

FARMAKOTERAPI: PENDEKATAN

RASIONAL BERBASIS EVIDENCE
DALAM PELAYANAN KEFARMASIAN



Lilik Septiana, Reza Laila Najmi, Syilvi Rinda Sari, Genialita Fadhilla,
Nelly Kurniawati, Utami Budhi Fadilla, Sri Wahyuni, Diki Aprianto A.,
Ziza Putri Aisyia Fauzi, Arya Dibyo Adisaputra, Wa Ode Salfia, Kiki
Rawitri

FARMAKOTERAPI: PENDEKATAN RASIONAL BERBASIS EVIDENCE DALAM PELAYANAN KEFARMASIAN

**Lilik Septiana
Reza Laila Najmi
Syilvi Rinda Sari
Genialita Fadhillah
Nelly Kurniawati
Utami Budhi Fadilla
Sri Wahyuni
Diki Aprianto A.
Ziza Putri Aisyia Fauzi
Arya Dibyo Adisaputra
Wa Ode Salfia
Kiki Rawitri**



GET PRESS INDONESIA

FARMAKOTERAPI: PENDEKATAN RASIONAL BERBASIS EVIDENCE DALAM PELAYANAN KEFARMASIAN

Penulis :

Lilik Septiana
Reza Laila Najmi
Syilvi Rinda Sari
Genialita Fadhillah
Nelly Kurniawati
Utami Budhi Fadilla
Sri Wahyuni
Diki Aprianto A.
Ziza Putri Aisyia Fauzi
Arya Dibyo Adisaputra
Wa Ode Salfia
Kiki Rawitri

ISBN : 978-634-255-529-3

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Penyunting : Ilda Melisa., Amd.Kep

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, Juni 2026

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: Pendekatan Rasional Berbasis Evidence Dalam Pelayanan Kefarmasian ini.

Buku Ini Membahas : Konsep Dasar Farmakoterapi Rasional dan *Evidence-Based Medicine*, Farmakoterapi Tuberkulosis (TBC), Farmakoterapi *Upper Respiratory Tract Infection* (URTI) dan *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI), Farmakoterapi Nausea dan Vomiting (*Non-Cancer dan Post Operative*), Farmakoterapi *Peptic Ulcer* dan *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD), Farmakoterapi Rheumatoid Arthritis dan Osteoarthritis, Farmakoterapi Alergi dan Pseudo-Alergi, Farmakoterapi Asma, Farmakoterapi Skizofrenia, Farmakoterapi Psoriasis, Farmakoterapi *Cancer Therapy dan Chemotherapy*.

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, Mei 2026

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
BAB 1 KONSEP DASAR FARMAKOTERAPI RASIONAL DAN EVIDENCE-BASED MEDICINE.....	1
1.1 Pengertian Farmakoterapi Rasional.....	1
1.2 Tujuan Farmakoterapi Rasional	1
1.3 Prinsip Dasar Farmakoterapi Rasional	3
1.4 Konsep <i>Evidence-Based Medicine</i> (EBM).....	4
1.5 Komponen Utama <i>Evidence-Based Medicine</i>	5
1.6 Langkah-Langkah Penerapan <i>Evidence-Based Medicine</i>	6
1.7 Hubungan Farmakoterapi Rasional dan <i>Evidence- Based Medicine</i>	7
1.8 Peran Tenaga Kesehatan dalam Implementasi	8
DAFTAR PUSTAKA.....	12
BAB 2 FARMAKOTERAPI TUBERKULOSIS (TBC).....	15
2.1 Definisi dan Kriteria Diagnosis	15
2.2 Epidemiologi.....	16
2.3 Patofisiologi.....	16
2.4 Faktor Risiko.....	18
2.5 Manifestasi Klinis	19
2.6 Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang.....	20
2.7 Terapi Non farmakologis.....	23
2.8 Terapi Farmakologis.....	24
2.9 Monitoring Terapi	27
2.10 Peran Apoteker dalam Manajemen Penyakit TB	28
DAFTAR PUSTAKA.....	30
BAB 3 FARMAKOTERAPI UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION (URTI) DAN LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION (LRTI).....	33
3.1 Pendahuluan.....	33
3.2 Farmakoterapi <i>Upper Respiratory Tract Infection</i> (URTI)	34
3.2.1 Etiologi dan Patofisiologi	34

3.2.2 Terapi.....	36
3.2.3 Monitoring dan Evaluasi	38
3.3 Farmakoterapi <i>Lower Respiratory Tract Infection</i> (LRTI)	40
3.3.1 Etiologi dan Patofisiologi.....	40
3.3.2 Terapi.....	41
3.3.3 Monitoring dan Evaluasi	45
3.4 Prinsip Rasional dan Dampak Terapi pada <i>Upper Respiratory Tract Infection</i> (URTI) dan <i>Lower Respiratory Tract Infection</i> (LRTI)	47
DAFTAR PUSTAKA	50
BAB 4 FARMAKOTERAPI MUAL DAN MUNTAH (NON KANKER DAN POST OPERASI)	53
4.1 Pendahuluan	53
4.2 Etiologi	54
4.3 Patofisiologi	56
4.3.1 <i>Chemoreceptor trigger zone</i> (CTZ).....	57
4.3.3 Sistem Vestibular	58
4.3.4 <i>Higher Cortical Centres</i>	59
4.3.5 Sistem Spironetikular	59
4.4 Terapi Farmakologi.....	60
4.4.1 Antasida.....	62
4.4.2 Antihistamin-Antikolinergik	62
4.4.3 Antagonis Dopamin Reseptor (DRA)	62
4.4.4 Antagonis Reseptor Histamin-2 (H2RA).....	65
4.4.5 Antagonis Reseptor 5-Hidroksitriptamin-3 (5-HT-3 RA)	65
4.4.6 Benzodiazepin	66
4.5 Terapi Nonfarmakologi.....	66
4.6 Mual dan Muntah Pada Kehamilan	67
4.6.1 Penatalaksanaan Terapi Mual dan Muntah Pada Kehamilan	68
DAFTAR PUSTAKA	71
BAB 5 FARMAKOTERAPI PEPTIC ULCER DAN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD)	73
5.1 Pendahuluan	73
5.2 <i>Peptic Ulcer Disease</i> (PUD)	74

5.2.1 Patofisiologi	75
5.2.2 Klasifikasi dan Diagnosis.....	77
5.2.3 Tujuan Terapi	79
5.2.4 Prinsip Farmakoterapi PUD	79
5.2.5 Terapi Eradikasi <i>Helicobacter pylori</i>	80
5.2.6 Terapi Supresi Asam	83
5.2.7 Ulkus Terkait NSAID.....	84
5.2.8 Monitoring dan Evaluasi Terapi	85
5.2.9 Studi Kasus PUD	86
5.3 <i>Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)</i>	87
5.3.1 Patofisiologi GERD	88
5.3.2 Klasifikasi dan Diagnosis.....	89
5.3.3 Tujuan Terapi	92
5.3.4 Prinsip Farmakoterapi GERD	93
5.3.5 Terapi Non-Farmakologi.....	94
5.3.6 Terapi Farmakologi GERD	95
5.3.7 GERD Refrakter	96
5.3.8 Monitoring dan Evaluasi	97
5.3.9 Studi Kasus GERD.....	98
5.4 Efek Samping PPI dan <i>Rebound acid hypersecretion</i> (RAHS)	99
5.5 Kesimpulan.....	100
DAFTAR PUSTAKA.....	102
BAB 6 FARMAKOTERAPI RHEUMATOID ARTHRITIS DAN OSTEOARTHRITIS	105
6.1 Rheumatoid Arthritis.....	105
6.1.1 Pendahuluan	105
6.1.2 Patofisiologi	105
6.1.3 Faktor resiko	107
6.1.4 Diagnosa	107
6.1.5 Tata Laksana	109
6.2 Osteoarthritis	119
6.2.1 Pendahuluan	119
6.2.2 Patogenesis	119
6.2.3 Klasifikasi	120
6.2.4 Diagnosa	120
6.2.5 Tatalaksana.....	121

DAFTAR PUSTAKA	126
BAB 7 FARMAKOTERAPI ALERGI DAN PSEUDO-ALERGI	
REAKSI OBAT	127
7.1 Pendahuluan	127
7.2 Mekanisme Reaksi Alergi Obat.....	128
7.3 Efektor Reaksi Alergi Obat.....	129
7.3.1 Efisien Elemen Seluler	130
7.3.2 Mediator Reaksi Alergi	130
7.4 Klasifikasi Reaksi Obat Immunopatologik	131
7.4.1 Tipe I (<i>Immediate Hypersensitivity</i>).....	132
7.4.2 Tipe II (<i>Cytotoxic Reaction</i>)	132
7.4.3 Tipe III (<i>Immune Complex Reaction</i>).....	133
7.4.4 Tipe IV (<i>Delayed Hypersensitivity</i>).....	133
7.4.5 Reaksi Alergi Lainnya	134
7.4.6 Reaksi Anafilaktoid	134
7.5 Manifestasi Klinis Reaksi Alergi dan Pseudoalergi	135
7.5.1 Anafilaksis	135
7.5.2 <i>Drug Rash With Eosinophilia And Systemic Symptoms</i> (DRESS)	137
7.5.3 <i>Drug Fever</i> (Demam Akibat Obat).....	137
7.5.4 <i>Drug-Induced Autoimmunity</i> (Autoimun Akibat Obat).....	138
7.5.5 Vasculitis (Peradangan Pembuluh Darah)	139
7.5.6 Reaksi Dermatologis (Kulit)	139
7.5.7 Reaksi Respiratorik	139
7.5.8 Reaksi Hematologik.....	140
7.6 Faktor yang Mempengaruhi Kejadian dan Keparahan Reaksi Alergi Obat.....	140
7.7 Obat-Obatan yang Umumnya Menyebabkan Reaksi Alergi atau Reaksi Menyerupai Alergi	141
7.7.1 Antimikroba β -laktam.....	141
7.7.2 Media Radiokontras	143
7.7.3 Insulin.....	143
7.7.4 Aspirin dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID).....	144
7.7.5 Sulfonamida	144
7.7.6 Eksipien dan Aditif Farmasi.....	145

7.7.7 Obat Kemoterapi Kanker	146
7.7.8 Antikonvulsan	147
7.7.9 Agen Biologis (Biologics)	147
7.8 Tatalaksana Reaksi Alergi Obat	148
7.8.1 Anafilaksis	148
7.8.2 Skin Testing dan <i>Drug Provocation Testing</i> (DPT) ...	149
7.8.3 Desensitisasi	149
7.8.4 Graded Challenge	150
DAFTAR PUSTAKA	151
BAB 8 FARMAKOTERAPI PENYAKIT ASMA	157
8.1 Konsep Umum Farmakoterapi Asma	157
8.2 Patofisiologi Asma	158
8.3 Diagnosis dan Klasifikasi Asma	158
8.4 Target Pengendalian dan Reduksi Risiko pada Asma	160
8.5 Golongan Obat dalam Farmakoterapi Asma	162
8.6 Penatalaksanaan Eksaserbasi Asma	164
8.7 Strategi Stepwise Therapy pada Asma	167
8.8 Evaluasi Terapi dan Monitoring Asma	169
DAFTAR PUSTAKA	171
BAB 9 FARMAKOTERAPI GLAUKOMA	173
9.1 Pendahuluan	173
9.2 Anatomi dan Fisiologi Humor Akuos	174
9.2.1 Produksi Humor Akuos	175
9.2.2 Sistem Aliran Humor Akuos	176
9.3 Patofisiologi Glaukoma	177
9.4 Klasifikasi Glaukoma	179
9.4.1 Glaukoma Sudut Terbuka Primer (<i>Primary Open-Angle Glaucoma</i> /POAG)	179
9.4.2 Glaukoma Sudut Tertutup Primer (<i>Angle-Closure Glaucoma</i>)	180
9.4.3 Glaukoma Sekunder	180
9.4.4 Glaukoma Kongenital	181
9.5 Prinsip Farmakoterapi Glaukoma	181
9.6 Golongan Obat Antiglaukoma	182
9.7 Pendekatan Terapi Berdasarkan Jenis Glaukoma	184
9.7.1 Glaukoma Sudut Terbuka Primer (<i>Primary Open-Angle Glaucoma</i> /POAG)	185

9.7.2 Glaukoma Sudut Tertutup Primer (<i>Angle-Closure Glaucoma</i>)	186
DAFTAR PUSTAKA	187
BAB 10 FARMAKOTERAPI SKIZOFRENIA	189
10.1 Definisi	189
10.2 Epidemiologi	189
10.3 Etiologi	190
10.3.1 Genetik	190
10.3.2 Abnormalitas Anatomis	190
10.3.3 Disfungsi Neurotransmitter	191
10.3.4 Psikologis / Psikososial	192
10.3.5 Stres	192
10.4 Patofisiologi	192
10.5 Manifestasi Klinis.....	193
10.5.1 Gejala Positif.....	193
10.5.2 Gejala Negatif.....	193
10.5.3 Gangguan Kognitif	194
10.6 Kriteria Diagnosis.....	194
10.6.1 Gejala Kharakteristik (Gejala Utama).....	194
10.6.2 Durasi Gejala.....	194
10.6.3 Diagnosis Diferensial	195
10.7 Tata Laksana	196
10.7.1 Terapi Farmakologi	196
10.7.2 Terapi Non-Farmakologi	198
10.8 Efek Samping	200
DAFTAR PUSTAKA	201
BAB 11 FARMAKOTERAPI PSIORIASIS.....	203
11.1 Pendahuluan	203
11.2 Etiologi	204
11.2.1 Faktor Genetik	204
11.2.2 Faktor Imunologis	205
11.3 Gejala Klinik.....	206
11.4 Klasifikasi Psoriasis	207
11.4.1 Psoriasis Vulgaris.....	207
11.4.2 Psoriasis Gutata.....	207
11.4.3 Psoriasis Inversa (Fleksural).....	207
11.4.4 Psoriasis Pustulosa.....	208

11.4.5 Psoriasis Eritroderma.....	208
11.4.6 Psoriasi Eritoderma	208
11.5 Farmakoterapi Psoriasis.....	208
11.5.1 Terapi Topikal	210
11.5.2 Fototerapi	212
11.5.3 Metotreksat (MTX)	213
11.5.4 Siklosporin.....	213
11.5.5 Inhibitor TNF- α	213
11.5.6 Inhibitor IL-12/IL-23 (Anti-p40)	214
11.5.7 Inhibitor IL-17	214
11.6 Algoritma Terapi Berdasarkan Keparahan.....	214
DAFTAR PUSTAKA.....	216
BAB 12 FARMAKOTERAPI TERAPI KANKER	
DAN KEMOTERAPI.....	219
12.1 Definisi Kanker	219
12.2 Epidemiologi Kanker	220
12.3 Karsinogenesis dan Perubahan Molekuler	221
12.3.1 Penyebab Utama Kanker	222
12.3.2 Paparan Lingkungan	224
12.4 Patofisiologi Kanker	225
12.5 Diagnosis Kanker	227
12.6 Kemoterapi Kanker dan Perkembangan Terapi	
Modern	228
12.6.1 Konsep Dasar Kemoterapi	228
12.6.2 Kelas Obat Kemoterapi	232
12.6.3 Efek Samping Kemoterapi dan Resistensi Obat	240
12.7 Terapi Tertarget	242
12.8 Pengobatan yang Dipersonalisasi (<i>Personalized Medicine</i>).....	243
12.9 Imunoterapi	245
12.10 Terapi Kombinasi.....	247
12.11 Arah Masa Depan Kemoterapi Kanker	248
DAFTAR PUSTAKA.....	250
BIODATA PENULIS	

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Rekomendasi Dosis dari Lini Pertama Anti-TB untuk Dewasa	25
Tabel 2.2. Regimen standar untuk pasien TB Baru.....	25
Tabel 2.3. Frekuensi dosis untuk pasien TB Baru	26
Tabel 2.4. Rangkuman Terapi TB pada Pasien Baru (<i>Drug-Susceptible</i> TB).....	26
Tabel 3.1. Terapi Antibiotik <i>Upper Respiratory Tract</i> <i>Infection</i> (URTI).....	37
Tabel 3.2. Terapi Antibiotik <i>Lower Respiratory Tract</i> <i>Infection</i> (LRTI)	43
Tabel 5.1. Regimen Terapi Eradikasi <i>Helicobacter pylori</i>	81
Tabel 5.2. <i>GERD Questionnaire</i> (GERD-Q).....	92
Tabel 6.1. Kriteria Klasifikasi AR berdasarkan ACR/EULAR 2010.....	108
Tabel 6.2. Anjuran pemberian vaksin pada pasien dengan terapi DMARD pada pasien RA.....	115
Tabel 8.1. Klasifikasi Berdasarkan Tingkat Kontrol Asma.....	159
Tabel 8.2. Klasifikasi Berdasarkan Tingkat Keparahan.....	160
Tabel 8.3. Klasifikasi Berdasarkan Pendekatan Terapi	160
Tabel 8.4. Golongan Obat dalam Farmakoterapi Asma..	163
Tabel 8.5. Evaluasi Terapi dan Monitoring Asma	170
Tabel 9.1. Golongan Obat Antiglaukoma.....	183
Tabel 10.1. Jalur Dopamin Yang Memunculkan Gejala Pada Skizofrenia	191
Tabel 10.2. Ringkasan Diagnosis Skizofrenia menurut DSM-V dan ICD-10	195
Tabel 10.3. Obat Antipsikotik Generasi Pertama.....	197
Tabel 10.4. Obat Antipsikotik Generasi Kedua.....	198
Tabel 10.5. Efek Samping Antipsikotik.....	200
Tabel 11.1. Instrumen Penilaian Keparahan Psoriasis.....	109
Tabel 12.1. Gambaran Umum Kelas Agen kemoterapi.....	239
Tabel 12.2. Obat antikanker yang umum digunakan beserta efek sampingnya yang telah teridentifikasi.	150

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Piramide The 6S <i>Evidence Hierarchy</i>	10
Gambar 2.1. Patofisiologi TB Paru	17
Gambar 2.2. Alur Diagnosis TB	22
Gambar 4.1. Etiologi mual dan muntah	55
Gambar 4.2. Patogenesis mual dan muntah: jalur neurologis yang terlibat dalam patofisiologi mual dan muntah.....	56
Gambar 4.3. Patofisiologi mual dan muntah: jalur neurofisiologis serta target kerja obat antiemetic.....	57
Gambar 4.4. Pilihan Antiemetik dan Regimen Dosis Dewasa.....	61
Gambar 4.5. Penatalaksanaan Mual dan Muntah Pada Kehamilan	68
Gambar 5.1. Patofisiologi <i>Peptic Ulcer Disease</i> (PUD)	76
Gambar 5.2. Patofisiologi GERD	88
Gambar 6.1. Alur Terapi Medikamentosa RA.....	116
Gambar 6.2. Algoritma manajemen pemberian terapi pasien OA	125
Gambar 8.1. Bagan Siklus Manajemen Asma (<i>Assess- Adjust-Review</i>)	165
Gambar 8.2. Bagan Pendekatan Terapi Bertahap (<i>Stepwise Therapy</i>) pada Asma.....	168
Gambar 9.1. Patofisiologi Glaukoma.....	178
Gambar 9.2. Perbedaan Glaukoma Terbuka dan Tertutup.....	180
Gambar 9.3. Algoritma Terapi Glaukoma	185
Gambar 12.1. Angka kejadian kasus baru kanker dan kematian akibat kanker di Indonesia pada laki-laki dan perempuan (per 100.000 penduduk)	221
Gambar 12.2. Interkoneksi antara sistem saraf, kerusakan jaringan, peradangan, perbaikan jaringan dan kekebalan anti-tumor dalam kesehatan dan karsinogenesis.	227
Gambar 12.3. Diagram skematik menunjukkan pendekatan terapi kanker yang ditargetkan.....	246

BAB 1

KONSEP DASAR FARMAKOTERAPI RASIONAL DAN EVIDENCE-BASED MEDICINE

1.1 Pengertian Farmakoterapi Rasional

Farmakoterapi rasional merupakan suatu pendekatan dalam penggunaan obat yang didasarkan pada diagnosis yang tepat, indikasi yang jelas, pemilihan obat yang sesuai, dosis yang tepat, durasi terapi yang adekuat, serta mempertimbangkan keamanan, efektivitas, dan biaya untuk mencapai outcome klinis yang optimal (Dipiro, 2023).

Penggunaan obat secara rasional tidak hanya dipahami sebagai ketepatan terapi dari sisi medis, tetapi juga sebagai bentuk penghargaan terhadap pasien sebagai individu yang memiliki kebutuhan, nilai, dan kondisi yang khas. Dalam pendekatan ini, tenaga kesehatan berupaya memastikan bahwa setiap obat yang diberikan benar-benar sesuai dengan kondisi klinis pasien, memiliki tingkat keamanan dan efektivitas yang baik, serta tetap terjangkau secara ekonomi. Di samping itu, pasien dilibatkan secara aktif dalam proses pengobatan melalui komunikasi yang empatik dan pemberian edukasi yang mudah dipahami. Dengan demikian, terapi yang diberikan tidak semata-mata bertujuan menyembuhkan penyakit, tetapi juga memperhatikan kenyamanan, membangun kepercayaan, serta meningkatkan kualitas hidup pasien secara menyeluruh (Waluyatiningsih dkk., 2024).

1.2 Tujuan Farmakoterapi Rasional

Tujuan farmakoterapi rasional adalah mencapai *outcome* terapi yang optimal melalui penggunaan obat yang tepat indikasi, tepat pasien, tepat dosis, aman, efektif, serta ekonomis berdasarkan bukti ilmiah dan kondisi individual pasien. Penggunaan

obat secara rasional bertujuan agar pasien menerima obat yang sesuai dengan kondisi klinis, dosis yang tepat, durasi yang adekuat, serta biaya yang terjangkau. Secara umum tujuan farmakoterapi rasional adalah sebagai berikut (Yudianto & Noordam, 2026a).

1. Mencapai Efektifitas yang Optimal

Farmakoterapi rasional bertujuan untuk memastikan bahwa obat yang diberikan mampu menghasilkan efek terapeutik yang diharapkan berdasarkan diagnosis yang tepat. Pemilihan obat harus didasarkan pada bukti ilmiah terkini (*evidence-based medicine*) sehingga hasil terapi dapat maksimal.

2. Menjamin Keamanan Penggunaan Obat

Penggunaan obat harus meminimalkan risiko efek samping, interaksi obat, maupun reaksi merugikan lainnya. Hal ini dilakukan dengan mempertimbangkan kondisi pasien seperti usia, fungsi organ, serta riwayat penyakit.

3. Pemilihan Obat yang Tepat

Tujuan lainnya adalah memastikan pemilihan obat yang sesuai dengan indikasi, dosis, rute pemberian, serta durasi terapi. Prinsip ini dikenal dengan “tepat obat, tepat dosis, tepat pasien, tepat waktu, dan tepat cara pemberian”.

4. Meningkatkan Kepatuhan Pasien (*Adherence*)

Farmakoterapi rasional juga bertujuan untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap regimen terapi melalui edukasi yang tepat, penyederhanaan dosis, serta pemilihan bentuk sediaan yang sesuai.

5. Efisiensi Biaya Terapi (*Cost-effectiveness*)

Penggunaan obat harus mempertimbangkan aspek ekonomi tanpa mengurangi kualitas terapi. Pemilihan obat generik yang setara secara terapeutik merupakan salah satu strategi untuk mencapai efisiensi biaya.

6. Mencegah Penggunaan Obat yang Tidak Rasional

Tujuan penting lainnya adalah menghindari penggunaan obat yang tidak diperlukan, penggunaan antibiotik yang berlebihan, polifarmasi yang tidak tepat, serta penggunaan obat tanpa indikasi yang jelas.

7. Meningkatkan Kualitas Hidup Pasien

Pada akhirnya, farmakoterapi rasional bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengurangi gejala, mencegah komplikasi, serta mempercepat proses penyembuhan.

1.3 Prinsip Dasar Farmakoterapi Rasional

Prinsip dasar farmakoterapi rasional merupakan suatu pendekatan yang menekankan ketepatan, keamanan, dan kebermanfaatan terapi obat bagi pasien. Dalam praktiknya, prinsip ini tidak hanya berfokus pada pemilihan obat, tetapi juga mencakup keseluruhan proses pengobatan yang disesuaikan dengan kondisi klinis dan kebutuhan individu (Sutrisna, 2017).

Penggunaan obat secara rasional merupakan fondasi utama dalam praktik klinis untuk menjamin efektivitas pengobatan dan keselamatan pasien. Secara esensial, farmakoterapi dikatakan rasional apabila pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dalam dosis yang memenuhi kebutuhan individual, untuk jangka waktu yang adekuat, serta dengan biaya yang paling terjangkau bagi pasien maupun Masyarakat (Puspitasari dkk., 2025).

1. Ketepatan Diagnosis dan Indikasi

Obat hanya boleh diberikan jika terdapat indikasi medis yang jelas. Tanpa adanya kebutuhan klinis yang terjustifikasi, pemberian obat justru meningkatkan risiko efek samping tanpa memberikan manfaat terapeutik.

2. Pemilihan Obat yang Tepat (*Proper Drug Selection*)

Pemilihan obat harus didasarkan pada pertimbangan efikasi, keamanan, kecocokan (*suitability*), dan biaya. Penggunaan Daftar Obat Esensial atau formularium rumah sakit menjadi acuan utama untuk memastikan bahwa obat yang dipilih telah teruji secara klinis dan memiliki profil risiko-manfaat yang optimal.

3. Ketepatan Dosis, Cara, dan Durasi Pemberian

Setiap regimen pengobatan harus disesuaikan dengan kondisi fisiologis pasien (seperti usia, berat badan, serta fungsi ginjal dan hati). Dosis yang terlalu rendah

mengakibatkan kegagalan terapi, sementara dosis berlebih dapat memicu toksisitas. Selain itu, frekuensi dan durasi pemberian harus dipatuhi agar kadar obat dalam plasma tetap berada dalam rentang terapeutik.

4. Waspada Efek Samping dan Interaksi Obat

Praktik farmakoterapi yang bijak melibatkan pemantauan terhadap kemungkinan reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD). Klinisi harus mempertimbangkan interaksi antar-obat maupun interaksi obat-makanan yang dapat mengubah efektivitas pengobatan atau membahayakan pasien.

5. Kepatuhan Pasien dan Edukasi

Kesuksesan terapi sangat bergantung pada pemahaman pasien. Edukasi yang mencakup cara penggunaan obat, efek yang diharapkan, serta apa yang harus dilakukan jika terjadi efek samping merupakan bagian integral dari pelayanan kefarmasian dan medis.

1.4 Konsep *Evidence-Based Medicine* (EBM)

Konsep *Evidence-Based Medicine* (EBM) dalam konteks farmakoterapi dapat dipahami sebagai suatu pendekatan ilmiah yang sistematis dalam pengambilan keputusan terapi, dengan mengintegrasikan bukti penelitian terbaik yang tersedia, keahlian klinis tenaga kesehatan, serta nilai dan preferensi pasien. Pendekatan ini menekankan bahwa setiap keputusan penggunaan obat harus didasarkan pada data ilmiah yang valid dan mutakhir, sehingga terapi yang diberikan tidak hanya efektif, tetapi juga aman dan dapat dipertanggungjawabkan (Yudianto & Noordam, 2026b).

