algoritma Terapi Skizofrenia

Diantara SGA, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, dan ziprasidone memiliki bukti efikasi yang baik pada pasien yang baru didiagnosa skizofrenia. Namun penggunaan olanzapine cenderung tidak direkomendasikan sebagai first line karena tingginya efek samping peningkatan berat badan dan metabolik. Quetiapin diasosiasikan dengan waktu singkat pasien mengalami rehospitalisasi dan menyebabkan peningkatan berat badan yang signifikan dibandingkan dengan SGA yang lain, sehingga rekomendasi yang paling direkomendasikan adalah aripiprazole, risperidone, dan ziprasidone (Crimson et al., 2023). Tabel 10.7 menunjukkan mekanisme terapi serta contoh obat SGA dan FGA.

Tabel 10.7. Perbandingan Terapi Skizofrenia

FGA (Antipsikotik Generasi I)		SGA (Antipsikotik Generasi II)	
Mekanisme - Memiliki mekanisme antagonis reseptor D2 Risiko Efek Samping - Risiko terjadinya efek ekstrapiramidal tinggi		Mekanisme - Memiliki mekanisme antagonis D2 dan serotonin Risiko Efek Samping - Meningkatkan risiko gangguan metabolisme (BB naik, hyperlipidemia, DM) - Efek samping ekstrapiramidal lebih sedikit	
Contoh Obat			
- Haloperidol - Loxapine - Pimozide - Molindone - Chlorpromazine	- Fluphenazine - Mesoridazone - Perphenazine - Thioridazine	- Risperidone - Olanzapine - Quetiapine	- Ziprasidone - Aripiprazole - Clozapine

Pada individu yang mengalami episode psikotik pertama, terutama pada kelompok usia muda, pemilihan terapi antipsikotik dan penentuan dosis awal memerlukan pertimbangan yang cermat. Kelompok usia ini memiliki risiko lebih tinggi mengalami efek samping metabolik seperti penambahan berat badan. Oleh karena itu, disarankan untuk memulai pengobatan dengan dosis yang lebih rendah secara bertahap untuk meminimalkan efek samping dan meningkatkan toleransi. Selain itu, episode psikotik pertama seringkali memberikan respons yang lebih baik terhadap dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan episode rekuren. Pada pasien lanjut usia, terutama mereka dengan komorbiditas medis dan penggunaan obat-obatan bersamaan, penyesuaian dosis menjadi sangat penting. Farmakokinetik yang berbeda pada kelompok usia ini mengharuskan pertimbangan untuk memulai pengobatan dengan dosis awal yang lebih rendah, bahkan hingga seperempat hingga setengah dari dosis dewasa umum (Keepers et al., 2020; Takeuchi et al., 2019).

Penentuan dosis optimal pada fase akut pengobatan antipsikotik merupakan tantangan klinis yang signifikan. Terdapat jendela waktu yang cukup panjang antara inisiasi

terapi, munculnya respons awal, dan pencapaian efek terapi penuh. Umumnya, respons awal dapat terlihat dalam 2-4 minggu, namun efek terapi maksimal mungkin baru tercapai setelah 4-6 minggu atau lebih. Peningkatan dosis yang terlalu cepat dapat memicu intoleransi obat dan memberikan gambaran yang tidak akurat mengenai efektivitas terapi. Sebaliknya, jika tidak terdapat perbaikan gejala yang memadai dalam dua minggu pertama pada dosis terapeutik, kemungkinan respons yang signifikan terhadap obat tersebut relatif rendah (Keepers et al., 2020; Long et al., 2023).

Sekitar sepertiga pasien dengan skizofrenia mengalami resistensi terhadap pengobatan konvensional, yang ditandai dengan persistensi gejala psikotik meskipun telah menjalani dua atau lebih uji coba antipsikotik dengan dosis dan durasi yang adekuat, serta kepatuhan pengobatan yang terdokumentasi. Clozapin telah terbukti sebagai pilihan lini kedua yang efektif untuk mengatasi resistensi pengobatan pada skizofrenia, dengan tingkat respons mencapai sekitar 40%. Meskipun demikian, pemanfaatan clozapin dalam praktik klinis masih suboptimal. Indikasi lain untuk penggunaan clozapin adalah pada pasien dengan risiko bunuh diri atau agresivitas yang signifikan dan berkelanjutan, meskipun telah diberikan terapi antipsikotik konvensional. Hal ini menunjukkan perlunya integrasi clozapin secara lebih dini dalam strategi pengobatan skizofrenia, terutama pada kasus-kasus yang tidak responsif terhadap terapi lini pertama (Keepers et al., 2020; Potkin et al., 2020; Siskind et al., 2017).

10.4.6 Edukasi dan Monitoring

Interview dengan pasien digunakan untuk mengevaluasi pasien dalam segi penampilan, mood, kemampuan intelegensia pasien, hingga proses berpikir pasien. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) dikembangkan melalui uji klinis untuk menghitung perbaikan gejala pasien, dimana penurunan gejala sebesar 20 – 40% dapat dinyatakan signifikan. Secara farmakoterapi, Apoteker harus melihat beberapa poin, diantaranya :

1. Riwayat keluarga pasien
2. Kemungkinan peningkatan berat badan, yang dianalisa dari berat badan, tinggi badan, BMI, lingkar pinggang
3. Tekanan darah pasien
4. Risk diabetes mellitus, yang dilihat dari GDP (Gula darah puasa)
5. Abnormalitas profil lipid pasien, yang dilihat dari profil lipid puasa pasien

Setelah pasien diinisiasi SGA, maka berat badan pasien harus dimonitoring setiap bulan selama 3 bulan pertama, lalu setiap 3 bulan sekali. Parameter lain dimonitoring setiap 3 bulan, jika normal maka dimonitoring setiap tahun (Crimson et al., 2023).

Hingga saat ini memang belum terdapat terapi definitive yang dapat menyembuhkan skizofrenia. Namun, kombinasi antara terapi farmakologis menggunakan antipsikotik dan intervensi psikososial yang komprehensif dapat secara signifikan meningkatkan kualitas hidup dan fungsi sosial pasien dengan skizofrenia. Meskipun demikian, tantangan utama dalam manajemen skizofrenia adalah rendahnya kepatuhan terhadap pengobatan. Sehingga Apoteker harus menekankan pentingnya kepatuhan terapi dalam peningkatan kualitas hidup pada pasien skizofrenia.

DAFTAR PUSTAKA

- AAPP, 2018. AAPP Pharmacist Toolkit: Benzodiazepine Taper [WWW Document]. American Association of Psychiatric Pharmacists (AAPP). URL <https://aapp.org/guideline/benzo> (accessed 11.16.24).
- APA, 2021. Chapter 6. Monitoring Drug Therapy | Pharmacy Student Survival Guide, 2e | AccessPharmacy | McGraw Hill Medical [WWW Document]. URL <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=512§ionid=41742434> (accessed 5.24.23).
- Aquin, J.P., El-Gabalawy, R., Sala, T., Sareen, J., 2017. Anxiety Disorders and General Medical Conditions: Current Research and Future Directions. Focus: Journal of Life Long Learning in Psychiatry 15, 173. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160044>
- Bains, N., Abdijadid, S., 2024. Major Depressive Disorder, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Baldwin, D., Woods, R., Lawson, R., Taylor, D., 2011. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 342, d1199. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1199>
- Bounds, C.G., Patel, P., 2024. Benzodiazepines, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Ceraso, A., Lin, J.J., Schneider-Thoma, J., Sifakis, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2020. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 8, CD008016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008016.pub3>
- Chand, S.P., Arif, H., 2024. Depression, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Chand, S.P., Marwaha, R., 2024. Anxiety, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Crimson, L., Smith, T., Buckley, P., 2023. Schizophrenia from Pharmacotherapy: a Pathological Approach, 12th ed. McGraw-Hill Education.

- DIH, 2009. Drug information handbook: a clinically relevant resource for all healthcare professionals. (Book, 2015) [WorldCat.org]. Lexicomp.
- Gelenberg, A.J., Freeman, M.P., Markowitz, J.C., Rosenbaum, J.F., Thase, M.E., Trivedi, M.H., Rhoads, R.S.V., Reus, V.I., DePaulo, J.R., Fawcett, J.A., Schneck, C.D., Silbersweig, D.A., 2010. WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER.
- Green, J.G., McLaughlin, K.A., Berglund, P.A., Gruber, M.J., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C., 2010. Childhood adversities and adult psychopathology in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) I: Associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of general psychiatry* 67, 113. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.186>
- Gustina, N.Z., Badri, I.A., Putri, Y.D., 2023. RELATIONSHIP BETWEEN PEER SUPPORT WITH ANXIETY LEVEL OF STUDENT IN LAST TERM IN BATAM. *JRKN* 7, 150–155. <https://doi.org/10.37294/jrkn.v7i2.515>
- Hany, M., Rehman, B., Rizvi, A., Chapman, J., 2024. Schizophrenia, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Hasanah, N., Rahmawati, A., Pamungkas, B.A., 2024. HUBUNGAN KEPAUHAN MINUM OBAT DENGAN KEKAMBUHAN PADA PASIEN SKIZOFRENIA DI RUANG KUTILANG RUMAH SAKIT JIWA PROVINSI LAMPUNG 13.
- IHME, 2024. GBD Results: Global Health Data Exchange (GHDx). [WWW Document]. Institute for Health Metrics and Evaluation. URL <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results> (accessed 11.16.24).
- Kaplan, K., Kurtz, F., Serafini, K., 2018. Substance-induced anxiety disorder after one dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 12, 142. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1670-7>
- Keepers, G.A., Fochtmann, L.J., Anzia, J.M., Benjamin, S., Lyness, J.M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M.F., Young, A.S., Degenhardt, A., Hong, S.-H., (Systematic Review), 2020. The American Psychiatric

- Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 177, 868–872. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Kishimoto, T., Hagi, K., Nitta, M., Kane, J.M., Correll, C.U., 2019. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry* 18, 208–224. <https://doi.org/10.1002/wps.20632>
- Laursen, T.M., Nordentoft, M., Mortensen, P.B., 2014. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 10, 425–448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- Long, Y., Wu, Q., Yang, Y., Cai, J., Xiao, J., Liu, Zhaoqian, Xu, Y., Chen, Ying, Huang, M., Zhang, R., Xu, X., Hu, J., Liu, Zhifen, Liu, F., Zheng, Y., Meng, H., Wang, Z., Tang, Y., Song, X., Chen, Yunchun, Wang, X., Liu, T., Wu, X., Fang, M., Wan, C., Zhao, J., Wu, R., 2023. Early non-response as a predictor of later non-response to antipsychotics in schizophrenia: a randomized trial. *BMC Med* 21, 263. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02968-7>
- Mann, J.J., 2005. The Medical Management of Depression | *New England Journal of Medicine*. The New England Journal of Medicine 353. <https://doi.org/DOI: 10.1056/NEJMra050730>
- Melton, S., T., Kirkwood, C.K., 2023. Anxiety Disorders: Generalized Anxiety, Panic, and Social Anxiety Disorders from Pharmacotherapy : a Pathopsychological Approach 12th Edition, 12th ed.
- NHS, 2021. Causes - Schizophrenia [WWW Document]. nhs.uk. URL <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/schizophrenia/causes/> (accessed 11.16.24).
- NICE, 2020. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. 2020.
- NIMH, 2024. Schizophrenia - National Institute of Mental Health (NIMH) [WWW Document]. URL

- <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia> (accessed 11.16.24).
- Potkin, S.G., Kane, J.M., Correll, C.U., Lindenmayer, J.-P., Agid, O., Marder, S.R., Olfson, M., Howes, O.D., 2020. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr* 6, 1. <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
- Rokom, 2021. Kemenkes Beberkan Masalah Permasalahan Kesehatan Jiwa di Indonesia. Sehat Negeriku. URL <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20211007/1338675/kemenkes-beberkan-masalah-permasalahan-kesehatan-jiwa-di-indonesia/> (accessed 11.16.24).
- Singh, H.K., Saadabadi, A., 2024. Sertraline, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Siskind, D., Siskind, V., Kisely, S., 2017. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry* 62, 772–777. <https://doi.org/10.1177/0706743717718167>
- Takeuchi, H., Siu, C., Remington, G., Fervaha, G., Zipursky, R.B., Foussias, G., Agid, O., 2019. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 44, 1036–1042. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3>
- VandenBerg, A.M., 2023. Major Depressive Disorder from Pharmacotherapy Pathological Approach, 12th ed. McGraw-Hill Education.
- WHO, 2023. Anxiety disorders [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders> (accessed 11.16.24).
- WHO, 2022. Schizophrenia [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (accessed 11.16.24).

- Wichniak, A., Wierzbicka, A., Walęcka, M., Jernajczyk, W., 2017. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep* 19, 63. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>
- Wilson, T.K., Tripp, J., 2024. Buspirone, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Zhou, S., Li, P., Lv, X., Lai, X., Liu, Z., Zhou, J., Liu, F., Tao, Y., Zhang, M., Yu, X., Tian, J., Sun, F., 2023. Adverse effects of 21 antidepressants on sleep during acute-phase treatment in major depressive disorder: a systemic review and dose-effect network meta-analysis. *Sleep* 46, zsad177. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad177>

BAB 11

PENATALAKSANAAN PENYAKIT KANKER

Oleh Fahriani Istiqamah Jafar

11.1 Kanker

Salah satu penyakit yang menyebabkan angka kematian cukup tinggi adalah kanker. Kanker masih menjadi penyakit nomor dua yang mematikan di Amerika Serikat, WHO menyatakan bahwa kanker masih menjadi tantangan besar bagi Kesehatan global, baik di negara-negara maju maupun di negara-negara berkembang termasuk di Indonesia (Mustarichie *et al.*, 2011). Berdasarkan data yang dikeluarkan *American Cancer Society* mencatat di tahun 2015 terdapat sekitar 231.840 kasus kanker dan 40.290 kasus diantaranya menyebabkan kematian dengan angka kejadian tahunan yang cukup besar di seluruh dunia, hingga mencapai sekitar 1.152.161 kasus (Desantis *et al.*, 2016). Karakteristik demografi global memperkirakan bahwa jumlah kasus kanker akan meningkat beberapa dekade mendatang, dengan perkiraan sekitar 420 juta kasus kanker setiap tahunnya di tahun 2025 nantinya (Ferlay *et al.*, 2015).

Kanker merupakan kelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkontrol. Sel kanker ditandai oleh adanya peningkatan jumlah sel yang tidak normal akibat dari pembelahan sel yang berlebihan (Adams, 2007). Pertumbuhan sel kanker yang tidak terjaga ini disebabkan oleh adanya kerusakan pada DNA sel normal, yang mengarah pada perubahan gen yang mengatur proses pembelahan sel dalam jaringan dan organ. Hal ini dapat menyebabkan sel normal bertransformasi menjadi ganas (Hurley, 2002; Alison, 2001). Secara umum, kanker dapat dibedakan menjadi dua kategori yaitu, kanker jinak dan kanker

ganas. Kanker jinak (*benign*) cenderung tumbuh dengan lebih lambat dan tidak menyebar ke bagian organ lainnya, sementara kanker ganas (*malignant*) tumbuh dengan sangat cepat, dapat menyerang dan merusak jaringan disekitarnya, serta pada tahap tertentu akan menyebar ke organ lain di dalam tubuh (Alison, 2001).

Penyakit kanker dapat menyerang semua usia dan jenis kelamin. Kanker, jika tidak segera diobati atau sudah memasuki tahap lanjut, sehingga hasil penyakit ini biasanya tidak baik dan bisa berujung pada kematian (Perry, 2010). Faktor penyebab kanker sangat rumit, melibatkan faktor genetik, factor lingkungan dan factor gaya hidup. Faktor-faktor risiko seperti merokok, pola makan tidak sehat, infeksi tertentu (seperti virus HPV), dan paparan radiasi dapat meningkatkan risiko seseorang mengembangkan kanker. Kanker disebabkan oleh faktor-faktor dari luar, yaitu paparan terhadap suatu zat karsinogen secara terus menerus yang terdapat di lingkungan, faktor-faktor yang dapat mengubah kondisi kesehatan seseorang. Karsinogenesis yang diinduksi karsinogen, memerlukan periode laten, yaitu waktu pertama terpapar karsinogen sampai secara klinis dinyatakan kanker yang cukup lama, bahkan dapat mencapai 20 tahun atau lebih (Kartawiguna, 2001). Proses karsinogenesis dapat dibagi menjadi tiga tahap, yaitu:

1. Fase inisiasi : fase dimana karsinogen pertama kalinya menyerang sel normal sampai terbentuk sel yang terinisiasi. Fase ini berlangsung cepat.
2. Fase promosi : fase yang menyebabkan sel terinisiasi berkembang menjadi sel neoplasma dengan adanya promotor, sehingga terjadi perubahan fosfolipid, perubahan sintesis DNA dan RNA, pelepasan prostaglandin, dan terjadi perubahan morfologi. Fase ini berlangsung bertahun-tahun (10 tahun atau lebih).
3. Fase progresi : pada fase ini akan didapatkan gambaran histologis dan klinis menunjukkan tingkat keganasan kanker tersebut, karena pada tahap ini terjadi ketidakstabilan genetik yang menyebabkan mutagenik dan

epigenetik, sehingga terbentuklah sel kanker (Kartawiguna, 2001).

Setelah melewati proses karsinogenesis, sel-sel kanker dapat menyebar ke berbagai organ menimbulkan kanker sekunder yang dikenal dengan proses metastasis. Dalam keadaan biasa, hanya beberapa jenis sel tertentu saja yang mampu bergerak sendiri seperti leukosit, makrofag dan lainnya. Namun, dalam kasus kanker, sel-sel kanker dapat bergerak sendiri dengan cara seperti amuba dan terlepas dari kelompok sel asalnya, kemudian berbaur dengan sel-sel normal yang ada di sekitarnya. Metastasis sel kanker biasanya menyebar beberapa cara yaitu:

1. Penyebaran lokal, sel kanker masuk ke jaringan normal yang ada di sekitarnya;
2. Melalui sirkulasi, sel-sel kanker dapat bergerak melalui aliran darah atau sistem limfatik ke bagian lain tubuh lain;
3. Proliferasi, sel kanker berkembang ke lokasi yang jauh dan membentuk kelompok sel kanker baru yang dikenal sebagai mikrometastasis;
4. Angiogenesis, mikrometastasis mendorong pertumbuhan pembuluh darah baru untuk mendapatkan aliran darah. Aliran darah diperlukan untuk memperoleh oksigen serta zat nutrisi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan sel kanker (Pavelic *et al.* 2011).

Adanya proses metastasis ini menimbulkan bentuk-bentuk kanker berdasarkan tempat kanker berada. Setelah mengetahui adanya gejala kanker, maka penyebaran perkembangan sel kanker dapat dicegah dengan berbagai upaya. Dalam beberapa situasi, terapi untuk kanker yang sudah menyebar bisa meningkatkan harapan hidup pasien.

11.2 Tanda dan Gejala Kanker

Gejala dan tanda yang dihasilkan oleh kanker sangat bervariasi tergantung pada area tubuh mana yang terdampak

kanker. Beberapa gejala dan tanda kanker yang umum terlihat, meskipun tidak spesifik, meliputi :

1. Rasa Lelah yang berlebihan,
2. Benjolan atau bagian yang mengeras terasa dibawah kulit,
3. Perubahan berat badan, baik kehilangan maupun penambahan berat badan yang tidak diinginkan,
4. Perubahan pada kulit, kulit menjadi menguning, menggelap atau kemerahan, sekaligus luka yang tidak sembuh atau ada perubahan pada tahi lalat,
5. Perubahan dalam pola buang air kecil atau buang air besar,
6. Batuk yang terus menerus atau mengalami kesulitan dalam bernafas,
7. Sakit saat menelan,
8. Suara menjadi serak,
9. Gangguan pada pencernaan atau rasa tidak nyaman yang dirasakan setelah makan,
10. Nyeri pada otot atau sendi yang persisten dan tidak bisa dijelaskan,
11. Demam atau berkeringat saat malam hari yang terjadi terus-menerus tanpa sebab yang jelas,
12. Pendarahan atau memar yang muncul tanpa diketahui penyebabnya.

(Nugrahaeni, 2023).

11.3 Skrining

Deteksi awal pada kanker merupakan Tindakan penting yang krusial untuk mengidentifikasi kanker Ketika masih berada di tahap awal, tanda-tanda muncul atau sebelum penyakit ini menyebar. Kanker yang terdeteksi di awal biasanya memiliki peluang untuk sembuh yang lebih baik dibandingkan dengan pada saat kanker sudah memasuki tahap stadium lanjut. Deteksi dini memberikan peluang lebih besar untuk menyembuhkan atau mengendalikan kanker serta mengurangi risiko kematian akibat kanker. Berikut merupakan metode deteksi dini.

1. Skrining

Skrining adalah pemeriksaan rutin untuk mendeteksi

kanker sebelum muncul gejala. Skrining rutin telah terbukti mengurangi kematian akibat kanker dengan mendeteksi penyakit pada tahap yang lebih dapat diobati. Contoh metode skrining:

- a. **Mamografi:** untuk mendeteksi adanya kanker payudara pada perempuan, terutama yang berumur lebih dari 40 tahun. Melakukan mamografi secara rutin bisa mengurangi tingkat kematian karena kanker payudara hingga 30% pada perempuan yang berusia sekitar 50 hingga 69 tahun.
- b. **Pap smear:** untuk mendeteksi kanker serviks dan infeksi HPV sebagai penyebab utama kanker serviks. Pap smear terbukti efektif dalam menurunkan angka kematian akibat kanker serviks di beberapa negara yang memiliki program skrining yang baik.
- c. **Low-Dose CT Scan (LDCT) :** Skrining untuk kanker paru pada perokok berat atau mantan perokok.
- d. **Tes PSA (*Prostate-Specific Antigen*):** Untuk mendeteksi kanker prostat.
- e. **CT Scan Dosis Rendah:** Untuk mendeteksi kanker paru-paru pada perokok berat.

2. **Diagnosis**

Diagnosis dini dilakukan dengan mengenali tanda-tanda dan gejala kanker lebih awal. Ini mencakup edukasi masyarakat tentang gejala kanker umum, seperti: Penurunan berat badan, benjolan yang tidak biasa pada tubuh, adanya perubahan kulit atau luka yang tidak sembuh-sembuh. Kesadaran masyarakat terhadap tanda-tanda awal kanker berperan penting dalam mendorong diagnosis dini.

3. **Faktor Pendukung Deteksi Dini**

Peningkatan akses terhadap skrining kanker dan teknologi diagnostik canggih dapat meningkatkan deteksi dini, terutama di negara berkembang. Beberapa faktor yang memengaruhi keberhasilan deteksi dini:

- a. **Akses ke Fasilitas Kesehatan:** Pemeriksaan kanker harus tersedia secara luas dan terjangkau.

- b. Edukasi Masyarakat:** Kesadaran tentang pentingnya pemeriksaan rutin.
 - c. Teknologi Diagnostik:** Alat diagnostik yang lebih akurat dan terjangkau meningkatkan deteksi dini.
- 4. Tantangan Deteksi Dini**

Stigma sosial dan keterbatasan infrastruktur menjadi hambatan utama dalam implementasi deteksi dini kanker di negara berkembang. Meskipun penting, deteksi dini menghadapi beberapa tantangan:

 - a. Kurangnya Kesadaran:** Banyak orang tidak menyadari tanda-tanda awal kanker.
 - b. Biaya Pemeriksaan:** Skrining kanker masih sulit dijangkau oleh beberapa kelompok masyarakat.
 - c. Stigma dan Ketakutan:** Beberapa orang menghindari pemeriksaan karena takut terhadap diagnosis kanker.

11.4 Pengobatan

Pengobatan kanker bertujuan untuk menghilangkan, mengontrol, atau mengurangi perkembangan sel kanker sehingga meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien. Pendekatan pengobatan bersifat individual, tergantung pada jenis kanker, stadium, kondisi pasien, serta hasil tes genetik atau molekuler. Pada dasarnya, terapi kanker yang tersedia saat ini difokuskan pada pengobatan secara lokal di area di mana kanker berkembang (pengendalian lokal) serta berupaya untuk mencegah penyebarannya ke bagian tubuh lainnya. Ini terjadi karena sel kanker berasal dari sel tubuh yang mengalami perubahan dan menjadi tidak terkendali dalam pertumbuhannya, sehingga menimbulkan tantangan dalam terapi kanker. Pengobatan pada kanker dapat dilakukan melalui prosedur operasi, radioterapi, terapi radiasi, kemoterapi, atau kombinasi dari bedah, imunoterapi, dan terapi hormonal (Alison, 2001; Kowalak, 2011). Pemilihan jenis terapi ini biasanya tergantung pada tipe kanker serta tingkat keparahan stadiumnya. Beberapa pasien kanker mungkin hanya mendapatkan satu jenis pengobatan. Namun, mayoritas pasien seringkali menjalani berbagai kombinasi terapi kanker, seperti

operasi disertai kemoterapi dan terapi radiasi (Nugrahaeni, 2023).

Berikut ini adalah perawatan kanker :

1. Perawatan utama (primer), sasaran dari terapi utama adalah untuk sepenuhnya membunuh kanker dari tubuh atau menghancurkan semua sel-sel kanker. Berbagai jenis perawatan kanker bisa digunakan sebagai terapi utama, namun metode utama yang paling sering dipakai untuk kanker adalah dengan operasi.
2. Pengobatan tambahan (adjuvan), tujuan dari terapi tambahan adalah untuk membunuh sel-sel kanker yang kemungkinan masih ada setelah perawatan utama guna menurunkan risiko kambuhnya kanker. Setiap jenis perawatan kanker bisa dimanfaatkan sebagai terapi tambahan. Beberapa terapi tambahan yang sering digunakan meliputi kemoterapi, radiasi, dan terapi hormonal. Terapi neoadjuvan hampir serupa, namun ini dilakukan sebelum pengobatan utama untuk memudahkan atau meningkatkan efektivitasnya.
3. Pengobatan Paliatif. Terapi paliatif dapat memberikan bantuan terhadap efek samping dari perawatan atau gejala yang disebabkan oleh kanker itu sendiri. Tindakan operasi, radiasi, kemoterapi, dan terapi hormonal semua dapat membantu mengurangi adanya gejala. Obat-obatan lainnya juga dapat mengurangi gejala seperti rasa sakit atau kesulitan bernapas. Terapi paliatif dapat dipadukan dengan pengobatan lain untuk mengobati kanker (Nugrahaeni, 2023).

Pilihan pengobatan kanker, adalah sebagai berikut :

1. Operasi : Operasi atau pembedahan merupakan salah satu metode utama dalam pengobatan kanker, terutama untuk jenis kanker solid yang dapat diangkat. Prosedur ini bertujuan menghilangkan tumor primer, mencegah penyebaran, dan dalam beberapa kasus, membantu meringankan gejala.

2. Kemoterapi adalah metode yang digunakan untuk menangani kanker yang memanfaatkan obat untuk membunuh atau memperlambat pertumbuhan dari sel-sel kanker. Obat-obatan ini memiliki kemampuan untuk menyerang sel yang bereproduksi dengan cepat, termasuk sel kanker itu sendiri. Kemoterapi melibatkan penggunaan obat antineoplastik dengan tujuan untuk membunuh sel tumor dengan cara mengganggu fungsi serta reproduksi sel. Sasaran utama dari kemoterapi adalah untuk menyembuhkan, mengendalikan, dan memberikan perawatan paliatif terhadap penyakit kanker. Meski pengobatan kanker melalui kemoterapi dapat berdampak buruk bagi tubuh, ada juga kelemahannya, karena selain merusak sel kanker, proses ini juga dapat mempengaruhi sel normal yang berkembang dengan cepat, seperti sel-sel di folikel rambut, sumsum tulang, dan saluran pencernaan, yang menghasilkan efek samping khas dari kemoterapi (Miller, 2022; Lender, 2001).
3. Terapi radiasi. Terapi radiasi dilaksanakan dengan memanfaatkan energi sinar berkekuatan tinggi, misalnya sinar-x atau proton untuk menghilangkan sel-sel kanker. Metode radiasi ini dapat berasal dari perangkat (radiasi luar) atau dapat juga ditempatkan di dalam tubuh (*brachytherapy*) untuk mengatasi kanker.
4. Transplantasi sumsum tulang. Sumsum tulang terletak di dalam tulang dan memproduksi sel darah dari sel induk. Transplantasi sumsum tulang sering disebut sebagai transplantasi sel punca. Proses ini dapat memanfaatkan sel punca sumsum tulang yang diperoleh dari individu itu sendiri atau dari seseorang yang menjadi donor. Transplantasi sumsum tulang memberi kesempatan kepada dokter untuk menerapkan dosis kemoterapi yang lebih tinggi untuk mengobati kanker. Prosedur ini dapat dipakai untuk mengganti sumsum tulang yang tidak berfungsi dengan baik.
5. Imunoterapi. Imunoterapi merupakan teknik pengobatan untuk kanker yang berfungsi dengan menggunakan serta

mengubah sistem kekebalan tubuh agar dapat mengenali, menyerang, dan mengeliminasi sel-sel kanker. Secara bawaan, sistem kekebalan tubuh mampu membedakan antara sel sehat dan sel kanker, tetapi seringkali sel kanker mengembangkan cara untuk menghindari terdeteksi atau ditangkal oleh sistem imun. Terapi ini telah merevolusi pengobatan kanker, terutama untuk jenis kanker yang sulit diobati dengan metode konvensional, seperti melanoma dan kanker paru-paru.

6. Terapi hormon. Terapi hormon digunakan untuk mengatasi berbagai macam kanker yang dipicu oleh hormon, seperti kanker payudara dan kanker prostat. Pengobatan ini berfungsi dengan menyesuaikan tingkat hormon di dalam tubuh atau mencegah dampak hormon terhadap sel-sel kanker, dengan tujuan menghambat pertumbuhan dan penyebaran kanker. Terapi hormon dapat digunakan sebagai pengobatan utama, adjuvan, atau paliatif, tergantung pada jenis dan stadium kanker.
7. Terapi target adalah metode pengobatan kanker yang dibuat untuk langsung menyerang molekul tertentu yang berfungsi dalam pertumbuhan, perkembangan, atau penyebaran kanker. Terapi ini lebih terfokus dibandingkan kemoterapi, sehingga cenderung menyebabkan efek samping yang lebih ringan dan lebih efektif untuk jenis kanker tertentu. Perawatan obat yang ditujukan menekankan pada abnormalitas tertentu dalam sel kanker yang memungkinkan mereka untuk bertahan.
8. Cryoablation adalah prosedur minimal invasif yang menggunakan suhu sangat dingin untuk menghancurkan jaringan tumor. Prosedur Cryoablation menggunakan sebuah jarum tipis, menyerupai tongkat (cryoprobe) kemudian dimasukkan melalui kulit dan langsung ke dalam tumor kanker. Gas kemudian diisi ke dalam cryoprobe untuk membekukan jaringan setelah itu jaringan dibiarkan untuk mencair. Cryoablation biasanya diterapkan untuk mengatasi tumor kecil, khususnya pada pasien yang tidak bisa menjalani operasi konvensional. Proses pembekuan

dan pencairan ini dilakukan beberapa kali selama sesi pengobatan yang sama untuk menghancurkan sel-sel kanker.

9. Radiofrequency ablation. metode ini memanfaatkan energi listrik untuk memanaskan sel-sel kanker, sehingga sel-sel kanker tersebut akan mati. Dokter memasukkan jarum melalui kulit atau dengan sayatan langsung ke dalam jaringan kanker. Energi frekuensi tinggi melewati jarum dan menyebabkan jaringan disekitarnya memanaskan dan membunuh sel yang ada didekatnya (Nugrahaeni, 2023).

11.5 Pencegahan

Berikut ini cara adalah langkah-langkah untuk mengurangi tingkat terjadinya resiko kanker, yaitu :

1. Hentikan kebiasaan merokok. Jika anda merokok, segeralah berhenti. Jika anda tidak merokok, hindari untuk memulainya. Hal ini karena merokok dapat memicu berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru. Menghentikannya sekarang dapat mengurangi kemungkinan terdampak resiko kanker.
2. Hindari paparan berlebihan dari sinar matahari yang berlebihan. Sinar ultraviolet (UV) bisa meningkatkan terjadinya resiko kanker kulit. Tinggallah di tempat yang teduh, kenakan pakaian yang dapat melindungi dari paparan langsung atau menggunakan tabir surya. Ini merupakan cara untuk mengurangi paparan sinar matahari secara langsung.
3. Konsumsi makan-makanan yang sehat. Pilih makanan yang bergizi, contohnya seperti buah dan sayuran. Utamakan juga biji-bijian serta protein tanpa lemak. Kurangi konsumsi daging olahan.
4. Olahraga teratur sekitar kurang lebih 30 menit, hal ini dapat menurunkan resiko kanker.
5. Menjaga berat badan tetap ideal. Memiliki berat badan yang berlebihan atau obesitas dapat meningkatkan kemungkinan terdampak resiko kanker. Hal ini dapat dilakukan dengan cara kombinasi diet yang sehat dan olahraga secara teratur.

6. Melakukan skrining kanker. Konsultasi dengan dokter terkait skrining kanker jika memiliki faktor resiko.
7. Imunisasi. Virus tertentu dapat meningkatkan resiko kanker. Oleh karena itu, melakukan vaksin dapat mencegah virus, termasuk hepatitis b, yang dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker hati. Human papillomavirus (HPV) juga dapat dilakukan untuk mencegah atau menghilangkan virus yang meningkatkan resiko kanker serviks dan kanker lainnya. (Nugrahaeni, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, J. M., & Cory, S. (2007) 'The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy'. *Oncogene*, 26(9), 1324-1337.
- Alison, M. R. (2001). 'Cancer. Encyclopedia of life sciences', London: *Nature Publishing Group*.
- DeSantis, C. E., Fedewa, S. A., Goding Sauer, A., Kramer, J. L., Smith, R. A., & Jemal, A. (2016) 'Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women', *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(1), 31-42. doi:10.3322/caac.21320.
- Ferlay, Jacques, *et al.* (2015) 'Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012', *International journal of cancer* 136(5), pp. E359-E386.
- Hurley, L. H. (2002) 'DNA and its associated processes as targets for cancer therapy', *Nature Reviews Cancer*, 2(3), 188-200.
- Kartawiguna, E. (2001) 'Faktor-faktor yang berperan pada karsinogenesis', *Jurnal Kedokteran Trisakti*, 20(1), 16-26.
- Kowalak, J. P., Welsh, W., & Mayer, B. (2011) 'Buku Ajar Patofisiologi', Jakarta: EGC
- Lander, E. S. (2001) 'Initial sequencing and analysis of the human genome', *Nature*, 409, 860-921.
- Mustarichie, R., Musfiroh, I., & Levita, J. (2011) '*Metode penelitian tanaman obat* (1 ed.)', Bandung: *Widya padjadjaran*.
- Miller, Katie, *et al.* (2022) 'The association between guideline adherence, age and overall survival among women with non-metastatic breast cancer: A systematic review', *Cancer Treatment Reviews* 104,102353.
- Nugrahaeni Ardhina. (2023). Kanker dan Pencegahannya. Bantul: Anak Hebat Indonesia.
- Pavelic, S. K., Sedic, M., Bosnjak, H., Spaventi, S., & Pavelic, K. (2011) 'Metastasis: New Perspectives on an Old Problem', *Molecular Cancer*. 10 (22), 1-14.
- Perry, A. G., & Potter, P. A. (2010). *Mosby's Pocket Guide to Nursing Skills and Procedures-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

BAB 12

PENATALAKSANAAN GANGGUAN UROLOGI DAN GINEKOLOGI

Oleh Laduna Aniq

12.1 Pendahuluan

Urologi berasal dari bahasa Yunani οὔρον (*ourone*) yang berarti urin dan -λογία (*-logia*) “ilmu tentang”. Saluran kemih pada manusia mulai diamati secara teknis pada abad ke-19 oleh seorang dokter bernama Frankfurt Philipp Bozzini, diikuti dengan penemuan sistoskop oleh Maximilian Nitze. Urologi menangani seluruh pasien pria, wanita, anak-anak, hingga lansia (EAU, 2024).