Dalam praktiknya, EBM mengarahkan tenaga kesehatan untuk secara kritis menilai dan menggunakan hasil penelitian klinis, seperti uji klinis terkontrol, systematic review, dan meta-analisis, sebagai dasar dalam memilih terapi yang paling tepat. Namun, penerapan bukti ilmiah tersebut tidak bersifat kaku, melainkan harus disesuaikan dengan kondisi individual pasien, termasuk faktor klinis, sosial, ekonomi, serta preferensi pribadi. Selain itu, konsep EBM juga menekankan pentingnya keterampilan dalam mencari, mengevaluasi, dan menginterpretasikan literatur ilmiah. Dengan kemampuan tersebut, tenaga kesehatan dapat memastikan bahwa

keputusan terapi yang diambil benar-benar relevan dan sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan terkini. Dengan demikian, Evidence-Based Medicine tidak hanya berfungsi sebagai pendekatan ilmiah, tetapi juga sebagai jembatan antara hasil penelitian dan praktik klinis. Melalui penerapan konsep ini, diharapkan kualitas pelayanan kesehatan dapat meningkat, penggunaan obat menjadi lebih rasional, serta hasil terapi yang diperoleh pasien menjadi lebih optimal dan bermakna (Kristina dkk., 2025).

1.5 Komponen Utama *Evidence-Based Medicine*

Komponen utama dalam *Evidence-Based Medicine* (EBM) merupakan pilar yang saling melengkapi dalam proses pengambilan keputusan klinis. Dalam penulisan ilmiah, konsep ini dapat dipahami sebagai integrasi harmonis antara tiga unsur penting yang tidak dapat dipisahkan satu sama lain (Vitania dkk., 2024).

1. Bukti Ilmiah Eksternal Terbaik (*Best External Evidence*)

Komponen ini merujuk pada hasil penelitian klinis yang relevan dan memiliki validitas tinggi. Bukti ini umumnya diperoleh dari metodologi riset yang ketat, seperti tinjauan sistematis (*systematic reviews*), meta-analisis, dan uji klinis acak terkontrol (*randomized controlled trials*). Fokus utamanya adalah mencari data mengenai akurasi uji diagnostik, kekuatan penanda prognostik, serta efikasi dan keamanan dari sebuah intervensi terapeutik.

2. Keahlian Klinis Individual (*Clinical Expertise*)

Keahlian klinis adalah kemampuan kumulatif yang diperoleh praktisi melalui pengalaman dan praktik klinis sehari-hari. Hal ini mencakup kemahiran dalam melakukan diagnosis secara efisien, serta kemampuan untuk menilai risiko dan manfaat dari suatu intervensi secara personal bagi setiap pasien. Tanpa keahlian klinis, bukti ilmiah yang ada berisiko diterapkan secara kaku dan tidak kontekstual terhadap kondisi spesifik pasien.

3. Nilai dan Preferensi Pasien (*Patient Values and Preferences*)

EBM menempatkan pasien sebagai subjek aktif, bukan objek pasif. Praktisi harus mengintegrasikan pilihan subjektif pasien ke dalam keputusan klinis agar tercipta kepatuhan

terapi yang optimal dan hasil klinis yang sesuai dengan harapan hidup pasien.

1.6 Langkah-Langkah Penerapan *Evidence-Based Medicine*

Penerapan EBM dalam praktik klinis bukanlah proses acak, melainkan sebuah siklus terstruktur yang terdiri dari lima tahapan utama. Proses ini dirancang untuk membantu praktisi medis dan farmasi dalam memecahkan dilema klinis dengan dukungan bukti ilmiah yang kuat (Wati dkk, 2023).

1. Merumuskan Pertanyaan Klinis yang Terstruktur (*Asking*)

Tahap awal dimulai dengan mengidentifikasi kesenjangan pengetahuan dalam menangani kasus pasien. Praktisi harus mampu mengubah ketidakpastian klinis menjadi pertanyaan yang dapat dijawab. Format yang paling efektif digunakan adalah PICO:

- a. P (*Patient/Population*): Karakteristik spesifik pasien.
- b. I (*Intervention*): Terapi, tes diagnostik, atau paparan yang dipertimbangkan.
- c. C (*Comparison*): Alternatif pembandingan atau standar terapi saat ini.
- d. (*Outcome*): Hasil klinis yang ingin dicapai atau dihindari.

2. Penelusuran Bukti Ilmiah (*Acquiring*)

Setelah pertanyaan terbentuk, langkah berikutnya adalah melakukan pencarian literatur secara sistematis. Praktisi mencari bukti terbaik dari berbagai sumber basis data medis global (seperti *The Cochrane Library*, *PubMed*, atau *Embase*). Prioritas diberikan kepada sumber yang memiliki hierarki bukti tertinggi, seperti meta-analisis dan pedoman praktik klinis berbasis bukti.

3. Penilaian Kritis Terhadap Bukti (*Appraising*)

Tidak semua penelitian yang dipublikasikan memiliki kualitas yang sama. Pada tahap ini, bukti yang ditemukan harus dievaluasi secara kritis melalui tiga pertanyaan kunci:

- a. Validitas: Apakah metodologi penelitian tersebut kuat dan meminimalkan bias?
- b. Kepentingan (*Importance*): Seberapa besar efek klinis yang dihasilkan?

- c. Aplikabilitas: Apakah hasil penelitian tersebut dapat diterapkan pada pasien spesifik yang sedang dihadapi?
4. Integrasi Bukti dalam Keputusan Klinis (*Applying*)
Langkah ini merupakan inti dari EBM, di mana hasil penilaian kritis digabungkan dengan kepakaran klinis praktisi serta nilai-nilai subjektif pasien. Keputusan akhir harus mempertimbangkan apakah manfaat yang ditawarkan oleh bukti ilmiah tersebut sebanding dengan risiko, biaya, dan preferensi kualitas hidup pasien.
5. Evaluasi Kinerja Klinis (*Assessing*)
Tahap terakhir adalah melakukan refleksi dan evaluasi terhadap efektivitas penerapan langkah-langkah sebelumnya. Praktisi menilai apakah intervensi yang diberikan memberikan hasil yang diharapkan dan mengidentifikasi area yang memerlukan perbaikan dalam proses pengambilan keputusan di masa depan.

1.7 Hubungan Farmakoterapi Rasional dan *Evidence-Based Medicine*

Hubungan antara farmakoterapi rasional dan *Evidence-Based Medicine* (EBM) menjadi landasan penting dalam praktik kefarmasian modern. Kedua konsep ini saling melengkapi dan tidak dapat dipisahkan, karena sama-sama berorientasi pada tercapainya hasil klinis yang terbaik bagi pasien, dengan tetap meminimalkan risiko yang mungkin timbul selama proses terapi (Prihanti, 2025).

1. EBM sebagai Instrumen Penentu Rasionalitas
Farmakoterapi dikatakan rasional apabila pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dalam dosis yang memenuhi kebutuhan individual, untuk jangka waktu yang tepat, dan dengan biaya terendah bagi pasien maupun masyarakat. EBM berperan sebagai instrumen untuk menentukan parameter tersebut. Tanpa EBM, rasionalitas terapi hanya akan didasarkan pada kebiasaan atau intuisi, bukan pada bukti efikasi dan keamanan yang teruji secara ilmiah.
2. Transformasi Pengambilan Keputusan Klinis
EBM mengubah cara praktisi menentukan "obat yang tepat". Jika dahulu pemilihan obat lebih banyak dipengaruhi oleh testimoni

atau promosi, kini melalui kerangka EBM, pemilihan obat didasarkan pada hierarki bukti tertinggi (seperti meta-analisis dan uji klinis acak). Hal ini memastikan bahwa farmakoterapi yang diberikan memiliki dasar ilmiah yang kuat untuk meminimalkan kegagalan terapi dan mencegah kejadian tidak diinginkan (KTD).

3. Efisiensi Biaya dan Keamanan Pasien

Penerapan EBM dalam farmakoterapi membantu praktisi untuk menghindari penggunaan obat yang berlebihan (*over-prescribing*), penggunaan obat yang salah (*mis-prescribing*), maupun penggunaan obat yang kurang (*under-prescribing*). Dengan memilih obat berdasarkan bukti kemanfaatan (*benefit*) yang jauh lebih besar daripada risiko (*risk*), maka prinsip ekonomi kesehatan dalam farmakoterapi rasional dapat tercapai, di mana biaya yang dikeluarkan sebanding dengan efektivitas klinis yang diperoleh.

4. Personalisasi Terapi yang Terukur

Meskipun EBM mengandalkan data populasi dari penelitian global, hubungannya dengan farmakoterapi rasional tetap berfokus pada individu. EBM menuntut praktisi untuk mampu mengadaptasi bukti ilmiah eksternal dengan kondisi patofisiologis pasien, keberadaan komorbiditas, serta preferensi pasien.

1.8 Peran Tenaga Kesehatan dalam Implementasi

Penerapan farmakoterapi yang rasional tidak dapat dipisahkan dari EBM. Dengan menggunakan data klinis terbaru yang tervalidasi, apoteker dan dokter dapat menyusun algoritma terapi yang tidak hanya bersifat empiris, tetapi juga terukur secara saintifik. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan *outcome* klinis pasien dan mengurangi beban ekonomi kesehatan akibat penggunaan obat yang tidak perlu (Finekri, 2024).

Implementasi farmakoterapi yang rasional memerlukan peran aktif dan kolaboratif dari berbagai tenaga kesehatan. Keberhasilan penerapan *Evidence-Based Medicine* (EBM) di tatanan klinis sangat bergantung pada kompetensi dan komitmen para

praktisi dalam menjalankan fungsi-fungsi strategis berikut (Anindhita & Rochmah, 2025):

1. Sebagai Penyaring Informasi Klinis (*Information Filter*)

Di tengah pesatnya perkembangan ilmu kedokteran dan farmasi, tenaga kesehatan berperan sebagai kurator informasi. Dokter dan apoteker bertanggung jawab untuk membedakan antara klaim pemasaran yang bersifat komersial dengan data ilmiah yang valid. Kemampuan melakukan penilaian kritis (*critical appraisal*) terhadap literatur medis memastikan bahwa hanya intervensi yang terbukti aman dan efektif yang diberikan kepada pasien.

2. Fasilitator Keputusan Bersama (*Shared Decision-Making*)

Tenaga kesehatan bertindak sebagai jembatan yang menghubungkan bukti ilmiah yang kompleks dengan pemahaman pasien. Dalam implementasi EBM, tenaga kesehatan berperan dalam mengomunikasikan risiko dan manfaat suatu terapi secara transparan. Peran ini memastikan bahwa keputusan klinis tidak diambil secara sepihak melainkan melibatkan otonomi pasien.

3. Pengawal Keselamatan Pasien (*Patient Safety Guardian*)

Melalui pendekatan farmakoterapi rasional, tenaga kesehatan bertugas memantau efektivitas dan keamanan penggunaan obat secara berkelanjutan. Implementasi EBM menuntut praktisi untuk waspada terhadap efek samping dan interaksi obat. Tenaga kesehatan berperan dalam melakukan evaluasi pasca-pemberian terapi untuk memastikan bahwa hasil klinis yang dicapai sesuai dengan bukti yang diprediksikan sebelumnya.

4. Edukator dan Agen Perubahan

Tenaga kesehatan memiliki peran krusial dalam mengedukasi masyarakat mengenai penggunaan obat yang bijak. Selain itu, dalam lingkungan internal rumah sakit atau fasilitas kesehatan, praktisi senior berperan sebagai mentor dalam menumbuhkan budaya kerja berbasis bukti, mendorong penggunaan pedoman praktik klinis (*Clinical Pathways*), serta mengurangi praktik-praktik medis yang sudah tidak relevan.

Farmakoterapi rasional merupakan pilar utama dalam praktik kefarmasian klinis untuk memastikan pasien mendapatkan pengobatan yang optimal. Penggunaan obat dikatakan rasional apabila memenuhi kriteria klinis yang tepat, dalam dosis yang sesuai dengan kebutuhan individual, untuk jangka waktu yang adekuat, serta dengan biaya yang paling terjangkau bagi masyarakat (Junita, 2025).

Evidence-Based Medicine (EBM) atau Praktik Klinis Berbasis Bukti adalah integrasi dari bukti penelitian terbaik yang tersedia, keahlian klinis praktisi, dan nilai-nilai unik yang dimiliki oleh pasien. Dalam farmakoterapi, EBM berfungsi sebagai alat navigasi bagi klinisi untuk menghindari subjektivitas dalam pengambilan keputusan medis (ST dkk., 2025).



Gambar 1.1. Piramide The 6S Evidence Hierarchy
Sumber: Dicenso et al, 2009

Piramida ini disusun berdasarkan kualitas bukti ilmiah. Semakin tinggi posisinya, bukti tersebut semakin tersaring, teruji, dan siap diaplikasikan langsung ke pasien atau kebijakan (Dicenso et al, 2009).

1. *Systems* (Sistem): Tingkatan tertinggi di mana bukti ilmiah sudah terintegrasi langsung ke dalam rekam medis elektronik. Sistem ini memberikan rekomendasi otomatis kepada klinisi berdasarkan data spesifik pasien.
2. *Summaries* (Ringkasan): Berupa buku teks daring atau panduan praktik klinis (seperti *UpToDate* atau *BMJ Best Practice*) yang

- merangkum semua bukti terbaik tentang suatu topik dan diperbarui secara berkala.
3. *Synopses of Syntheses* (Sinopsis dari Sintesis): Ringkasan singkat dari sebuah tinjauan sistematis (seperti dari *Cochrane Library*) yang menyajikan poin-poin penting agar klinisi cepat memahami hasil penelitian tanpa membaca seluruh laporan panjang.
 4. *Evidence Syntheses* (Sintesis Bukti): Dikenal juga sebagai Tinjauan Sistematis (*Systematic Reviews*) atau Meta-Analisis. Ini adalah pengumpulan dan evaluasi mendalam dari semua penelitian primer yang relevan mengenai satu topik tertentu.
 5. *Synopses of Studies* (Sinopsis Studi): Ringkasan dari satu penelitian primer yang dianggap cukup berkualitas untuk mengubah praktik klinis. Fokusnya adalah memberikan gambaran cepat mengenai metodologi dan hasil satu studi tersebut.
 6. *Case Studies, Expert Opinion* (Studi Kasus, Opini Ahli): Dasar dari piramida yang mencakup laporan kasus individual atau pendapat pakar. Meskipun berguna sebagai langkah awal, tingkat ini dianggap memiliki risiko bias tertinggi karena belum melalui proses pengujian yang luas.

DAFTAR PUSTAKA

- Dicenso, A., Bayley, L., & Haynes, R. B. (2009). Accessing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 6S model into a hierarchy of evidence-based resources. *Evidence-Based Nursing*, 12(4), 99–101.
- DiPiro, J. T., Yee, G. C., Haines, S. T., Nolin, T. D., Ellingrod, V. L., & Posey, L. M. 2023. *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (13th ed.). McGraw Hill.
- Anindhita, E. U., & Rochmah, M. A. (2025). Peran Clinical Pathway dalam Perawatan Stroke. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*, 41(5).
- Finekri, S. (2024). Perlindungan Hukum Terhadap Pasien Dari Pelaku Pengobatan Yang Belum Mempunyai Kedokteran Berbasis Bukti (Evidence-Based Medicine). *Jurnal Hukum Inkracht*, 4(2), 79–79.
- Junita, N. (2025). Bab 3 dispensing obat yang baik (cdob). *Dasar farmasi klinik: konsep, pelayanan, dan aplikasi*, 28.
- Kristina, K., Judijanto, L., Dewi, R., Kusumaningsih, F. S., & Febriana, D. (2025). *Evidence based nursing: Praktik keperawatan berbasis bukti ilmiah*. PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Prihanti, G. S. (2025). *Pengantar Kedokteran dan Kesehatan Berbasis Bukti: Evidence based MedicinE*. Ummpress.
- Puspitasari, C. E., Abdullah, D. A., & Oktaviani, F. (2025). *Buku Ajar Farmakoterapi*. PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- ST, B. T. R. A. S., Keb, M., Syafitasari, J., Keb, M., Ramli, N., Yustanta, B. F., Rahayu, N. A., Keb, S. T., Keb, M., & Widyastuti, D. E. (2025). *Buku Ajar Evidence Based dalam Praktik Kebidanan*. Optimal Untuk Negeri.
- Sutrisna, E. M. (2017). *Dasar-dasar terapi Rasional*. Muhammadiyah University Press.
- Vitania, W., Pratami, Y. R., Utami, A. S., Paisal, F. I., Kusvitasari, H., & Yunus, Y. (2024). *Buku Ajar Evidence Based dalam Praktik Kebidanan*. Penerbit NEM.
- Waluyatiningsih, N., Hartayu, T. S., Yuniarti, E., Capritasari, R., & Astuti, F. (2024). *Rasionalitas Terapi Menuju Indonesia Sehat*. UGM PRESS.

- Wati, D. K., Widiana, I. G. R., Sutriani, D., Subanda, I. B., Mahadita, G. W., Gunawijaya, E., Sidiartha, I. G. L., & Adnyana, I. W. L. (2023). *Evidence Based Practice*. Deepublish.
- Yudianto, D., & Noordam, E. R. (2026a). *Farmakoterapi*. Dira Media Kreasindo.
- Yudianto, D., & Noordam, E. R. (2026b). *Farmakoterapi*. Dira Media Kreasindo.

BAB 2

FARMAKOTERAPI TUBERKULOSIS (TBC)

2.1 Definisi dan Kriteria Diagnosis

Farmakoterapi tuberkulosis merupakan pendekatan terapi yang menggunakan kombinasi obat antituberkulosis (OAT) untuk mengeradikasi infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, dengan tujuan menyembuhkan pasien, mencegah kekambuhan, serta menghambat transmisi dan resistensi obat. Terapi ini didasarkan pada penggunaan regimen kombinasi jangka panjang yang disesuaikan dengan status sensitivitas obat dan kondisi klinis pasien. Keberhasilan farmakoterapi sangat bergantung pada diagnosis yang tepat dan dini, karena keterlambatan diagnosis dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan penularan penyakit (Bortolomeu-Goncalves, G., dkk. 2024).

Kriteria diagnosis tuberkulosis secara umum dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu bakteriologis terkonfirmasi dan diagnosis klinis. Diagnosis bakteriologis ditegakkan melalui deteksi *M. tuberculosis* menggunakan metode seperti uji molekuler cepat (misalnya Xpert MTB/RIF), mikroskopi sputum, kultur, atau uji LAM urin, yang direkomendasikan oleh WHO sebagai standar utama karena sensitivitas dan spesifisitasnya yang tinggi (WHO, 2024). Sementara itu, diagnosis klinis dilakukan apabila bukti bakteriologis tidak ditemukan, dengan mempertimbangkan gejala khas (batuk $\geq 2-3$ minggu, demam, penurunan berat badan), temuan radiologi, serta respons terhadap terapi empiris. Selain itu, standar internasional juga menekankan pentingnya pemeriksaan minimal dua hingga tiga sampel sputum dan evaluasi radiologis dalam menegakkan diagnosis, terutama pada kasus sputum negatif atau tuberkulosis ekstraparu (WHO, 2025).

2.2 Epidemiologi

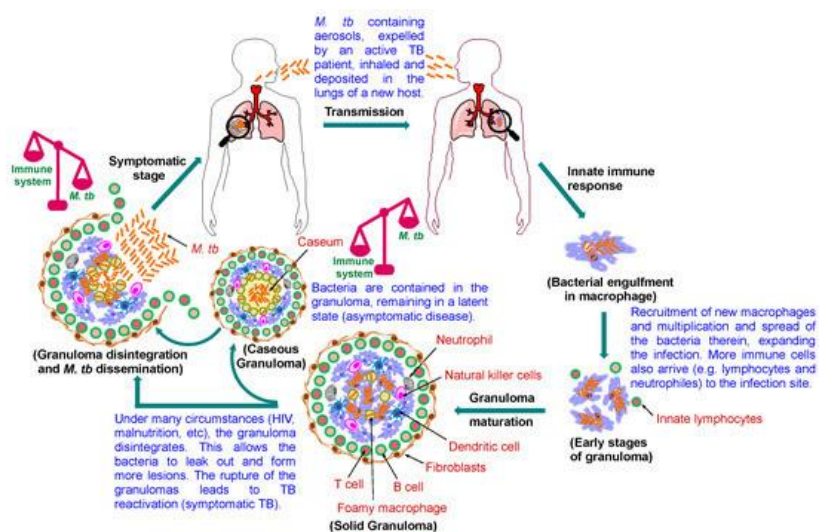
Secara epidemiologis, tuberkulosis (TB) masih menjadi salah satu penyakit infeksi dengan beban global tertinggi, sehingga farmakoterapi tuberkulosis memiliki peran krusial dalam menurunkan angka kesakitan dan kematian. Berdasarkan laporan *World Health Organization (WHO) Global Tuberculosis Report 2024*, diperkirakan sekitar 10,8 juta kasus TB terjadi di seluruh dunia pada tahun 2023, dengan TB kembali menjadi penyebab utama kematian akibat penyakit infeksi secara global. Distribusi kasus tidak merata, di mana sebagian besar beban penyakit terkonsentrasi di negara berpendapatan rendah dan menengah, terutama di kawasan Asia Tenggara, Afrika, dan Pasifik Barat. Delapan negara menyumbang lebih dari dua pertiga kasus global, dengan India ($\pm 26\%$) dan Indonesia ($\pm 10\%$) sebagai kontributor terbesar, menunjukkan bahwa intervensi farmakoterapi harus difokuskan pada wilayah dengan beban tinggi untuk mencapai target eliminasi TB global (WHO, 2024).

Di Indonesia, TB merupakan masalah kesehatan masyarakat yang sangat signifikan dengan prevalensi dan insidensi yang tinggi. WHO melaporkan bahwa Indonesia menempati peringkat kedua dunia dalam jumlah kasus TB setelah India, dengan estimasi sekitar 1,09 juta kasus dan 125.000 kematian per tahun. Data tahun 2024 menunjukkan sekitar 885.000 kasus TB terdeteksi, dengan distribusi yang cukup besar pada populasi usia produktif (Kemenkes RI, 2025). Selain itu, Indonesia juga termasuk dalam kelompok negara dengan beban tinggi TB resisten obat, yang semakin menegaskan pentingnya penggunaan regimen farmakoterapi yang tepat dan berbasis uji sensitivitas obat. Tingginya angka kejadian ini dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko seperti kepadatan penduduk, malnutrisi, diabetes, dan kebiasaan merokok, sehingga strategi farmakoterapi tidak hanya berfokus pada pengobatan tetapi juga harus terintegrasi dengan pendekatan kesehatan masyarakat untuk menurunkan prevalensi penyakit (Farkhan,A ., dkk. 2026)

2.3 Patofisiologi

Patofisiologi tuberkulosis diawali ketika *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke saluran pernapasan melalui droplet dan

mencapai alveoli paru, kemudian difagositosis oleh makrofag sebagai lini pertahanan pertama. Namun, bakteri ini memiliki kemampuan bertahan hidup secara intraseluler dengan menghambat mekanisme fagolisosom serta memanfaatkan nutrisi sel inang, seperti kolesterol, untuk replikasi dan persistensi. Respons imun seluler kemudian menginduksi pembentukan granuloma, yaitu agregat sel imun (makrofag, limfosit T, dan sel epiteloid) yang berfungsi membatasi penyebaran bakteri, tetapi sekaligus menjadi tempat laten bagi bakteri untuk bertahan hidup dalam jangka panjang. Granuloma dapat bersifat protektif atau justru memfasilitasi proliferasi bakteri tergantung keseimbangan respons imun inang. Pada kondisi imunitas menurun, bakteri dapat mengalami reaktivasi dari fase laten menjadi aktif, menyebabkan kerusakan jaringan paru dan meningkatkan transmisi penyakit. Dalam konteks farmakoterapi, pemahaman patofisiologi ini mendasari penggunaan kombinasi obat jangka panjang, karena bakteri berada dalam berbagai fase metabolik (aktif dan dorman), sehingga diperlukan terapi yang mampu menargetkan berbagai populasi bakteri sekaligus untuk mencegah resistensi dan kekambuhan. (Chen Z, et al., 2024; Alsayed,SSR dan Gunosewoyo,H., 2023)



Gambar 2.1. Patofisiologi TB Paru
Sumber: (Alsayed, SSR, and Gunosewoyo,H., 2023)

Patofisiologi tuberkulosis paru dimulai ketika *M. tuberculosis* ditransmisikan ke inang baru, kemudian basil masuk ke paru-paru dan difagositosis oleh makrofag. Sel-sel imun lainnya kemudian direkrut untuk membatasi makrofag yang terinfeksi, sehingga terbentuk granuloma, yang merupakan ciri khas tuberkulosis. Pada individu sehat, infeksi biasanya tetap dalam kondisi laten dan dapat dikendalikan pada tahap ini, namun tetap memiliki risiko untuk mengalami reaktivasi. Makrofag berbusa (*foamy macrophages*) akan melepaskan kandungan lipidnya saat mengalami nekrosis, yang menyebabkan terbentuknya kaseasi (struktur menyerupai keju). Kaseum merupakan jaringan nekrotik yang terbentuk di inti granuloma dan dapat mengganggu integritas strukturalnya. Seiring perkembangan granuloma, basil mulai keluar dari makrofag menuju lapisan kaseum. Ketika terjadi reaktivasi, *M. tuberculosis* berkembang biak secara masif sehingga jumlah bakteri meningkat drastis, yang kemudian menyebabkan granuloma pecah dan menyebarkan bakteri ke saluran pernapasan. Basil tersebut selanjutnya dikeluarkan dalam bentuk droplet aerosol yang infeksius, sehingga memulai kembali siklus penularan dengan menginfeksi individu lain (Alsayed, SSR., and Gunosewoyo,H., 2023).

2.4 Faktor Risiko

Faktor risiko tuberkulosis (TB) berperan penting dalam menentukan keberhasilan farmakoterapi, karena memengaruhi kerentanan individu terhadap infeksi, progresi penyakit, serta respons terhadap pengobatan. Secara umum, faktor risiko TB dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu faktor yang meningkatkan paparan terhadap bakteri dan faktor yang meningkatkan progresi dari infeksi laten menjadi penyakit aktif. Menurut laporan World Health Organization dalam Global Tuberculosis Report 2024, determinan utama TB meliputi faktor sosial-ekonomi seperti kemiskinan, kepadatan hunian, dan malnutrisi, serta faktor kesehatan seperti infeksi HIV, diabetes melitus, kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol yang berlebihan. Faktor-faktor ini berkontribusi terhadap penurunan imunitas tubuh dan

meningkatkan risiko aktivasi TB laten menjadi aktif, sehingga memperburuk beban penyakit global (WHO, 2024).

Selain itu, individu dengan kondisi imunokompromais—seperti pasien HIV, pengguna terapi immunosupresif (kortikosteroid atau agen biologis), penderita penyakit ginjal kronis, serta pasien transplantasi organ—memiliki risiko lebih tinggi mengalami TB aktif setelah terinfeksi. Faktor lain seperti usia (anak-anak dan lansia), status gizi rendah, serta komorbiditas kronis juga memperburuk prognosis penyakit. Dari sisi epidemiologi, kontak erat dengan pasien TB aktif, tinggal di lingkungan padat (penjara, fasilitas kesehatan, atau tempat penampungan), serta tinggal di negara dengan beban TB tinggi turut meningkatkan risiko transmisi (CDC, 2024).