Urologi adalah cabang ilmu kedokteran yang berfokus pada sistem saluran kemih baik pada laki-laki dan perempuan, serta organ reproduksi pria. Bidang urologi mencakup ginjal, ureter, kandung kemih, uretra, prostat, testis, dan penis. Macam-macam penyakit yang ditangani dalam bidang urologi yaitu gangguan berkemih, batu saluran kemih, infertilitas pria, impotensi, tumor dan kanker pada saluran kemih atau organ reproduksi pria.

Ginekologi berasal dari bahasa Yunani γυνή (*gyne*) yang berarti wanita dan -λογία (*-logia*) “ilmu tentang”. Pada tahun 1800 SM Papirus Ginekologi Kahun dianggap sebagai catatan medis awal tertua yang merinci perawatan ginekologi berfokus pada kesuburan, kehamilan, kontrasepsi, dan penyakit ginekologi. Seorang Bapak Ginekologi Modern di Abad ke-19 bernama Dr. James Marion Sims menjadi pelopor penemu peralatan dan teknik bedah pada bidang ginekologi dan spekulum modern. Bidang Ginekologi merupakan bidang yang khusus menangani reproduksi wanita, meliputi vagina, rahim, dan ovarium (CWHS, 2022).

Urologi dan ginekologi adalah dua cabang ilmu kedokteran yang berbeda, tetapi kedua bidang ini saling berkaitan dan berperan krusial pada kesehatan reproduksi manusia. Pada Bab ini, gangguan pada urologi yang akan dibahas adalah inkontinensia urin, *benign prostat hyperplasia* (BPH), dan disfungsi ereksi, sedangkan gangguan pada ginekologi meliputi gangguan menstruasi, endometriosis, dan *polycyclic ovarium syndrome* (PCOS).

Saluran urogenitalia atau genitouria terdiri dari organ reproduksi (genitalia) dan saluran kemih (urinaria). Saluran kemih merupakan sistem organ berongga yang saling bersebelahan, bertugas dalam produksi urin dan mengeluarkannya dari dalam tubuh. Saluran kemih terbagi menjadi dua bagian, yaitu saluran kemih bagian atas (ginjal dan ureter) dan saluran kemih bagian bawah (kandung kemih dan uretra). Fungsi utama saluran kemih adalah untuk mengumpulkan, mengangkut, menyimpan, dan mengeluarkan urin secara berkala dan teratur, serta memastikan pembuangan produk metabolisme dan limbah yang dihasilkan dalam ginjal. Selain itu, sistem urin berperan dalam menyaring darah dan kotoran, serta sebagai pengatur pH, dan penyangga (*buffer*) dalam darah (Hickling, Sun and Wu, 2015; Betts *et al.*, 2017).

12.2 Inkontinensia Urin

Saluran kemih adalah sistem drainase tubuh untuk membuang urin yang terdiri dari limbah dan cairan tambahan. Agar buang air kecil terjadi secara normal, semua bagian tubuh di saluran kemih harus bekerja sama dan dalam urutan yang benar (NIDDK, 2020). Menurut *International Continence Society* (ICS), inkontinensia urin adalah keluhan keluarnya urin di luar kehendak sehingga menimbulkan masalah sosial dan/atau kesehatan. Kondisi ini sering disertai dengan gejala gangguan saluran kemih bagian bawah lainnya, seperti urgensi, peningkatan frekuensi di siang hari, dan nokturia. Pencegahan inkontinensia selama fase pengisian dan penyimpanan dari siklus berkemih, sfingter uretra harus menutup untuk menahan

aliran urin dari kandung kemih setiap saat hingga pengosongan kandung kemih dimulai (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

Secara klinis, inkontinensia urin dibedakan menjadi akut dan persisten. Inkontinensia urin akut adalah inkontinensia yang terjadi dengan onset tiba-tiba, biasanya berkaitan dengan penyakit akut atau masalah iatrogenis dan bersifat sementara, sedangkan inkontinensia urin persisten tidak berkaitan dengan penyakit akut dan bersifat menetap. Klasifikasi inkontinensia urin terbagi menjadi 5 tipe, yaitu (PERKINA, 2018):

1. Inkontinensia urin tekanan (*stress urinary incontinence*)
2. Inkontinensia urin desakan/urgensi (*urgency urinary incontinence*) atau dikenal dengan *overactive bladder*/ OAB
3. Inkontinensia urin campuran (*mixed urinary incontinence*)
4. Inkontinensia urin luapan (*overflow urinary incontinence*)
5. Inkontinensia urin kontinu (*continuous urinary incontinence*)

Adapun beberapa penyakit yang dapat mengakibatkan terjadinya inkontinensia urin karena efeknya pada saluran kemih bagian bawah atau struktur di sekitarnya, seperti demensia/delirium, depresi, sistitis, uretritis atrofi/vaginitis paska *menopause*, *diabetes mellitus*, penyakit neurologis (*stroke*, Parkinson, *multiple* sklerosis, cedera tulang belakang), malignansi panggul, konstipasi, dan malformasi kongenital saluran kemih. Selain itu, terdapat juga obat-obatan yang dapat memicu atau memperburuk disfungsi pengosongan kandung kemih dan inkontinensia urin (misal. diuretik, inhibitor asetilkolin, antagonis dan agonis reseptor alfa, *calcium channel blockers*, analgesik narkotik, hipnotik sedatif, antipsikotik, antikolinergik, antidepresan trisiklik, alkohol, dan ACE-I (DiPiro *et al.*, 2020).

12.2.1 Tatalaksana Terapi

Pemilihan farmakoterapi yang tepat untuk inkontinensia urin ditentukan dari diagnosis dan klasifikasi tipe penyakit secara akurat, dan dalam mengevaluasi etiologi perburukan karena obat harus dikesampingkan. Tujuan keberhasilan terapi

inkontinensia urin meliputi pengurangan gejala, pemulihan kontinensia, pengukuran jumlah episode inkontinensia urin, pencegahan komplikasi seperti dermatitis perineum, ulkus dekubitus, jatuh, dan lain-lain), dapat meminimalisir efek samping dan biaya terapi, meningkatkan kualitas hidup, serta mengurangi risiko penempatan pasien lansia di panti jompo. Penanganan awal pada inkontinensia urin tekanan, desakan/urgensi dan campuran meliputi perbaikan gaya hidup, terapi perilaku dan fisik, mengatur jadwal berkemih dan manajemen farmakologi tunggal maupun kombinasi (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

12.2.2 Terapi Non Farmakologi

Terapi lini pertama untuk beberapa jenis inkontinensia urin adalah intervensi non bedah dan non farmakologi, sedangkan terapi lini kedua yaitu pemberian obat golongan antimuskarinik untuk inkontinensia desakan/urgensi. Manajemen terapi nonfarmakologi dapat dilihat pada **Tabel 12.1** (DiPiro *et al.*, 2020).

Latihan otot dasar panggul merupakan terapi konservatif lini pertama untuk inkontinensia urin desakan/urgensi, tekanan, atau campuran. Terapi pembedahan dipertimbangkan jika tingkat gangguan atau perbaikan gaya hidup dan intervensi non bedah lainnya tidak efektif. Kriteria pasien yang dapat diberikan terapi nonfarmakologi yaitu pasien inkontinensia urin dengan derajat ringan sampai sedang, pasien yang tidak mau menerima terapi farmakologi, memiliki komorbid, secara medis tidak layak untuk dioperasi, merencanakan kehamilan, pasien inkontinensia luapan, dan pasien yang memilih untuk tidak melakukan operasi (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

Tabel 12.2. Manajemen Non Farmakologi Inkontinensia Urin

Intervensi	Contoh Intervensi
Modifikasi pola dan gaya hidup	1. Mengurangi berat badan pada obesitas 2. Membatasi asupan kafein 3. Berhenti merokok 4. Pencegahan konstipasi 5. Penilaian jenis dan jumlah asupan cairan
Jadwal rejimen pengobatan	Terapi perilaku dan fisik: 1. <i>Time voiding</i> 2. Melatih kebiasaan 3. <i>Prompted voiding</i> 4. Latihan berkemih
Rehabilitasi otot dasar panggul	1. Latihan otot dasar panggul (senam Kegel) 2. <i>Biofeedback</i> 3. Latihan beban vagina menggunakan <i>vaginal cones</i> (wanita)
Neuromodulasi eksternal	1. Stimulasi elektrik non-implantasi (dengan elektroda permukaan) 2. <i>Percutaneous posterior tibial nerve stimulation</i> 3. Stimulasi elektromagnetik (<i>extracorporeal magnetic electrical stimulation</i>)
Alat anti-inkontinensia	1. Alarm tempat tidur atau celana 2. <i>Pessaries</i> 3. <i>Intrauterine Device</i> (IUD, untuk wanita) 4. Penjepit penis (<i>penile clamp</i>) 5. Kateter

Intervensi	Contoh Intervensi
Terapi Suportif	1. Pengganti toilet dan modifikasi lingkungan lainnya 2. Produk absorben (penyerap) 3. Terapi fisik

Sumber: (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

12.2.3 Terapi Farmakologi

Pemilihan terapi obat harus didasarkan pada jenis inkontinensia urin dan karakteristik pasien seperti usia, komorbiditas, penggunaan terapi obat bersamaan, serta kepatuhan terhadap rejimen. Terapi farmakologi dipertimbangkan untuk pasien dengan inkontinensia urin yang tidak terkontrol oleh terapi non farmakologi dan tidak memiliki kontraindikasi utama terhadap terapi obat. Terapi farmakologi memberi respon yang lebih baik jika dikombinasi dengan intervensi perilaku. Penilaian hasil terapi dapat dilihat dari khasiat, efek samping, kepatuhan dan kualitas hidup pasien. Jika tujuan terapi tidak tercapai dengan dosis optimal, maka alihkan ke penggunaan agen lain (DiPiro *et al.*, 2020).

Tabel 12.3. Pedoman Tatalaksana Terapi Inkontinensia Urin Desakan/urgensi

Rekomendasi Terapi	Tingkat <i>evidence</i>
Lini Pertama: 1. Terapi perilaku 2. Kombinasi terapi perilaku dan antimuskarinik	B C
Lini Kedua: Antimuskarinik oral atau agonis β_3 -adrenergik	B
Lini Ketiga: 1. Intradetrusor toksin onabotulinum A (100 U) pada pasien refrakter lini pertama dan kedua 2. Stimulasi saraf tibialis perifer pada pasien	B/C C

Rekomendasi Terapi	Tingkat evidence
pilihan 3. Neuromodulasi sakral pada pasien dengan gejala OAB refrakter berat atau pasien yang bukan termasuk lini kedua, namun bersedia menjalani operasi	C

Sumber: (DiPiro *et al.*, 2020).

Golongan Antimuskarinik

Atropin dan obat antimuskarinik lainnya telah digunakan untuk meredakan gejala urgensi urin yang disebabkan oleh gangguan kandung kemih inflamasi ringan. Antimuskarinik merupakan terapi utama andalan untuk inkontinensia urin desakan/urgensi yang bekerja menghambat reseptor muskarinik pada otot detrusor kandung kemih dan menekan kontraksi detrusor prematur sehingga meningkatkan kandung kemih. Contoh agen ini yaitu oksibutinin, tolterodin, trospium klorida, solifenacin, darifenacin, dan fesoterodin (Katzung and Vanderah, 2021).

Tolterodine merupakan antimuskarinik selektif M2 dan M3, sedangkan antimuskarinik selektif terhadap M3 yaitu oksibutinin, fesoterodine, serta darifenacin dan solifenacin (selektivitas lebih besar untuk reseptor M3 daripada oksibutinin atau trospium, dan memiliki waktu paruh panjang). Trospium merupakan antagonis nonselektif yang memiliki efikasi dan efek samping sebanding dengan oksibutinin. Obat golongan antimuskarinik yang ada di Indonesia saat ini adalah solifenacin, tolteridon, fesoterodin dan imidafenasin (Lampiran 3) (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020; Katzung and Vanderah, 2021).

Menurut pedoman *American Urological Association* (AUA), agen antimuskarinik dihindari penggunaannya untuk pasien dengan glaukoma sudut sempit, kecuali atas persetujuan dokter spesialis mata, serta harus digunakan hati-hati pada pasien dengan kelemahan, gangguan pengosongan lambung, riwayat retensi urin, dan riwayat mengonsumsi obat bersifat

antikolinergik. Efek samping antimuskarinik paling umum meliputi mulut kering, konstipasi/sembelit, penglihatan kabur, kelelahan, dan gangguan kognitif terutama lansia (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

Efek samping agen antikolinergik yaitu mulut kering, konstipasi, sakit kepala, dispepsia, mata kering, penglihatan kabur, gangguan kognitif, takikardia, sedasi, hipotensi ortostatik, sedangkan pada reaksi lokal untuk sediaan topikal yaitu pruritus dan eritema (DiPiro *et al.*, 2020).

Agonis β_3 -adrenergik

Mirabegron disetujui oleh FDA pada Juni 2012 sebagai terapi OAB dengan gejala IU urgensi dan frekuensi berkemih. Mirabegron merupakan terapi lini kedua lainnya untuk IU urgensi dan pasien dengan kegagalan terapi atau intoleransi terhadap efek samping agen antimuskarinik. Mirabegron memiliki efektivitas yang mirip dengan antimuskarinik dalam memberikan perbaikan gejala inkontinensia urin urgensi, mekanisme kerjanya meningkatkan kapasitas kandung kemih dengan merelaksasi otot polos detrusor selama fase penyimpanan siklus pengisian-pengosongan kandung kemih melalui aktivasi reseptor β_3 -adrenergik. Terapi kombinasi mirabegron dengan solifenacin 5 mg menghasilkan perbaikan secara klinis yang lebih signifikan dibandingkan meningkatkan dosis monoterapi solifenacin (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

Mirabegron memiliki efikasi 4-8 minggu terapi, durasi 50 jam, dan efek samping hipertensi, nasofaringitis, infeksi saluran kemih, dan sakit kepala. Toksisitas mirabegron berupa kemungkinan hipertensi (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020; Katzung and Vanderah, 2021).

Estrogen

Agen ini memiliki bentuk sediaan topikal dan sistemik untuk vagina yang telah digunakan secara luas sejak tahun 1940-an sebagai terapi pilihan untuk inkontinensia tekanan/stres. Estrogen topikal direkomendasikan untuk pasien

yang sudah *menopause* dengan atrofi vulva vaginal dan estrogen sistemik untuk pasien yang mengalami perburukan klinis. Estrogen diyakini bekerja melalui beberapa mekanisme, meliputi peningkatan proliferasi epitel uretra, sirkulasi lokal, dan jumlah dan/atau sensitivitas reseptor α -adrenergik urogenital (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

Sebuah studi membandingkan estrogen vagina tunggal atau dalam kombinasi dengan obat antimuskarinik (tolterodine atau oksibutinin) atau latihan otot dasar panggul, menemukan bahwa pendekatan kombinasi mengalami peningkatan yang lebih besar dalam ukuran subjektif IU. Jika estrogen digunakan untuk terapi IU atau OAB pada wanita *pasca-menopause*, hanya dapat diberikan produk topikal atau dikombinasi dengan modalitas terapi lain seperti latihan otot dasar panggul atau obat antimuskarinik (DiPiro *et al.*, 2020).

Desmopressin

Desmopressin adalah analog sintetis vasopresin (hormon diuretik) yang paling umum digunakan untuk diabetes insipidus, dan *nocturnal enuresis*. Pemberiannya dapat diberikan oral, nasal, ataupun injeksi. Beberapa penelitian menunjukkan desmopressin secara khusus digunakan untuk pengobatan inkontinensia urin dan mengurangi gejala *nocturnal polyuria* pada pasien anak. Efek samping yang dapat terjadi yaitu hiponatremia (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

Duloxetine

Penggunaan agen ini hanya disetujui di Eropa sebagai terapi alternatif untuk inkontinensia urin tekanan/stres. Mekanisme kerjanya yaitu menghambat *re-uptake* serotonin dan norepinefrin presinaptik dari neurotransmitter, mengakibatkan terjadinya peningkatan tonus dan kekuatan kontraksi sfingter uretra eksterna. Efek sampingnya yaitu gangguan gastrointestinal dan sistem saraf pusat. Di Amerika, dilaporkan efek samping gangguan kejiwaan sehingga tidak diizinkan beredar oleh FDA (PERKINA, 2018).

Botulinum Toksin A

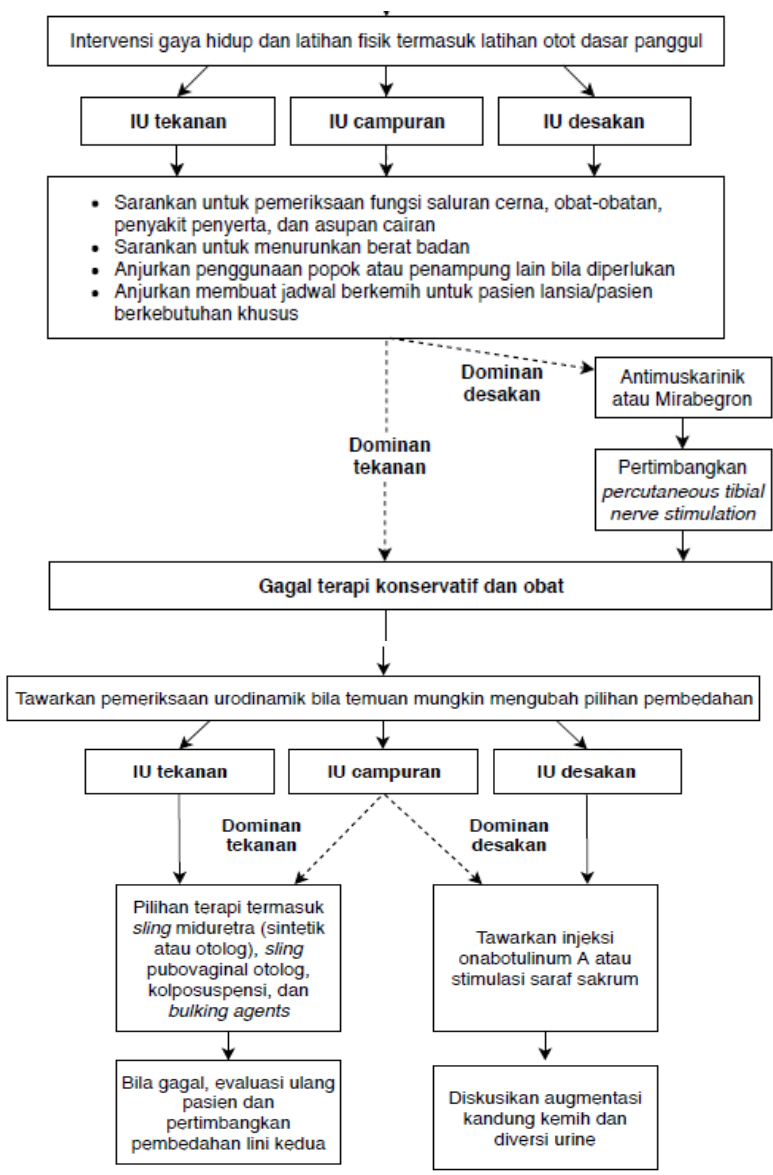
Injeksi toksin botulinum A digunakan sebagai terapi disfungsi berkemih dan diberikan pada pasien dengan inkontinensia urin desakan persisten atau refrakter, namun saat ini belum mendapat lisensi. Toksin botulinum adalah relaksan otot kuat yang terjadi secara alami yang diproduksi oleh *Clostridium botulinum*. Dosis injeksi berupa onabotulinum toxin A 100 U yang dilarutkan dalam 10 liter larutan salin (NaCl 0,9%) dan diinjeksikan pada 20 titik (0,5 mL/titik injeksi) ke otot polos atau lurik pada dinding buli diatas trigonum. Toksin botulinum bertindak sebagai neurotoksin dengan melumpuhkan otot untuk sementara. Mekanisme kerja efek lumpuh umumnya dikaitkan dengan pencegahan pelepasan neurotransmitter asetilkolin ke sinaps di sambungan neuromuskular, meskipun jalur lain dalam neurotransduksi juga dapat terpengaruh. Efek sampingnya meliputi disuria, hematuria, infeksi saluran kemih, dan retensi urin (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

Bulking agent dan Alat kompresi eksternal

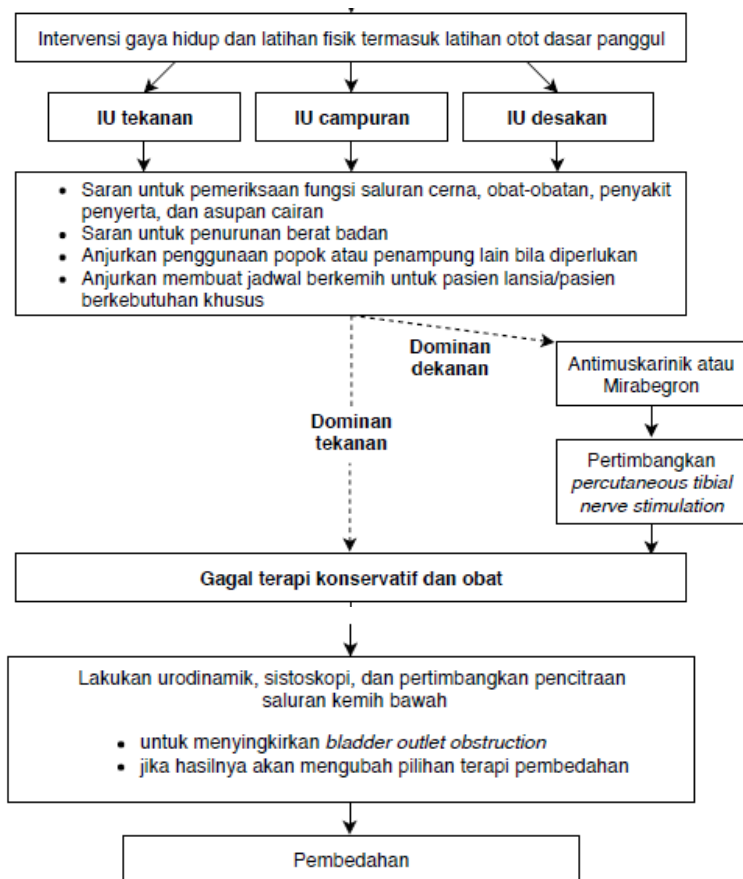
Konsep prosedur *bulking agent* yaitu berupa injeksi sebuah agen secara intra atau periuretra yang dapat memadatkan diri dibawah lapisan submukosa atau disekitar uretra membentuk bantalan artifisial untuk meningkatkan resistensi aliran urin dan memfasilitasi kontinen. *Bulking agent* digunakan untuk memperbaiki zona sfingter yang rusak pada inkontinensia urin tekanan/stres dan pasien wanita yang belum berhasil terapinya setelah menjalani operasi (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020).

Alat kompresi eksternal digunakan sebagai terapi pada pasien yang mengalami kegagalan operasi, alat ini memiliki dua tipe yaitu tipe kompresi sirkumferensial dan tipe non sirkumferensial pada lumen uretra. *Artificial urinary sphincter* (AUS) digunakan untuk IU tekanan sedang sampai berat pada pasien laki-laki, sedangkan alat kompresi nonsirkumferensial (ProAct®) memiliki dua balon yang diletakkan dekat dengan lokasi anastomosis vesikouretra. Balon dapat diisi dan

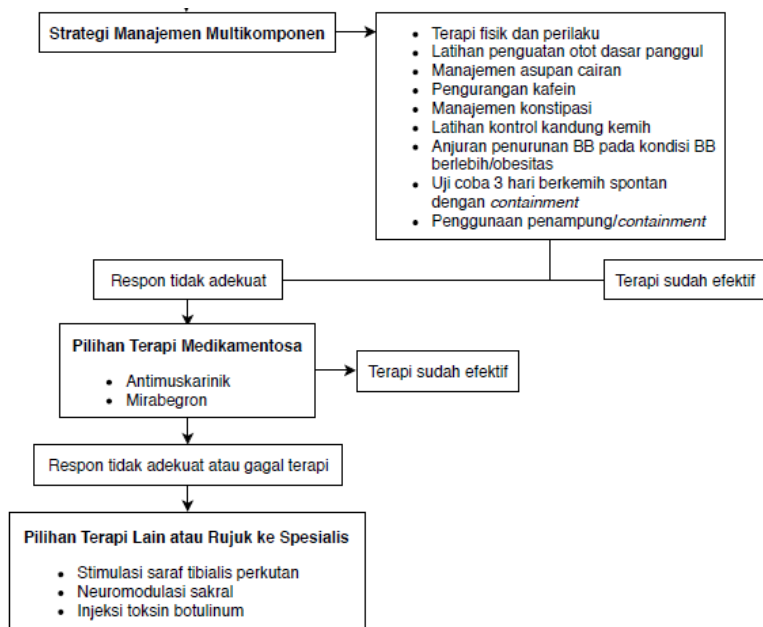
volumenya dapat diatur pascaoperasi melalui *port* intra-skrotal (PERKINA, 2018).



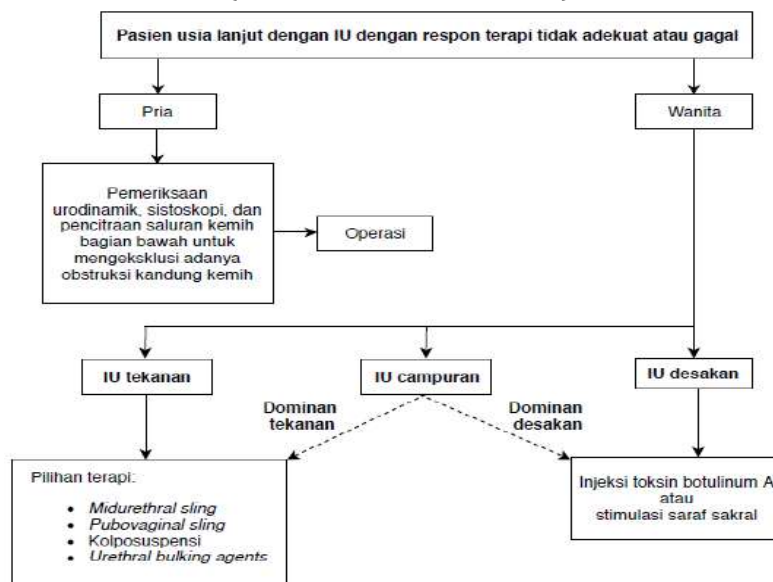
Gambar 12.1. Algoritma Inkontinensia Urin pada Wanita (Sumber: PERKINA, 2018)



Gambar 12.2. Algoritma Inkontinensia Urin pada Pria
(Sumber: PERKINA, 2018)



Gambar 12.3. Algoritma Inkontinensia Urin pada Lansia (Sumber: PERKINA, 2018)



Gambar 12.4. Algoritma Terapi Inkontinensia Urin pada Lansia dengan Kegagalan Terapi (Sumber: PERKINA, 2018)

12.3 Benign Prostat Hyperplasia (BPH)

Benign Prostat Hyperplasia atau hiperplasia prostat jinak merupakan neoplasma jinak paling umum pria dan hampir umum terjadi pada pria lanjut usia (80%). BPH merupakan diagnosis histologi yang merujuk pada proliferasi otot polos dan sel epitel di dalam zona transisional prostat (Zeind and Carvalho, 2018; Tjahjodjati *et al.*, 2021).

Prevalensi BPH di dunia meningkat terutama pada kelompok usia ≥ 70 tahun, di Indonesia sendiri jumlahnya belum bisa diketahui dengan pasti hingga saat ini karena belum pernah diteliti. Berdasarkan data dari Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan, jumlah peserta yang terdiagnosis BPH di wilayah Jawa Barat tahun 2016-2020 sebanyak 97.043 pasien (Tjahjodjati *et al.*, 2021).

BPH dapat dikarakterisasi dengan 3 tahap, yaitu hiperplasia prostat jinak (*benign prostatic hyperplasia/BPH*), pembesaran prostat jinak (*benign prostatic enlargement/BPE*), dan obstruksi prostat jinak (*benign prostatic obstruction/BPO*). Pemberian terapi inhibitor 5α -reduktase dapat mengurangi komplikasi penyakit dan menunda perlunya operasi prostat. Pada pasien dengan BPO sedang hingga berat, gejala buang air kecil yang mengganggu memerlukan perawatan medis atau pembedahan (DiPiro *et al.*, 2020).

12.3.1 Tatalaksana Terapi

Tujuan terapi BPH adalah dengan memperbaiki kualitas hidup dengan upaya mengendalikan gejala, mencegah perkembangan penyakit, mengurangi risiko munculnya komplikasi, dan menunda perlunya intervensi bedah. Pendekatan umum terapi prostat bersifat individual sesuai dengan tingkat keparahan dan keluhan LUTS, komplikasi yang terjadi, preferensi pasien, risiko efek samping, sarana yang tersedia, dan biaya terapi. Pilihan terapi BPH yaitu konservatif, terapi farmakologi, pembedahan, dan lainnya untuk kondisi khusus (DiPiro *et al.*, 2020; Tjahjodjati *et al.*, 2021).

12.3.2 Terapi Non Farmakologi

Terapi Konservatif dapat berupa *watchful waiting*, yaitu pasien tidak diberikan terapi apa pun, tetapi diawasi perkembangan penyakitnya oleh dokter. Terapi nonfarmakologi meliputi modifikasi perilaku, modifikasi gaya hidup, penghentian obat-obatan yang menyebabkan gejala buang air kecil, dan kontrol ke dokter dengan interval 6 atau 12 bulan untuk menilai gejala yang memburuk atau tanda-tanda obstruksi saluran kandung kemih. Pasien akan dijelaskan terkait segala sesuatu yang dapat memperbaiki atau memperburuk keluhan kondisinya, seperti (Tjahjodjati *et al.*, 2021):

1. Hindari konsumsi air dengan jumlah banyak sebelum tidur.
2. Hindari minuman yang mengandung kafein/alkohol/cokelat, karena bersifat diuresis dan iritan sehingga dapat meningkatkan produksi urin dan memperberat frekuensi berkemih, urgensi, dan nokturia.
3. Teknik *double-voiding* yaitu cara untuk membuang urin dengan jeda 5 menit setelah mikturisi pertama.
4. Teknik *milking urethra*, yaitu mengurut pangkal penis ke arah meatus uretra untuk mencegah tetesan urin pasca miksi.
5. Mengalihkan perhatian dengan menekan penis, melakukan latihan pernapasan, tekanan perineal, dan ketahanan mental.
6. Latihan kandung kemih berulang, mencoba untuk menahan rasa urgensi untuk menambah kapasitas buli dan waktu antara buang air kecil.
7. Evaluasi obat yang dikonsumsi dan menyesuaikan waktunya agar dapat berefek maksimal.
8. Sediakan bantuan jika terjadi gangguan mobilitas atau kesadaran.
9. Lakukan terapi bila konstipasi.

Semua pasien harus didorong untuk memulai dan mempertahankan gaya hidup sehat seperti diet rendah lemak, perbanyak asupan buah dan sayuran segar, olahraga teratur, tidak merokok, menghindari konsumsi kafein berlebihan. Pasien

harus buang air kecil sebelum tidur malam dan sebelum melakukan perjalanan jauh, jika pasien kelebihan berat badan maka harus di dorong untuk menurunkannya, dan jika pasien menderita sindrom metabolik (*diabetes mellitus*, dislipidemia, hipertensi) disarankan untuk mengoptimalkan terapi.

12.3.3 Terapi Farmakologi

Farmakoterapi BPH diindikasikan untuk pasien dengan gangguan buang air kecil sedang hingga berat, dan hanya diberikan pada pasien dengan LUTS yang sudah mengganggu aktivitas, serta terapi nonfarmakologi yang tidak berhasil/tidak dapat dilakukan. Terapi BPH dikelompokkan menjadi 3 jenis, yaitu (DiPiro *et al.*, 2020; Tjahjodjati *et al.*, 2021):

1. Agen yang merelaksasi otot polos prostat

Agen ini dapat mengurangi faktor dinamis, rekomendasi yang dapat diberikan adalah antagonis $\alpha 1$ -adrenergik generasi kedua dan ketiga. Agen ini bekerja merelaksasi sfingter uretra intrinsik dan otot polos prostat, sehingga meningkatkan aliran urin dari kandung kemih. Selain itu, golongan inhibitor fosfodiesterase juga dapat digunakan untuk merelaksasi leher kandung kemih dan otot polos prostat.

2. Agen yang mengganggu efek stimulasi testosteron pada pembesaran kelenjar prostat

Agen ini dapat mengurangi faktor statis, satu-satunya rekomendasi FDA hanya inhibitor 5α -reduktase (finasterid, dutasterid), agen lain yang mengganggu stimulasi androgen pada prostat tidak banyak digunakan di Amerika karena banyaknya efek samping.

3. Agen yang merelaksasi otot detrusor kandung kemih

Agen ini yaitu golongan antimuskarinik dan mirabegron, dapat meningkatkan kapasitas penyimpanan urin di kandung kemih. Antimuskarinik bekerja menghambat reseptor muskarinik dan mirabegron menstimulasi reseptor β_3 -adrenergik, keduanya sama-sama merelaksasi otot detrusor pada kandung kemih, meningkatkan kapasitas

penyimpanan urin pada kandung kemih, dan meningkatkan interval antara buang air kecil.

Tabel 12.3. Rekomendasi Terapi Farmakologi BPH Berdasarkan Tingkat Keparahan

Tingkat Keparahan	Rekomendasi Terapi
BPH sedang hingga berat dan disfungsi ereksi	Monoterapi inhibitor fosfodiesterase atau terapi kombinasi dengan antagonis α_1 -adrenergik.
BPH sedang hingga berat dengan gejala iritatif dominan	Terapi kombinasi: Antikolinergik, mirabegon, atau inhibitor fosfodiesterase
BPH komplikasi	Pembedahan
Tidak merespon monoterapi	Terapi kombinasi atau pembedahan sebagai terapi alternatif

Sumber: (DiPiro *et al.*, 2020)

Antagonis α -Adrenergik (α -bloker)

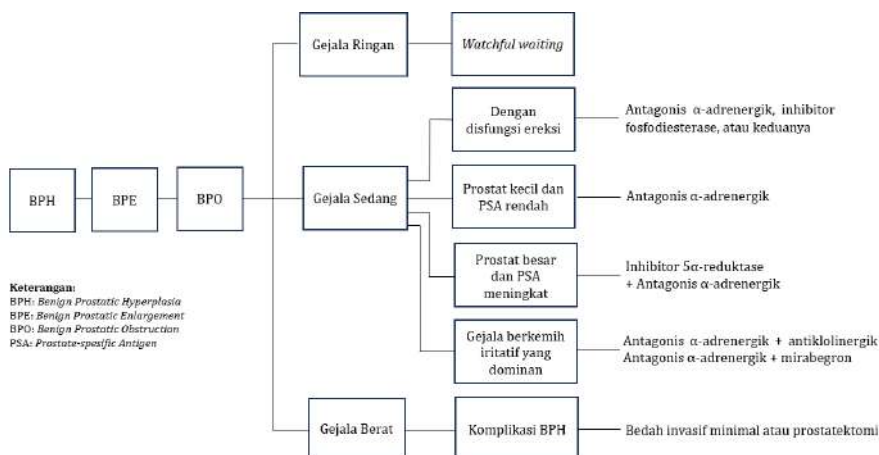
Terapi lini pertama BPH adalah antagonis α_1 - adrenergik (α_1 -bloker), yang terdiri dari generasi pertama (fenoksibenzamin), generasi kedua (prazosin, terazosin, doksazosin, dan alfuzosin) dan generasi ketiga (tamsulosin dan silodosin). Antagonis α_1 - adrenergik generasi kedua lebih lama dan lepas dengan cepat, sedangkan generasi ketiga secara khusus menghambat reseptor adrenergik α_1A . Terapi α_1 -bloker memiliki kecepatan reaksi obat dan efektivitas yang baik, bekerja dengan menghambat kontraksi otot polos prostat sehingga mengurangi resistensi tonus leher kandung kemih dan uretra. Subtipe reseptor α_1 -adrenergik meliputi (DiPiro *et al.*, 2020):

1. α_1A , mencakup 70%-75% reseptor α -adrenergik di prostat, leher kandung kemih, uretra prostat, vesikula seminalis, duktus spermatika, dan vas deferens (ketika di stimulasi, kontraksi otot polos dan terjadi fase emisi ejakulasi).