Dalam kaitannya dengan farmakoterapi, keberadaan faktor risiko tersebut menuntut pendekatan terapi yang lebih komprehensif, termasuk skrining dini pada populasi berisiko tinggi, pengobatan infeksi TB laten, serta penyesuaian regimen obat pada pasien dengan komorbiditas. Selain itu, faktor seperti merokok, diabetes, dan kepatuhan terapi juga diketahui berkontribusi terhadap kegagalan pengobatan dan munculnya resistensi obat, sehingga pengelolaan TB tidak hanya berfokus pada pemberian obat, tetapi juga pada pengendalian faktor risiko yang mendasarinya untuk meningkatkan keberhasilan terapi (Bai W., dan Ameyaw, EK. 2024)

2.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis tuberkulosis (TB) sangat bervariasi dan berkaitan erat dengan lokasi infeksi serta respons imun inang, yang pada akhirnya memengaruhi pendekatan farmakoterapi. Secara umum, TB dapat bersifat laten (tanpa gejala) atau berkembang menjadi TB aktif dengan gejala klinis yang nyata. Pada TB aktif, gejala sistemik yang paling umum meliputi demam, keringat malam, penurunan berat badan, anoreksia, dan kelelahan. Pada tuberkulosis paru—yang merupakan bentuk paling sering—gejala khas meliputi batuk persisten $\geq 2-3$ minggu, produksi sputum, hemoptisis, nyeri dada, dan sesak napas. Sementara itu, TB ekstraparu menunjukkan manifestasi yang lebih spesifik tergantung organ yang terlibat, seperti limfadenopati, nyeri tulang belakang (TB tulang), hematuria

(TB ginjal), atau gangguan neurologis pada meningitis TB. Variasi manifestasi ini mencerminkan proses inflamasi dan penyebaran bakteri dalam tubuh, serta seringkali berkembang secara perlahan sehingga dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis (CDC, 2024).

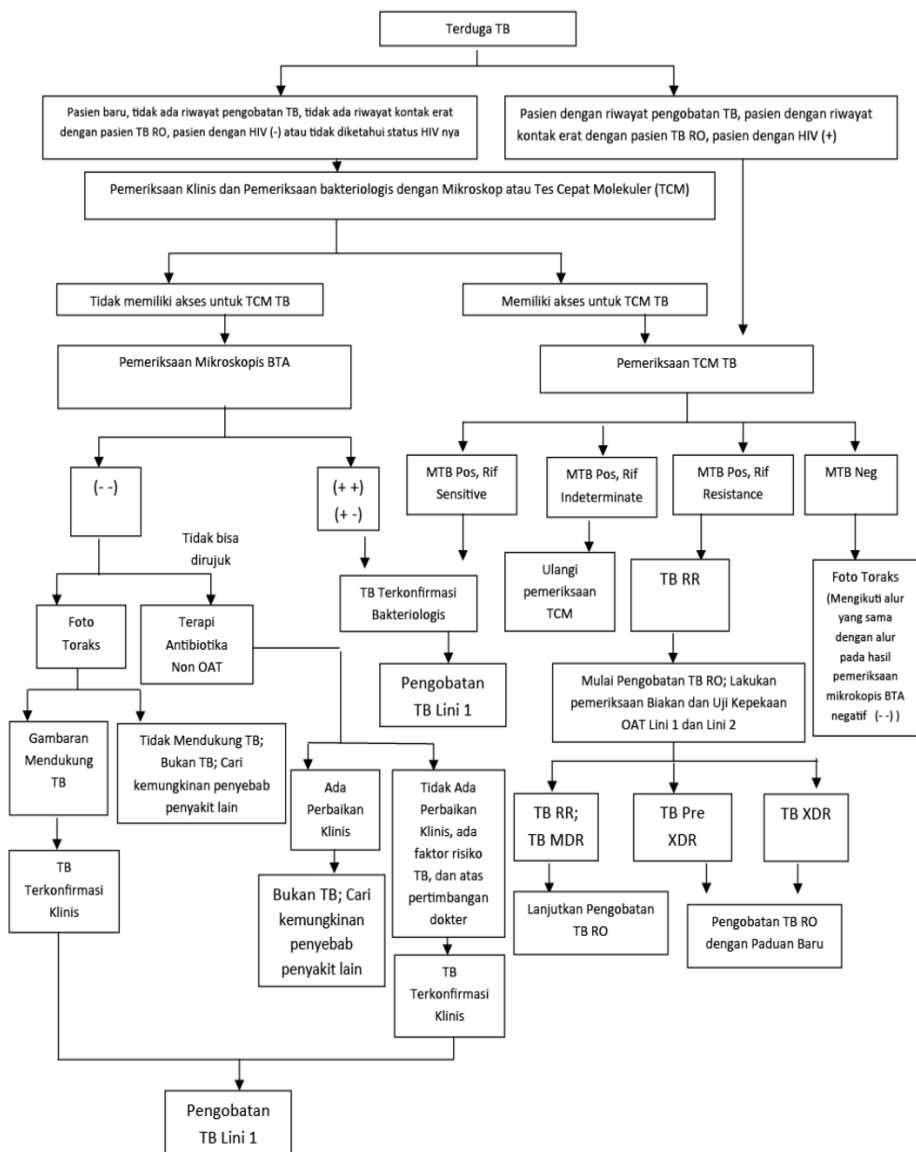
Dari perspektif farmakoterapi, pemahaman terhadap manifestasi klinis sangat penting karena menentukan indikasi terapi, durasi pengobatan, serta evaluasi keberhasilan terapi. Gejala klinis juga digunakan sebagai parameter monitoring respons pengobatan, misalnya perbaikan batuk, peningkatan berat badan, dan resolusi gejala sistemik. Selain itu, variasi manifestasi antara TB paru dan ekstraparu menuntut penyesuaian regimen terapi dan durasi pengobatan, terutama pada kasus berat seperti TB milier atau TB meningitis. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa manifestasi klinis TB berkaitan erat dengan respons imun dan proses inflamasi, yang memengaruhi tingkat keparahan penyakit serta outcome terapi, sehingga pendekatan farmakoterapi yang optimal harus mempertimbangkan kondisi klinis pasien secara menyeluruh (Carabali-Isajar ML, et al. 2023).

2.6 Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang

Diagnosis tuberkulosis (TB) merupakan langkah krusial dalam menentukan keberhasilan farmakoterapi, karena ketepatan identifikasi penyakit dan resistensi obat akan memengaruhi pemilihan regimen terapi. Berdasarkan pedoman *World Health Organization (WHO)* terbaru, diagnosis TB ditegakkan melalui kombinasi pemeriksaan bakteriologis, molekuler, dan penunjang lainnya. Konfirmasi bakteriologis tetap menjadi standar utama, yang dilakukan melalui deteksi *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan mikroskopi sputum, kultur, serta terutama tes diagnostik cepat berbasis molekuler (*WHO-recommended rapid diagnostic tests/WRD*) seperti Xpert MTB/RIF atau Xpert MTB/RIF Ultra. Metode ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi serta mampu secara simultan mendeteksi keberadaan bakteri dan resistensi terhadap rifampisin, sehingga memungkinkan pemilihan terapi yang lebih tepat dan cepat (WHO, 2025; Horne DJ, et al., 2025)

Selain itu, pemeriksaan penunjang lain seperti radiologi (foto toraks) digunakan untuk mengidentifikasi gambaran khas TB paru, terutama pada kasus dengan hasil bakteriologis negatif. Pada kondisi tertentu, terutama pada pasien dengan HIV atau TB ekstraparu, pemeriksaan tambahan seperti uji LAM urin, biomarker inflamasi (misalnya CRP), serta analisis spesimen non-sputum juga direkomendasikan untuk meningkatkan akurasi diagnosis . Kultur tetap dianggap sebagai baku emas karena mampu mengonfirmasi diagnosis dan memungkinkan uji sensitivitas obat, meskipun memerlukan waktu yang lebih lama dibandingkan metode molekuler (Wang MQ, et al.2025).

Dalam praktik klinis, pasien diklasifikasikan sebagai TB terkonfirmasi bakteriologis apabila hasil uji laboratorium positif, atau sebagai diagnosis klinis jika keputusan terapi didasarkan pada gejala, temuan radiologis, dan pertimbangan klinis tanpa konfirmasi laboratorium. Pendekatan diagnostik yang komprehensif ini sangat penting dalam farmakoterapi TB, karena tidak hanya memastikan pemberian obat yang tepat, tetapi juga mendukung deteksi dini resistensi obat dan pemantauan keberhasilan terapi, sehingga dapat menurunkan angka kegagalan pengobatan dan transmisi penyakit (Lawn SD, et al. 2023)



Pemeriksaan tambahan pada semua pasien TB yang terkonfirmasi baik secara bakteriologis maupun klinis adalah pemeriksaan HIV dan gula darah. Pemeriksaan lain dilakukan sesuai indikasi misalnya fungsi hati, fungsi ginjal, dll)

Gambar 2.2. Alur Diagnosis TB
Sumber: Kemenkes, 2020

Prinsip penegakan diagnosis TB disertai dengan pemeriksaan bakteriologis, pemeriksaan TCM, dan pemeriksaan mikroskopis untuk pemantauan kemajuan pengobatan. Diagnosis TB tidak dibenarkan hanya dengan foto toraks saja ataupun pemeriksaan serologis.

2.7 Terapi Non farmakologis

Terapi non-farmakologis tuberkulosis (TB) merupakan komponen penting yang melengkapi farmakoterapi dalam meningkatkan keberhasilan pengobatan dan menurunkan transmisi penyakit. Berdasarkan pedoman *World Health Organization (WHO)*, intervensi non-farmakologis mencakup pencegahan penularan, dukungan nutrisi, peningkatan kepatuhan terapi, serta pengendalian faktor risiko dan komorbiditas. Upaya pencegahan transmisi dilakukan melalui *infection prevention and control (IPC)* seperti etika batuk, ventilasi yang baik, isolasi pasien pada fase infeksius, serta skrining dan pelacakan kontak, yang terbukti penting terutama di fasilitas kesehatan dan lingkungan padat (WHO, 2024).

Selain itu, WHO menekankan bahwa intervensi nutrisi merupakan bagian integral dari terapi TB, karena malnutrisi berhubungan erat dengan peningkatan risiko infeksi, keparahan penyakit, dan kegagalan terapi. Oleh karena itu, semua pasien TB direkomendasikan menjalani penilaian status gizi dan konseling nutrisi sejak diagnosis hingga selama terapi, serta diberikan intervensi nutrisi atau dukungan makanan bila diperlukan (WHO, 2025; WHO, 2023). Pendekatan ini penting karena status gizi yang baik berperan dalam meningkatkan respons imun dan memperbaiki outcome klinis pasien.

Di samping itu, intervensi non-farmakologis juga mencakup dukungan kepatuhan (*adherence support*), seperti edukasi pasien, dukungan psikososial, serta bantuan material (misalnya makanan, transportasi, atau insentif), yang terbukti meningkatkan keberhasilan terapi dan mencegah resistensi obat (WHO, 2025). WHO juga menekankan pentingnya penanganan komorbiditas seperti HIV, diabetes, serta faktor risiko seperti merokok dan alkohol, karena kondisi tersebut dapat memperburuk perjalanan penyakit dan menurunkan efektivitas farmakoterapi (WHO, 2025).

Dengan demikian, terapi non-farmakologis TB harus dilakukan secara komprehensif dan terintegrasi dengan terapi obat, mencakup pencegahan penularan, perbaikan status gizi, peningkatan kepatuhan, serta pengendalian faktor risiko, guna mengoptimalkan keberhasilan farmakoterapi dan mendukung strategi eliminasi TB secara global.

2.8 Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis tuberkulosis (TB) merupakan komponen utama dalam eradikasi *Mycobacterium tuberculosis* yang dilakukan melalui penggunaan kombinasi obat antituberkulosis (OAT) untuk menargetkan bakteri pada berbagai fase metabolik serta mencegah terjadinya resistensi. Berdasarkan pedoman *World Health Organization (WHO)* terbaru, regimen standar untuk TB sensitif obat terdiri dari terapi kombinasi lini pertama yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol dalam dua fase, yaitu fase intensif selama 2 bulan diikuti fase lanjutan selama 4 bulan (2HRZE/4HR), yang telah terbukti efektif dengan tingkat keberhasilan sekitar 85% . Selain regimen konvensional 6 bulan, WHO juga merekomendasikan regimen yang lebih pendek (± 4 bulan), seperti kombinasi isoniazid, rifapentin, moksifloksasin, dan pirazinamid, yang dikembangkan untuk meningkatkan kepatuhan pasien dan efektivitas terapi (WHO, 2024).

Pada kasus TB resisten obat, pendekatan farmakoterapi menjadi lebih kompleks dan memerlukan penggunaan obat lini kedua seperti fluorokuinolon (levofloksasin/moksifloksasin), bedaquiline, linezolid, clofazimine, dan agen lainnya, dengan regimen yang dapat berlangsung lebih lama atau menggunakan regimen pendek berbasis kombinasi baru sesuai hasil uji sensitivitas obat . Prinsip utama terapi farmakologis TB mencakup penggunaan kombinasi obat, durasi terapi yang adekuat, serta pemantauan ketat terhadap efek samping dan kepatuhan pasien. Dengan demikian, keberhasilan farmakoterapi TB sangat bergantung pada pemilihan regimen yang tepat, deteksi dini resistensi obat, serta implementasi terapi yang terstandarisasi sesuai pedoman internasional untuk mencegah kegagalan pengobatan dan penyebaran penyakit (Wilson JW, et al. 2025)

Tabel 2.1. Rekomendasi Dosis dari Lini Pertama Anti-TB untuk Dewasa

Drug	Recommended dose			
	Daily		3 times per week	
	Dose and range (mg/kg body weight)	Maximum (mg)	Dose and range (mg/kg body weight)	Daily maximum (mg)
Isoniazid	5 (4–6)	300	10 (8–12)	900
Rifampicin	10 (8–12)	600	10 (8–12)	600
Pyrazinamide	25 (20–30)	–	35 (30–40)	–
Ethambutol	15 (15–20)	–	30 (25–35)	–
Streptomycin ^a	15 (12–18)		15 (12–18)	1000

Sumber: World Health Organization, 2010 (treatment of tuberculosis: 4th edition)

Pasien berusia di atas 60 tahun mungkin tidak dapat mentoleransi dosis lebih dari 500–750 mg per hari, sehingga beberapa pedoman merekomendasikan penurunan dosis menjadi 10 mg/kg per hari pada kelompok usia ini (2). Pasien dengan berat badan kurang dari 50 kg juga mungkin tidak dapat mentoleransi dosis di atas 500–750 mg per hari. Untuk mempermudah pengadaan, distribusi, dan pemberian terapi kepada pasien, dosis harian dapat distandarisasi berdasarkan tiga atau empat kelompok berat badan, misalnya 30–39 kg, 40–54 kg, 55–70 kg, dan di atas 70 kg, sebagaimana diterapkan pada paket pasien Global Drug Facility (WHO,2010).

Tabel 2.2. Regimen standar untuk pasien TB Baru

Intensive phase treatment	Continuation phase
2 months of HRZE ^a	4 months of HR

Catatan: H = isoniazid, R = rifampisin, Z = pirazinamid, E = etambutol, S = streptomisin.

WHO tidak lagi merekomendasikan penghilangan etambutol pada fase intensif pengobatan untuk pasien tuberkulosis paru (PTB)

tanpa kavitas, BTA negatif, atau tuberkulosis ekstraparu (EPTB) yang diketahui HIV-negatif. Pada meningitis tuberkulosis, etambutol sebaiknya digantikan dengan streptomisin (WHO, 2010).

Tabel 2.3. Frekuensi dosis untuk pasien TB Baru

Dosing frequency		Comment
Daily	Daily	Optimal
Daily	Three times per week	Acceptable alternative for any new TB patient receiving directly observed therapy
Three times per week	Three times per week	Acceptable alternative provided that the patient is receiving directly observed therapy and is not living with HIV or living in an HIV-prevalent setting (See Chapter 5)

Catatan: Pemberian dosis fase intensif secara harian (dibandingkan tiga kali seminggu) dapat membantu mencegah terjadinya resistensi obat yang didapat pada pasien TB yang memulai pengobatan dengan resistensi terhadap isoniazid.

Tabel 2.4. Rangkuman Terapi TB pada Pasien Baru (*Drug-Susceptible TB*) (WHO,2010)

Aspek	Rangkuman
Definisi pasien baru	Pasien baru umumnya diasumsikan memiliki TB sensitif obat, kecuali pada kondisi tertentu
Pengecualian	1. Prevalensi resistensi isoniazid tinggi 2. Kontak dengan pasien TB resisten obat → perlu DST sejak awal
Regimen standar (WHO)	2HRZE/4HR (6 bulan rifampisin)
Regimen yang tidak direkomendasikan	2HRZE/6HE → lebih banyak relaps dan kematian
Rekomendasi utama (1.1)	Semua pasien baru TB paru → regimen 6 bulan rifampisin
Catatan penting	- Berlaku juga untuk TB ekstraparu (kecuali SSP, tulang, sendi) - Perlu pengawasan terapi (DOT) - Perlu surveilans resistensi obat
Frekuensi dosis optimal (2.1)	Harian selama seluruh terapi
Alternatif regimen	1. Harian fase intensif → 3x/minggu fase lanjutan (2HRZE/4(HR)3) 2. 3x/minggu seluruh terapi (bukan untuk pasien HIV)

Aspek	Rangkuman
Tidak direkomendasikan	Regimen 2x/minggu (kecuali penelitian)
Risiko regimen intermiten	Lebih tinggi resistensi obat dibanding dosis harian
Pasien dengan resistensi isoniazid tinggi	Alternatif fase lanjutan: HRE menggantikan HR
Alasan tambahan etambutol	Untuk mencegah MDR, meskipun bukti terbatas
Catatan keamanan	Etambutol berisiko toksisitas okular (jarang namun serius)
Strategi pencegahan resistensi	Dosis harian terutama pada fase intensif lebih dianjurkan
Outcome penting	Kepatuhan terapi, pemilihan regimen tepat, dan monitoring menentukan keberhasilan

2.9 Monitoring Terapi

Monitoring terapi tuberkulosis (TB) merupakan komponen kunci dalam keberhasilan farmakoterapi yang bertujuan untuk menilai respons pengobatan, mendeteksi efek samping obat, serta memastikan kepatuhan pasien selama terapi. Berdasarkan pedoman *World Health Organization (WHO)*, semua pasien TB harus dimonitor secara berkala melalui evaluasi klinis, bakteriologis, dan pencatatan terapi. Pemantauan respons terapi pada TB paru terutama dilakukan dengan pemeriksaan sputum (mikroskopis atau kultur) pada akhir fase intensif dan selama terapi lanjutan untuk menilai konversi bakteriologis serta mendeteksi kegagalan terapi atau resistensi obat sejak dini. Selain itu, pemantauan klinis seperti perbaikan gejala (batuk, demam, penurunan berat badan) dan peningkatan berat badan juga menjadi indikator penting keberhasilan terapi (WHO, 2010).

Dari sisi keamanan terapi, guideline WHO menekankan pentingnya pemantauan efek samping obat antituberkulosis melalui pendekatan berbasis gejala dan edukasi pasien untuk melaporkan keluhan sejak dini, karena sebagian besar efek samping dapat ditangani jika terdeteksi lebih awal. Pemantauan laboratorium rutin

tidak selalu diperlukan, tetapi dilakukan bila terdapat indikasi klinis seperti dugaan hepatotoksitas. Pada kasus TB resisten obat, monitoring lebih intensif diperlukan dengan kombinasi evaluasi klinis, radiologis, dan pemeriksaan laboratorium, termasuk kultur sputum berkala untuk menilai keberhasilan terapi (WHO, 2010)

Selain monitoring individu, WHO juga merekomendasikan sistem pencatatan dan pelaporan terstandarisasi untuk mengevaluasi outcome terapi secara kohort, yang penting dalam menilai keberhasilan program TB secara keseluruhan dan sebagai dasar perbaikan kebijakan terapi. Dengan demikian, monitoring terapi TB harus dilakukan secara komprehensif dan berkelanjutan, mencakup evaluasi klinis, bakteriologis, efek samping, dan kepatuhan pasien, guna memastikan efektivitas farmakoterapi, mencegah resistensi obat, serta meningkatkan keberhasilan pengobatan secara global (WHO, 2024)

2.10 Peran Apoteker dalam Manajemen Penyakit TB

Peran apoteker dalam manajemen farmakoterapi tuberkulosis (TB) semakin diakui sebagai komponen penting dalam meningkatkan keberhasilan terapi dan pengendalian penyakit. Apoteker berperan dalam pengelolaan obat (*medication management*), termasuk memastikan ketersediaan dan kualitas obat antituberkulosis (OAT), dispensing yang tepat, serta mencegah terjadinya resistensi obat melalui penggunaan rasional. Selain itu, apoteker memiliki peran krusial dalam monitoring terapi, seperti evaluasi efektivitas pengobatan, deteksi dan penanganan efek samping, serta pemantauan interaksi obat, yang secara langsung berkontribusi terhadap peningkatan outcome klinis pasien TB. Studi sistematis menunjukkan bahwa intervensi farmasi, seperti konseling dan pemantauan kepatuhan, dapat meningkatkan keberhasilan terapi hingga 72–93% dan memperbaiki konversi sputum serta kualitas hidup pasien (Iskandar D, et al. 2023).

Selain aspek klinis, apoteker juga berperan dalam edukasi dan dukungan pasien, termasuk pemberian konseling terkait kepatuhan minum obat, efek samping, serta pentingnya menyelesaikan terapi jangka panjang. Peran ini sangat penting karena ketidakpatuhan merupakan faktor utama kegagalan terapi dan munculnya resistensi.

Apoteker juga terlibat dalam program kesehatan masyarakat seperti *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS), skrining gejala TB, serta rujukan pasien ke fasilitas kesehatan, sehingga berkontribusi dalam deteksi dini dan pencegahan penularan (Subedi S, 2024)

Dalam konteks yang lebih luas, apoteker merupakan bagian dari tim multidisiplin yang berperan dalam penguatan sistem kesehatan, termasuk pengelolaan rantai pasok obat, penggunaan data farmasi untuk monitoring program TB, serta mengurangi hambatan akses terapi pada populasi rentan. Studi terbaru juga menekankan bahwa intervensi apoteker berbasis teknologi, seperti therapeutic drug monitoring dan pendekatan presisi, dapat meningkatkan efektivitas terapi dan menurunkan efek samping (Cernasev A, et al. 2024). Dengan demikian, keterlibatan aktif apoteker dalam manajemen TB tidak hanya meningkatkan keberhasilan farmakoterapi secara individual, tetapi juga berkontribusi pada pencapaian target eliminasi TB secara global (Yi D, et al. 2025).

DAFTAR PUSTAKA

- Alsayed SSR and Gunosewoyo H. (2023). *Tuberculosis: Pathogenesis and treatment. International Journal Molecular Sciences*. Vol 24 (6)
- Bartolomeu-Gonçalves G, et al. (2024). *Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches*. Diseases. Vol 12 (202)
- Carabalí-Isajar ML, et al. (2023). *Clinical manifestations and immune response to tuberculosis*. World Journal of Microbiology and Biotechnology. Vol 39 (206)
- CDC. 2024. *Clinical Signs and Symptoms of Tuberculosis (2024)* <https://www.cdc.gov/tb/hcp/clinical-signs-and-symptoms/index.html>
- Cernasev A, et al. (2024). *Pharmacists' Role in Global TB Elimination*. Healthcare. Vol 12. Issue 11
- Chen Z, et al. (2024). Impact of M. tuberculosis on macrophage metabolism. *Frontiers in Immunology*. Frontiers in Immunology. Vol 15
- Farkhan A, et al. (2026). *Spatiotemporal Epidemiology and DR-TB in Indonesia*. Infectious Diseases of Poverty. Vol 15 Issue 23
- Iskandar D, et al. (2023). *Clinical pharmacy services for tuberculosis management: a systematic review*. Frontiers in Pharmacology. Vol 14
- Kementerian Kesehatan RI. 2025. WHO data Indonesia TB <https://kemkes.go.id/eng/indonesias-movement-to-end-tb>
- Subedi S. (2024). *Do pharmacists have roles in Tuberculosis? A Narrative Review*. Journal of Karnali Academy of Health Sciences. Vol 7 No.1
- WHO. 2006. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*. <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/istc-report-shortversion.pdf>
- WHO. 2010. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines – Monitoring during treatment* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138749/>

- WHO. 2023. *Nutrition assessment and counselling in TB (2023 update)*
<https://www.who.int/tools/elena/interventions/nutrition-tuberculosis>
- WHO. 2024. *Operational Handbook on TB Prevention (2023–2024)*
<https://www.who.int/publications>
- WHO. 2024. *TB Incidence Data (2023–2024)*
<https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden/1-1-tb-incidence>
- WHO. 2024. *TB Surveillance Guidance 2024*
<https://www.who.int/news/item/29-05-2024-who-releases-new-guidance-on-tuberculosis-surveillance>
- WHO. 2024. *Tuberculosis Prevention & Infection Control (2024–2026)*
<https://www.who.int/activities/preventing-tb>
- WHO. 2025. *Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 6 – Comorbidities (2025)*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK619209/>
- World Health Organization (WHO). 2025. *Global Tuberculosis Report 2024–2025: Diagnostic Testing*.
<https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-diagnosis-and-treatment/2-2-diagnostic-testing>
- Yi D., Liu H., Lei Q. and Li T. Machine learning-guided clinical pharmacist interventions improve treatment outcomes in tuberculosis patients: a precision medicine approach. *Frontiers in Artificial Intelligence*. Vol 8

BAB 3

FARMAKOTERAPI UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION (URTI) DAN LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION (LRTI)

3.1 Pendahuluan

Infeksi saluran pernapasan merupakan salah satu masalah kesehatan yang paling sering dijumpai di masyarakat, dengan spektrum penyakit yang luas mulai dari infeksi ringan hingga kondisi yang mengancam jiwa. Secara umum, infeksi ini dibagi menjadi *Upper Respiratory Tract Infection* (URTI) dan *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI) berdasarkan lokasi anatomis yang terlibat. URTI umumnya bersifat ringan dan sering disebabkan oleh virus, sedangkan LRTI cenderung memiliki tingkat keparahan yang lebih tinggi dan dapat disebabkan oleh bakteri maupun virus, sehingga memerlukan pendekatan terapi yang lebih kompleks (ICMR, 2019).

Penatalaksanaan infeksi saluran pernapasan tidak hanya berfokus pada pemberian obat, tetapi juga pada pemilihan terapi yang tepat sesuai dengan etiologi, tingkat keparahan, serta kondisi individu pasien. Pada sebagian besar kasus URTI, terapi yang diberikan bersifat simptomatik karena penyakit umumnya self-limiting, sedangkan pada LRTI, terutama pneumonia, penggunaan antibiotik sering kali menjadi bagian utama terapi. Oleh karena itu, penentuan jenis terapi harus dilakukan secara rasional untuk memastikan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan risiko efek samping dan resistensi antimikroba (Yoon *et al.*, 2017).

Keberhasilan farmakoterapi juga dipengaruhi oleh pemantauan dan evaluasi terhadap respon pasien selama pengobatan berlangsung. Monitoring yang baik memungkinkan

deteksi dini terhadap perburukan kondisi atau kegagalan terapi, sehingga dapat dilakukan penyesuaian terapi secara tepat.

3.2 Farmakoterapi Upper Respiratory Tract Infection (URTI)

Farmakoterapi pada *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI) merupakan bagian penting dalam penatalaksanaan infeksi saluran pernapasan bawah yang bertujuan untuk mengatasi patogen penyebab serta memperbaiki kondisi klinis pasien secara keseluruhan (DiPiro et al., 2020). Penatalaksanaan ini tidak hanya berfokus pada eradikasi mikroorganisme, tetapi juga mencakup upaya untuk mengurangi gejala dan mencegah terjadinya komplikasi yang dapat memperburuk kondisi pasien (Metlay et al., 2019).