2. α_1B , menyebabkan kontraksi otot polos arteri ketika di stimulasi.
3. α_1C , ditemukan pada kandung kemih dan otak.

Inhibitor 5 α -reduktase

Agen ini merupakan terapi pilihan bagi pasien dengan pembesaran prostat > 40 g yang tidak menoleransi efek samping hipotensi dari antagonis α_1 -adrenergik. Namun, inhibitor 5 α -reduktase memiliki onset kerja yang lambat (DiPiro *et al.*, 2020).



Gambar 12.5. Algoritma Terapi BPH

(Sumber: DiPiro *et al.*, 2020)

12.4 Disfungsi Ereksi

Ereksi adalah proses fisiologis kompleks yang melibatkan saraf, vaskular, dan hormon endokrin. Prosesnya meliputi dilatasi arteri, relaksasi otot polos trabekula dan aktivasi mekanisme veno-oklusif korpus kavernosa. Disfungsi ereksi (DE) adalah ketidakmampuan atau kegagalan berulang (selama minimal 3 bulan) dalam mencapai atau mempertahankan ereksi penis yang cukup saat berhubungan seksual secara memuaskan (DiPiro *et al.*, 2020; Atmoko *et al.*, 2023).

Disfungsi ereksi dibedakan dari gangguan libido atau ejakulasi dan infertilitas yang disebabkan oleh mekanisme patofisiologis yang berbeda dan diterapi menggunakan obat

alternatif. Umumnya diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berdasarkan etiologi yaitu organik (organik primer), psikogenik (psikogenik primer), dan campuran. Kasus terbanyak yaitu campuran dan sepertiganya psikogenik (DiPiro *et al.*, 2020; Atmoko *et al.*, 2023).

12.4.1 Tatalaksana Terapi

Tatalaksana disfungsi ereksi pada bab ini, mengacu pada Panduan Tatalaksana Disfungsi Seksual Pria tahun 2023. Terapi pada disfungsi ereksi meliputi terapi menggunakan alat ereksi vakum (VED), terapi farmakologi, psikoterapi, dan pembedahan. Pemberian terapi bertujuan untuk meningkatkan kuantitas dan kualitas ereksi penis saat berhubungan seksual hingga mencapai kepuasan. Langkah pertama dalam manajemen klinisnya yaitu mengidentifikasi dan membalikkan penyebab yang mendasarinya jika memungkinkan. Terapi ideal harus memiliki onset cepat, efektif, pemberian mudah, terjangkau, serta risiko efek samping minimal dan bebas dari interaksi obat serius (DiPiro *et al.*, 2020).

Pendekatan umum terapi didasarkan pada pengetahuan bahwa disfungsi ereksi dengan penyakit kardiovaskular dan faktor risikonya terjadi secara bersamaan, serta hubungan seksual dapat memicu konsekuensi penyakit kardiovaskular yang serius pada pasien berisiko tinggi. Faktor risiko meliputi hipertensi, penyakit arteri koroner, dislipidemia, *diabetes mellitus*, merokok, atau penyalahgunaan alkohol kronis (DiPiro *et al.*, 2020).

12.4.2 Terapi Non Farmakologi

Pendekatan pertama untuk keluhan seksual yaitu dengan pemberian edukasi yang dapat dipahami pasien mengenai proses psikologis dan fisiologis yang terlibat dalam respons seksual individu, dan alasan pemilihan pengobatan. Faktor risiko disfungsi ereksi dapat dimodifikasi sebelum atau saat terapi diberikan, sehingga dengan adanya kondisi komorbid

yang mendasari harus terkontrol dengan baik sebagai langkah pertama pengobatan (DiPiro *et al.*, 2020).

Terapi non farmakologi dapat dilakukan dengan menerapkan gaya hidup sehat dengan latihan kebugaran fisik, penurunan berat badan, diet rendah kolesterol, tidak konsumsi alkohol berlebihan, dan tidak merokok. Jika dalam pemberian terapi non farmakologi tidak ada respon maka dilakukan pemberian terapi khusus. Selain itu, metode yang dapat digunakan adalah psikoterapi, intervensi psikososial, dan *cognitive behavioral therapy* (CBT). Psikoterapi sebagai monoterapi atau tambahan yang bersifat individual terutama untuk pasien dengan disfungsi ereksi psikogenik. Adapun perawatan khusus lain menggunakan alat yaitu ereksi vakum (*vacuum erection device/VED*)(DiPiro *et al.*, 2020; Atmoko *et al.*, 2023).

12.4.3 Terapi Farmakologi

Keberhasilan terapi disfungsi ereksi dapat menggunakan pilihan terapi saat ini, tetapi tidak dapat disembuhkan kecuali DE psikogenik, DE arteriogenik pasca-trauma, dan penyebab hormonal (hipogonadisme yang berpotensi dapat disembuhkan) (Atmoko *et al.*, 2023). Algoritma tatalaksana disfungsi ereksi menggunakan konsep terapi tiga lini dengan tingkat invasi, keamanan, biaya, efektivitas, serta preferensi pasien (**Gambar 12.6**).

Pilihan terapi lini pertama disfungsi ereksi adalah bentuk terapi non-invasif yaitu pemberian inhibitor 5-fosfodiesterase (PDE5i) oral. Terapi lini kedua yaitu VED, injeksi intrakavernosa agen erektogenik atau implan prostaglandin pada intrauretra. Agen oral lain yang dapat diberikan yaitu golongan prostaglandin E₁ dan suplemen testosteron. Terapi invasif diberikan untuk pasien yang tidak merespon terapi lini pertama seperti pemasangan intrauretra, dan pemasangan prosthesis penis melalui prosedur pembedahan (DiPiro *et al.*, 2020).

Golongan PDE5i

Obat PDE5i bekerja dengan menghambat katabolisme cGMP di jaringan kavernosa dimediasi oleh isoenzim fosfodiesterase tipe 5. cGMP adalah pembawa pesan sekunder vasodilatori yang mengaktifkan protein kinase G. cGMP terlibat dalam jalur pensinyalan intraseluler pada otot polos kavernosa, menyebabkan hilangnya tonus pembuluh darah penis dengan menurunkan Ca^{2+} sitosol, mengakibatkan relaksasi otot polos dan peningkatan aliran darah arteri ke korpus kavernosa, sehingga terjadi kompresi pleksus vena sub tunika diikuti ereksi penis (DiPiro *et al.*, 2020; Atmoko *et al.*, 2023).

Agen PDE5i memerlukan rangsangan seksual untuk ereksi, dan efektivitasnya dilihat dari kemampuan berereksi dengan rigiditas yang cukup dalam mencapai kepuasan hubungan seksual, sehingga pilihannya tergantung pada frekuensi sanggama dan pengalaman pribadi pasien. Contoh obat golongan PDE5i di Indonesia, yaitu sildenafil, tadalafil, dan vardenafil. Profil obat PDE5i dapat dilihat pada **Lampiran 1 dan 2** (Atmoko *et al.*, 2023).

Studi meta analisis menunjukkan penggunaan sildenafil 50 mg ditujukan bagi yang memprioritaskan khasiat, dan tadalafil 10 mg bagi pasien yang membutuhkan keamanan. Sildenafil efektif untuk pasien DE tanpa memandang usia. Saat ini telah dikembangkan sildenafil sitrat 50 mg dengan bentuk *oro-dispersible* tablet (ODT), diperuntukkan bagi pasien yang kesulitan menelan obat. Tadalafil terdaftar pada Februari 2023, efikasinya telah terbukti diindikasikan sebagai terapi DE dan sub kelompok yang sulit diobati (misalnya, *diabetes mellitus*). Selain itu, tadalafil juga digunakan untuk ejakulasi dan fungsi orgasme, serta sebagai monoterapi LUTS terkait BPH. Vardenafil tersedia secara komersial pada Maret 2003, efikasinya sama seperti tadalafil dan tersedia juga dengan formulasi ODT. Namun, vardenafil lebih nyaman dan disukai penggunaannya oleh pasien. Proses absorpsi sediaan ODT tidak dipengaruhi oleh makanan dan memiliki bioavailabilitas lebih baik dibandingkan dengan tablet salut film. Avanafil sangat selektif sehingga dapat meminimalisir efek samping. Sediaan ini tersedia komersial

pada tahun 2013, tetapi belum ada di Indonesia untuk saat ini. Penggunaan avanafil diminum 15-30 menit sebelum berhubungan sesuai kebutuhan dengan dosis yang disesuaikan efikasi dan keamanannya (DiPiro *et al.*, 2020; Atmoko *et al.*, 2023).

Berdasarkan data dari upaya seksual selama 15 menit menunjukkan keberhasilan terapi, dan pada studi meta analisis menegaskan bahwa avanafil berkhasiat sebanding dengan agen PDE5i lainnya. Pasien khusus dengan gangguan hati dan ginjal, faktor usia atau jenis kelamin pasien tidak diperlukan penyesuaian dosis. Obat yang menghambat jalur CYP3A4 (seperti ketokonazol, itrakonazol, nefazodon, ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, klaritromisin, dan telitromisin) akan menghambat pemecahan metabolisme PDE5i dan membuat kadarnya meningkat, sehingga diperlukan dosis PDE5i yang lebih rendah. Namun, obat yang menginduksi CYP3A4 (seperti fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, dan rifampisin) akan meningkatkan pemecahan PDE5i sehingga perlu dosis PDE5i yang lebih tinggi (DiPiro *et al.*, 2020; Tjahjodjati *et al.*, 2021).

Kontraindikasi obat PDE5i adalah semua bentuk obat golongan nitrat organik atau donor oksida nitrat yang berisiko penurunan tekanan darah tak terduga dan gejala hipotensi. Pasien yang mengalami nyeri dada setelah mengonsumsi PDE5i (sildenafil dan vardenafil), maka pemberian nitroglicerine harus ditunda selama 24 jam atau (tadalafil) 48 jam, dan (avanafil) tidak < 12 jam. Penggunaan bersama obat antihipertensi juga dapat menyebabkan terjadinya penurunan tekanan darah (DiPiro *et al.*, 2020; Tjahjodjati *et al.*, 2021).

Golongan Alprostadil

Alprostadil dikenal juga sebagai prostaglandin E₁, bekerja menstimulasi adenil siklase meningkatkan produksi cAMP, menurunkan konsentrasi kalsium intraseluler dan menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah arteri dan jaringan sinusoid di korpus, menghasilkan vasodilatasi sehingga terjadi peningkatan aliran darah dan pengisian darah ke korpus

yang terjebak di ruang lakuna penis. cAMP adalah pembawa pesan sekunder yang mengaktifkan protein kinase A (DiPiro *et al.*, 2020; Katzung and Vanderah, 2021).

Alprostadil memiliki sediaan berupa topikal (krim) dan intrauretra. Namun, kedua bentuk sediaan ini belum tersedia di Indonesia. Pemberian secara intrauretra umumnya perlu dosis beberapa ratus kali lebih besar daripada dosis intrakavernosa. Pemberian topikal (alprostadil 200 dan 300 µg) dapat terserap dari meatus uretra melalui korpus spongiosum dan ke dalam korpus kavernosa. Pemberian intrauretra (alprostadil 125-1000 µg) merupakan pemberian alternatif untuk injeksi intrakavernosa pada pasien yang memilih terapi kurang invasif meski efektivitasnya lebih rendah (Atmoko *et al.*, 2023).

Efek samping sistemik jarang terjadi dalam pemberian alprostadil. Efek samping alprostadil topikal (VITAROS™) meliputi eritema, rasa terbakar, dan nyeri pada penis yang biasanya hilang dalam 2 jam, sedangkan alprostadil intrauretra (MUSE™) adalah sediaan spesifik dengan efek samping paling umum yaitu nyeri lokal, pusing, dan hipotensi. Perdarahan uretra dan infeksi saluran kemih adalah efek samping berkaitan dengan cara pemberian yang kurang tepat (Atmoko *et al.*, 2023).

Alprostadil (Caverject™, Edex/Viridal™) adalah obat pertama dan satu-satunya yang disetujui untuk terapi DE intrakavernosa. Dosis paling efektif sebagai monoterapi yaitu 5-40 µg, dengan tingkat efektivitas > 70%, dimana ereksi terjadi setelah 5-15 menit pemberian. Rute intrakavernosa lebih efektif karena dapat menjaga bioavailabilitas obat. Komplikasi alprostadil intrakavernosa meliputi nyeri penis, ereksi berkepanjangan dan tidak diinginkan, priapismus, dan fibrosis. Efek samping paling umum adalah nyeri penis dan hipotensi ringan terutama pada dosis tinggi. Kontraindikasi meliputi hipersensitivitas terhadap alprostadil, risiko priapismus dan kelainan perdarahan (Katzung and Vanderah, 2021; Atmoko *et al.*, 2023).

Suplemen Testosteron

Rejimen penggantian testosteron memasok testosteron eksogen dan mengembalikan kadar testosteron serum ke kisaran normal (300-1.100 ng/dL atau 10,4-38,2 nmol/L). Regimen ini diindikasikan untuk pasien sitomatik dengan hipogonadisme primer, sekunder atau campuran. Testosteron bekerja secara langsung menstimulasi reseptor androgen di sistem saraf pusat dan bertanggung jawab mempertahankan dorongan seksual yang normal. Selain itu, dapat menstimulasi sintesis oksida nitrat, sehingga meningkatkan konsentrasi oksida nitrat kavernosa, dan meningkatkan efek PDE5i di jaringan kavernosa. Khasiat suplemen testosteron yaitu untuk memulihkan kekuatan otot dan dorongan seksual, mendorong eritropoiesis, meningkatkan suasana hati, kognisi, dan kepadatan tulang pada pasien dewasa dengan hipogonadisme, serta meningkatkan libido (DiPiro *et al.*, 2020).

Alat Vakum Ereksi (*vacuum erection device*/VED)

Alat ini menjadi terapi pilihan untuk pasien yang jarang berhubungan seksual, usia lebih tua, dan memiliki penyakit komorbid karena bersifat non-invasif, bebas obat, dan sedikit kontraindikasi. Alat ini dapat menyebabkan pembengkakan pasif korpus kavernosum, dengan cincin konstriksi yang ditempatkan di dasar penis untuk menahan darah dalam korpus. Alat ini memiliki efektivitas 90% dalam mencapai kepuasan ereksi, dengan tingkat kepuasan 27%-94%. Onset VED 3-20 menit, onset yang lebih cepat dapat mencapai 2-3 menit pada penggunaan berkelanjutan dan lebih berpengalaman (DiPiro *et al.*, 2020; Atmoko *et al.*, 2023).

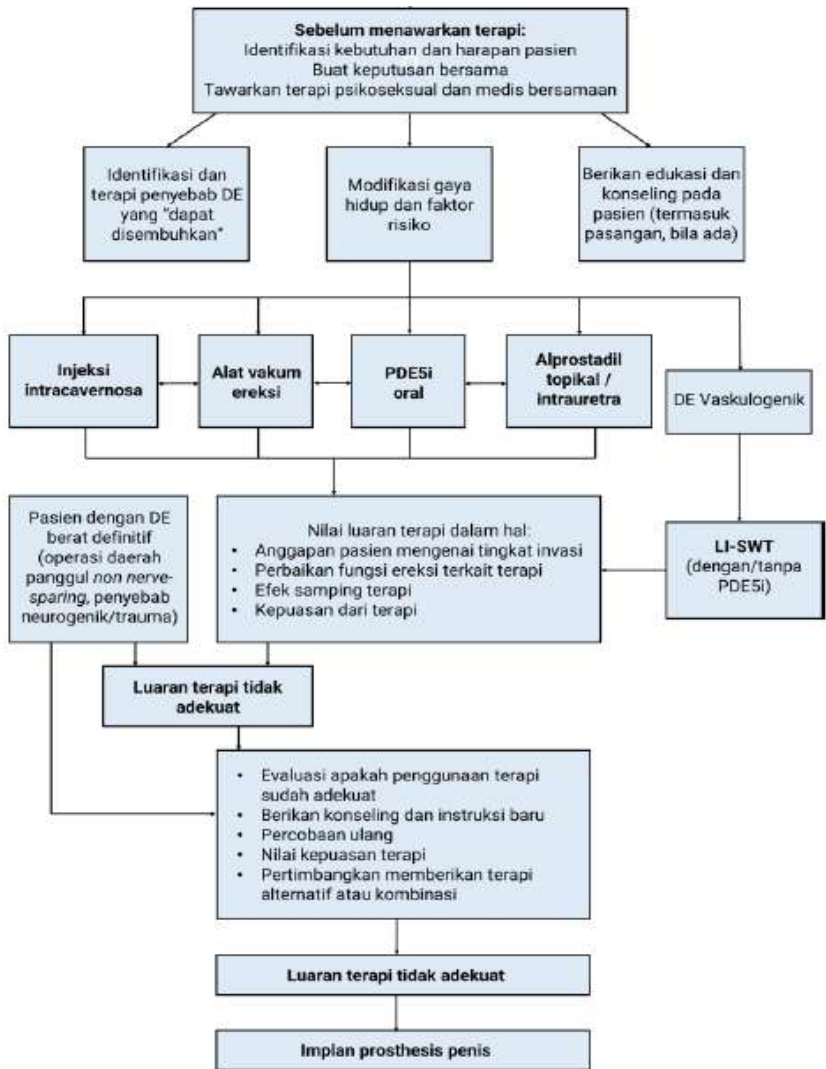
Efek samping umum meliputi nyeri, ketidakmampuan ejakulasi, pteki, memar dan mati rasa. Efek samping serius (berupa nekrosis kulit) dapat dihindari jika cincin konstriksi dapat dilepas dalam waktu 30 menit. Kontraindikasi alat ini yaitu pasien dengan gangguan perdarahan atau terapi antikoagulan, pasien dengan penyakit sel sabit atau riwayat ereksi berkepanjangan, serta kelengkungan penis berat. Penghentian penggunaan alat ini dilakukan dalam 3 bulan oleh

kebanyakan pasien pria (DiPiro *et al.*, 2020; Atmoko *et al.*, 2023).

12.4.4 Terapi Lain

Bentuk terapi lain untuk penanganan disfungsi ereksi yaitu (DiPiro *et al.*, 2020):

1. Terapi regenerasi: *low-intensity shock wave therapy* (LI-SWT) dan *platelet rich plasma* (PRP) untuk DE vaskulogenik.
2. Sel punca, dengan mekanisme *down regulation* ekspresi TGF- β , α -SMA, dan kolagen.
3. Botulinum neurotoksin A (BoNT-A) yang menyebabkan relaksasi otot polos kavernosus diikuti ereksi setelah di stimulasi. Mekanisme kerja BoNT-A yaitu dengan menghambat *noradrenalin* oleh neuron adrenergik yang mengurangi tonus simpatik secara keseluruhan.
4. Jamu dan suplemen herbal (ginseng, kombinasi L-arginin oral dan PDE5i, kombinasi Yohimbin dan terapi lain).



Gambar 12.6. Algoritma Terapi Disfungsi Ereksi
(Sumber:Atmoko et al., 2023)

12.5 Gangguan Menstruasi

Masalah yang berkaitan dengan siklus menstruasi sangat umum terjadi pada wanita usia produktif di bab ini akan dibahas mengenai gangguan yang paling sering ditemui yaitu amenorea, dismenorea, endometriosis, dan sindrom polikistik ovarium

(PCOS). *American College of Obstetrics and Gynecologists* merekomendasikan identifikasi hari pertama menstruasi terakhir dan pola menstruasi (terutama harus dimulai pada masa remaja) dapat meningkatkan deteksi dini potensi masalah kesehatan. Karakteristik dan pola menstruasi dianggap normal apabila (DiPiro *et al.*, 2020):

1. Usia rata-rata menarche 12,4 tahun, dan menarche pada usia 15 tahun.
2. Interval siklus menstruasi antara 21 dan 45 hari.
3. Lamanya aliran menstruasi 7 hari atau kurang.
4. Penggunaan produk menstruasi antara 3-6 pembalut atau tampon per hari.

Pada wanita dewasa yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal, periode menstruasi normal berlangsung selama 4,5-8 hari dengan panjang siklus 24-28 hari dan kehilangan darah sebanyak 5-80 mL selama setiap periode. Fungsi ovarium yang normal diperlukan agar dapat terjadi menstruasi. Ovarium harus merespons hormon FSH dan LH secara tepat dengan mengeluarkan estrogen dan progesteron dalam frekuensi yang teratur untuk memengaruhi pertumbuhan dan pengelupasan endometrium (DiPiro *et al.*, 2020).

Amenorea adalah suatu kondisi tidak adanya perdarahan menstruasi dalam periode waktu 90 hari, dapat bersifat primer atau sekunder. Amenorea primer adalah tidak adanya menstruasi saat usia 15 tahun pada wanita yang tidak pernah menstruasi, sedangkan amenorea sekunder adalah tidak adanya menstruasi selama 3 siklus (6 bulan) pada wanita yang sebelumnya sedang menstruasi (DiPiro *et al.*, 2020).

Dismenorea adalah nyeri kram di area panggul yang terjadi bersamaan dengan atau sebelum menstruasi, dapat bersifat primer atau sekunder. Dismenorea primer yaitu nyeri dalam pengaturan anatomi dan fisiologi panggul yang normal, sedangkan dismenore sekunder dikaitkan dengan patologi panggul yang mendasarinya (DiPiro *et al.*, 2020).

12.5.1 Tatalaksana Terapi

Pilihan terapi amenorea bergantung pada penyebab yang mendasari gangguan menstruasi, modalitas terapi harus memastikan terjadinya pubertas normal dan memulihkan siklus menstruasi. Tujuan terapi untuk amenorea yaitu memelihara kepadatan tulang, mencegah pengeroposan tulang, dan memulihkan ovulasi untuk meningkatkan kesuburan (DiPiro *et al.*, 2020).

Pilihan terapi dismenorea yaitu terapi farmakologis hormonal, non hormonal, dan non invasif. Pemilihan dipengaruhi oleh rencana kehamilan wanita, keinginan menggunakan kontrasepsi, tingkat aktivitas seksual, potensi efek samping dan biaya. Sasaran terapi farmakologis adalah untuk meredakan nyeri panggul, mengurangi konsekuensi dari terapi seperti berkurangnya produktivitas (hilangnya hari sekolah dan hari kerja) dan berkontribusi pada peningkatan kualitas hidup (DiPiro *et al.*, 2020).

12.5.2 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi amenorea bervariasi tergantung dari penyebab yang mendasari. Pasien dengan amenorea sekunder akibat keadaan hipoestrogenik, disarankan untuk diet kaya kalsium dan vitamin D untuk meminimalkan dampak negatif kesehatan tulang, sedangkan akibat anoreksia dapat dilakukan program penambahan berat badan. Selain itu, terdapat juga terapi perilaku kognitif, intervensi psikologis, nutrisi, dan/atau latihan yang dimodifikasi (DiPiro *et al.*, 2020).

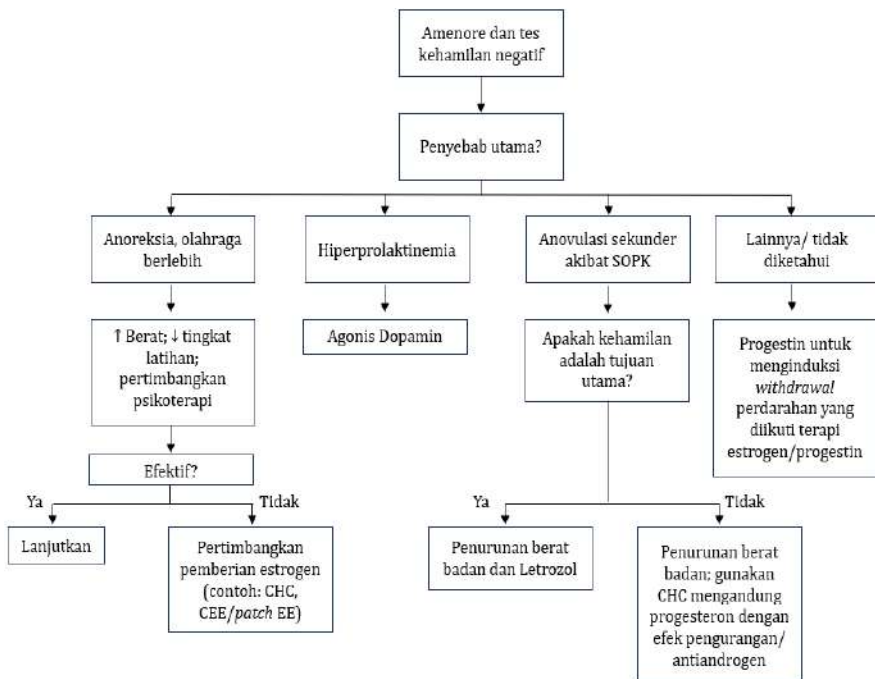
Pilihan terapi non farmakologi untuk dismenorea diantaranya terapi panas topikal (penggunaan patch yang sama efektifnya dengan penggunaan ibuprofen 400 mg/8 jam), olahraga, akupunktur, diet vegetarian rendah lemak, dan suplemen makanan (minyak ikan, vitamin B1, jahe, valerian, dan zink sulfat).

12.5.3 Terapi Farmakologi

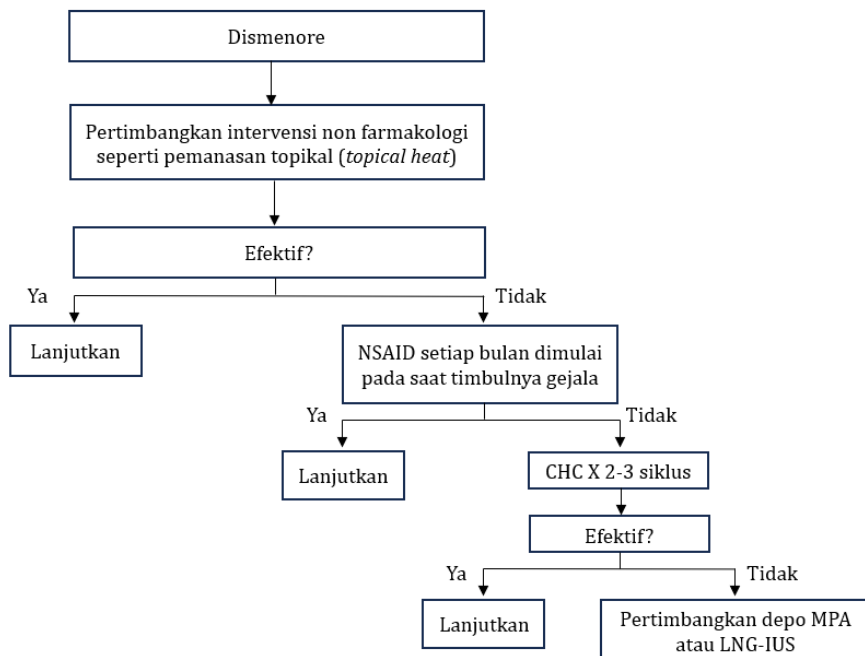
Agen terapi untuk gangguan menstruasi tertentu seperti amenorea dan dismenorea yaitu estrogen terkonjugasi, etinil estradiol, kombinasi kontrasepsi hormonal, medroksiprogesteron asetat, progesteron, noretindron, levonogestrel, dan NSAID (ibuprofen, naproksen, asam mefenamat, celecoxib).

Prostaglandin berperan dalam patofisiologi dismenorea membuat obat golongan NSAID menjadi pilihan terapi pertama untuk menangani dismenorea secara individual dan efektif dapat diberikan saat 1-2 hari sebelum menstruasi dimulai dan dilanjutkan 2-3 hari pertama menstruasi. Jika NSAID atau *celecoxib* dikontraindikasikan atau tidak diinginkan maka dapat diberikan agen hormonal (DiPiro *et al.*, 2020).

Secara keseluruhan kombinasi kontrasepsi hormonal dapat memperbaiki dismenorea dengan menghambat proliferasi jaringan endometrium yang mengurangi prostaglandin dan leukotrien dari endometrium yang menyebabkan nyeri panggul (DiPiro *et al.*, 2020).



Gambar 12.7. Algoritma Terapi Amenorea
(Sumber: DiPiro et al, 2020)



Gambar 12.8. Algoritma Terapi Dismenorea
(Sumber: DiPiro et al., 2020)

12.6 Endometriosis

Endometriosis adalah inflamasi berupa tumbuhnya jaringan abnormal menyerupai endometrium di luar rahim. Endometriosis merupakan kondisi ginekologi umum yang menyerang wanita selama masa reproduksi, dengan keluhan umumnya yaitu nyeri panggul kronis terutama pada remaja (HIFERI, 2017; DiPiro *et al.*, 2020).

12.6.1 Tatalaksana Terapi

Prinsip penatalaksanaan endometriosis terdiri dari 2 pilihan, yaitu non invasif dan bedah dengan indikasi yang berbeda, seperti usia pasien, keberadaan massa, dan pertimbangan pasien untuk memiliki anak. Endometriosis tidak dapat disembuhkan dengan metode pengobatan yang tersedia saat ini. Oleh karena itu, dapat dilakukan melalui pengendalian dan menghilangkan rasa nyeri, perbaikan terapi infertilitas, meningkatkan kualitas hidup, serta induksi *pseudopregnancy*

atau *pseudomenopause* yang mengurangi lesi nyeri, tetapi tidak meningkatkan kesuburan (HIFERI, 2017; DiPiro *et al.*, 2020). Pasien dengan endometriosis insidental asimtomatik tidak memerlukan terapi, tetapi hanya dilakukan pemantauan perkembangan nyeri dan infertilitasnya (DiPiro *et al.*, 2020).

12.6.2 Terapi Non Farmakologi

Pilihan terapi non farmakologi untuk endometriosis meliputi bedah laparoskopi untuk mengangkat lesi, dan histerektomi-ooforektomi untuk pasien yang tidak menginginkan kehamilan. Namun, tindakan bedah tidak menjamin penyembuhan keseluruhan gejala. Menurut pedoman ESHRE, terapi hormonal tambahan jangka pendek (< 6 bulan) tidak meningkatkan hasil pembedahan paska operasi, tetapi terapi medis jangka panjang (> 6 bulan) digunakan untuk tujuan kontrasepsi atau pencegahan sekunder meliputi penggunaan kontrasepsi kombinasi atau levonogestrel-IUS selama 18-24 bulan untuk mencegah kekambuhan endometrioma (DiPiro *et al.*, 2020).

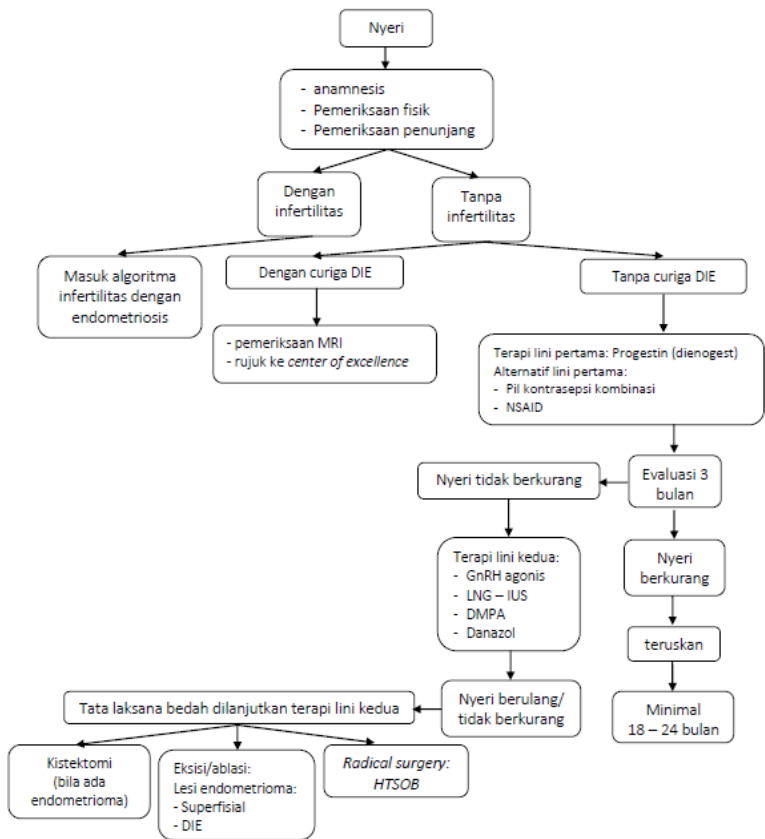
12.6.3 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi merupakan pilihan terapi lini pertama untuk nyeri terkait endometriosis, karena memiliki efektivitas yang dapat di toleransi dan biaya yang lebih baik. Tujuan terapi farmakologis yaitu untuk mengurangi peradangan, pengurangan estrogen, serta meminimalisir risiko berbagai operasi seperti jaringan parut dan perlengketan jaringan. Pilihan terapi farmakologi endometriosis meliputi pemberian obat NSAID, kontrasepsi hormonal kombinasi, progestin, agonis GnRH, danazol dan inhibitor aromatase. Pilihan terapi bergantung pada preferensi pasien, jenis formulasi obat, jadwal pemberian dosis obat, dan efek samping obat (DiPiro *et al.*, 2020).

Terapi lini pertama meliputi NSAID, kontrasepsi hormonal kombinasi oral, progestin oral (noretindron asetat atau medroksiprogesteron asetat/MPA) atau depo progestin medroksi progesteron asetat/ DMPA) yang dapat ditoleransi

dengan baik dan aman untuk jangka panjang, karena biasanya endometriosis dapat kembali segera setelah terapi dihentikan. NSAID digunakan untuk nyeri haid dengan atau tanpa diagnosis endometriosis sehingga pasien dapat mengobati sendiri dengan pilihan yang dijual bebas untuk meredakan nyeri (DiPiro *et al.*, 2020).

Terapi lini kedua yaitu agonis GnRH dan danazol yang keduanya sama-sama bekerja sangat efektif, sedangkan terapi lini terakhir yaitu inhibitor aromatase yang digunakan untuk pasien dengan kegagalan terapi medis atau bedah lainnya (HIFERI, 2017; DiPiro *et al.*, 2020).



Gambar 12.9. Algoritma Terapi Nyeri Endometriosis (Sumber: HIFERI, 2017)

12.7 Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) atau Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan kelainan genetik yang muncul dengan tanda dan gejala hiperandrogenisme (misalnya jerawat, hirsutisme) atau disfungsi ovulasi pada seluruh perempuan berbagai usia dan menjadi salah satu masalah ginekologi paling sering yang terjadi di usia reproduksi, serta memiliki risiko timbulnya gangguan metabolik, kardiovaskular, dan resistensi insulin. SOPK merupakan penyebab utama infertilitas anovulasi dan kelainan endokrin, bahkan hingga saat ini penyebabnya masih belum diketahui. Beberapa penelitian menjelaskan SOPK terjadi akibat adanya interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Komplikasi jangka panjang dari SOPK meliputi gangguan toleransi glukosa, diabetes, sindrom metabolik, infertilitas, kanker endometrium, dan *obstructive sleep apnea* (HIFERI, 2016; Zeind and Carvalho, 2018).

12.7.1 Tatalaksana Terapi

Terapi SOPK melibatkan manajemen nonfarmakologi dan farmakologi. Pentingnya perubahan gaya hidup untuk memperbaiki gangguan hormonal dan efek jangka panjang SOPK merupakan terapi lini pertama. Penggunaan kontrasepsi oral lebih direkomendasikan, dan jika pasien memiliki rencana kehamilan maka dapat direkomendasikan letrozol atau kломifen sitrat (HIFERI, 2016; Zeind and Carvalho, 2018).