3.2.1 Etiologi dan Patofisiologi

Upper Respiratory Tract Infection (URTI) merupakan infeksi pada saluran napas bagian atas seperti rongga hidung, sinus paranasal, faring, dan laring (Heikkinen & Järvinen, 2003). URTI merupakan infeksi yang sebagian besar disebabkan oleh virus respiratori yang menjadi penyebab utama pada populasi anak maupun dewasa. Studi menunjukkan bahwa infeksi saluran napas atas didominasi oleh infeksi virus dengan berbagai jenis patogen yang beredar secara musiman dan bervariasi antar wilayah, sehingga berkontribusi besar terhadap tingginya angka kejadian penyakit ini secara global. Selain itu, infeksi virus sering terjadi sebagai infeksi tunggal, meskipun infeksi campuran juga dapat ditemukan pada sebagian kasus, yang dapat mempengaruhi gambaran klinis dan tingkat keparahan penyakit (Salih et al., 2024).

Berbagai jenis virus telah diidentifikasi sebagai penyebab utama URTI, dengan rhinovirus, influenza, *respiratory syncytial virus* (RSV), adenovirus, dan parainfluenza sebagai patogen yang paling sering ditemukan. Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa rhinovirus merupakan penyebab paling dominan pada infeksi saluran pernapasan, diikuti oleh virus lain dengan proporsi yang bervariasi tergantung pada faktor seperti usia, musim, dan lokasi geografis. Meskipun demikian, bakteri juga dapat berperan sebagai penyebab infeksi, meskipun jumlahnya lebih sedikit dibandingkan

virus, sehingga etiologi URTI bersifat beragam dan tidak selalu dapat dibedakan hanya berdasarkan gejala klinis (Inma *et al.*, 2024).

Secara khusus, *rhinovirus* dikenal sebagai penyebab utama *common cold* yang merupakan bentuk paling umum dari URTI, dengan kontribusi yang signifikan terhadap kejadian infeksi pada semua kelompok usia. Infeksi ini ditandai dengan gejala khas seperti hidung tersumbat, rinore, bersin, sakit tenggorokan, dan batuk, yang umumnya bersifat ringan dan self-limiting. Selain itu, berbagai virus lain seperti coronavirus, parainfluenza, dan RSV juga berkontribusi terhadap terjadinya URTI, dengan variasi manifestasi klinis yang dapat saling tumpang tindih sehingga menyulitkan identifikasi etiologi secara klinis (Heikkinen & Järvinen, 2003).

Dari sisi patofisiologi, infeksi URTI dimulai ketika virus masuk ke dalam saluran pernapasan atas melalui droplet atau kontak langsung, kemudian berikatan dengan reseptor pada sel epitel mukosa dan mulai bereplikasi di dalam sel tersebut. Proses ini menyebabkan kerusakan sel epitel serta memicu respon imun tubuh sebagai mekanisme pertahanan terhadap infeksi. Aktivasi respon imun ini melibatkan pelepasan mediator inflamasi yang berperan dalam timbulnya gejala klinis, serta menunjukkan adanya interaksi antara virus dan sistem imun host dalam menentukan perjalanan penyakit (Alsayed *et al.*, 2024).

Proses inflamasi yang terjadi pada mukosa saluran napas atas kemudian menyebabkan munculnya gejala khas seperti hidung tersumbat akibat edema mukosa, peningkatan produksi sekret yang menyebabkan rinore, serta iritasi lokal yang memicu bersin dan nyeri tenggorokan. Respon imun juga dapat menimbulkan gejala sistemik ringan seperti demam dan malaise. Dalam beberapa kasus, gangguan pada sistem pertahanan mukosilier akibat infeksi dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi sekunder oleh bakteri atau penyebaran infeksi ke saluran napas bawah, yang menunjukkan bahwa perjalanan penyakit tidak hanya dipengaruhi oleh patogen tetapi juga oleh respon tubuh terhadap infeksi (Heikkinen & Järvinen, 2003).

3.2.2 Terapi

1. Terapi Utama

Sebagian besar kasus *Upper Respiratory Tract Infection* (URTI) bersifat *self-limiting*, sehingga terapi utama difokuskan pada peredaan gejala yang dirasakan pasien. Gejala seperti demam dan nyeri dapat ditangani dengan antipiretik dan analgesik seperti parasetamol atau ibuprofen, sedangkan keluhan hidung tersumbat dan rinore dapat dibantu dengan penggunaan dekongestan seperti pseudoefedrin, fenilefrin, atau oksimetazolin, serta antihistamin seperti klorfeniramin, difenhidramin, atau loratadin sesuai kebutuhan. Selain itu, istirahat yang cukup dan asupan cairan juga berperan dalam membantu proses pemulihan, karena terapi pada URTI lebih menitikberatkan pada kenyamanan pasien selama proses penyembuhan alami berlangsung (Yoon *et al.*, 2017).

Pendekatan non-farmakologis juga menjadi bagian penting dalam terapi URTI, terutama dalam mengurangi penggunaan obat yang tidak diperlukan. Edukasi kepada pasien mengenai sifat penyakit yang umumnya ringan dan dapat sembuh sendiri perlu ditekankan agar pasien tidak bergantung pada antibiotik. Strategi seperti *delayed prescribing* atau pemberian resep antibiotik bersyarat, serta penjelasan mengenai perbedaan infeksi virus dan bakteri, terbukti efektif dalam menurunkan penggunaan antibiotik yang tidak rasional tanpa mengurangi kualitas penanganan pasien (Turnidge, 2001).

2. Terapi suportif

Penggunaan antibiotik pada URTI hanya dianjurkan pada kondisi dengan dugaan kuat etiologi bakteri, seperti faringitis akibat *Streptococcus pyogenes* atau sinusitis bakterial. Pada kondisi tersebut, antibiotik seperti penisilin atau amoksisilin sering digunakan sebagai pilihan utama karena efektif terhadap bakteri penyebab yang paling umum. Namun, pada kondisi seperti *common cold* atau infeksi virus lainnya, antibiotik tidak memberikan manfaat klinis dan justru dapat meningkatkan

risiko efek samping serta resistensi, sehingga penggunaannya harus dibatasi hanya pada indikasi yang jelas (Yoon *et al.*, 2017).

Dalam praktik sehari-hari, penggunaan antibiotik pada URTI masih sering tidak sesuai dengan indikasi yang seharusnya. Banyak kasus URTI yang sebenarnya disebabkan oleh virus tetap mendapatkan antibiotik, yang menunjukkan adanya ketidaksesuaian antara praktik klinis dan rekomendasi guideline. Hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti ketidakpastian diagnosis, tekanan dari pasien, serta kebiasaan klinisi dalam meresepkan antibiotik, sehingga meningkatkan risiko penggunaan obat yang tidak rasional (Deb *et al.*, 2022). Sebagian besar infeksi saluran pernapasan, termasuk URTI, tidak memerlukan antibiotik karena etiologinya dominan virus. Namun, antibiotik masih sering diresepkan dalam jumlah besar, yang berkontribusi terhadap meningkatnya resistensi antimikroba. Oleh karena itu, penting untuk membatasi penggunaan antibiotik hanya pada kasus yang benar-benar membutuhkan terapi antibakteri (Charton *et al.*, 2025).

Dalam penatalaksanaan farmakoterapi *Upper Respiratory Tract Infection* (URTI), khususnya pada kondisi seperti faringitis atau tonsilitis akibat bakteri, pemilihan antibiotik dilakukan berdasarkan jenis patogen yang paling sering terlibat serta kondisi klinis pasien (National Antibiotic Guidelines, 2017).

Tabel 3.1. Terapi Antibiotik *Upper Respiratory Tract Infection* (URTI)

Lini Pertama	
Anak	Dewasa
Phenoxymethylpenicillin atau Penicillin V 25–50 mg/kg/hari diminum setiap 6 jam selama 10 hari atau Amoxicillin trihydrate 50 mg/kg/hari diminum setiap 8–12 jam (maksimal 1 g/hari) selama 10 hari	Phenoxymethylpenicillin atau Penicillin V 25–50 mg/kg/hari diminum setiap 6 jam selama 10 hari atau Amoxicillin trihydrate 50 mg/kg/hari diminum setiap 8–12 jam (maksimal 1 g/hari) selama 10 hari

Lini Kedua	
Anak	Dewasa
Amoxicillin trihydrate 50 mg/kg/hari diminum setiap 8–12 jam (maksimal 1 g/hari) selama 10 hari	Amoxicillin trihydrate 50 mg/kg/hari diminum setiap 8–12 jam (maksimal 1 g/hari) selama 10 hari
Jika alergi penisilin: Erythromycin ethylsuccinate 40 mg/kg/hari diminum setiap 6 jam (maksimal 1 g/hari) selama 10 hari atau Clarithromycin 15 mg/kg/hari diminum setiap 12 jam selama 10 hari atau Azithromycin 12 mg/kg diminum sekali sehari selama 5 hari	Jika alergi penisilin: Erythromycin ethylsuccinate 40 mg/kg/hari diminum setiap 6 jam (maksimal 1 g/hari) selama 10 hari atau Clarithromycin 15 mg/kg/hari diminum setiap 12 jam selama 10 hari atau Azithromycin 12 mg/kg diminum sekali sehari selama 5 hari
Alternatif untuk alergi penisilin berat	
Anak	Dewasa
Clindamycin 20–30 mg/kg/hari diminum setiap 8 jam (maksimal 1,8 g/hari) selama 10 hari	Clindamycin 20–30 mg/kg/hari diminum setiap 8 jam (maksimal 1,8 g/hari) selama 10 hari

Sumber: Department of Health, 2017. *National antibiotic guidelines for upper respiratory tract infections*.

Berdasarkan tabel diatas, terapi lini pertama umumnya menggunakan golongan penisilin seperti penicillin V atau amoksisilin karena efektivitasnya terhadap *Streptococcus pyogenes*. Sementara itu, makrolida atau klindamisin digunakan sebagai alternatif pada pasien dengan alergi penisilin (National Antibiotic Guidelines, 2017).

3.2.3 Monitoring dan Evaluasi

Monitoring pada *Upper Respiratory Tract Infection* (URTI) dilakukan untuk menilai perkembangan kondisi pasien selama fase infeksi, terutama karena sebagian besar kasus bersifat ringan dan dapat sembuh sendiri. Pemantauan difokuskan pada gejala klinis

seperti demam, batuk, hidung tersumbat, dan nyeri tenggorokan, serta perubahan kondisi umum pasien. Selain itu, penting untuk memastikan bahwa tidak terjadi perburukan gejala yang mengarah pada komplikasi atau infeksi sekunder, sehingga observasi klinis secara berkala menjadi bagian utama dalam penatalaksanaan URTI (Yoon et al., 2017). Monitoring juga dapat mencakup aspek hidrasi pasien, terutama karena terdapat anggapan bahwa infeksi saluran pernapasan dapat menyebabkan dehidrasi (Eccles & Mallefet, 2019).

Monitoring melibatkan penilaian terhadap respon awal pasien terhadap terapi yang diberikan, baik terapi simptomatik maupun keputusan untuk tidak memberikan antibiotik. Evaluasi terhadap perubahan gejala dalam beberapa hari pertama penting untuk memastikan bahwa kondisi pasien tetap stabil dan tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi bakteri yang memerlukan intervensi lebih lanjut (Turnidge, 2001).

Evaluasi pada URTI dilakukan untuk menentukan efektivitas terapi serta memastikan bahwa penatalaksanaan yang diberikan sudah sesuai dengan kondisi pasien. Guideline menekankan pentingnya melakukan penilaian ulang dalam waktu sekitar 48 jam setelah terapi dimulai, dengan mempertimbangkan hasil pemeriksaan klinis maupun kondisi pasien secara keseluruhan. Berdasarkan hasil evaluasi ini, terapi dapat dilanjutkan, disesuaikan, atau bahkan dihentikan apabila tidak lagi diperlukan (ICMR, 2019).

Evaluasi juga mencakup penilaian terhadap penggunaan antibiotik, terutama untuk memastikan bahwa terapi yang diberikan sesuai dengan indikasi. Evaluasi pada URTI tidak hanya berfokus pada perbaikan gejala, tetapi juga pada dampak jangka pendek terhadap penggunaan layanan kesehatan (Wasylyshyn et al., 2022).

Monitoring dan evaluasi pada URTI merupakan proses yang saling berkaitan, di mana monitoring berperan dalam mengamati perkembangan kondisi pasien secara terus-menerus, sedangkan evaluasi digunakan untuk menilai efektivitas terapi dan menentukan langkah penatalaksanaan selanjutnya secara rasional (ICMR, 2019).

3.3 Farmakoterapi Lower Respiratory Tract Infection (LRTI)

Farmakoterapi pada *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI) merupakan bagian penting dalam penatalaksanaan infeksi saluran pernapasan bawah yang bertujuan untuk mengatasi patogen penyebab serta memperbaiki kondisi klinis pasien secara keseluruhan (DiPiro et al., 2020). Penatalaksanaan ini tidak hanya berfokus pada eradikasi mikroorganisme, tetapi juga mencakup upaya untuk mengurangi gejala dan mencegah terjadinya komplikasi yang dapat memperburuk kondisi pasien (Metlay et al., 2019).

Penggunaan farmakoterapi yang tepat perlu mempertimbangkan kondisi pasien, termasuk adanya faktor risiko dan komorbid, karena hal tersebut dapat mempengaruhi respon terhadap terapi serta *outcome* klinis yang dihasilkan (Woodhead et al., 2011). Oleh karena itu, diperlukan pendekatan yang rasional dalam pemilihan dan penggunaan obat untuk memastikan efektivitas terapi sekaligus meminimalkan risiko efek samping dan resistensi antimikroba (DiPiro et al., 2020).

3.3.1 Etiologi dan Patofisiologi

Lower Respiratory Tract Infection (LRTI) merupakan infeksi pada saluran napas bagian bawah seperti bronkus, bronkiolus, dan alveoli yang disebabkan oleh berbagai mikroorganisme, terutama virus dan bakteri. Secara umum, infeksi ini terjadi ketika patogen berhasil masuk ke saluran napas bawah melalui inhalasi droplet atau aspirasi dari saluran napas atas (Cilloniz et al., 2016). Mikroorganisme tersebut kemudian berkembang di jaringan paru dan memicu respons inflamasi.

Dari sisi etiologi, virus sering menjadi penyebab utama LRTI, terutama pada anak-anak, dengan patogen yang umum meliputi *respiratory syncytial virus* (RSV), *rhinovirus*, influenza, dan parainfluenza (Demboux Lyelet et al., 2025). Sementara itu, bakteri tetap menjadi penyebab penting, khususnya pada kasus yang lebih berat, dengan *Streptococcus pneumoniae* sebagai patogen yang paling sering ditemukan, diikuti oleh *Haemophilus influenzae* dan bakteri lainnya (Ieven et al., 2018). Tidak jarang, infeksi terjadi dalam bentuk kombinasi virus dan bakteri, yang dapat memperparah kondisi klinis pasien.

Secara patofisiologi, proses LRTI dimulai saat mikroorganisme mencapai saluran napas bawah dan berhasil melewati mekanisme pertahanan tubuh, seperti mukosiliar dan sistem imun lokal. Dalam kondisi normal, paru memiliki sistem pertahanan seperti makrofag alveolar dan protein antimikroba yang mampu menetralkan patogen dalam jumlah kecil (Mizgerd, 2008). Namun, ketika jumlah patogen cukup banyak atau virulensinya tinggi, sistem pertahanan ini menjadi kewalahan.

Masuknya patogen akan dikenali oleh sel imun melalui reseptor khusus, yang kemudian mengaktifkan respons inflamasi. Proses ini memicu pelepasan sitokin dan kemokin yang menarik neutrofil ke area infeksi (Mizgerd, 2008). Akumulasi sel inflamasi ini memang bertujuan untuk membunuh mikroorganisme, tetapi juga menyebabkan kerusakan jaringan paru. Akibatnya, terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan penumpukan cairan serta debris sel di alveoli, yang mengganggu pertukaran gas. Kondisi ini menjelaskan munculnya gejala seperti sesak napas, batuk, dan penurunan oksigenasi pada pasien LRTI (Cilloniz et al., 2016). LRTI tidak hanya disebabkan oleh keberadaan patogen, tetapi juga oleh respons imun tubuh yang berlebihan terhadap infeksi tersebut, sehingga interaksi antara keduanya menentukan tingkat keparahan penyakit.

3.3.2 Terapi

Penatalaksanaan *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI) dilakukan dengan pendekatan klinis yang mencakup terapi terhadap penyebab infeksi serta penanganan kondisi fisiologis pasien. Pada praktiknya, terapi sering dimulai secara empiris karena pada saat awal presentasi tidak tersedia metode diagnostik yang cukup cepat untuk menentukan secara pasti apakah infeksi disebabkan oleh virus atau bakteri, serta adanya kemungkinan infeksi campuran yang sering terjadi (Metlay *et al.*, 2019). Oleh karena itu, terapi awal diarahkan untuk mencakup patogen yang paling mungkin dapat diobati.

1. Terapi antibiotik

Pada pneumonia sebagai bentuk utama LRTI, antibiotik merupakan terapi utama yang diberikan untuk menangani

infeksi bakteri. Guideline menjelaskan bahwa terapi antibiotik awal dilakukan secara empiris karena tidak tersedia pemeriksaan yang cukup cepat untuk memastikan bahwa infeksi hanya disebabkan oleh virus pada saat pasien pertama kali datang (Metlay et al., 2019) . Dengan demikian, antibiotik tetap diberikan pada awal terapi untuk mengatasi kemungkinan infeksi bakteri atau koinfeksi.

Faktor penyebab infeksi sangat bervariasi antar pasien, dipengaruhi oleh faktor seperti usia, komorbid, lokasi perawatan, serta metode diagnostik yang digunakan, sehingga tidak ada satu terapi yang dapat digunakan untuk semua pasien. Variasi ini juga mencakup kemungkinan infeksi oleh lebih dari satu mikroorganisme, sehingga terapi empiris perlu mencakup spektrum yang cukup luas (Woodhead et al., 2011) .

Dalam pelaksanaannya, terapi antibiotik tidak bersifat tetap, tetapi harus dievaluasi berdasarkan respon klinis pasien. Guideline menekankan bahwa evaluasi klinis menjadi dasar dalam menentukan apakah terapi dilanjutkan, diubah, atau disesuaikan (Woodhead et al., 2011). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik harus bersifat dinamis dan disesuaikan dengan perkembangan kondisi pasien. Pada kondisi seperti bronkitis akut, antibiotik tidak digunakan secara rutin karena sebagian besar kasus disebabkan oleh virus. DiPiro menjelaskan bahwa pemberian antibiotik pada kondisi ini tidak memberikan manfaat klinis yang signifikan sehingga tidak direkomendasikan sebagai terapi standar (DiPiro et al., 2020).

Pada *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI), khususnya pneumonia komunitas, pemilihan terapi antibiotik didasarkan pada tingkat keparahan penyakit. Pendekatan ini memungkinkan terapi diberikan secara lebih terarah, mulai dari kasus ringan hingga berat, serta memudahkan dalam menentukan kebutuhan rawat inap maupun terapi lanjutan (Antibiotic Guidelines, 2020).

Tabel 3.2. Terapi Antibiotik *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI)

Tingkat Keparahan	Penatalaksanaan	Terapi Antibiotik Empiris
Keparahan tinggi	Ambil sampel sputum dan kultur darah, lakukan uji antigen Legionella dan pneumokokus, pertimbangkan perawatan di unit perawatan intensif jika skor 4–5	Co-amoxiclav 1,2 g diberikan secara intravena tiga kali sehari ditambah azithromycin 500 mg secara intravena satu kali sehari selama 5 hari. Terapi lanjutan secara oral: co-amoxiclav 625 mg tiga kali sehari ditambah azithromycin 500 mg satu kali sehari. Jika terdapat kontraindikasi terhadap makrolida, dapat diberikan doxycycline 200 mg dosis awal kemudian 100 mg satu kali sehari. Jika alergi terhadap penisilin, diberikan co-trimoxazole 960 mg secara intravena dua kali sehari ditambah azithromycin. Tambahkan flucloxacillin 2 g secara intravena empat kali sehari jika dicurigai infeksi <i>Staphylococcus aureus</i> . Tambahkan gentamicin jika terdapat infeksi saluran kemih
Keparahan sedang	Ambil sampel sputum dan kultur darah, pertimbangkan pemeriksaan antigen	Co-amoxiclav 625 mg diminum tiga kali sehari selama 5 hari ditambah azithromycin 500 mg diminum satu kali sehari selama 3 hari. Jika alergi terhadap penisilin, diberikan co-trimoxazole 960 mg diminum dua kali sehari ditambah azithromycin. Alternatif lain: doxycycline 200 mg dosis awal kemudian

Tingkat Keparahan	Penatalaksanaan	Terapi Antibiotik Empiris
		100 mg satu kali sehari selama 5 hari
Keparahan ringan	Ambil sampel sputum untuk kultur	Amoxicillin 500 mg diminum tiga kali sehari selama 5 hari. Jika alergi terhadap penisilin, dapat diberikan doxycycline 200 mg dosis awal kemudian 100 mg satu kali sehari selama 5 hari atau azithromycin 500 mg diminum satu kali sehari selama 3 hari

Sumber: MacGowan, A.P., Darley, E.S.R., Jacobson, S.K., Smith, D. and Urch, J., 2020. *Antibiotic guidelines*. North Bristol NHS Trust.

Tabel tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat keparahan, maka terapi yang diberikan cenderung menggunakan kombinasi antibiotik dengan spektrum lebih luas dan rute intravena. Selain itu, terdapat konsep step-down therapy dari intravena ke oral yang dilakukan setelah kondisi pasien membaik, yang merupakan bagian penting dalam optimalisasi farmakoterapi (Antibiotic Guidelines, 2020).

2. Terapi suportif

Terapi suportif merupakan komponen penting dalam penatalaksanaan LRTI karena penyakit ini menyebabkan gangguan fungsi respirasi. Guideline NICE menjelaskan bahwa penanganan pneumonia mencakup penilaian tingkat keparahan penyakit untuk menentukan lokasi perawatan serta intervensi yang diperlukan. Penilaian ini digunakan untuk menentukan apakah pasien dapat ditangani di komunitas atau memerlukan perawatan di rumah sakit.

Pada pasien dengan gangguan oksigenasi, terapi oksigen diberikan untuk mempertahankan saturasi oksigen yang adekuat. Jika kondisi pasien memburuk, guideline menyebutkan bahwa dukungan ventilasi, baik non-invasif maupun invasif,

dapat diperlukan sebagai bagian dari manajemen klinis (NICE, 2025).

Pada populasi anak, WHO menekankan bahwa terapi pneumonia harus disesuaikan dengan tingkat keparahan penyakit. Kasus ringan dapat ditangani dengan pendekatan sederhana, sedangkan kasus berat memerlukan perawatan di fasilitas kesehatan dengan terapi yang lebih intensif dan pemantauan ketat (WHO, 2024).

3. Terapi simtomatik

Terapi simtomatik diberikan untuk mengurangi gejala yang muncul dan meningkatkan kenyamanan pasien. Pada bronkitis akut, terapi utama bersifat suportif dan simtomatik yang bertujuan untuk memberikan kenyamanan kepada pasien. Penatalaksanaan meliputi pemberian antipiretik untuk mengatasi demam, istirahat untuk membantu pemulihan, serta peningkatan asupan cairan untuk mencegah dehidrasi dan membantu mengurangi kekentalan sekret (DiPiro et al., 2020). Terapi ini juga bertujuan untuk mengurangi gejala seperti batuk yang dapat mengganggu aktivitas pasien.

3.3.3 Monitoring dan Evaluasi

Monitoring pada *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI) dilakukan sejak awal terapi untuk menilai perkembangan kondisi pasien dan mendeteksi perubahan klinis yang dapat terjadi selama perjalanan penyakit. Pemantauan ini penting karena kondisi pasien dapat berubah dengan cepat, sehingga diperlukan observasi yang sistematis terhadap tanda-tanda klinis utama (NICE, 2025).

Fokus utama monitoring adalah fungsi respirasi, karena LRTI secara langsung mempengaruhi sistem pernapasan. Parameter seperti frekuensi napas, adanya retraksi dinding dada, serta saturasi oksigen digunakan untuk menilai status respirasi pasien. Perubahan pada parameter tersebut dapat menjadi indikator awal adanya perbaikan atau perburukan kondisi (WHO, 2024). Monitoring juga mencakup pengamatan terhadap gejala klinis seperti demam, batuk, dan sesak napas yang merupakan manifestasi utama LRTI. Perubahan intensitas gejala ini digunakan untuk melihat respon awal

terhadap terapi yang diberikan. Pemantauan gejala menjadi penting karena gejala yang menetap atau memburuk dapat menandakan bahwa kondisi pasien belum terkendali (DiPiro *et al.*, 2020).

Monitoring melibatkan penilaian kebutuhan terapi suportif, terutama penggunaan oksigen. Pasien dengan hipoksemia harus dipantau secara ketat karena peningkatan kebutuhan oksigen dapat menunjukkan gangguan respirasi yang semakin berat. Kondisi ini dapat berkembang menjadi indikasi untuk intervensi lanjutan seperti ventilasi apabila tidak segera ditangani (NICE, 2025).

Pada populasi anak, WHO menekankan pentingnya pemantauan tanda bahaya seperti kesulitan bernapas, ketidakmampuan minum, atau penurunan kesadaran sebagai indikator perburukan kondisi. Tanda-tanda ini digunakan sebagai dasar dalam menentukan kebutuhan rujukan atau peningkatan tingkat perawatan (WHO, 2024).

Evaluasi pada LRTI dilakukan untuk menilai efektivitas terapi yang telah diberikan serta menentukan langkah penatalaksanaan selanjutnya berdasarkan respon pasien. Evaluasi ini biasanya dilakukan dalam beberapa hari setelah terapi dimulai untuk melihat apakah terdapat perbaikan klinis yang signifikan (Metlay *et al.*, 2019). Respon terapi dievaluasi melalui perbaikan gejala klinis, stabilitas tanda vital, serta penurunan kebutuhan intervensi seperti oksigen. Jika pasien menunjukkan perbaikan, maka terapi dapat dilanjutkan sesuai rencana awal (NICE, 2025). Sebaliknya, jika tidak terdapat perbaikan atau terjadi perburukan, maka perlu dilakukan peninjauan ulang terhadap diagnosis atau terapi yang diberikan.

Evaluasi juga mencakup identifikasi komplikasi yang dapat terjadi selama perjalanan penyakit. Komplikasi seperti gagal napas atau sepsis menjadi indikator bahwa penyakit berkembang menjadi lebih berat dan memerlukan penanganan yang lebih. Deteksi dini terhadap komplikasi menjadi bagian penting dalam evaluasi klinis (Metlay & Singer, 2002). Lama rawat inap dan kebutuhan intervensi seperti ventilasi dapat digunakan sebagai indikator tambahan dalam evaluasi *outcome* pasien. Studi menunjukkan bahwa pasien dengan kondisi lebih berat cenderung memiliki lama rawat yang lebih panjang serta kebutuhan intervensi yang lebih tinggi (Scaglione *et al.*,

2025) . Hal ini mencerminkan bahwa evaluasi tidak hanya berfokus pada gejala, tetapi juga pada perjalanan klinis secara keseluruhan.

Evaluasi akhir dilakukan untuk memastikan bahwa pasien telah mencapai kondisi stabil, yang ditandai dengan perbaikan gejala, fungsi respirasi yang adekuat, serta tidak adanya komplikasi lanjutan. Hasil evaluasi ini digunakan sebagai dasar dalam menentukan apakah pasien dapat dipulangkan atau masih memerlukan perawatan lanjutan (NICE, 2025).