12.7.2 Terapi Non Farmakologi

Modifikasi gaya hidup meliputi intervensi diet seimbang dan aktivitas fisik. Modifikasi diet memiliki efek perbaikan profil hormonal dan metabolik pada pasien dengan SOPK, dengan melakukan modifikasi gaya hidup dapat menurunkan kadar lemak tubuh dan meningkatkan sensitivitas insulin. Landasan utama tatalaksana SOPK dengan obesitas yaitu dengan melakukan pembatasan nutrisi dan olahraga untuk memperbaiki kadar glukosa darah dan menurunkan risiko gangguan kardiovaskular. Intervensi gizi untuk menurunkan berat badan sebesar 2-5% yaitu dengan pengurangan jumlah

kalori 500-1.000 kkal/hari dengan komposisi makanan seimbang terdiri dari karbohidrat 50%, 20% protein, 30% lemak (akumulasi dari lemak jenuh, lemak *polyunsaturated*, dan *monounsaturated* masing-masing 10%), dan konsumsi serat sebanyak 25 g/hari dari sayuran hijau dan buah segar. Aktivitas fisik yang dapat dilakukan yaitu jalan cepat, lari, berenang, bersepeda, serta aerobik intensitas sedang minimal 30 menit setiap 5 kali dalam seminggu atau intensitas berat minimal 20 menit setiap 3 kali dalam seminggu (HIFERI, 2016; DiPiro *et al.*, 2020).

12.7.3 Terapi Farmakologi

Manajemen farmakologis menargetkan aspek patofisiologis sindrom dan tujuan pengobatan individu. Tatalaksana SOPK bagi pasien yang tidak hamil adalah dengan kontrasepsi kombinasi yang akan menginduksi siklus haid teratur dan menekan pertumbuhan endometrium, sedangkan untuk pasien yang menjalani program hamil dapat diberikan progesteron dalam memperbaiki siklus haid dan memicu perdarahan lucut per vagina dan menekan kadar androgen. Agen ini merupakan terapi lini pertama untuk gangguan menstruasi, hirsutisme, dan jerawat dengan skrining. Selain itu, menurut konsensus dan pendapat para ahli tidak direkomendasikan menggunakan satu kandungan hormon untuk terapi. Pasien yang memiliki kontraindikasi kontrasepsi kombinasi dapat diberikan alternatif sediaan progestin dan metformin (HIFERI, 2016; DiPiro *et al.*, 2020).

Kondisi defisiensi vitamin D juga umum ditemukan pada pasien dengan SOPK, hal ini dapat memperburuk gejala dan berhubungan dengan resistensi insulin, gangguan menstruasi, infertilitas, hirsutisme, hiperandrogenisme, obesitas, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, dapat juga diberikan suplemen vitamin D yang tersedia dalam dua bentuk yaitu vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kalsitriol) (HIFERI, 2016).

12.7.4 Pilihan Terapi Farmakologi pada Gangguan Menstruasi Kontrasepsi hormonal kombinasi (progestin dan estrogen)

Agon ini mengandung kombinasi dua macam hormon yaitu progestin dan estrogen sintesis dalam berbagai kadar dengan dosis rendah, yang menggantikan produksi normal hormon estrogen dan progesteron oleh ovarium. Mekanisme kerja utamanya yaitu mencegah pelepasan ovum dari ovarium (ovulasi) dengan menginduksi munculnya *pseudopregnancy*. Secara umum, agon ini juga bekerja meredakan dismenorea, gejala umum endometriosis, mengurangi pertumbuhan jaringan endometrium, merangsang timbulnya siklus haid yang teratur, meningkatkan kadar SHBG, menekan LH dan FSH, mengurangi produksi androgen, mengurangi aliran menstruasi, mengurangi prostaglandin, desidualisasi implan endometriosis, dan meningkatkan apoptosis pada endometrium eutopik. Jenis kontrasepsi kombinasi terdiri dari monofasik dan multifasik (bifasik, trifasik, dan 4-fasik) (HIFERI, 2016; DiPiro *et al.*, 2020; Katzung and Vanderah, 2021).

1. Sediaan monofasik memiliki dosis konstan pada kedua komponen hormon selama siklus, dengan kadar maksimum EE 35 mcg jika dikombinasi dengan berbagai bentuk progestogen. Jenis sediaan ini merupakan pilihan yang paling banyak digunakan. Ketersediaannya terdapat dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif dan 7 tablet tanpa hormon aktif. Monofasik merupakan jenis yang paling banyak digunakan.
2. Sediaan multifasik memiliki dosis salah satu atau kedua komponen diubah satu atau lebih selama siklus. Ketersediaannya terdapat dalam kemasan 21 tablet yang mengandung 2-4 dosis hormon aktif berbeda dan jumlah tablet tanpa hormon aktif bervariasi.

Preparat progestin dibagi menjadi progestin intramuskular dan subkutan, serta derivat C-19-nortestosteron (seperti noretisteron, linestrenol, desogestrel). Progestin bekerja menekan kadar LH dan produksi androgen ovarium, memiliki efek antimitotik terhadap sel endometrium, dan

memiliki efek antagonis pada reseptor androgen atau menghambat aktivitas 5 α -reduktase, serta melindungi endometrium dari reaksi hiperplasia sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kanker endometrium. Derivat C-19-nortestosteron bekerja menghambat enzim aromatase, ekspresi COX-2, serta produksi prostaglandin E₂ (HIFERI, 2017).

Rekomendasi pilihan progestin yaitu DMPA, MPA, dienoges, dan siproteron asetat. Sedangkan bentuk sediaan progesteron tunggal meliputi pil, suntik, implan dan IUS. Bentuk pil digunakan untuk regulasi haid saja. Terapi MPA rutin setiap bulan dapat menekan proliferasi endometrium abnormal. Pada SOPK, penggunaan progestin 10 hari/bulan selama 6 bulan lamanya menunjukkan perbaikan siklus menstruasi tidak teratur dan hormon yang berkaitan dengan hiperandrogenisme (HIFERI, 2016).

Komponen estrogen dapat meningkatkan protein pengikat hormon steroid, sehingga mengurangi androgen bebas dan menurunkan kejadian kista ovarium dan *anovulatory-bleeding*. Kontrasepsi hormonal kombinasi merupakan terapi lini pertama untuk menekan endometriosis dan digunakan secara luas karena khasiat, tolerabilitas, profil keamanan dan biayanya (HIFERI, 2016).

Tabel 12.4. Perkembangan Kontrasepsi Hormonal Kombinasi

Generasi	Kandungan	
	Etinil estradiol (mcg)	Progestin
I	≥ 50	Kontrasepsi kombinasi dosis rendah, EE < 50 mcg
II	35 30 20	Levonorgestrel Norgestimate Golongan noretindron lain
III	20-25-30	Desogestrel atau Gestodene
IV	30-20	Drospirenon, Dienoges

Sumber: (HIFERI, 2016)

Efek samping yang bersifat sementara dari penggunaan CHC, terutama bagi pengguna baru yaitu mual, nyeri payudara, sakit kepala, dan perubahan suasana hati yang biasanya dapat hilang setelah beberapa bulan pertama. Estrogen mengubah tingkat faktor pembekuan yang membuat pasien rentan terhadap peningkatan risiko terjadinya pembekuan darah, laporkan jika pasien mengalami gejala nyeri tajam saat menarik napas, hemoptisis, nyeri dan bengkak di area betis atau sakit kepala/migrain yang tidak seperti biasanya (Katzung and Vanderah, 2021).

Klomifen sitrat

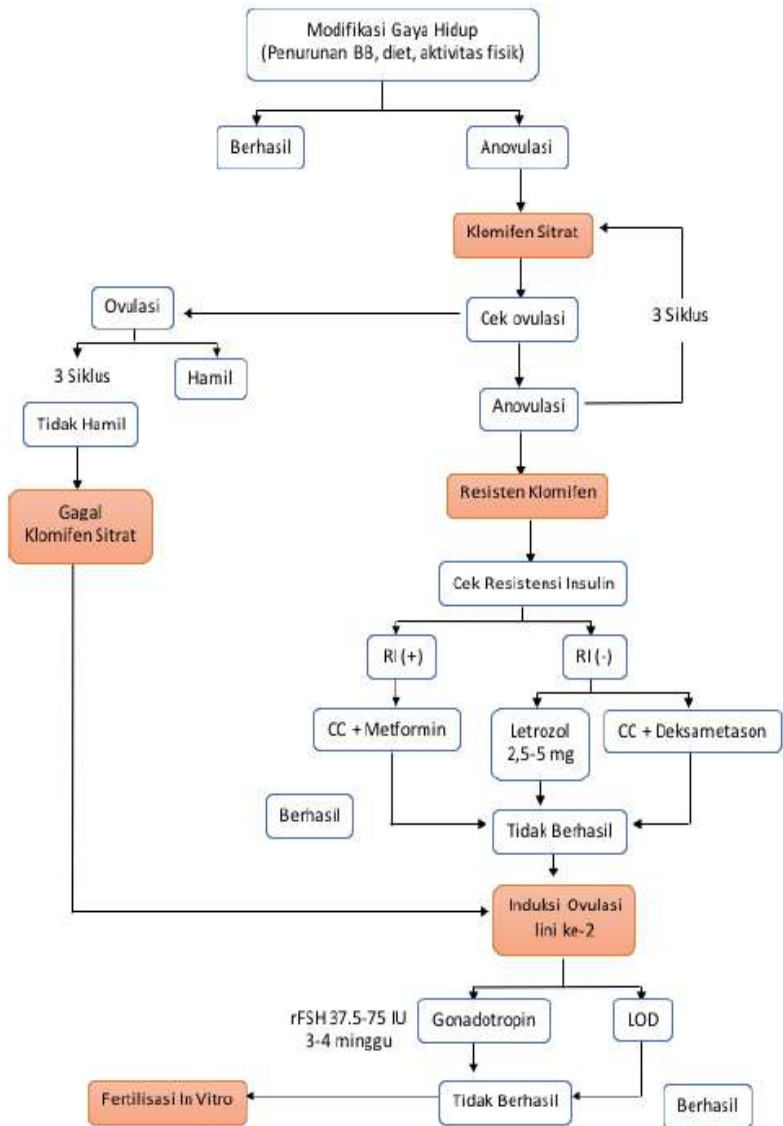
Agen ini digunakan untuk penatalaksanaan infertilitas dengan SOPK dan merupakan terapi lini pertama untuk induksi ovulasi pada siklus anovulasi. Syarat pemberian agen ini adalah adanya aksis hipotalamus-hipofisis yang normal. Klomifen sitrat bekerja dengan mengikat reseptor estrogen di hipotalamus, sehingga terjadi umpan balik positif. Blokade reseptor estrogen ini akan meningkatkan produksi GnRH dari hipotalamus yang kemudian akan menstimulasi perkembangan folikel. Efek samping penggunaannya yaitu gangguan penglihatan, semburan panas (*hot flushes*), perut kembung, perubahan *mood*, pusing, mual, dan hiperstimulasi ovarium. Pemberian harus segera dihentikan terutama jika terjadi gangguan penglihatan (HIFERI, 2016).

Metformin

Agen sensitisasi insulin bekerja meningkatkan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin. Pilihan agen ini yaitu metformin, pioglitazon, rosiglitazon, dan inositol. Metformin bekerja menghambat glukoneogenesis, meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, serta menurunkan oksidasi lemak sehingga hiper-insulinemia dapat ditekan dan kadar androgen menurun. Metformin dapat menggeser keseimbangan endokrin pada ovulasi dan kehamilan. Pemberian metformin dengan dosis 1.000-1.500 mg/hari selama 6 bulan dapat menurunkan kadar AMH, jumlah folikel

dan volume ovarium sehingga risiko hiperstimulasi ovarium dapat berkurang. Efek samping umum metformin yaitu gangguan sistem pencernaan seperti kembung, mual, muntah, dan diare sehingga penggunaannya harus bersama dengan makanan (HIFERI, 2016).

Penggunaan rosiglitazon dan pioglitazon pada SOPK belum banyak dilakukan penelitian, dan pada beberapa penelitian mengenai troglitazon memiliki efek cukup baik terhadap SOPK tetapi bersifat hepatotoksik dan penggunaannya dilarang oleh FDA. Saat ini metformin merupakan agen sensitisasi insulin yang direkomendasikan dalam tatalaksana SOPK, keamanan penggunaan pada wanita hamil dikategorikan B, tetapi efek samping penggunaannya masih diperdebatkan karena dapat menembus sawar plasenta yang mungkin dapat berpengaruh terhadap ibu maupun janin. Formulasi kerja panjang seperti Glumetza dapat diberikan 850 mg/12 jam untuk meningkatkan kepatuhan pasien (HIFERI, 2016).



Gambar 12.10. Algoritma Terapi Infertilitas SOPK
(Sumber: HIFERI, 2016)

DAFTAR PUSTAKA

- Atmoko, W. *et al.* (2023) *Panduan Tata Laksana Disfungsi Seksual Pria Edisi Pertama*. Pertama. Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia.
- Betts, J.G. *et al.* (2017) *Anatomy & Physiology*. Texas: Openstax.
- CWHS, C.W.H.S. (2022) *A Brief History of Gynecology and Its Impacts In Today's World*. Available at: <https://www.covingtonwomenshealth.com/2022/03/a-brief-history-of-gynecology-and-its-impacts-in-todays-world/> (Accessed: 17 December 2024).
- DiPiro, J.T. *et al.* (2020) *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11th Edition*. 11th edn. McGraw Hill.
- EAU, E.A. of U. (2024) *History of Urology, European Museum of Urology*. Available at: <https://history.uroweb.org/history-of-urology/> (Accessed: 24 November 2024).
- Hickling, D.R., Sun, T.-T. and Wu, X.-R. (2015) 'Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection', *Microbiology Spectrum*, 3(4). Available at: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.uti-0016-2012>.
- HIFERI, H.E.R. dan F.I. (2016) *Konsensus Tata Laksana Sindrom Ovarium Polikistik*. Jakarta: Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI).
- HIFERI, H.E.R. dan F.I. (2017) *Konsensus Tata Laksana Nyeri Endometriosis Revisi Pertama*. Jakarta: Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI).
- Katzung, B.G. and Vanderah, T.W. (2021) 'Basic & Clinical Pharmacology', in *Basic & Clinical Pharmacology*. 15th edn. McGraw Hill.
- NIDDK (2020) *The Urinary Tract & How It Works*. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/urinary-tract-how-it-works> (Accessed: 15 December 2024).

- PERKINA, P.K.I. (2018) *Panduan Tata Laksana Inkontinensia Urine pada Dewasa Edisi Kedua. Ke-2*. Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia.
- Tjahjodjati, T. *et al.* (2021) *Panduan Penatalaksanaan Klinis Pembesaran Prostat Jinak (Benign Prostatic Hyperplasia/BPH)*. Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia.
- Zeind, C.S. and Carvalho, M.G. (2018) *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drug*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

**LAMPIRAN 1. Rekomendasi Terapi Obat Golongan
Phosphodiesterase type 5 Inhibitor (PDE5i)**

Nama Obat & Kekuatan Dosis	Rekomendasi Dosis	Dosis Populasi Khusus	Keterangan Lainnya
Sildenafil (Viagra) (25 mg, 50 mg, 100 mg)	Awal: 50 mg 1 jam sebelum berhubungan seksual.	1. Lansia > 65 tahun: dosis awal 25 mg. 2. Klirens kreatinin < 30 mL /menit atau gangguan hati berat: batas dosis awal hingga 25 mg. 3. Gangguan hati ringan-berat atau menerima terapi inhibitor kuat CYP3A4: dosis awal 25 mg. 4. Sedang mengonsumsi obat inhibitor protease: batasi dosis awal 25 mg per 48 jam.	Tersedia formulasi generik. Onset 30-60 menit dan dapat dipertahankan hingga 12 jam. Makanan berlemak tinggi dapat menurunkan laju penyerapan (tertunda 1 jam). Hindari meminum dengan jus <i>grapefruit</i>. Dosis di titrasi sehingga ereksi berlangsung tidak lebih dari 1 jam.
Tadalafil (Cialis)	Dosis <i>on-demand</i> 10 mg (rekomendasi dosis awal) dan 20 mg atau dosis harian 5 mg.	1. Lansia > 65 tahun: tidak ada penyesuaian dosis. 2. Klirens kreatinin 30-50 mL/menit: batas dosis awal 10 mg/48 jam; < 30 mL/menit: 5 mg/72 jam. 3. Gangguan hati ringan-sedang: dosis awal 10	Tersedia formulasi generik. Onset: 30 menit, puncak: > 2 jam, efek dapat dipertahankan hingga 36 jam dan tidak dipengaruhi makanan. Hindari

Nama Obat & Kekuatan Dosis	Rekomendasi Dosis	Dosis Populasi Khusus	Keterangan Lainnya
		mg/24 jam. Jangan diberikan pada gangguan berat. 4. Menerima terapi inhibitor poten CYP3A4: dosis awal 10 mg/72 jam (jika digunakan <i>on demand</i>) atau 2,5 mg/hari (jika menggunakan rejimen harian berkelanjutan).	penggunaan dengan jus <i>grapefruit</i>. Bila diminum dengan etanol jumlah besar dapat menyebabkan hipotensi ortostatik. Dosis di titrasi sehingga ereksi berlangsung tidak lebih dari 1 jam.
Vardenafil (Levitra, Staxyn) (5 mg, 10 mg, 20 mg)	Awal: 10 mg Levitra Awal: 5-10 mg 1 jam sebelum berhubungan seksual. Dosis: 5-20 mg 1 jam sebelum berhubungan seksual. Batasi hingga satu dosis per hari. Staxyn Awal: 10 mg tablet larut dalam lidah 1 jam sebelum berhubungan seksual.	1. Lansia > 65 tahun: dosis awal 5 mg (Levitra); tidak perlu penyesuaian dosis (Staxyn). 2. Penurunan klirens kreatinin dan CrCl < 30 mL /menit: tidak perlu penyesuaian dosis. 3. Gangguan hati: gangguan sedang dosis awal 5 mg (Levitra); gangguan ringan tidak perlu penyesuaian dosis (Staxyn). 4. Gangguan hati berat: tidak direkomendasikan	Onset: 30 menit, 1 dari 3 pasien mencapai ereksi yang memuaskan dalam waktu 15 menit. Levitra: makanan berlemak tinggi dapat menurunkan laju penyerapan (tertunda 1 jam). Dosis di titrasi sehingga ereksi berlangsung tidak lebih dari

Nama Obat & Kekuatan Dosis	Rekomendasi Dosis	Dosis Populasi Khusus	Keterangan Lainnya
	Dosis: 10 mg tablet larut dalam lidah 1 jam sebelum berhubungan seksual. Batasi hingga satu dosis per hari.	(Levitra) dan gangguan sedang-berat (Staxyn). 5. Menerima terapi inhibitor kuat CYP3A4 P450: batasi dosis awal 2,5 mg/24 jam (Levitra); inhibitor sedang-berat CYP3A4 P450 tidak boleh diberikan (Staxyn). 6. Sedang mengonsumsi ritonavir: batasi dosis 2,5/72 jam. 7. Tidak direkomendasikan pada pasien dengan perpanjangan interval QT kongenital atau yang menerima terapi antiaritmia tipe 1A atau tipe 3 (Levitra). 8. Jangan memulai Staxyn pada pasien yang menerima antagonis α-adrenergik.	1 jam. Hindari meminum dengan jus <i>grapefruit</i>. Staxyn: tablet ditaruh pada lidah, dimana obat akan terlarut, dikonsumsi tanpa cairan atau makanan apapun. Tidak ada rekomendasi titrasi dosis. Jangan mengganti sediaan Staxyn dengan Levitra atau sebaliknya.
Avanafil	Awal: 100 mg	1. Klirens kreatinin	Pemberian

Nama Obat & Kekuatan Dosis	Rekomendasi Dosis	Dosis Populasi Khusus	Keterangan Lainnya
(Stendra) (50 mg, 100 mg, 200 mg)	15-30 menit sebelum berhubungan seksual. Batasi hingga satu dosis per hari.	30-89 mL/menit: tidak diperlukan penyesuaian dosis; < 30 mL/menit: tidak direkomendasikan . 2. Gangguan hati ringan-sedang: tidak diperlukan penyesuaian dosis.; gangguan berat/ menerima inhibitor poten CYP3A4 P450: tidak direkomendasikan ; inhibitor sedang CYP3A4 P450: dosis maksimal 50 mg/24 jam.	dengan makanan dapat menunda efek terapi dibandingkan saat perut kosong, tetapi avanafil dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan. Hindari meminum dengan jus <i>grapefruit</i> . Bila diminum dengan etanol jumlah besar dapat menyebabkan hipotensi ortostatik.