Monitoring dan evaluasi merupakan proses yang saling berkaitan, di mana monitoring memberikan data klinis secara terus-menerus, sedangkan evaluasi digunakan untuk menilai dan menyesuaikan terapi berdasarkan data tersebut, sehingga penatalaksanaan LRTI dapat dilakukan secara optimal.

3.4 Prinsip Rasional dan Dampak Terapi pada *Upper Respiratory Tract Infection* (URTI) dan *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI)

1. Prinsip Rasional dalam Farmakoterapi URTI dan LRTI

Dalam farmakoterapi *Upper Respiratory Tract Infection* (URTI) dan *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI), prinsip rasional menekankan bahwa pemilihan terapi harus didasarkan pada etiologi infeksi serta tingkat keparahan penyakit. Hal ini penting karena sebagian besar URTI disebabkan oleh virus sehingga tidak memerlukan antibiotik, sedangkan pada LRTI tertentu, terutama yang bersifat bakterial, antibiotik menjadi bagian utama terapi. Oleh karena itu, penegakan diagnosis yang tepat menjadi dasar dalam menentukan apakah farmakoterapi yang diberikan bersifat simptomatik atau memerlukan terapi antimikroba.

Dalam praktik kefarmasian, pemilihan obat pada URTI dan LRTI juga harus mempertimbangkan aspek farmakokinetik dan farmakodinamik, seperti kemampuan obat mencapai konsentrasi terapeutik di jaringan paru atau saluran napas serta hubungan antara konsentrasi obat dan aktivitas antimikroba. Selain itu, penentuan dosis, rute pemberian, dan durasi terapi perlu disesuaikan dengan kondisi pasien untuk memastikan

efektivitas terapi sekaligus meminimalkan risiko efek samping (ICMR, 2019).

Peran farmasis dalam farmakoterapi URTI dan LRTI meliputi pemilihan obat yang tepat, pemberian edukasi kepada pasien terkait penggunaan obat, serta pemantauan efektivitas dan keamanan terapi. Pendekatan ini merupakan bagian dari pharmaceutical care yang bertujuan untuk memastikan bahwa terapi yang diberikan memberikan manfaat optimal bagi pasien (DiPiro *et al.*, 2020).

2. *Drug Related Problems* (DRPs) dalam Farmakoterapi URTI dan LRTI

Dalam farmakoterapi URTI dan LRTI, *drug related problems* (DRPs) sering terjadi, terutama dalam bentuk penggunaan antibiotik yang tidak sesuai indikasi. Pada URTI, antibiotik sering diberikan meskipun penyebabnya adalah virus, sedangkan pada LRTI, kesalahan dapat terjadi dalam pemilihan jenis antibiotik, dosis, atau durasi terapi. Kondisi ini menunjukkan bahwa ketidaktepatan dalam farmakoterapi masih menjadi masalah dalam praktik klinis (Yoon *et al.*, 2017). DRPs tersebut dapat berdampak pada meningkatnya resistensi antimikroba, yang merupakan konsekuensi dari penggunaan antibiotik yang tidak rasional dalam terapi infeksi saluran pernapasan. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat, baik pada URTI maupun LRTI, dapat menyebabkan penurunan efektivitas terapi di masa depan serta meningkatkan kesulitan dalam penanganan infeksi (ICMR, 2019).

Selain resistensi, DRPs juga dapat menyebabkan efek samping obat yang tidak diinginkan, terutama jika terapi tidak disesuaikan dengan kondisi pasien. Hal ini menegaskan bahwa dalam farmakoterapi URTI dan LRTI, keamanan terapi harus menjadi salah satu pertimbangan utama selain efektivitas (Deb *et al.*, 2022).

3. Kepatuhan, Keamanan, dan Optimalisasi Farmakoterapi

Kepatuhan pasien terhadap regimen farmakoterapi menjadi faktor penting dalam keberhasilan pengobatan URTI dan LRTI. Ketidaksesuaian penggunaan obat, seperti tidak menghabiskan antibiotik atau penggunaan yang tidak sesuai

dosis, dapat menyebabkan kegagalan terapi serta meningkatkan risiko resistensi. Oleh karena itu, edukasi pasien menjadi bagian penting dalam praktik kefarmasian untuk memastikan penggunaan obat yang tepat (Wasylyshyn *et al.*, 2022). Keamanan terapi juga harus diperhatikan dalam farmakoterapi URTI dan LRTI, termasuk pemantauan efek samping dan interaksi obat. Hal ini penting karena penggunaan obat, terutama antibiotik, dapat menimbulkan risiko tertentu yang perlu diantisipasi selama terapi berlangsung (Deb *et al.*, 2022).

Optimalisasi farmakoterapi dapat dilakukan melalui penerapan *antimicrobial stewardship*, yang bertujuan untuk memastikan penggunaan antibiotik yang tepat pada URTI dan LRTI. Pendekatan ini mencakup pemilihan terapi yang sesuai, evaluasi terapi secara berkala, serta penyesuaian terapi berdasarkan respon pasien, sehingga dapat meningkatkan efektivitas terapi sekaligus menekan risiko resistensi (ICMR, 2019).

Penerapan prinsip rasional dalam farmakoterapi URTI dan LRTI dengan mempertimbangkan aspek kefarmasian seperti DRPs, farmakokinetik-farmakodinamik, kepatuhan, serta keamanan terapi menjadi kunci dalam meningkatkan keberhasilan pengobatan dan kualitas pelayanan kesehatan (ICMR, 2019).

DAFTAR PUSTAKA

- Adamu, I., Lambert, A., Bello, S., Abdulmalik, F.A. and Marshall, T., 2025. Effects of antibiotic prescribing for respiratory tract infection on future consultations in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 15, e099357.
- Alsayed, A.R., Abed, A., Al Shawabkeh, M.J., Aldarawish, R.R., Al-Shajlawi, M. and Alabbas, N., 2024. Human rhinovirus: Molecular and clinical overview. *Pharmacy Practice*, 22(1), 2925.
- Charton, L., Séverac, F., Hansmann, Y. and Chambe, J., 2025. Factors influencing inappropriate antibiotic prescription in respiratory tract infections in general practice. *Scientific Reports*, 15, 33365.
- Cilloniz, C., Martin-Loeches, I., Garcia-Vidal, C., San Jose, A. and Torres, A., 2016. Microbial etiology of pneumonia: epidemiology, diagnosis and resistance patterns. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), p.2120.
- Deb, L.C., McGrath, B.M., Schlosser, L., Hewitt, A., Schweitzer, C., Rotar, J., Leedahl, N.D., Crosby, R. and Carson, P., 2022. Antibiotic prescribing practices for upper respiratory tract infections among primary care providers: A descriptive study. *Open Forum Infectious Diseases*, 9(6), ofac302.
- Department of Health, 2017. *National antibiotic guidelines for upper respiratory tract infections*. Manila: Department of Health.
- DiPiro, J.T., Yee, G.C., Posey, L.M., Haines, S.T., Nolin, T.D. and Ellingrod, V., 2020. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Eccles, R. and Mallefet, P., 2019. Observational study of the effects of upper respiratory tract infection on hydration status. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 14, 36.
- Heikkinen, T. and Järvinen, A., 2003. The common cold. *The Lancet*, 361(9351), pp.51–59.
- Indian Council of Medical Research (ICMR), 2019. *Treatment guidelines for antimicrobial use in common syndromes*. New Delhi: ICMR.
- MacGowan, A.P., Darley, E.S.R., Jacobson, S.K., Smith, D. and Urch, J., 2020. *Antibiotic guidelines*. North Bristol NHS Trust.

- Metlay, J.P., Waterer, G.W., Long, A.C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L.A., Dean, N.C., Fine, M.J., Flanders, S.A., Griffin, M.R., Metersky, M.L., Musher, D.M., Restrepo, M.I. and Whitney, C.G., 2019. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7), pp.e45–e67.
- Mizgerd, J.P., 2008. Acute lower respiratory tract infection. *New England Journal of Medicine*, 358(7), pp.716–727.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2025. *Pneumonia: diagnosis and management (NG250)*. London: NICE.
- Salih, S.S.A., Abdalkafi, B.A., Bizzari, R.A.A., House, A.C., Al Bana, M.A., Howidi, N.R. and Manaf, S.B., 2024. Patterns of viral pathogens causing upper respiratory tract infections in children under 13 years old. *Dubai Medical Journal*, 7(1), pp.24–38.
- Turnidge, J., 2001. Responsible prescribing for upper respiratory tract infections. *Drugs*, 61(14), pp.2065–2077.
- Wasylyshyn, A.I., Kaye, K.S., Chen, J., Haddad, H., Nagel, J., Petrie, J.G., Gandhi, T.N. and Petty, L.A., 2022. Improving antibiotic use for sinusitis and upper respiratory tract infections: A virtual-visit antibiotic stewardship initiative. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, pp.1–4.
- Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., Garau, J., Huchon, G., Ieven, M., Ortqvist, A., Schaberg, T., Torres, A., van der Heijden, G., Read, R. and Verheij, T.J.M., 2011. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(Suppl. 6), pp.E1–E59.
- World Health Organization (WHO), 2024. *Guideline on management of pneumonia and diarrhoea in children up to 10 years of age*. Geneva: WHO.
- Yoon, Y.K., Park, C.S., Kim, J.W., Hwang, K., Lee, S.Y., Kim, T.H., Park, D.Y., Kim, H.J., Kim, D.Y., Lee, H.J., Shin, H.Y. and Kim, S.W., 2017. Guidelines for the antibiotic use in adults with acute upper respiratory tract infections. *Infection & Chemotherapy*, 49(4), pp.326–352.

BAB 4

FARMAKOTERAPI MUAL DAN MUNTAH (NON KANKER DAN POST OPERASI)

4.1 Pendahuluan

Mual dan/atau muntah sering kali merupakan bagian dari gejala klinis pada berbagai kondisi medis yang berkaitan dengan proses gastrointestinal (GI), kardiovaskular, infeksius, neurologis, metabolik, atau psikogenik (Gravatt, et al., 2026). Mual adalah sensasi tidak nyaman yang sering mendahului muntah dan sering kali mereda setelah muntah, sedangkan muntah merupakan pengeluaran isi lambung secara paksa melalui mulut akibat koordinasi kompleks sistem saraf pusat dan perifer (Schwinghammer, et al., 2023). Muntah berbeda dengan regurgitasi. Regurgitasi yaitu pengeluaran isi lambung ke kerongkongan tanpa paksaan (Walker, et al., 1990).

Mual dan/atau muntah merupakan keluhan umum yang dapat dialami oleh individu dari berbagai kelompok usia. Mual dan/atau muntah dapat terjadi secara tiba-tiba karena terkait dengan beberapa kondisi. Penentuan penyebabnya memerlukan penilaian yang cermat terhadap gejala, terkait dengan episode mual dan/atau muntah, khususnya durasi, hubungan dengan makanan, faktor pemicu, dan isi muntahan. Gejala akut yang berlangsung selama beberapa jam hingga beberapa hari ditemukan pada lesi inflamasi atau struktural. Gejala kronis, terutama jika bersifat intermiten, sering kali disebabkan oleh proses obstruktif atau inflamasi di dalam saluran pencernaan. Muntah kronis tanpa gejala sistemik lainnya mungkin disebabkan oleh diri sendiri; mual kronis tanpa muntah dapat menjadi petunjuk adanya masalah psikogenik (Walker, et al., 1990).

Mual dan/atau muntah juga dapat muncul secara sementara tanpa disertai gejala lain, namun pada beberapa kasus kondisi ini juga

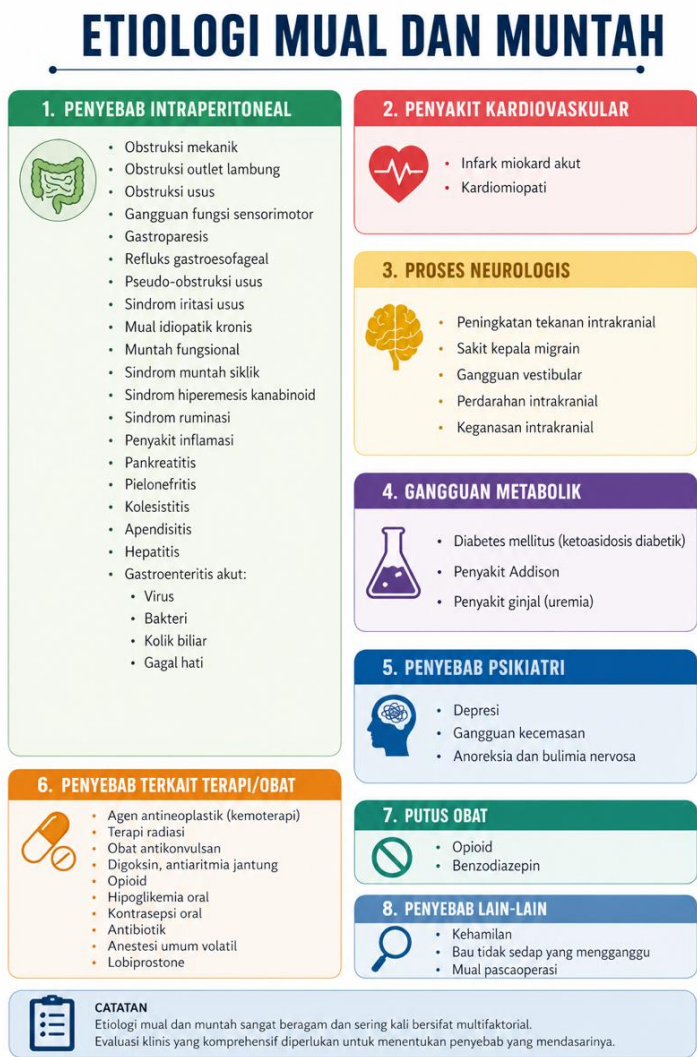
dapat menjadi bagian dari manifestasi klinis yang lebih kompleks, sehingga memerlukan evaluasi dan penanganan yang lebih menyeluruh. Mual dan/atau muntah dapat menimbulkan dampak klinis lain seperti gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, dehidrasi, malnutrisi, penurunan berat badan, peningkatan lama rawat inap, dan penurunan kepatuhan pasien terhadap terapi utama. Penatalaksanaan kondisi ini dapat bersifat sederhana maupun kompleks, tergantung pada penyebab yang mendasarinya (Schwinghammer, et al., 2023). Dalam pelayanan kefarmasian, pemilihan terapi antiemetik harus dilakukan secara rasional berdasarkan etiologi, faktor risiko pasien, efektivitas klinis, keamanan, interaksi obat, serta *cost-effectiveness*. Pendekatan berbasis bukti (*evidence-based*) sangat penting untuk memastikan optimalisasi luaran terapi sekaligus meminimalkan *medication-related problems*.

Secara tradisional, farmakoterapi telah menjadi pendekatan utama dalam penatalaksanaan mual dan muntah. Namun, pada sebagian pasien, terapi obat saja terkadang belum memberikan hasil yang optimal. Perkembangan ilmu pengetahuan menghadirkan berbagai modalitas terapi baru, seperti stimulasi bioelektrik pada saluran cerna, terapi perilaku, serta tindakan bedah yang lebih modern. Selain itu, terapi alternatif seperti akupunktur dan penggunaan jahe juga dapat memberikan manfaat pada beberapa pasien tertentu (Heckroth, et al., 2021). Tujuan utama terapi adalah mencegah atau mengatasi mual dan/atau muntah, terlepas dari apapun penyebabnya.

4.2 Etiologi

Mual dan muntah merupakan gejala yang dapat berhubungan dengan berbagai kondisi klinis, termasuk gangguan gastrointestinal, penyakit metabolik, infeksi, gangguan neurologis, penyakit kardiovaskular, maupun faktor psikologis. Selain itu, kondisi ini juga sering terjadi pada kehamilan, pascaoperasi, serta sebagai efek samping dari berbagai obat, terutama kemoterapi antikanker (Gravatt, et al., 2026). Penyebab mual dan muntah dapat bervariasi tergantung pada usia, kondisi medis, serta faktor risiko masing-masing pasien. Pada beberapa kasus, mual dan muntah dapat bersifat

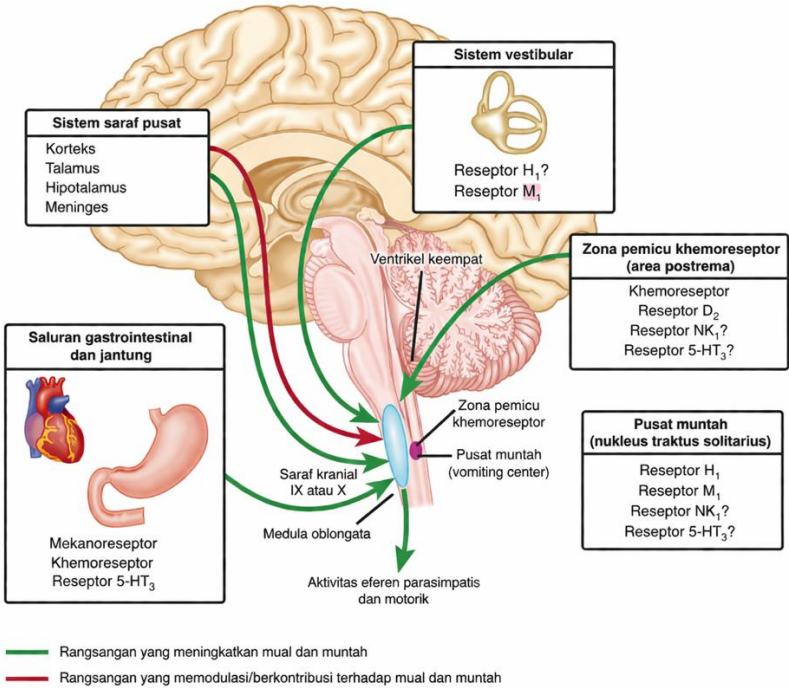
ringan dan sementara, namun pada kondisi tertentu dapat menjadi masalah serius yang mengganggu kualitas hidup, memperburuk status klinis, bahkan menyebabkan penghentian terapi utama. Oleh karena itu, penatalaksanaan yang tepat harus difokuskan pada pencegahan dan pengendalian gejala berdasarkan etiologi yang mendasari (Schwinghammer, et al., 2023).



Gambar 4.1. Etiologi mual dan muntah (Schwinghammer, et al., 2023)

4.3 Patofisiologi

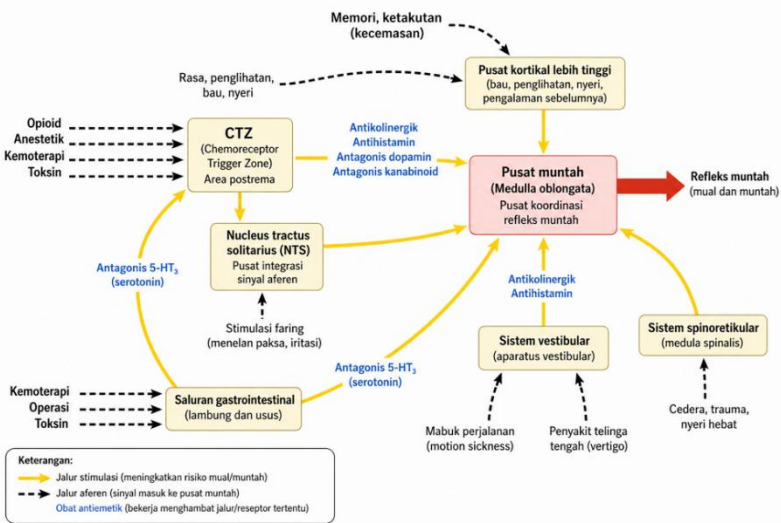
Proses muntah (emesis) terjadi melalui tiga tahap berurutan, yaitu mual (*nausea*), *retching*, dan muntah. Mual merupakan sensasi subjektif berupa rasa ingin muntah. Retching adalah kontraksi otot perut dan dada yang terjadi sebelum muntah, sedangkan muntah merupakan pengeluaran isi lambung secara kuat melalui mulut akibat gerakan balik saluran cerna. Proses ini diatur oleh batang otak dan melibatkan koordinasi kompleks antara sistem saraf pusat, saluran pencernaan, serta otot abdomen (Schwinghammer, et al., 2023). Mual dan muntah dapat muncul secara bersamaan maupun terjadi secara terpisah, karena keduanya melibatkan mekanisme patofisiologi yang tidak selalu sama (Heckroth, et al., 2021).



Gambar 4.2. Patogenesis mual dan muntah: jalur neurologis yang terlibat dalam patofisiologi mual dan muntah (Schwinghammer, et al., 2023).

Secara fisiologis, mekanisme muntah dikendalikan oleh suatu pusat fungsional di batang otak yang dikenal sebagai pusat muntah (*vomiting center*), yang terletak di medula oblongata. Pusat ini merupakan kumpulan saraf yang berfungsi mengintegrasikan berbagai rangsangan pemicu muntah. Sinyal menuju pusat muntah dapat berasal dari saluran gastrointestinal melalui saraf vagus, korteks serebral akibat faktor psikologis, sistem vestibular terkait gangguan keseimbangan, sistem visual, serta *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) sebagai sumber rangsangan yang memicu terjadinya muntah (Heckroth, et al., 2021).

Setelah menerima rangsangan, pusat muntah akan mengoordinasikan respons motorik melalui saraf vagus dan beberapa saraf kranial V, VII, IX, dan X berupa kontraksi diafragma, otot abdomen, relaksasi sfingter esofagus, hingga pengeluaran isi lambung sehingga terjadi mual dan muntah (Heckroth, et al., 2021).



Gambar 4.3. Patofisiologi mual dan muntah: jalur neurofisiologis serta target kerja obat antiemetik (Barhiliya, et al., 2020).

4.3.1 *Chemoreceptor trigger zone* (CTZ)

CTZ terletak di area postrema dasar ventrikel keempat dan berada di luar sawar darah otak (*blood-brain barrier*), sehingga sangat sensitif terhadap zat kimia dalam darah dan cairan

serebrospinal. CTZ berperan penting dalam mendeteksi zat kimia, toksin, obat-obatan, maupun kehamilan. Reseptor utama di CTZ melibatkan berbagai neurotransmitter seperti dopamine D2, serotonin 5-HT₃, histamin H₁, muskarinik M₁, dan neurokinin-1 (NK₁). CTZ sering terlibat pada muntah akibat obat, kemoterapi, atau kehamilan. (Schwinghammer, et al., 2023). Aktivasi CTZ mengirim sinyal ke *vomiting centre* dan memicu muntah. Oleh karena itu, obat *antiemetic* seperti metoklopramid, proklorperazin, ondansetron, dan *aprepitant* bekerja dengan memblokir reseptor-reseptor ini.

6.3.2 Jalur Gastrointestinal

Jalur gastrointestinal merupakan salah satu mekanisme utama mual dan muntah melalui aktivasi neurokimia dan saraf vagal, dengan serotonin sebagai mediator utama. Iritasi atau distensi saluran cerna merupakan salah satu penyebab utama muntah. Saluran gastrointestinal memiliki kemoreseptor dan mekanoreseptor yang mampu mendeteksi rangsangan kimia seperti asam, toksin, iritan, serta rangsangan mekanik seperti distensi lambung atau usus. Rangsangan ini dideteksi oleh sel enterochromaffin (ECC) di mukosa saluran cerna, yang kemudian melepaskan mediator kimia seperti serotonin (5-HT), substance P, dan kolesistokinin (CCK). Mediator tersebut mengaktifkan saraf vagus menuju pusat muntah di medulla oblongata, sehingga memicu mual dan muntah (Schwinghammer, et al., 2023).

Pada jalur ini, antagonis 5-HT₃ seperti ondansetron, granisetron, dan palonosetron sangat efektif digunakan sebagai antiemetik, terutama pada mual dan muntah akibat kemoterapi atau iritasi saluran cerna.

4.3.3 Sistem Vestibular

Sistem vestibular berperan penting dalam muntah akibat *motion sickness*, vertigo, penyakit telinga tengah, dan mabuk perjalanan. Sinyal dari aparatus vestibular diteruskan melalui nervus vestibularis ke pusat muntah melalui reseptor histamin H₁ dan muskarinik M₁. Pada jalur ini, antihistamin (misalnya dimenhidrinat, dipenhidramin) dan antikolinergik (skopolamin) efektif untuk

mencegah muntah akibat gangguan vestibular (Barhiliya, et al., 2020).

4.3.4 Higher Cortical Centres

Higher cortical centres merupakan area otak yang meliputi korteks serebral, sistem limbik, dan hipotalamus yang berperan dalam memproses emosi, persepsi sensorik, pengalaman, serta respons psikologis terhadap berbagai rangsangan (Hornby, 2001). Area ini memicu mual dan muntah melalui jalur saraf pusat tanpa adanya gangguan primer pada saluran cerna akibat beberapa faktor non-organik seperti penglihatan, bau, nyeri, ketakutan, kecemasan, memori buruk, dan *anticipatory nausea* pada pasien kemoterapi (Barhiliya, et al., 2020).

Rangsangan sensorik maupun emosional diproses oleh korteks serebral dan sistem limbik, terutama amigdala serta hipokampus, yang kemudian mengirimkan impuls ke *nucleus tractus solitarius* (NTS) dan pusat muntah di medulla oblongata (Hornby, 2001). Selain itu, kecemasan dan stres psikologis dapat mengaktifasi *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) *axis* dan sistem saraf otonom, meningkatkan pelepasan katekolamin serta kortisol yang memperkuat sensitivitas pusat muntah. Oleh karena itu, kondisi seperti gangguan kecemasan, PTSD, atau fobia medis dapat memperburuk gejala mual meskipun tanpa penyebab organik yang jelas (Sanger & Andrews, 2006). Jalur ini menjelaskan bahwa mual dan muntah tidak selalu berasal dari gangguan organik, tetapi juga dapat dipicu oleh faktor psikologis (Barhiliya, et al., 2020).

4.3.5 Sistem Spironetikular

Sistem spinoretikular merupakan jalur saraf aferen yang membawa impuls nyeri, trauma, dan berbagai rangsangan viseral maupun somatik dari perifer menuju formasi retikular batang otak, termasuk area medulla oblongata yang berperan dalam pengaturan refleks muntah (Katzung, et al., 2024). Jalur ini menjadi salah satu pemicu mual dan muntah yang diakibatkan oleh cedera, trauma, atau nyeri berat. Kondisi tersebut dapat mengaktifasi nosiseptor perifer. Impuls akan diteruskan melalui medula spinalis menuju formasi retikular dan *nucleus tractus solitarius* (NTS), yang kemudian

menstimulasi pusat muntah (Barhiliya, et al., 2020). Aktivasi ini dapat menimbulkan mual dan muntah meskipun tidak ada gangguan primer pada saluran gastrointestinal.

Pemahaman terhadap berbagai mekanisme pemicu mual dan muntah sangat penting dalam menentukan pilihan terapi antiemetik secara farmakologis maupun terapi lain yang lebih efektif untuk mencegah atau mengurangi mual dan muntah secara efektif (Heckroth, et al., 2021).

4.4 Terapi Farmakologi

Penggunaan obat antiemetik tetap menjadi terapi utama yang paling sering direkomendasikan. Obat antiemetik di pasaran tersedia sebagai obat resep maupun non resep, dengan mekanisme kerja beragam sesuai target kerjanya pada jalur neurotransmitter tertentu, seperti serotonin (5-HT₃), dopamin (D₂), histamin (H₁), muskarinik (M₁), dan neurokinin-1 (NK₁). Obat antiemetik dapat digunakan sebagai terapi tunggal maupun kombinasi, dengan berbagai rute pemberian seperti oral, rektal, injeksi, atau transdermal, sesuai kondisi klinis pasien (Schwinghammer, et al., 2023).

Pemilihan regimen antiemetik yang tepat harus mempertimbangkan beberapa faktor penting, meliputi Gravatt, et al., 2026) :

1. Etiologi atau penyebab gejala.
2. Frekuensi, durasi, dan tingkat keparahan.
3. Kemampuan pasien menggunakan bentuk sediaan tertentu (oral, rektal, injeksi, transdermal).
4. Respons terhadap terapi sebelumnya.

Pemilihan obat antiemetik pada mual dan muntah ringan dapat menggunakan obat nonresep. Pada *motion sickness* dapat dipilih antihistamin H₁ seperti dimenhidrinat, dipenhidramin, dan meklizin atau antikolinergik seperti skopolamin yang dapat menghambat jalur vestibular untuk mencegah stimulasi pusat muntah (Barhiliya, et al., 2020). Pada gangguan gastrointestinal ringan terutama jika ada gangguan motilitas lambung, dapat dipilih antagonis dopamin seperti metoklopramid dan domperidon yang bekerja sebagai antiemetik sekaligus meningkatkan pengosongan

lambung Metoklopramid dapat digunakan juga pada gangguan gastrointestinal kronis seperti gastroparesis atau dispepsia fungsional (Hasler, 2011). Penggunaan jangka panjang metoklopramid harus dibatasi karena risiko efek samping neurologis seperti gejala ekstrapiramidal *dan tardive dyskinesia* (Katzung, et al., 2024).

Mual dan muntah yang dipengaruhi oleh faktor psikologi atau *higher cortical centres*, seperti kecemasan berat atau *anticipatory nausea*, dapat diberi terapi tambahan berupa benzodiazepin dan/atau terapi perilaku, karena jalur yang terlibat lebih dominan berasal dari sistem limbik dan korteks serebral (Sanger & Andrews, 2006).

Pemilihan terapi farmakologi mual dan muntah harus disesuaikan dengan etiologi, mekanisme patofisiologi, keparahan, dan karakteristik pasien untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan meminimalkan efek samping. Pendekatan berbasis bukti menekankan pentingnya individualisasi terapi, penggunaan obat sesuai etiologi, serta evaluasi berkelanjutan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Berbagai macam obat antiemetik secara lengkap dapat dilihat pada Gambar 4.4.

PREPARAT ANTIEMETIK UMUM & REGIMEN DOSIS DEWASA			
 1. ANTASIDA Berfungsi untuk mual/muntah ringan. Efek samping: magnesium—diare; aluminium atau kalsium—konstipasi.	• Antasida (Berbagai jenis): 15–30 mL setiap 2–4 jam sesuai kebutuhan Bentuk: Cairan / oral Ketersediaan: Nonresep	 7. ANTAGONIS HISTAMIN (H₁) Berfungsi untuk mual sekunder akibat heartburn atau GERD. Efek samping: sakit kepala, konstipasi, atau diare.	• Simetidin (Tagamet HB): 200 mg dua kali sehari • Famotidin (Pepidol AC): 10 mg dua kali sehari • Nizatidin (Axid AR): 75 mg dua kali sehari Bentuk: Tablet Ketersediaan: Nonresep
 2. ANTIHISTAMIN-ANTIKOLINERGIK Terutama untuk senis; risiko tinggi pada BPH, glaukoma sudut sempit, atau asma. Efek samping: kantuk, kebingungan, penglihatan kabur, mual kering, retensi urin.	• Dimenhidrinat (Dimenhydrat): 50–100 mg setiap 4–6 jam Bentuk: Tablet, kunyah, kapsul Ketersediaan: Nonresep • Difenhidramin (Benadryl): 25–50 mg setiap 4–6 jam atau 10–50 mg setiap 2–4 jam Bentuk: Tablet, kapsul, cairan, IM, IV Ketersediaan: Resep/Nonresep • Ketoklofen (Vistaril, Atarax): 25–100 mg setiap 4–6 jam Bentuk: Tablet (tanpa label) Ketersediaan: Resep • Meklozin (Bonine, Antivert): 12.5–25 mg 1 jam sebelum perjalanan, ulang setiap 12–24 jam Bentuk: Tablet, kunyah Ketersediaan: Resep/Nonresep • Scopolamine (Transderm Scop): 1.5 mg setiap 72 jam Bentuk: Patch transdermal Ketersediaan: Resep • Trimetoprimasolam (Tigan): 300 mg 3–4 kali sehari atau 200 mg 3–4 kali sehari Bentuk: Kapsul, IM Ketersediaan: Resep	 8. ANTAGONIS RESEPTOR 5-HT₂ Berguna sebagai terapi tunggal atau kombinasi untuk profilaksis mual dan muntah. Efek samping: astenia, konstipasi, sakit kepala.	• Dosis untuk CRNV dan PONV: Lihat dosis pada bagian kortikosteroid Bentuk: Tablet, IV Ketersediaan: Resep
 3. BENZODIAZEPIN Digunakan untuk <i>anticipatory nausea and vomiting (ANV)</i> , tetapi dikonsiderasikan dengan risiko. Efek samping: mengantuk, sedasi, perubahan nafsu makan, gangguan memori, risiko sedasi saat jika digunakan dengan analgesik opioid.	• Lorazepam (Ativan): 0.5–2 mg pada malam sebelum dan pagi hari kemudiannya Bentuk: Tablet, IV Ketersediaan: Resep (C–IV)	 9. AGEN LAINNYA • Metoklopramid : aktivitas prokinetik berguna pada gastroparesis diabetik. Efek samping: astenia, sakit kepala, somnolensi, EPS. • Amisulprid : trinitrat untuk PONV; hindari pada gangguan ginjal berat. Efek samping: peningkatan prolaktin serum, pusing, gangguan GTC. • Onapreson : kualitas dengan hati-hati pada senis, kontraindikasi dengan benzodiazepin. Efek samping: sedasi, pusing, gangguan GTC, EPS. • Pridoksin (Vitamin B₆) : digunakan pada mual karena labirin. Dapat digunakan sendiri atau kombinasi dengan domperidone 12.5 mg. Efek samping: kantuk, sakit kepala.	• Metoklopramid (Reglan): 10–20 mg (0.5–2 mg/kg) empat kali sehari Efek samping: astenia, sakit kepala, somnolensi, EPS • Onapreson (Diprivan): 5–10 mg sehari • Pridoksin (Vitamin B₆): 10–25 mg oral tiga-empat kali sehari • Amisulprid: 5–10 mg sekali, sebelum atau sesudah operasi
 4. BUTIROPENON Untuk breakthrough CRNV, dispendat setelah penggantian terapan. Efek samping: halusinasi—sedasi, konstipasi, hipotensi, gejala ekstrapiramidal (EPS), dispendat—peramangan GTC, atau diare/tremor de postum, EEG 10 lead sebelum pemberian, monitor jantung 2–3 jam setelah pemberian.	• Haloperidol (Haldol): 0.5–2 mg setiap 4–6 jam Bentuk: Tablet, cairan, IM, IV Ketersediaan: Resep • Droperidol (Inapsin): 2.5 mg dapat diberikan kemudian 1.25 mg Bentuk: IM, IV Ketersediaan: Resep	 10. FENOTIAZIN Berguna untuk mual/muntah ringan atau breakthrough CRNV. Efek samping: mengantuk, diare, konstipasi, pusing, labirin, sedasi, hipotensi, perubahan nafsu makan, retensi urin, sedasi, diare, dan konstipasi.	• Chlorpromazine (Thorazine): 10–25 mg setiap 4–6 jam atau 25–50 mg setiap 4–6 jam Tablet, cairan, IM, IV • Prochlorperazine (Compazine): 2–10 mg setiap 4–6 jam atau 5–10 mg setiap 3–4 jam atau 2.5–10 mg setiap 3–4 jam atau 25 mg dua kali sehari Tablet, cairan, IM, IV, suppositoria • Perphenazine (Phenergan): 12.5–25 mg setiap 4–6 jam Tablet, cairan, IM, IV, suppositoria
 5. KANABINOID Digunakan untuk breakthrough CRNV. Efek samping: euforia, mengantuk, somnolensi.	• Dronabinol (Marinol, Syndros): 5–15 mg¹ setiap 2–4 jam atau 4–12.6 mg¹ setiap 2–4 jam Bentuk: Kapsul / larutan oral Ketersediaan: Resep (C–II) • Nabilone (Cesamet): 1–2 mg dua kali sehari Bentuk: Kapsul Ketersediaan: Resep (C–II)	 11. ANTAGONIS SUBSTANSI P / NEUROKININ-1 (NK) Berguna sebagai terapi tunggal atau kombinasi untuk profilaksis CRNV dan PONV. Efek samping: konstipasi, diare, sakit kepala, nyeri, disuria, dan konstipasi.	• Aprepitant (Eprex): Lihat dosis pada bagian kortikosteroid Kapsul, IV Resep • Fosaprepitant (Alopi): IV Resep • Fosnetupitant/palonosetron: Kapsul Resep • Netupitant/palonosetron: Kapsul Resep • Rollapant: Kapsul Resep
 6. KORTIKOSTEROID Berguna sebagai terapi tunggal atau kombinasi untuk profilaksis mual dan muntah. Efek samping: insomnia, peningkatan GTC, agitasi, stimulasi nafsu makan, hipertensi, hiperglikemia.	• Deksametason atau metilprednisolon: 4–12 mg per hari (dikombinasikan dengan kinetidin klinis) Bentuk: Tablet, IV Ketersediaan: Resep		

1. Sistem regimen harus dimonitor untuk memprediksi mual atau berakibat mual dan muntah serta menjaga status hidrasi pasien setiap sedasi.

Sumber: Adaptasi dari Grayzel EJ, et al., 2015; Katzung BG et al., 2024; Brunton LL, et al., 2023; Scoville K (t), 2005.

Gambar 4.4. Pilihan Antiemetik dan Regimen Dosis Dewasa (Schwinghammer, et al., 2023).

4.4.1 Antasida

Terapi awal untuk kasus mual dan muntah ringan, terutama pada pasien yang gejalanya berhubungan dengan refluks asam lambung atau *heartburn* (Schwinghammer, et al., 2023). Antasida bekerja menetralkan asam lambung yang dapat membantu mengurangi iritasi gastrointestinal yang dapat menyebabkan mual dan/atau muntah. Antasida harus digunakan secara hati-hati pada pasien gangguan ginjal akut atau kronis, karena magnesium atau aluminium dapat terakumulasi di ginjal sehingga meningkatkan risiko toksisitas (Brunton, et al., 2023).

4.4.2 Antihistamin-Antikolinergik

Obat antiemetik pada golongan ini bekerja dengan menghambat reseptor histamin (H1) dan muskarinik (M1) pada pusat muntah serta sistem vestibular, yang berperan dalam memicu mual dan muntah akibat gangguan keseimbangan atau pergerakan. Obat ini sering digunakan sebagai terapi mandiri untuk mencegah mual dan muntah yang berhubungan dengan gangguan gerakan seperti vertigo dan *motion sickness* (Schwinghammer, et al., 2023). Efek samping obat ini dapat menyebabkan mulut kering, retensi urin, kantuk, dan sedasi akibat aktivitas antikolinergiknya. Beberapa obat yang termasuk golongan ini meliputi dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin, prometazin, dan skopolamin atau hyosin banyak digunakan sebagai pilihan utama untuk pencegahan maupun penanganan gejala vestibular ringan hingga sedang (Heckroth, et al., 2021).

Skopolamin tersedia dalam bentuk tablet, injeksi, dan *transdermal patch*. Sediaan transdermal memberikan pelepasan obat secara perlahan selama hingga 72 jam, sehingga sangat bermanfaat untuk pencegahan jangka panjang (Heckroth, et al., 2021).

4.4.3 Antagonis Dopamin Reseptor (DRA)

Dopamin berperan penting dalam mekanisme emesis melalui stimulasi *chemoreceptor trigger zone* (CTZ), terutama pada area postrema dan *nucleus tractus solitarius* yang memiliki berbagai reseptor dopamin, khususnya reseptor D2. Penghambatan reseptor dopaminergik D2 di area postrema terbukti dapat menekan refleksi

muntah, sehingga antagonis reseptor dopamin merupakan salah satu obat utama antiemetik (Heckroth, et al., 2021).

Sebagian besar antagonis reseptor dopamin yang digunakan secara klinis tidak memiliki selektivitas reseptor yang tinggi dan mampu menembus sawar darah otak. Selain menghambat CTZ juga dapat memengaruhi jalur dopaminergik lain di otak, akibatnya dapat menimbulkan efek samping neurologis berupa gejala ekstrapiramidal seperti akatisia, tremor, diskinesia, serta parkinsonisme akibat obat (Brunton, et al., 2023). Antagonis dopamin reseptor yang umum digunakan sebagai antiemetik yaitu proklorperazin, fenotiazin, metoklopramid, dan domperidon.

Fenotiazin merupakan salah satu golongan antiemetik yang paling luas digunakan. Obat-obatan tersedia dalam berbagai bentuk oral, rektal, dan parenteral, dengan efektivitas yang relatif setara, sehingga memberikan fleksibilitas terapi terutama pada pasien yang tidak dapat menerima obat secara oral maupun injeksi, pemberian rektal dapat menjadi alternatif. Fenotiazin paling bermanfaat pada pasien dewasa dengan mual dan muntah ringan, seperti gastritis atau gastroenteritis tanpa komplikasi, serta memiliki keunggulan harga yang relatif lebih rendah dibandingkan antiemetik generasi baru, sehingga sesuai untuk penggunaan jangka panjang bila diperlukan. Dalam praktik klinis, proklorperazin intravena terbukti memberikan perbaikan gejala yang lebih cepat, lebih lengkap, dan dengan tingkat sedasi yang lebih rendah dibandingkan prometazin intravena pada pasien dewasa dengan mual dan muntah akibat gangguan gastrointestinal ringan (Schwinghammer, et al., 2023).

Metoklopramid bekerja dengan menghambat reseptor dopaminergik D2 di CTZ. Selain itu, metoklopramid memiliki efek prokinetik melalui peningkatan tonus sfingter esofagus bawah, percepatan pengosongan lambung, dan peningkatan transit usus halus, yang diduga dimediasi oleh peningkatan pelepasan asetilkolin di saluran gastrointestinal (Heckroth, et al., 2021). Kombinasi efek antiemetik dan prokinetik ini menjadikan metoklopramid sangat bermanfaat pada pasien dengan mual dan muntah yang berhubungan dengan gangguan motilitas gastrointestinal, terutama gastroparesis diabetik. Metoklopramid harus digunakan hati-hati jika dikombinasikan dengan antagonis dopamin lainnya seperti

olanzapine atau haloperidol karena dapat meningkatkan risiko efek samping ekstrapiramidal (Schwinghammer, et al., 2023).

Metoklopramid tersedia dalam bentuk oral, supositoria, injeksi, dan nasal spray. Pada pasien dengan gastroparesis diabetik, studi acak terbuka menunjukkan bahwa metoklopramid intranasal dosis 10 mg maupun 20 mg memberikan perbaikan gejala yang lebih signifikan dibandingkan formulasi oral 10 mg dalam menurunkan total skor gejala (*total symptom score/TSS*) setelah enam minggu terapi (Parkman, et al., 2014). Penelitian lanjutan menunjukkan bahwa manfaat klinis metoklopramid intranasal lebih baik pada pasien perempuan dibandingkan laki-laki. Temuan tersebut menunjukkan intranasal dapat menjadi alternatif yang lebih efektif bagi sebagian pasien gastroparesis diabetik, terutama untuk pasien yang mengalami keterbatasan absorpsi oral atau gejala gastrointestinal berat (Parkman, et al., 2015).

Domperidon secara farmakologis mirip dengan metoklopramid karena memiliki efek antiemetik sentral dan prokinetik lambung, namun domperidon menembus sawar darah otak secara minimal sehingga risiko efek samping ekstrapiramidal jauh lebih rendah dibandingkan metoklopramid (Heckroth, et al., 2021). Meskipun demikian, penggunaan domperidon dikaitkan dengan risiko pemanjangan interval QT, aritmia ventrikel, dan kematian jantung mendadak, terutama pada dosis tinggi, penggunaan jangka panjang, atau pasien dengan faktor risiko kardiovaskular tertentu (Rossi & Giorgi, 2010) (Hondeghem, 2013). Oleh karena itu, European Medicines Agency membatasi dosis maksimum dewasa hingga 30 mg/hari dan merekomendasikan penggunaan kurang dari satu minggu (Group, et al., 2014). Selain itu, domperidon dapat menyebabkan hiperprolaktinemia yang berpotensi menimbulkan ginekomastia, nyeri payudara, dan gangguan menstruasi. Dengan demikian, penggunaan domperidon memerlukan evaluasi risiko-manfaat, pemantauan elektrokardiografi pada pasien berisiko, serta kehati-hatian khusus pada pasien dengan riwayat pemanjangan QT atau penyakit jantung (Heckroth, et al., 2021).

4.4.4 Antagonis Reseptor Histamin-2 (H2RA)

Obat ini bekerja dengan menurunkan produksi asam lambung sehingga bermanfaat dalam menangani mual dan muntah ringan yang berhubungan dengan *heartburn* atau refluks gastroesofageal. Dengan mengurangi sekresi asam, golongan ini membantu menurunkan iritasi mukosa lambung dan esofagus yang dapat memicu gejala mual dan muntah. Obat ini umumnya digunakan untuk pereda gejala episodik dan relatif aman dengan efek samping minimal. Namun, penggunaannya tetap perlu diperhatikan karena berpotensi menimbulkan interaksi obat, terutama dengan beberapa agen kemoterapi oral tertentu. Contoh obat ini seperti ranitidin, famotidin, atau simetidin dapat menjadi pilihan pada pasien dengan mual dan muntah yang berkaitan dengan gangguan asam lambung, khususnya yang diakibatkan oleh refluks (Schwinghammer, et al., 2023).

4.4.5 Antagonis Reseptor 5-Hidroksitriptamin-3 (5-HT-3 RA)

Obat ini bekerja memblokir reseptor serotonin pada saraf vagus sensorik di dinding saluran cerna, sehingga menghambat transmisi sinyal emetik dari gastrointestinal ke pusat muntah. Golongan antagonis 5-HT3 merupakan terapi utama dalam mengendalikan mual dan muntah, terutama yang dipicu oleh stimulasi serotonin perifer. Obat-obatan ini sebagai standar terapi pada berbagai kondisi emetik, termasuk mual dan muntah akibat terapi tertentu, pascaoperasi, maupun paparan radiasi, karena efektif terutama pada fase gejala akut (Schwinghammer, et al., 2023).

Secara klinis, berbagai antagonis 5-HT3 seperti ondansetron, granisetron, dan palonosetron memiliki efektivitas yang relatif setara bila digunakan dalam dosis ekuipoten. Pemilihan obat biasanya didasarkan pada rute pemberian, profil efek samping, durasi kerja, serta pertimbangan biaya (Schwinghammer, et al., 2023).

Ondansetron intravena perlu digunakan dengan hati-hati karena dosis tinggi dapat meningkatkan risiko pemanjangan interval QTc (Heckroth, et al., 2021). Palonosetron memiliki keunggulan berupa waktu paruh yang lebih panjang dan efek lebih minimal terhadap QTc dibandingkan obat lain, sehingga sering dipilih pada kondisi yang memerlukan durasi perlindungan lebih lama. Granisetron tersedia

dalam bentuk *patch transdermal* dan injeksi subkutan kerja panjang, yang memberikan fleksibilitas tambahan dalam terapi pasien tertentu. Oleh karena itu, antagonis 5-HT₃ merupakan salah satu kelompok antiemetik paling efektif dan banyak digunakan dalam praktik klinis modern (Schwinghammer, et al., 2023).

4.4.6 Benzodiazepin

Benzodiazepin merupakan obat dengan efek antiemetik yang relatif lemah, terutama digunakan karena efek ansiolitik dalam mengurangi kecemasan serta mencegah *anticipatory nausea and vomiting* (ANV), yaitu mual dan muntah yang dipicu oleh respons psikologis atau pengalaman buruk sebelumnya. Lorazepam dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk pasien ANV untuk mengendalikan kecemasan dan mengurangi respon kortikal terhadap rangsangan mual dan muntah (Schwinghammer, et al., 2023)

4.5 Terapi Nonfarmakologi

Selain terapi farmakologi, penatalaksanaan mual dan muntah juga melibatkan berbagai terapi nonfarmakologi untuk kontrol gejala. Terapi nonfarmakologi bertujuan untuk mengurangi faktor pencetus, memperbaiki fungsi fisiologis tubuh, serta membantu menstabilkan jalur neurofisiologis yang terlibat dalam refleksi mual dan muntah (Schwinghammer, et al., 2023).

Terapi nonfarmakologi dalam penatalaksanaan mual dan muntah seperti relaksasi, *biofeedback*, hipnosis, distraksi kognitif, penguatan sikap optimis, *guided imagery*, akupunktur, yoga, stimulasi listrik transkutan, mengunyah permen karet, serta desensitisasi sistematis. Pada beberapa kondisi, intervensi tertentu menunjukkan manfaat klinis yang signifikan. Mengunyah permen karet setelah prosedur bedah tertentu, misalnya, dapat membantu meningkatkan fungsi usus, mempercepat keluarnya flatus pertama, serta menurunkan risiko ileus pascaoperasi melalui stimulasi motilitas gastrointestinal. Akupunktur dan akupresur, khususnya pada titik P6, juga terbukti efektif dalam mencegah mual dan muntah pada populasi bedah maupun kondisi lainnya melalui modulasi saraf vagus dan pusat muntah (Schwinghammer, et al., 2023).

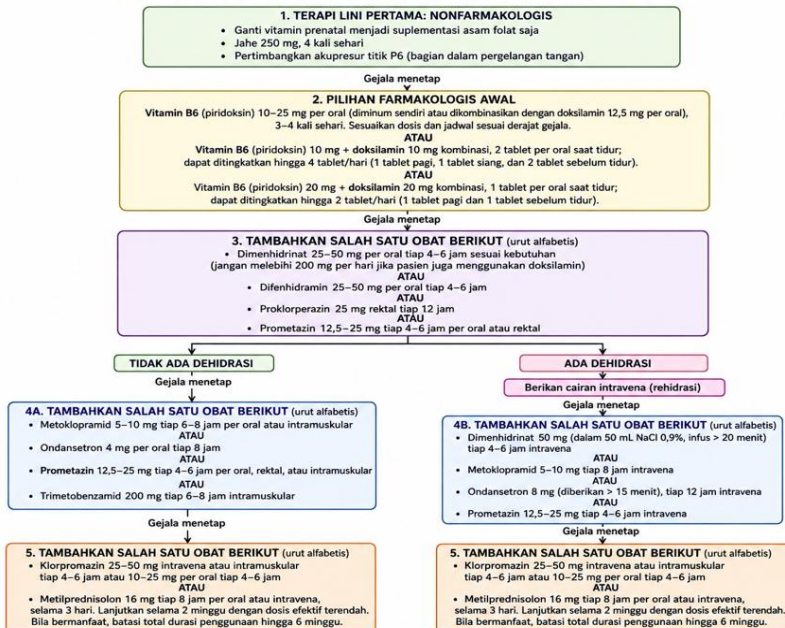
Selain itu, terapi komplementer seperti jahe dan piridoksin memiliki manfaat khusus pada situasi tertentu, terutama mual dan muntah pada kehamilan. Jahe diketahui membantu mengurangi gejala melalui efek pada motilitas gastrointestinal dan jalur serotonin perifer, sedangkan piridoksin telah lama digunakan sebagai terapi aman pada mual dan muntah kehamilan ringan hingga sedang (ACOG, 2018). Terapi nonfarmakologis dapat menjadi pilihan terapi pendukung yang aman dan efektif, terutama bila disesuaikan dengan etiologi gejala dan kebutuhan individual pasien.

4.6 Mual dan Muntah Pada Kehamilan

Mual dan muntah pada kehamilan merupakan kondisi umum yang dapat memengaruhi kesehatan ibu hamil maupun janin, serta berpotensi menurunkan kualitas hidup, meningkatkan biaya pelayanan kesehatan, dan menyebabkan kehilangan waktu produktif. Gejala ini sering dianggap sebagai bagian normal dari awal kehamilan, sering diremehkan oleh tenaga kesehatan maupun pasien sendiri, sehingga penanganannya sering terlambat atau kurang optimal. Kasus ringan umumnya dapat membaik melalui perubahan gaya hidup dan pola makan, sedangkan kasus yang lebih berat memerlukan terapi antiemetik yang aman dan efektif (ACOG, 2018).

4.6.1 Penatalaksanaan Terapi Mual dan Muntah Pada Kehamilan

ALGORITMA PENATALAKSANAAN MUJAL DAN MUNTAH PADA KEHAMILAN



Gambar 4.5. Penatalaksanaan Mual dan Muntah Pada Kehamilan (ACOG, 2018).

Terapi awal mual dan muntah pada kehamilan dengan pemberian obat antiemetik bertujuan untuk mencegah terjadinya *hyperemesis gravidarum* yang dapat menyebabkan bayi lahir dengan berat badan rendah dan status gizi buruk. Penatalaksanaan mual dan muntah pada kehamilan dilakukan secara bertahap, dimulai dari pendekatan yang paling sederhana dan aman, kemudian ditingkatkan sesuai tingkat keparahan gejala serta respons pasien terhadap terapi sebelumnya. Pada tahap awal, gejala ringan dapat ditangani dengan terapi nonfarmakologi seperti modifikasi pola makan, mengganti vitamin prenatal menjadi suplementasi asam folat saja, konsumsi jahe, serta penggunaan akupresur pada titik P6 di pergelangan tangan. Terapi ini sering kali cukup membantu mengurangi keluhan tanpa perlu penggunaan obat (ACOG, 2018).

Jika gejala masih berlanjut, terapi farmakologi lini pertama dapat diberikan vitamin B6 (piridoksin) baik tunggal maupun dikombinasikan dengan doksilamin, yang dikenal aman dan efektif untuk mual muntah pada kehamilan. Bila keluhan tidak membaik, dapat ditambahkan obat antiemetik lain seperti dimenhidrinat, difenhidramin, proklorperazin, atau prometazin sesuai kebutuhan. Antihistamin seperti dimenhidrinat dan difenhidramin telah terbukti efektif dalam mengendalikan gejala mual dan muntah pada kehamilan, sehingga sering digunakan dalam praktik klinis (ACOG, 2018).

Jika gejala masih berlanjut terus, pada kondisi yang lebih berat tetapi tanpa dehidrasi, pilihan terapi dapat ditingkatkan menggunakan metoklopramid atau ondansetron atau prometazin atau trimetobenzamid. Sementara itu, jika pasien telah mengalami dehidrasi akibat muntah berlebihan, prioritas utama adalah pemberian cairan intravena untuk memperbaiki keseimbangan cairan dan elektrolit, disertai antiemetik parenteral secara intravena dengan pilihan obat berupa dimenhidrinat atau metoklopramid atau ondansetron atau prometazin. Hasil studi menunjukkan pada wanita dengan hiperemesis gravidarum, uji klinis acak tersamar ganda membandingkan ondansetron intravena dengan metoklopramid intravena menunjukkan bahwa kedua obat memiliki efektivitas yang serupa dalam mengurangi mual dan muntah, namun efek samping ondansetron berupa kantuk, mulut kering dan ketonuria persisten setelah 24 jam lebih rendah. Penelitian lain yang membandingkan ondansetron oral dengan metoklopramid pada wanita dengan muntah berat juga menunjukkan bahwa ondansetron lebih efektif dalam mengendalikan muntah, meskipun efektivitas keduanya terhadap gejala mual relatif setara. Selain itu, ondansetron juga dilaporkan lebih efektif dibandingkan kombinasi doksilamin dan vitamin B6 (piridoksin) dalam mengurangi gejala mual dan muntah pada kehamilan dalam studi klinis skala kecil. Pada pasien yang tidak mampu mempertahankan asupan cairan oral dalam jangka waktu lama atau telah menunjukkan tanda-tanda klinis dehidrasi, terapi rehidrasi intravena sangat diperlukan untuk memperbaiki keseimbangan cairan dan mencegah komplikasi lebih lanjut (ACOG, 2018).