Sumber: (DiPiro *et al.*, 2020; Atmoko *et al.*, 2023)

Lampiran 2. Profil Farmakokinetika, Efek Samping Umum, dan Kontraindikasi Obat Golongan PDE5i

Parameter	Sildenafil (Viagra)	Tadalafil (Cialis)	Vardenafil (Levitra/ Staxyn)	Avanafil
Profil Farmakokinetika				
<i>C max.</i>	560 µg/L	378 µg/L	18,7 µg/L	5,2 µg/L
T maks. (median)	0,5-1 jam	2 jam	0,7-0,9 jam/ 1,5 jam	0,5-0,8 jam
t ½ rata-rata plasma	3,7 jam	18 jam	4,4-4,8 jam/ 4-6 jam	4-5 jam
AUC	1.685 µg.jam/L	8.066 µg.jam/L	56,8 µg.jam/L	11,6 µg.jam/L
Ikatan protein	96%	94%	94%	99%
Bioavailabilitas	40%	36%	15%/ 21%-44%	15%
Durasi	4-12 jam	24-36 jam	4-5 jam/ 4-6 jam	6+ jam
Ekskresi pada feses	80%	61%	91%-95%	62%
Ekskresi pada urin	13%	36%	2%-6%	21%
Efek samping				
Sakit kepala	12,8%	14,5%	16%	9,3%
<i>Flushing</i>	10,4%	4,1%	12%	3,7%
Dispepsia	4,6%	12,3%	4%	Luar biasa
Hidung tersumbat	1,1%	4,3%	10%	1,9%
Pusing	1,2%	2,3%	2%	0,6%
Penglihatan tidak normal	1,9%		<2%	Tidak ada
Nyeri punggung		6,5%		< 2%
Myalgia		5,7%		< 2%
Kontraindikasi				
Kontraindikasi Obat	Nitrat (semua jalur pemberian)	Nitrat (semua jalur pemberian)	Nitrat (semua jalur pemberian)	-

Catatan: obat nitrat organik (nitrogliserin, isosorbid mononitrat, isosorbid dinitrat), pendonor nitrat: nitrat untuk indikasi angina, amil nitrit/amil nitrat). Sumber: (DiPiro *et al.*, 2020; Atmoko *et al.*, 2023).

Lampiran 3. Rekomendasi Terapi Farmakologi pada Inkontinensia Urin

Nama Obat	Kekuatan Dosis Sediaan	Dosis Rekomendasi
Antimuskarinik		
Solifenacin (VESIcare)	5 mg dan 10 mg	1. 5 mg/24 jam. Dapat dinaikkan menjadi 10 mg/24 jam. 2. 15 mg/12 jam
Tolterodine (Detrol, Detrol LA, Detrusitol dalam bentuk l-tartrat)	2 mg dan 4 mg	2 mg/12 jam atau 4 mg/24 jam
Fesoterodine (Toviaz)	4 mg dan 8 mg	4 mg/24 jam Dapat dinaikkan menjadi 8 mg/24 jam
Imidafenacin (Uritos)	0,1 mg	0,1 mg/12 jam
Oksibutinin (Ditropan, Oxytrol, Gelnique)	2,5 mg, 5 mg (G, XL), 10 mg (XL)	IR= 2,5 mg-5 mg/2-4 jam XL= 5 mg-10 mg/24 jam
Darifenacin (Generik, Enablex)	7,5 mg dan 15 mg	7,5 mg-15 mg/24 jam
Trospium (Sanctura)	20 mg dan 60 mg (XL)	20 mg/12 jam
Agonis B3		
Mirabegron (Myrbetriq, Betmiga)	25 mg dan 50 mg	50 mg/24 jam
Desmopressin		
Desmopressin (Minirin dalam bentuk asetat)	0,1 mg dan 0,2 mg	0,1 mg-0,2 mg/12 jam
Duloxetine		
Duloxetine (Cymbalta, Duloxta)	30 mg dan 60 mg	30 mg/12 jam

Catatan: G: Generik; IR: *Immediate-Release*; XL: *Extended Release*.

Sumber: (PERKINA, 2018; DiPiro *et al.*, 2020; Katzung and Vanderah, 2021)

Lampiran 4. Rekomendasi Terapi Farmakologi Gangguan Menstruasi

Gangguan Menstruasi Spesifik	Agen Terapi	Rekomendasi Dosis
Amenorea (primer atau sekunder)	Estrogen terkonjugasi/CEE (Premarin, Cenestin, Enjuvia)	0,625-1,25 mg per oral pada hari ke 1-25 siklus
	Patch EE (Alora, Climara, Estraderm, Vivelle-Dot)	50 mcg/24 jam
	CHC (bervariasi)	30-40 mcg
Amenorea sekunder	MPA oral (Provera)	5-10 per oral pada hari ke 14-25 siklus
	Gel vagina progesteron (Crinone)	1,125 gram gel 4% secara intravaginal setiap dua hari sekali untuk 6 dosis, jika tidak merespon maka dinaikkan hingga 8% untuk 6 dosis.
	Noretindron	5 mg /hari per oral selama 7-10 hari
	<i>Micronized</i> progesteron (Prometrium)	400 mg/hari per oral selama 7-10 hari
Amenorea yang berkaitan dengan hiperprolaktinemia	Bromokriptin (Parlodel, SnapTabs)	2,5-15 mg/hari dalam 2-3 dosis terbagi
	Cabergolin (Dostinex)	0,25-2 mg per oral satu kali/minggu dalam 2 dosis terbagi
Dismenorea	CHC	Formulasi < 35 mcg
	Injeksi MPA (Depo-Provera, Depo-SubQ Provera 104)	150 mg intramuskular atau 104 mg subkutan/ 12 minggu.
	LNG-IUS (Mirena)	20 mcg dilepas/hari.
Endometriosis	NSAID: Ibuprofen	200-800 mg/8 jam.

Gangguan Menstruasi Spesifik	Agen Terapi	Rekomendasi Dosis
	Naproksen Diklofenak	200-220 mg/8-12 jam hingga 500-550 mg/12 jam. 50 mg/8 jam.
	CHC: Variasi tablet oral Etonogestrel/EE (vaginal ring) Norelgestromin/EE (trans-dermal)	1 tablet/hari Masukkan 1 ring selama 3 minggu dan keluarkan selama 1 minggu. 1 patch/minggu dan lepas selama 1 minggu.
	Progestin: Norethindron MPA DMPA (i.m atau s.c)	5 mg/hari dapat dititiasi hingga 20 mg/hari. 30 mg/hari dapat dititiasi hingga 60 mg/hari. Dosis i.m: 150 mg i.m setiap 13 minggu. Dosis s.c: 104 mg setiap 12-14 minggu.
	LNG-IUS	Sisipkan tunggal hingga 5 tahun.
	Agonis GnRH: Goserelin Leuprolide Naferelin Triptorelin	3,6 mg/bulan implan s.c. 3,75 mg/bulan i.m atau 11,25 mg i.m/3 bulan. 400 mcg/hari intranasal dapat dititiasi hingga 800 mcg/hari. 3,75 mg/bulan i.m
	Antagonis GnRH: Elagolix	150 mg/24 jam atau 200 mg/12 jam
	Androgen: Danazol	100-200 mg/12 jam dapat dititiasi hingga 400 mg/12 jam
	Inhibitor	

Gangguan Menstruasi Spesifik	Agen Terapi	Rekomendasi Dosis
	Aromatase: Anastrozol Letrozol	1 mg/24 jam 1,5 mg/24 jam
PCOS yang berkaitan dengan amenorea dan/atau perdarahan uterus abnormal terkait disfungsi ovulasi	MPA	Oral: 10 mg selama 10 hari; Parenteral: 150 mg i.m atau 104 mg s.c (setiap 12 minggu)
	CHC	Kombinasi (≤ 30 mcg EE dengan salah satu dari desogestrel, norgestim/drospirenon)
	Metformin	250-500 mg/hari dan dapat ditingkatkan hingga dosis optimal 1.500-2.000 mg/hari per oral dibagi dalam 3 dosis
Amenorea atau perdarahan uterus abnormal pada pasien dengan SOPK yang tidak ingin hamil dan tidak berisiko hamil	MPA	5-10 mg/hari selama 10-14 hari setiap bulan
Infertilitas dengan SOPK	Klomifen sitrat	50 mg/hari selama 5 hari dimulai pada hari ke 2-5 siklus menstruasi dan dapat ditingkatkan menjadi 100 mg/hari jika tidak ada respon atau dikurangi menjadi 25 mg/hari jika terjadi respon berlebih

Keterangan: CEE: *conjugated equine estrogen*; EE: etinil estradiol; CHC: *combined hormonal contraceptive*; MPA: medroksiprogesteron asetat; LNG-IUS: *levonogestrel-intrauterine system*; i.m: *intramuskular*; s.c: *subcutaneous*; NSAID: *nonsteroidal anti-inflammatory drug*; GnRH: *gonadotropin releasing hormone*. Sumber: (HIFERI, 2016; DiPiro *et al.*, 2020).

BIODATA PENULIS



apt. Rezlie Bellatasie, S. Farm., M. Farm. Klin
Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir dan dibesarkan di Padang, Sumatera Barat. Penulis menyelesaikan Pendidikan S1 pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang dan melanjutkan Pogram Pendidikan Profesi Apoteker di kampus yang sama. Seterusnya, penulis melanjutkan studi S2 pada Program Studi Magister Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya. Saat ini, penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang (STIFARM PADANG), Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis.

BIODATA PENULIS



apt. Intan Adevia Rosnarita, M.Clin.Pharm

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus

Penulis lahir pada 2 Maret 1996, merupakan akademisi di bidang farmasi klinis dan farmakologi. Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan PSPPA di Universitas Muhammadiyah Surakarta, lalu meraih Magister Farmasi Klinik di Universitas Gadjah Mada. Kini, penulis mengajar di Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kudus.

Sebelum menjadi seorang dosen farmasi, penulis berpengalaman sebagai apoteker di industri farmasi dan klinik pratama. Penulis dikenal sebagai pribadi yang hangat, komunikatif, serta gemar berdiskusi baik sosial maupun ilmiah. Penulis mendalami minat pada farmakoterapi populasi khusus (geriatri, pediatri, obstetrik, dan onkologi).

BIODATA PENULIS



apt. Sikni Retno Karminingtyas, S.Farm., M.Sc.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo

Penulis lahir di Temanggung tanggal 6 Juni 1983. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada dan melanjutkan S2 pada Program Studi Ilmu Farmasi peminatan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Penulis menekuni bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik.

BIODATA PENULIS



apt. Asri Wido Mukti, M.Farm.Klin
Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Sains dan Kesehatan
Universitas PGRI Adi Buana Surabaya

Penulis lahir di Surabaya tanggal 25 September. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas PGRI Adi Buana Surabaya sejak tahun 2019. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi melanjutkan ke Pendidikan profesi apoteker, serta S2 pada Jurusan Farmasi Klinis di Universitas Airlangga. Bidang ilmu penulis yaitu bidang farmasi klinis dan farmasi komunitas. Selain menulis, penulis juga sedang mengembangkan penelitian mengenai diabetes melitus, salah satunya dengan melakukan pengembangan aplikasi “Diabestie” untuk pasien maupun keluarga pasien diabetes untuk dapat mengontrol gula darah sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Buku kolaborasi ini merupakan buku ke empat yang ditulis oleh penulis.

BIODATA PENULIS



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

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sembilanbelas
November Kolaka

Penulis lahir di Pomalaa tanggal 22 Maret 2022. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sembilanbelas November Kolaka. Penulis berkesempatan menimba ilmu & lulus sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, kemudian melanjutkan Pendidikan Profesi Apoteker & Magister Ilmu Farmasi dengan bidang ilmu Farmakologi di Universitas Setia Budi. Penulis memulai karirnya menjadi dosen tetap pada tahun 2017 hingga 2024 di Perguruan Tinggi Swasta. Penulis kemudian pindah ke Kolaka dan saat ini menjadi dosen tetap di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Sembilanbelas November Kolaka.

BIODATA PENULIS



apt. Muhammad Rahmat Masdin, S.Farm., M.Farm.

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Sembilanbelas November Kolaka

Penulis adalah Dosen pada Program Studi S1 Farmasi di Universitas Sembilanbelas November Kolaka, Kolaka, Sulawesi Tenggara. Lahir di Enrekang, 19 Mei 1993. Penulis menamatkan pendidikan program sarjana (S1) Farmasi di Universitas Muslim Indonesia, Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Hasanuddin, dan program pasca sarjana (S2) bidang Farmasi Klinik di Universitas Indonesia.

BIODATA PENULIS



apt. Dewa Ayu Sri Handani, S.Farm., M.Clin.Pharm

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar

Penulis lahir di Gianyar, Bali tanggal 24 November 1997. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, dan melanjutkan S2 pada Jurusan Magister Farmasi Klinis di Universitas Gadjah Mada.

Penulis aktif dalam kegiatan akademik dan penelitian, terutama di bidang farmasi klinis, dan dengan minat kepakaran pada ilmu farmakogenomik untuk pengembangan terapi berbasis gen untuk meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan dan ketepatan terapi secara individual. Selain itu, penulis memiliki minat mendalam dalam menulis dan telah berkontribusi dalam berbagai publikasi ilmiah, artikel, dan buku yang mendukung pengembangan ilmu farmasi di Indonesia.

Melalui buku ini, penulis berharap dapat berbagi wawasan dan memberikan manfaat bagi pembaca, khususnya di bidang farmasi klinis dan pengelolaan terapi obat.

BIODATA PENULIS



apt. Yunita Dyah Kusumaningrum, S.Farm., M.Farm.Klin.

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Jember

Penulis lahir di Pati, Jawa Tengah tanggal 15 Juni 1995. Penulis adalah dosen tetap Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Jember. Penulis menyelesaikan pendidikan program Sarjana (S1) Farmasi tahun 2018, Profesi Apoteker tahun 2019, dan Magister tahun 2022 di Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya. Penulis menekuni bidang keahlian farmasi klinis.

BIODATA PENULIS



apt. Adelia Firandi, S.Farm.M.Farm.Klin

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Jember

Penulis lahir di Malang, Jawa Timur tanggal 26 Januari 1996. Penulis adalah dosen tetap Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Jember. Penulis menyelesaikan pendidikan program Sarjana (S1) Farmasi tahun 2017, Profesi Apoteker tahun 2019, di Fakultas Ilmu Kesehatan, Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Malang, dan Magister tahun 2022 di Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya. Penulis menekuni bidang keahlian farmasi klinis dan komunitas.

BIODATA PENULIS



apt. Firdha Aprillia Wardhani, S. Farm., M. Clin. Pharm.

Penulis lahir di Jember, 2 April 1996. Penulis menempuh studi S1 dan Apoteker di Universitas Jember, lalu melanjutkan S2 di Universitas Gadjah Mada sebagai salah satu awardee beasiswa LPDP. Saat ini penulis merupakan seorang Apoteker, Researcher, sekaligus Dosen Farmasi di Universitas Jember. Penulis menekuni bidang Farmasi Klinik dan Komunitas, khususnya di bidang Farmasi Rumah Sakit.

Reach me through email : firdhaaprillia@unej.ac.id or
instagram : firdhaaprillia

BIODATA PENULIS



Fahriani Istiqamah Jafar, M.Farm., apt.

Penulis lahir di Samarinda, tanggal 17 September 1991, merupakan anak terakhir dari enam bersaudara. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di Universitas Mulawarman kemudian melanjutkan profesi apoteker dan S2 Farmasi di Universitas Padjadjaran. Saat ini penulis sedang melanjutkan S3 pada Jurusan Ilmu Kimia di Universitas Padjadjaran. Penulis menekuni penelitian mengenai kanker hingga saat ini.

Email Penulis: fahriani.jafar@farmasi.unmul.ac.id

Sosial Media: @fahrianiisti (Instagram)

BIODATA PENULIS



apt. Laduna Aniq, S. Farm., M. Clin. Pharm.

Dosen Program Studi DIII Farmasi
Akademi Farmasi Persada Sukabumi

Penulis lahir di Sukabumi pada 25 Januari 1992. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi DIII Farmasi Akademi Farmasi Persada Sukabumi. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi Universitas Islam Bandung, melanjutkan Program Profesi Apoteker di Universitas Indonesia, dan S2 Farmasi Klinik Universitas Gadjah Mada.