Pada kasus yang sangat berat atau refrakter, terapi dapat ditambahkan klorpromazin intravena maupun intramuskular atau kortikosteroid seperti metilprednisolon oral maupun intravena dengan pengawasan ketat. Ketika pasien hamil dengan mual dan muntah tidak mampu mentoleransi obat oral, penggunaan rute pemberian lain dapat memberikan manfaat yang lebih efektif sesuai kondisi pasien. Beberapa golongan fenotiazin, seperti prometazin dan proklorperazin, tersedia dalam bentuk suppositoria rektal sehingga dapat digunakan pada pasien dengan muntah berat yang sulit menelan obat. Antagonis reseptor serotonin 5-HT₃ juga tersedia dalam bentuk tablet larut oral seperti ondansetron maupun *patch transdermal* seperti granisetron. Ketersediaan berbagai rute pemberian ini memberikan fleksibilitas terapi, meningkatkan kenyamanan pasien, serta membantu memastikan pengobatan tetap dapat diberikan secara optimal meskipun asupan oral terbatas (ACOG, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Schwinghammer, T., DiPiro, J., Ellingrod, V. & DiPiro, C., 2023. *DiPiro's Pharmacotherapy Handbook, 12e. McGraw Hill.* New York: McGraw Hill.
- Gravatt, L., Donohoe, K. & Masich, A., 2026. *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 13th Edition.* New York: McGraw Hill.
- Walker, H., Hall, W. & Hurst, J., 1990. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition.* Boston: Butterworths.
- Heckroth, M. et al., 2021. Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. *J Clin Gastroenterol*, 55(4), pp. 279-299.
- Barhiliya, Y., Ahmed, D. & Kumar, V., 2020. The Effectiveness of Widely Used Antiemetics and Their Combination in Prevention of PONV in Patient Undergoing Laparoscopic Surgerie. *IJPPR: International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research*, 18(1), pp. 363-368.
- Katzung, B., Vanderah, T. & Trevor, A., 2024. *Basic & Clinical Pharmacology (16th ed.)*. New York: McGraw-Hill.
- Hornby, P., 2001. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med*, 111(8A), pp. 106S-112S.
- Sanger, G. & Andrews, P., 2006. Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Auton Neurosci*, 129(1-2), pp. 3-16.
- Hasler, W., 2011. Gastroparesis: pathogenesis, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8(8), pp. 438-53.
- Brunton, L., Hilal-Dandan, R. & Knollmann, B., 2023. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (14th ed.)*. New York: McGraw-Hill.
- Parkman, H., Carslon, M. & Gonyer, D., 2015. Metoclopramide nasal spray reduces symptoms of gastroparesis in women, but not men, with diabetes: Results of a phase 2b randomized study.. *Gastroenterol Hepatol*, 13(7), pp. 1256-1263.e.1.
- Parkman, H., Carslon, M. & Gonyer, D., 2014. Metoclopramide nasal spray is effective in symptoms of gastroparesis in diabetics

- compared to conventional oral tablet. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(4), pp. 521-528.
- Rossi, M. & Giorgi, G., 2010. Domperidone and Long QT Syndrome. *Curr Drug Saf*, 5(3), pp. 257-62.
- Hondeghem, L. M., 2013. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Pharmacol*, 61(3), pp. 218-25.
- Group, C., Recognition, M. & Procedures, D., 2014. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. *Eur Med Agency*.
- ACOG, 2018. Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 13(1), pp. e15-e30.

BAB 5

FARMAKOTERAPI PEPTIC ULCER DAN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD)

5.1 Pendahuluan

Gangguan saluran cerna bagian atas, khususnya *peptic ulcer disease* (PUD) dan *gastroesophageal reflux disease* (GERD), merupakan masalah kesehatan yang umum dijumpai di berbagai tingkat pelayanan kesehatan. Kedua kondisi ini tidak hanya menimbulkan gejala yang mengganggu seperti nyeri epigastrium, rasa terbakar di dada (*heartburn*), dan regurgitasi, tetapi juga berpotensi menyebabkan komplikasi serius, termasuk perdarahan saluran cerna, perforasi, striktur esofagus, hingga keganasan (Katz *et al.*, 2022; Singh *et al.*, 2025).

Secara epidemiologis, beban penyakit GERD menunjukkan tren peningkatan yang signifikan secara global. Studi *Global Burden of Disease* (GBD) melaporkan bahwa pada tahun 2019 terdapat sekitar 783 juta kasus GERD di seluruh dunia, dengan peningkatan prevalensi dan insidensi yang substansial dibandingkan dekade sebelumnya. Hal ini menegaskan bahwa GERD merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting dengan dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien (Zhang *et al.*, 2022).

Berbeda dengan GERD, epidemiologi PUD menunjukkan dinamika yang berbeda dalam beberapa dekade terakhir. Infeksi *Helicobacter pylori* dan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) tetap menjadi faktor etiologi utama dalam perkembangan ulkus peptikum. Namun, terjadi pergeseran pola etiologi, di mana proporsi ulkus terkait NSAID cenderung meningkat seiring dengan perubahan pola penggunaan obat dan penurunan prevalensi infeksi *H. pylori* di beberapa populasi (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023; Chey *et al.*, 2024).

Dalam konteks farmakoterapi, terapi berbasis supresi asam seperti *proton pump inhibitors* (PPI) masih menjadi lini utama dalam pengelolaan PUD dan GERD. Namun, munculnya tantangan seperti resistensi antibiotik dalam eradikasi *H. pylori* serta kekhawatiran terhadap penggunaan jangka panjang PPI menuntut pendekatan terapi yang lebih rasional dan individual. Selain itu, perkembangan agen baru seperti *potassium-competitive acid blockers* (PCAB) memberikan alternatif terapi yang lebih cepat dan stabil dalam supresi asam lambung (Simadibrata, Syam and Lee, 2022; Chey *et al.*, 2024).

Dengan kompleksitas patofisiologi, variasi manifestasi klinis, serta perkembangan pilihan terapi yang terus berkembang, diperlukan pendekatan farmakoterapi yang komprehensif dan berbasis *evidence*. Peran tenaga kefarmasian menjadi sangat penting dalam memastikan penggunaan obat yang rasional, mengidentifikasi drug therapy problems, serta meningkatkan kepatuhan dan luaran terapi pasien.

5.2 Peptic Ulcer Disease (PUD)

Peptic ulcer disease (PUD) merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan adanya lesi ulseratif pada mukosa lambung atau duodenum akibat ketidakseimbangan antara faktor agresif, seperti asam lambung, pepsin, infeksi *Helicobacter pylori*, serta penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dengan faktor protektif mukosa yang meliputi prostaglandin, mukus, bikarbonat, aliran darah mukosa, dan regenerasi epitel (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023; Srivastav *et al.*, 2023).

Secara klinis, PUD umumnya bermanifestasi sebagai nyeri epigastrium yang dapat bersifat tumpul atau seperti terbakar, dengan pola yang bervariasi tergantung lokasi ulkus. Ulkus duodenum seringkali berhubungan dengan nyeri yang membaik setelah makan, sedangkan ulkus gaster cenderung menimbulkan nyeri yang memburuk setelah konsumsi makanan. Meskipun demikian, variasi gejala cukup luas dan pada beberapa kasus, terutama pada pasien lanjut usia atau pengguna NSAID kronis, PUD dapat bersifat asimtomatik hingga terjadi komplikasi seperti

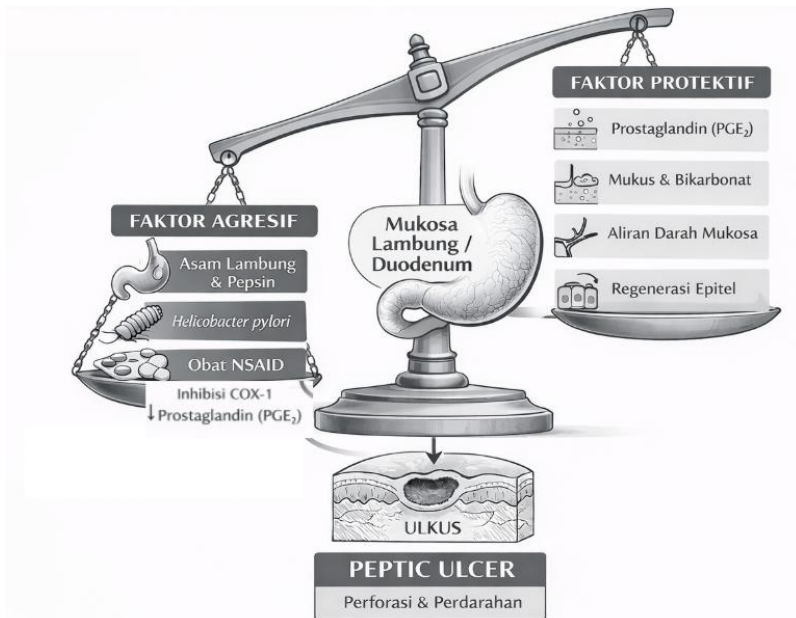
perdarahan atau perforasi (Laine *et al.*, 2021; Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Dalam perkembangan ilmu kedokteran modern, pemahaman terhadap PUD telah mengalami perubahan yang signifikan. Jika sebelumnya ulkus peptikum lebih banyak dikaitkan dengan faktor stres dan hipersekresi asam lambung, saat ini sebagian besar kasus PUD berkaitan erat dengan infeksi *H. pylori* dan penggunaan NSAID (Chey *et al.*, 2024).

Dengan memahami karakteristik klinis, etiologi, dan faktor risiko yang berperan dalam PUD, apoteker dapat berkontribusi secara optimal dalam proses pengambilan keputusan terapi, termasuk pemilihan regimen eradikasi *H. pylori*, penggunaan agen supresi asam yang tepat, serta pencegahan komplikasi melalui manajemen terapi yang rasional dan terintegrasi.

5.2.1 Patofisiologi

Peptic ulcer disease (PUD) merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara faktor agresif dan faktor protektif mukosa gastroduodenal. Dalam kondisi normal, mukosa lambung dan duodenum memiliki mekanisme pertahanan yang efektif terhadap paparan asam dan pepsin. Mekanisme protektif ini sangat bergantung pada integritas lapisan mukus bikarbonat (prostaglandin), aliran darah mukosa, serta regenerasi epitel yang optimal (Makmun, 2021; Srivastav *et al.*, 2023).



Gambar 5.1. Patofisiologi *Peptic Ulcer Disease* (PUD)
 Sumber: Diadaptasi dari Makmun (2021); Mcconaghy et al. (2023)(Srivastav et al. (2023).

Salah satu mediator kunci dalam mempertahankan integritas mukosa adalah prostaglandin, khususnya prostaglandin E₂ (PGE₂), yang disintesis melalui jalur siklooksigenase (COX). Prostaglandin berperan dalam meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, mempertahankan aliran darah mukosa, serta mendukung proses regenerasi dan perbaikan epitel. Selain itu, prostaglandin juga berperan dalam menghambat sekresi asam lambung, sehingga berkontribusi dalam menjaga keseimbangan antara faktor agresif dan protektif (Makmun, 2021; Srivastav *et al.*, 2023).

Faktor agresif utama dalam patogenesis PUD meliputi sekresi asam lambung, aktivitas pepsin, infeksi *Helicobacter pylori*, serta penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Gangguan pada sistem protektif, terutama yang dimediasi oleh prostaglandin, akan meningkatkan kerentanan mukosa terhadap kerusakan oleh faktor-faktor tersebut (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Infeksi *Helicobacter pylori* merupakan salah satu faktor etiologi utama dalam PUD dan berperan melalui berbagai mekanisme

kompleks. Bakteri ini mampu bertahan dalam lingkungan asam lambung melalui produksi enzim urease yang mengubah urea menjadi amonia, sehingga menciptakan lingkungan mikro yang lebih netral. Selain itu, *H. pylori* menghasilkan berbagai faktor virulensi seperti *cytotoxin-associated gene A* (CagA) dan *vacuolating cytotoxin A* (VacA), yang berkontribusi terhadap kerusakan sel epitel, inflamasi kronis, serta gangguan mekanisme pertahanan mukosa (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023; Srivastav *et al.*, 2023).

Pada ulkus yang terkait dengan penggunaan NSAID, mekanisme utama melibatkan inhibisi enzim siklooksigenase-1 (COX-1), yang berperan dalam sintesis prostaglandin protektif. Penurunan produksi prostaglandin menyebabkan berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat, penurunan aliran darah mukosa, serta gangguan proses regenerasi epitel. Akibatnya, mukosa menjadi lebih rentan terhadap kerusakan oleh asam dan pepsin. Selain efek sistemik tersebut, NSAID juga dapat menyebabkan iritasi langsung pada mukosa lambung yang semakin memperparah kerusakan jaringan (Makmun, 2021; Srivastav *et al.*, 2023).

Selain faktor utama tersebut, beberapa kondisi lain seperti hipersekresi asam lambung, stres fisiologis berat, serta penggunaan obat lain seperti kortikosteroid dan antikoagulan dapat berkontribusi dalam memperburuk kerusakan mukosa dan meningkatkan risiko terbentuknya ulkus (Joo *et al.*, 2020).

5.2.2 Klasifikasi dan Diagnosis

Peptic ulcer disease (PUD) dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa pendekatan, namun dalam praktik klinis modern, klasifikasi yang paling relevan adalah berdasarkan etiologi. Pendekatan ini penting karena berimplikasi langsung terhadap pemilihan terapi dan pencegahan kekambuhan (Chey *et al.*, 2024).

Secara umum, PUD diklasifikasikan menjadi tiga kelompok utama, yaitu ulkus yang terkait dengan infeksi *Helicobacter pylori*, ulkus yang diinduksi oleh penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), serta ulkus idiopatik. Ulkus terkait *H. pylori* merupakan bentuk yang paling sering ditemukan dan berkaitan dengan inflamasi kronis mukosa gastroduodenal. Sementara itu, ulkus akibat NSAID terjadi akibat gangguan mekanisme protektif mukosa, terutama

melalui inhibisi sintesis prostaglandin. Ulkus idiopatik didefinisikan sebagai ulkus yang tidak berkaitan dengan kedua faktor tersebut dan umumnya memiliki prognosis yang lebih buruk serta risiko kekambuhan yang lebih tinggi (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023; Srivastav *et al.*, 2023; Chey *et al.*, 2024)

Selain berdasarkan etiologi, PUD juga dapat diklasifikasikan berdasarkan lokasi anatomis menjadi ulkus gaster dan ulkus duodenum. Perbedaan lokasi ini memiliki implikasi klinis tertentu, terutama dalam pola gejala dan respons terhadap terapi. Ulkus duodenum umumnya berhubungan dengan peningkatan sekresi asam lambung, sedangkan ulkus gaster lebih sering dikaitkan dengan gangguan mekanisme protektif mukosa (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023; Srivastav *et al.*, 2023)

Dari aspek klinis, diagnosis PUD didasarkan pada kombinasi anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang. Gejala khas meliputi nyeri epigastrium yang bersifat tumpul atau terbakar, dengan pola yang dapat berhubungan dengan waktu makan. Namun demikian, gejala PUD tidak selalu spesifik dan dapat tumpang tindih dengan gangguan lain seperti GERD dan dispepsia fungsional, sehingga diperlukan evaluasi lebih lanjut untuk memastikan diagnosis (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Pemeriksaan endoskopi saluran cerna atas merupakan standar baku dalam menegakkan diagnosis PUD karena memungkinkan visualisasi langsung lesi ulkus serta evaluasi komplikasi seperti perdarahan. Selain itu, endoskopi juga penting untuk menyingkirkan kemungkinan keganasan, terutama pada ulkus gaster (Laine *et al.*, 2021; Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Identifikasi infeksi *H. pylori* merupakan bagian penting dalam evaluasi PUD, mengingat implikasinya terhadap terapi eradikasi. Beberapa metode yang dapat digunakan meliputi urea *breath test*, pemeriksaan antigen tinja, serta biopsi mukosa saat endoskopi. Pemilihan metode pemeriksaan disesuaikan dengan kondisi klinis dan ketersediaan fasilitas (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023; Chey *et al.*, 2024).

Selain itu, penting untuk mengidentifikasi faktor risiko lain yang dapat mempengaruhi perjalanan penyakit, seperti penggunaan NSAID, terapi antiplatelet atau antikoagulan, serta kondisi komorbid.

Evaluasi faktor-faktor ini tidak hanya membantu dalam menegakkan diagnosis, tetapi juga dalam menentukan strategi terapi yang optimal dan pencegahan komplikasi (Laine *et al.*, 2021; Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

5.2.3 Tujuan Terapi

Tujuan utama terapi pada PUD adalah menyembuhkan ulkus, menghilangkan gejala, serta mencegah kekambuhan dan komplikasi. Pendekatan terapi harus berbasis etiologi, dengan fokus utama pada supresi asam lambung untuk mempercepat penyembuhan mukosa serta eradikasi *H. pylori* pada pasien yang terinfeksi. Eradikasi *H. pylori* terbukti menurunkan risiko kekambuhan secara signifikan dibandingkan terapi supresi asam saja (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023; Chey *et al.*, 2024).

Selain itu, terapi juga bertujuan untuk mengidentifikasi dan memodifikasi faktor risiko, terutama penggunaan NSAID, serta mencegah komplikasi seperti perdarahan dan perforasi yang berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas. Optimalisasi terapi juga mencakup peningkatan kualitas hidup pasien melalui pengendalian gejala dan edukasi terkait penggunaan obat yang rasional, sehingga tercapai luaran klinis yang optimal (Laine *et al.*, 2021; Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

5.2.4 Prinsip Farmakoterapi PUD

Prinsip farmakoterapi pada PUD didasarkan pada pendekatan berbasis etiologi, dengan tujuan utama menyeimbangkan kembali faktor agresif dan protektif mukosa gastroduodenal. Pendekatan ini konsisten dengan rekomendasi guideline internasional dan nasional, seperti *American College of Gastroenterology* (ACG), *American Gastroenterological Association* (AGA), serta konsensus Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PGI), yang menekankan identifikasi etiologi sebagai dasar utama penatalaksanaan PUD (Chey *et al.*, 2024; Syam, Maulahela and Muzellina, 2024).

Pada ulkus yang terkait dengan *H.pylori*, prinsip utama terapi adalah eradikasi bakteri melalui kombinasi antibiotik dan agen supresi asam. Supresi asam, terutama dengan PPI atau PCAB,

berperan dalam meningkatkan efektivitas antibiotik serta mempercepat penyembuhan mukosa. Pendekatan ini terbukti tidak hanya menyembuhkan ulkus, tetapi juga menurunkan risiko kekambuhan secara signifikan (Chey *et al.*, 2024).

Pada ulkus yang diinduksi NSAID, prinsip terapi meliputi penghentian atau pengurangan penggunaan NSAID jika memungkinkan, serta pemberian agen supresi asam untuk mempercepat penyembuhan mukosa. Pada pasien yang tetap memerlukan NSAID, diperlukan strategi proteksi mukosa, seperti penggunaan PPI atau agen sitoprotektif, untuk menurunkan risiko ulkus dan komplikasi (Laine *et al.*, 2021).

Selain itu, terapi supresi asam merupakan komponen penting dalam hampir semua kasus PUD, karena berperan dalam menurunkan agresivitas faktor asam dan menciptakan lingkungan yang optimal untuk regenerasi mukosa. Dalam kondisi tertentu, agen sitoprotektif seperti analog prostaglandin dapat digunakan untuk meningkatkan mekanisme pertahanan mukosa, terutama pada pasien dengan risiko tinggi (Srivastav *et al.*, 2023).

5.2.5 Terapi Eradikasi *Helicobacter pylori*

Eradikasi *H. pylori* merupakan komponen kunci dalam terapi PUD yang berhubungan dengan infeksi bakteri tersebut. Pendekatan ini bersifat kausal, karena tidak hanya mempercepat penyembuhan ulkus, tetapi juga secara signifikan menurunkan risiko kekambuhan serta komplikasi jangka panjang. Oleh karena itu, semua pasien dengan PUD yang terkonfirmasi infeksi *H. pylori* direkomendasikan untuk mendapatkan terapi eradikasi (Chey *et al.*, 2024; Syam, Maulahela and Muzellina, 2024).

Prinsip utama terapi eradikasi adalah penggunaan kombinasi dua atau lebih antibiotik yang dikombinasikan dengan agen supresi asam, seperti PPI atau PCAB. Supresi asam berperan penting dalam meningkatkan stabilitas antibiotik serta meningkatkan sensitivitas *H. pylori* terhadap terapi, sehingga meningkatkan keberhasilan eradikasi (Chey *et al.*, 2024).

Regimen terapi yang digunakan bervariasi tergantung pada pola resistensi antibiotik, riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, serta rekomendasi guideline. Secara umum, regimen lini

pertama yang banyak direkomendasikan meliputi terapi kombinasi berbasis klaritromisin (*triple therapy*) atau terapi kuadrupel berbasis bismut (*bismuth quadruple therapy*). Namun, meningkatnya resistensi terhadap klaritromisin dan metronidazol di berbagai wilayah telah menyebabkan pergeseran rekomendasi ke arah penggunaan regimen kuadrupel sebagai pilihan yang lebih efektif pada banyak kasus (Chey *et al.*, 2024).

Tabel 5.1. Regimen Terapi Eradikasi *Helicobacter pylori*

Regimen	Komposisi Obat dan Durasi	Keterangan
Triple therapy berbasis klaritromisin	PPI (2x/hari) Amoksisilin 1 g 2x/hari Klaritromisin 500 mg 2x/hari Durasi 10-14 hari	Digunakan jika resistensi klaritromisin rendah dan belum pernah terpapar makrolida
Bismuth quadruple therapy	PPI 2x/hari Bismut 4x/hari Tetrasiklin 500 mg 4x/hari Metronidazol 500 mg 3-4x/hari Durasi 10-14 hari	Pilihan utama pada resistensi tinggi atau kegagalan terapi sebelumnya
Non-bismuth quadruple (concomitant)	PPI 2x/hari Amoksisilin 1 g 2x/hari Klaritromisin 500 mg 2x/hari Metronidazol 500 mg 2-3x/hari Durasi 10-14 hari	Alternatif pada kondisi tertentu
PCAB-based therapy	PCAB (vonoprazan 20 mg 2x/hari) Amoksisilin 750-1000 mg 2x/hari Klaritromisin 500 mg 2x/hari Durasi 7-14 hari	Efektivitas lebih tinggi, onset cepat, ketersediaan terbatas
Dual therapy (PCAB-based, emerging)	PCAB 2x/hari Amoksisilin 1 g 2-3x/hari Durasi 14 hari	Alternatif pada resistensi tinggi (evidence berkembang)

Sumber: Diadaptasi dari (Chey *et al.*, 2024; Syam, Maulahela and Muzellina, 2024).

Pemilihan regimen terapi eradikasi *H. pylori* juga harus mempertimbangkan pola resistensi antibiotik yang menunjukkan variasi signifikan antar wilayah, termasuk di Indonesia. Beberapa studi melaporkan bahwa resistensi terhadap klaritromisin dan metronidazol cenderung meningkat, meskipun prevalensinya bervariasi antar daerah dan populasi. Kondisi ini berdampak langsung terhadap penurunan efektivitas regimen berbasis klaritromisin, terutama jika digunakan tanpa mempertimbangkan riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya atau data resistensi lokal (Miftahussurur *et al.*, 2019; Syam, Maulahela and Muzellina, 2024).

Dalam konteks tersebut, konsensus nasional merekomendasikan pemilihan regimen eradikasi yang disesuaikan dengan pola resistensi lokal, dengan kecenderungan penggunaan terapi kuadrupel sebagai pilihan yang lebih andal pada daerah dengan tingkat resistensi tinggi. Selain itu, riwayat penggunaan antibiotik, khususnya makrolida, perlu menjadi pertimbangan penting dalam menentukan regimen terapi. Pendekatan ini bertujuan untuk meningkatkan keberhasilan eradikasi serta mencegah kegagalan terapi yang berulang (Chey *et al.*, 2024; Syam, Maulahela and Muzellina, 2024).

Durasi terapi juga merupakan faktor penting dalam keberhasilan eradikasi. Sebagian besar guideline merekomendasikan durasi terapi selama 10–14 hari untuk mencapai tingkat eradikasi yang optimal. Pemilihan regimen dan durasi terapi harus mempertimbangkan kondisi klinis pasien serta faktor risiko kegagalan terapi (Chey *et al.*, 2024).

Setelah terapi selesai, evaluasi keberhasilan eradikasi sangat dianjurkan, terutama pada pasien dengan riwayat ulkus komplikata atau gejala persisten. Pemeriksaan non invasif seperti urea *breath test* atau pemeriksaan antigen tinja merupakan metode yang umum digunakan untuk konfirmasi eradikasi. Pemeriksaan sebaiknya dilakukan minimal 4 minggu setelah terapi antibiotik selesai dan setelah penghentian PPI untuk menghindari hasil negatif palsu (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023; Chey *et al.*, 2024).

Dalam praktik klinis, tantangan utama dalam terapi eradikasi meliputi resistensi antibiotik, kepatuhan pasien, serta efek samping terapi. Oleh karena itu, edukasi pasien terkait pentingnya kepatuhan

terhadap regimen terapi serta pemilihan terapi yang sesuai dengan guideline lokal menjadi faktor penting dalam meningkatkan keberhasilan eradikasi. Dengan demikian, terapi eradikasi *H. pylori* merupakan pilar utama dalam pengelolaan PUD yang berbasis etiologi. Pendekatan yang tepat, pemilihan regimen yang sesuai, serta evaluasi keberhasilan terapi menjadi kunci dalam mencapai luaran klinis yang optimal dan mencegah kekambuhan penyakit.

5.2.6 Terapi Supresi Asam

Terapi supresi asam merupakan komponen utama dalam pengelolaan PUD, karena berperan dalam menurunkan agresivitas asam lambung serta menciptakan lingkungan yang optimal untuk penyembuhan mukosa. Penurunan pH lambung terbukti mempercepat proses regenerasi epitel dan meningkatkan stabilitas bekuan darah pada kasus ulkus dengan perdarahan (Laine *et al.*, 2021; Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Agen yang paling banyak digunakan dalam terapi supresi asam adalah PPI (omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole) yang bekerja dengan menghambat secara ireversibel enzim H^+/K^+ -ATPase pada sel parietal lambung. PPI memiliki efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan antagonis reseptor H_2 (H_2RA) dalam menurunkan sekresi asam dan mempercepat penyembuhan ulkus, sehingga direkomendasikan sebagai terapi lini utama pada PUD (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Selain PPI, *potassium-competitive acid blockers* (PCAB) merupakan agen baru yang bekerja dengan menghambat pompa proton secara reversibel dan lebih cepat. PCAB, seperti vonoprazan, menunjukkan onset kerja yang lebih cepat dan kontrol pH yang lebih stabil dibandingkan PPI, sehingga menjadi alternatif yang menjanjikan, terutama dalam kombinasi terapi eradikasi *H. pylori* (Simadibrata, Syam and Lee, 2022).

Antagonis reseptor H_2 (H_2RA), seperti ranitidin dan famotidin, juga dapat digunakan sebagai alternatif, terutama pada pasien dengan intoleransi terhadap PPI. Namun, efektivitasnya lebih rendah dibandingkan PPI dalam mempertahankan pH intragastrik yang optimal untuk penyembuhan ulkus. Selain itu, penggunaan jangka

panjang H2RA dapat menyebabkan toleransi, sehingga mengurangi efektivitas terapi (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Durasi terapi supresi asam umumnya berkisar antara 4–8 minggu, tergantung pada lokasi dan tingkat keparahan ulkus. Ulkus duodenum biasanya memerlukan durasi terapi yang lebih singkat dibandingkan ulkus gaster. Pada kondisi tertentu, seperti ulkus komplikata atau penggunaan NSAID berkelanjutan, terapi dapat diperpanjang sesuai kebutuhan klinis (Laine *et al.*, 2021).

5.2.7 Ulkus Terkait NSAID

Ulkus terkait penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan salah satu penyebab utama PUD, terutama pada populasi usia lanjut dan pasien dengan komorbiditas. Risiko terjadinya ulkus meningkat pada penggunaan jangka panjang, dosis tinggi, serta kombinasi dengan obat lain seperti kortikosteroid, antiplatelet, dan antikoagulan (Laine *et al.*, 2021; Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Secara patofisiologi, NSAID menyebabkan kerusakan mukosa melalui dua mekanisme utama, yaitu efek sistemik dan efek lokal. Efek sistemik terjadi melalui inhibisi enzim siklooksigenase-1 (COX-1), yang berperan dalam sintesis prostaglandin protektif. Penurunan kadar prostaglandin menyebabkan berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat, penurunan aliran darah mukosa, serta gangguan regenerasi epitel. Sementara itu, efek lokal NSAID berupa iritasi langsung terhadap mukosa lambung juga turut memperburuk kerusakan jaringan (Srivastav *et al.*, 2023).

Prinsip utama dalam pengelolaan ulkus terkait NSAID adalah penghentian penggunaan NSAID jika memungkinkan. Namun, pada pasien yang tetap memerlukan terapi NSAID, diperlukan strategi untuk meminimalkan risiko kerusakan mukosa. Pendekatan ini meliputi penggunaan NSAID dengan risiko gastrointestinal yang lebih rendah, penurunan dosis, atau kombinasi dengan agen pelindung mukosa (Laine *et al.*, 2021).

Terapi supresi asam dengan PPI merupakan pilihan utama baik untuk pengobatan maupun pencegahan ulkus terkait NSAID. PPI terbukti efektif dalam mempercepat penyembuhan ulkus dan menurunkan risiko komplikasi, termasuk perdarahan saluran cerna.

Pada pasien dengan risiko tinggi, penggunaan PPI secara profilaksis direkomendasikan selama terapi NSAID berlangsung (Laine *et al.*, 2021; Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Selain PPI, analog prostaglandin seperti misoprostol dapat digunakan sebagai agen sitoprotektif karena mampu menggantikan fungsi prostaglandin endogen yang terhambat oleh NSAID. Namun, penggunaannya sering terbatas oleh efek samping gastrointestinal seperti diare dan nyeri abdomen, sehingga pemilihan terapi harus mempertimbangkan tolerabilitas pasien (Srivastav *et al.*, 2023).

5.2.8 Monitoring dan Evaluasi Terapi

Monitoring dan evaluasi terapi pada PUD merupakan bagian penting dalam memastikan keberhasilan pengobatan, mencegah kekambuhan, serta mengidentifikasi potensi *drug-related problems*. Pendekatan ini meliputi penilaian respons klinis, keberhasilan eradikasi *H.pylori*, kepatuhan pasien, serta pemantauan efek samping terapi (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023; Chey *et al.*, 2024).

Evaluasi respons klinis dilakukan melalui perbaikan gejala, terutama nyeri epigastrium dan dispepsia. Pada sebagian besar pasien, gejala akan membaik dalam beberapa minggu setelah terapi supresi asam. Namun, gejala yang menetap atau memburuk dapat mengindikasikan kegagalan terapi, komplikasi, atau diagnosis alternatif, sehingga memerlukan evaluasi lebih lanjut (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Pada pasien dengan infeksi *H. pylori*, konfirmasi keberhasilan eradikasi merupakan langkah penting dalam evaluasi terapi. Pemeriksaan non-invasif seperti urea *breath test* atau antigen tinja direkomendasikan untuk memastikan eradikasi, dan sebaiknya dilakukan minimal 4 minggu setelah terapi antibiotik selesai serta setelah penghentian PPI untuk menghindari hasil negatif palsu (Chey *et al.*, 2024).

Selain itu, monitoring juga mencakup evaluasi kepatuhan pasien terhadap regimen terapi, terutama pada terapi eradikasi *H. pylori* yang melibatkan kombinasi beberapa obat. Kepatuhan yang rendah merupakan salah satu penyebab utama kegagalan terapi, sehingga edukasi pasien terkait cara penggunaan obat dan

pentingnya menyelesaikan terapi menjadi sangat krusial (Mcconaghy, Decker and Nair, 2023).

Pemantauan efek samping obat juga perlu dilakukan, terutama pada penggunaan antibiotik dan agen supresi asam. Efek samping seperti gangguan gastrointestinal, reaksi alergi, atau interaksi obat harus diidentifikasi secara dini untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. Pada penggunaan jangka panjang PPI, perlu dipertimbangkan risiko efek samping seperti gangguan penyerapan nutrisi dan infeksi tertentu (Wołowiec *et al.*, 2025).

Pada kasus tertentu, terutama ulkus gaster atau ulkus dengan komplikasi, evaluasi lanjutan dengan endoskopi dapat diperlukan untuk memastikan penyembuhan mukosa serta menyingkirkan kemungkinan keganasan. Pendekatan ini penting untuk memastikan bahwa terapi yang diberikan telah mencapai tujuan klinis secara optimal (Laine *et al.*, 2021).

5.2.9 Studi Kasus PUD

Kasus: Seorang laki-laki, 55 tahun, datang ke apotek dengan resep omeprazole 20 mg 2× sehari, amoksisilin 1 g 2× sehari, dan klaritromisin 500 mg 2× sehari dengan diagnosis peptic ulcer disease akibat *Helicobacter pylori*. Pasien memiliki riwayat penggunaan ibuprofen jangka panjang.

Pengkajian Kefarmasian: Regimen terapi sesuai untuk eradikasi *H. pylori*, namun perlu diperhatikan kepatuhan terapi, ketepatan waktu penggunaan PPI (30–60 menit sebelum makan), serta faktor risiko penggunaan NSAID. Potensi drug-related problems meliputi ketidakpatuhan antibiotik dan penggunaan obat yang tidak optimal.

Intervensi Kefarmasian

1. Edukasi penggunaan obat, termasuk omeprazole diminum 30–60 menit sebelum makan
2. Menekankan kepatuhan antibiotik selama 10–14 hari
3. Melanjutkan PPI selama 4–8 minggu untuk penyembuhan ulkus
4. Edukasi tapering down PPI setelah terapi selesai
5. Menyarankan pembatasan NSAID dan modifikasi faktor risiko

Monitoring dan Tindak Lanjut: Evaluasi kepatuhan, ketepatan penggunaan obat, dan perbaikan gejala, serta pemantauan efek samping. Jika gejala menetap, pasien dirujuk kembali ke dokter.

Pembahasan: Kasus ini menekankan peran apoteker dalam memastikan keberhasilan terapi melalui edukasi kepatuhan, ketepatan penggunaan PPI, serta pengendalian faktor risiko.

5.3 *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*

Gastroesophageal reflux disease (GERD) merupakan kondisi kronis yang ditandai dengan refluks isi lambung ke esofagus yang menyebabkan gejala yang mengganggu dan/atau komplikasi. Manifestasi klinis utama GERD meliputi heartburn dan regurgitasi, namun spektrum gejala dapat bervariasi, termasuk gejala ekstraesofageal seperti batuk kronis dan nyeri dada non-kardiak (Katz *et al.*, 2022).

GERD merupakan salah satu gangguan saluran cerna yang paling umum dengan prevalensi yang terus meningkat secara global. Peningkatan ini berkaitan dengan perubahan gaya hidup, seperti obesitas, pola makan, dan kebiasaan merokok. Selain itu, GERD memiliki dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien serta beban ekonomi sistem kesehatan (Zhang *et al.*, 2022).

Secara patofisiologi, GERD tidak hanya disebabkan oleh peningkatan sekresi asam lambung, tetapi lebih kompleks melibatkan gangguan mekanisme anti-refluks, peningkatan paparan refluks, serta gangguan sensitivitas mukosa esofagus. Hal ini menjelaskan mengapa tidak semua pasien memberikan respons optimal terhadap terapi supresi asam (Katz *et al.*, 2022). Dalam praktik klinis, GERD memiliki spektrum yang luas, mulai dari bentuk non-erosif (*non-erosive reflux disease / NERD*) hingga bentuk dengan kerusakan mukosa (*erosive reflux disease / ERD*). Variasi ini memengaruhi pendekatan diagnosis dan terapi, sehingga diperlukan strategi penatalaksanaan yang individual dan berbasis evidence (Katz *et al.*, 2022).

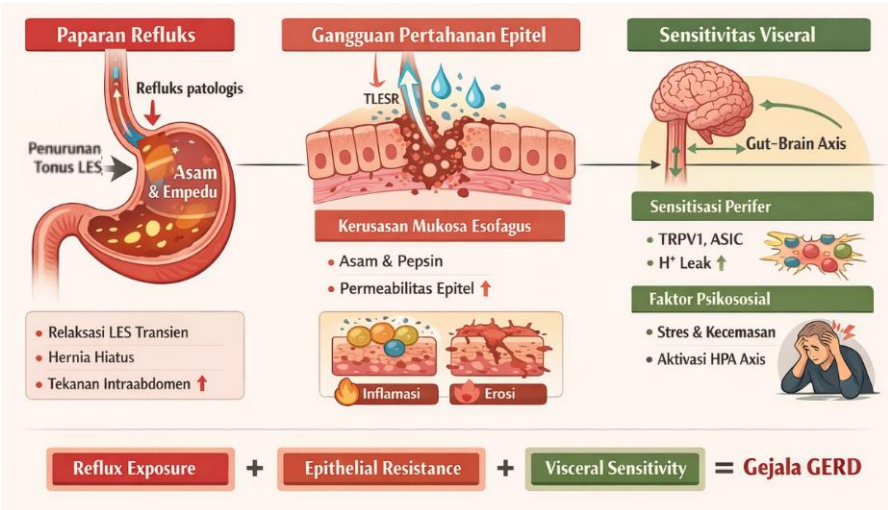
Dengan kompleksitas mekanisme dan variasi klinis tersebut, pendekatan farmakoterapi GERD tidak hanya berfokus pada supresi asam, tetapi juga mempertimbangkan faktor lain seperti gaya hidup, kepatuhan terapi, serta kemungkinan kondisi refrakter. Oleh karena

itu, pemahaman menyeluruh mengenai patofisiologi dan klasifikasi GERD menjadi dasar penting dalam pengambilan keputusan terapi yang rasional.

5.3.1 Patofisiologi GERD

Gastroesophageal reflux disease (GERD) merupakan kondisi yang disebabkan oleh gangguan kompleks pada sistem anti-refluks esofagus, yang mengakibatkan refluks isi lambung ke esofagus secara patologis. Berbeda dengan konsep lama yang menekankan hipersekresi asam sebagai penyebab utama, pemahaman modern menunjukkan bahwa GERD merupakan hasil interaksi multifaktorial antara paparan refluks, pertahanan mukosa, dan sensitivitas esofagus (Katz *et al.*, 2022).

Salah satu mekanisme utama dalam patofisiologi GERD adalah gangguan fungsi lower esophageal sphincter (LES), yang berperan sebagai penghalang utama antara lambung dan esofagus. Relaksasi LES yang bersifat sementara (*transient lower esophageal sphincter relaxation* / TLESR) merupakan mekanisme paling umum terjadinya refluks. Selain itu, penurunan tonus LES, peningkatan tekanan intraabdomen, serta adanya hernia hiatus juga berkontribusi terhadap terjadinya refluks (Katz *et al.*, 2022).



Gambar 5.2. Patofisiologi GERD

Sumber: Diadaptasi dari He et al. (2022) ; Katz et al. (2022)

Paparan refluks yang berulang menyebabkan kerusakan mukosa esofagus, yang dipengaruhi tidak hanya oleh asam lambung, tetapi juga oleh pepsin dan cairan empedu. Derajat kerusakan mukosa bergantung pada frekuensi dan durasi paparan refluks, serta kemampuan pertahanan mukosa esofagus dalam menetralkan dan memperbaiki kerusakan (Katz *et al.*, 2022).

Selain faktor paparan refluks, sensitivitas viseral juga memainkan peran penting dalam timbulnya gejala GERD. Beberapa pasien menunjukkan gejala yang signifikan meskipun tidak terdapat kerusakan mukosa yang jelas (NERD), yang menunjukkan adanya peningkatan sensitivitas esofagus terhadap rangsangan asam maupun non-asam. Kondisi ini berkaitan dengan modulasi saraf sensorik serta interaksi antara sistem saraf pusat dan saluran cerna (*gut-brain axis*) (He *et al.*, 2022; Katz *et al.*, 2022).

Konsep modern patofisiologi GERD sering dijelaskan melalui tiga komponen utama, yaitu peningkatan paparan refluks, gangguan pertahanan epitel, dan peningkatan sensitivitas esofagus. Ketidakseimbangan antara ketiga komponen ini menentukan munculnya gejala serta derajat keparahan penyakit. Dengan demikian, patofisiologi GERD merupakan proses multifaktorial yang melibatkan interaksi antara faktor mekanik, kimia, dan neurologis. Pemahaman terhadap mekanisme ini penting dalam menentukan strategi terapi yang tepat, terutama dalam menjelaskan variasi respons pasien terhadap terapi supresi asam dan munculnya kasus GERD refrakter.

5.3.2 Klasifikasi dan Diagnosis

GERD merupakan spektrum penyakit dengan manifestasi klinis dan derajat keparahan yang bervariasi. Oleh karena itu, klasifikasi GERD penting untuk menentukan pendekatan diagnosis dan strategi terapi yang tepat. Secara umum, GERD diklasifikasikan berdasarkan temuan endoskopi dan karakteristik gejala menjadi beberapa bentuk utama (Katz *et al.*, 2022). Klasifikasi GERD Berdasarkan temuan endoskopi, GERD dibagi menjadi:

Non-Erosive Reflux Disease (NERD)

NERD merupakan bentuk GERD yang paling umum, di mana pasien mengalami gejala khas seperti heartburn dan regurgitasi

tanpa adanya kerusakan mukosa esofagus pada pemeriksaan endoskopi. Meskipun tidak ditemukan lesi, pasien tetap dapat mengalami gejala yang signifikan akibat peningkatan sensitivitas viseral.

Erosive Reflux Disease (ERD)

ERD ditandai dengan adanya kerusakan mukosa esofagus yang terlihat pada endoskopi. Derajat keparahan biasanya diklasifikasikan menggunakan *Los Angeles (LA) Classification*:

Grade A: satu atau lebih erosi ≤ 5 mm

Grade B: erosi > 5 mm, tidak kontinu antar lipatan

Grade C: erosi kontinu antar lipatan $< 75\%$ keliling esofagus

Grade D: erosi $\geq 75\%$ keliling esofagus

Komplikasi GERD

Pada kasus yang lebih berat, GERD dapat berkembang menjadi striktur esofagus, barrett's esophagus, Adenokarsinoma esofagus.

Selain itu, GERD juga dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik gejala yaitu typical GERD yang ditandai dengan *heartburn* dan regurgitasi, serta atypical/*extraesophageal* GERD seperti batuk kronis, laringitis, asma, nyeri dada non-kardiak.

Diagnosis GERD pada praktik klinis umumnya bersifat klinis, terutama pada pasien dengan gejala khas tanpa tanda bahaya (*alarm symptoms*). Pendekatan diagnosis didasarkan pada guideline ACG (Katz *et al.*, 2022) sebagai berikut:

1. Diagnosis berbasis gejala (*clinical diagnosis*).

Pasien dengan gejala khas seperti *heartburn* dan regurgitasi dapat langsung didiagnosis GERD tanpa pemeriksaan tambahan, terutama jika tidak terdapat tanda bahaya seperti disfagia, penurunan berat badan, atau perdarahan. Gejala GERD dapat tumpang tindih dengan nyeri dada akibat penyakit jantung koroner, sehingga menimbulkan tantangan diagnostik dalam praktik klinis. GERD, yang disebabkan oleh refluks isi lambung akibat disfungsi LES, dapat menimbulkan *heartburn* maupun nyeri dada yang menyerupai nyeri iskemik melalui aktivasi jalur nosiseptif esofagus (Ustaoglu

- and Woodland, 2021; Kumar Kuril, 2025). Kondisi ini dikenal sebagai *non-cardiac chest pain* (NCCP), di mana GERD berkontribusi terhadap sekitar 30–60% kasus (Ribolsi *et al.*, 2025). Oleh karena itu, evaluasi diagnostik yang komprehensif, termasuk pertimbangan kondisi kardiak, sangat penting untuk mencegah salah diagnosis dan memastikan penatalaksanaan yang tepat (Marabotto *et al.*, 2024).
2. Uji terapi (*PPI trial*)
Pemberian PPI selama 2–8 minggu dapat digunakan sebagai pendekatan diagnostik. Perbaikan gejala setelah terapi mendukung diagnosis GERD.
 3. Endoskopi saluran cerna atas
Dilakukan pada pasien dengan gejala alarm tidak respons terhadap terapi risiko komplikasi. Endoskopi bertujuan untuk menilai adanya erosi, komplikasi, atau diagnosis alternatif.
 4. pH monitoring ($\pm$ impedance)
Digunakan pada kasus dengan diagnosis tidak jelas atau GERD refrakter. Pemeriksaan ini menilai paparan asam dan korelasinya dengan gejala.
 5. Manometri esofagus
Tidak digunakan untuk diagnosis GERD secara langsung, tetapi bermanfaat untuk mengevaluasi gangguan motilitas esofagus, terutama sebelum tindakan bedah.

Pedoman tatalaksana GERD Indonesia menambahkan penggunaan kuesioner GERD-Q untuk diagnosa. Dalam praktik klinis, terutama di layanan primer, penggunaan *GERD Questionnaire* (GERD-Q) dapat membantu menegakkan diagnosis secara non-invasif. Kuesioner ini menilai frekuensi gejala khas seperti *heartburn* dan regurgitasi, serta gejala terkait lainnya seperti nyeri ulu hati, mual, gangguan tidur, dan penggunaan obat tambahan dalam 7 hari terakhir. Skor total ≥ 8 menunjukkan kemungkinan GERD. GERD-Q memiliki performa diagnostik yang cukup baik dengan sensitivitas sekitar 78,6%, spesifisitas 92,9%, dan akurasi 85,7%, sehingga dapat

digunakan sebagai alat bantu yang praktis terutama di layanan primer (Zaika *et al.*, 2020; Makmun *et al.*, 2022).

Tabel 5.2. GERD Questionnaire (GERD-Q)

No	Pertanyaan	Jumlah hari			
		0	1	2-3	4-7
1	Seberapa sering Anda mengalami rasa terbakar di belakang tulang dada (<i>heartburn</i>)?	0	1	2	3
2	Seberapa sering Anda mengalami naiknya isi lambung ke arah tenggorokan/mulut (<i>regurgitasi</i>)?	0	1	2	3
3	Seberapa sering Anda mengalami nyeri ulu hati?	3	2	1	0
4	Seberapa sering Anda mengalami mual?	3	2	1	0
5	Seberapa sering Anda mengalami gangguan tidur akibat rasa terbakar di dada dan/atau regurgitasi?	0	1	2	3
6	Seberapa sering Anda menggunakan obat tambahan (obat bebas) untuk mengatasi gejala tersebut?	0	1	2	3
Interpretasi Skor: $\leq 7 \rightarrow$ kemungkinan tidak GERD, $\geq 8 \rightarrow$ kemungkinan GERD					

Sumber: Diadaptasi dari Makmun et al. (2022)

5.3.3 Tujuan Terapi

Tujuan utama terapi GERD adalah mengendalikan gejala, memperbaiki kualitas hidup pasien, serta mencegah komplikasi jangka panjang. Pengendalian gejala terutama difokuskan pada reduksi heartburn dan regurgitasi, yang merupakan keluhan utama pasien, sehingga aktivitas sehari-hari dan kualitas tidur dapat membaik. Selain itu, terapi bertujuan untuk menyembuhkan kerusakan mukosa esofagus pada pasien dengan *erosive reflux disease* (ERD), serta mencegah kekambuhan penyakit. Pada kasus tertentu, terapi juga diarahkan untuk mencegah komplikasi seperti striktur esofagus, Barrett’s esophagus, dan adenokarsinoma esofagus, yang dapat terjadi akibat paparan refluks kronis (Katz *et al.*, 2022).

5.3.4 Prinsip Farmakoterapi GERD

Prinsip farmakoterapi GERD berfokus pada pengendalian paparan refluks dan perbaikan gejala melalui pendekatan yang bertahap dan individual. Pendekatan ini sejalan dengan rekomendasi guideline internasional seperti *American College of Gastroenterology* (ACG) serta konsensus nasional Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PGI), yang menekankan pentingnya terapi berbasis gejala dengan mempertimbangkan mekanisme patofisiologi yang mendasari (Katz *et al.*, 2022; Syam, Maulahela and Nursyirwan, 2025).

Terapi awal GERD umumnya dilakukan secara empiris menggunakan proton pump inhibitors (PPI) sebagai lini utama, terutama pada pasien dengan gejala khas seperti *heartburn* dan regurgitasi. PPI merupakan agen paling efektif dalam menekan sekresi asam lambung dan memperbaiki gejala, sehingga direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama baik dalam guideline internasional maupun konsensus nasional (Katz *et al.*, 2022; Syam, Maulahela and Nursyirwan, 2025).

Dalam praktik klinis, pemilihan terapi perlu mempertimbangkan fenotipe GERD, seperti NERD dan ERD, karena respons terhadap terapi dapat berbeda. Pasien dengan ERD umumnya menunjukkan respons yang lebih baik terhadap PPI, sedangkan pada NERD, respons terapi dapat lebih bervariasi sehingga memerlukan pendekatan individualisasi yang lebih cermat (Katz *et al.*, 2022).

Selain itu, prinsip farmakoterapi GERD mencakup penggunaan terapi dengan dosis dan durasi yang tepat, serta evaluasi berkala terhadap respons klinis. Setelah gejala terkontrol, strategi seperti *step-down therapy* atau penggunaan terapi sesuai kebutuhan (*on-demand therapy*) dapat dipertimbangkan untuk meminimalkan penggunaan obat jangka panjang (Katz *et al.*, 2022).

Pada pasien dengan respons terapi yang tidak optimal, perlu dilakukan evaluasi ulang terhadap diagnosis, kepatuhan pasien, waktu konsumsi obat, serta kemungkinan faktor lain seperti refluks non-asam atau hipersensitivitas esofagus. Pendekatan ini penting dalam mengidentifikasi kasus GERD refrakter dan menentukan

strategi terapi lanjutan yang lebih tepat (Syam, Maulahela and Nursyirwan, 2025).

5.3.5 Terapi Non-Farmakologi

Terapi non-farmakologi merupakan bagian penting dalam pengelolaan GERD yang bertujuan mengurangi frekuensi refluks, memperbaiki gejala, serta mencegah kekambuhan melalui modifikasi faktor risiko (Katz *et al.*, 2022; Syam, Maulahela and Nursyirwan, 2025). Pendekatan yang direkomendasikan meliputi:

1. **Penurunan berat badan** pada pasien obesitas untuk menurunkan tekanan intraabdomen.
2. **Pengaturan pola makan**, termasuk menghindari makan dalam jumlah besar dan tidak berbaring dalam waktu 2–3 jam setelah makan. Beberapa kebiasaan seperti *midnight snacking* (OR 5,08), melewatkan sarapan (OR 2,70), makan terlalu cepat (OR 4,06), dan makan berlebihan (OR 2,85) diketahui meningkatkan risiko GERD. Selain itu, jarak makan malam dengan waktu tidur <3 jam juga meningkatkan risiko secara signifikan (OR 7,45).
3. **Modifikasi posisi tubuh**, seperti elevasi kepala tempat tidur dan menghindari posisi membungkuk setelah makan.
4. **Modifikasi diet**, dengan menghindari makanan pemicu seperti makanan tinggi lemak yang berhubungan dengan peningkatan risiko GERD (OR 7,57), serta mempertimbangkan pola makan tertentu. Diet vegetarian dilaporkan bersifat protektif (OR 0,34), sedangkan konsumsi daging, ikan, dan telur menunjukkan peningkatan risiko yang relatif kecil (OR 1,08).
5. **Penghentian merokok**, karena nikotin dapat menurunkan tonus *lower esophageal sphincter* (LES).
6. **Edukasi pasien** terkait kepatuhan terapi dan identifikasi faktor pencetus gejala untuk meningkatkan keberhasilan terapi.

5.3.6 Terapi Farmakologi GERD Proton Pump Inhibitor (PPI)

Proton pump inhibitors (PPI) seperti omeprazole merupakan terapi lini pertama dalam GERD karena efektivitasnya yang tinggi dalam menekan sekresi asam lambung melalui inhibisi irreversibel pompa proton (H^+/K^+ -ATPase) pada sel parietal. PPI terbukti lebih efektif dibandingkan agen lain dalam mengurangi gejala dan menyembuhkan esofagitis erosif. PPI umumnya diberikan sekali sehari sebelum makan, dan dapat ditingkatkan menjadi dua kali sehari pada kasus dengan respons yang tidak optimal. Durasi terapi awal biasanya 4–8 minggu, tergantung pada tingkat keparahan penyakit (Katz *et al.*, 2022).

PPI sebaiknya diberikan 30–60 menit sebelum makan, terutama sebelum sarapan, karena berkaitan dengan mekanisme aktivasi obat dan waktu kerja yang optimal. PPI merupakan prodrug yang dalam bentuk awalnya tidak aktif, kemudian diserap di usus halus dan mencapai sirkulasi sistemik sebelum berdifusi ke sel parietal lambung. Obat ini akan terakumulasi di kanalikuli sekretorik sel parietal, yaitu kompartemen dengan lingkungan sangat asam. Dalam kondisi tersebut, PPI mengalami protonasi dan konversi menjadi bentuk aktif (sulfenamid), yang kemudian berikatan secara kovalen (*irreversibel*) dengan enzim H^+/K^+ -ATPase, sehingga menghambat sekresi asam lambung (Shukla and Khasbage, 2022).

Aktivitas pompa proton sendiri tidak berlangsung secara konstan, melainkan meningkat setelah stimulasi makan. Saat makan, terjadi pelepasan histamin, gastrin, dan asetilkolin yang menstimulasi sel parietal sehingga pompa proton berpindah ke membran kanalikuli dan menjadi aktif. Karena PPI hanya dapat menghambat pompa yang aktif, maka pemberian obat sebelum makan memastikan bahwa saat pompa diaktifkan oleh stimulasi makanan, PPI telah berada di lokasi kerja dalam bentuk aktif. Dengan demikian, jumlah pompa proton yang dapat dihambat menjadi lebih maksimal, sehingga efektivitas terapi meningkat (Shukla and Khasbage, 2022).

Antagonis Reseptor H₂ (H2RA)

Antagonis reseptor H₂, seperti famotidin, bekerja dengan menghambat reseptor histamin pada sel parietal sehingga menurunkan sekresi asam lambung. Obat ini dapat digunakan sebagai alternatif pada pasien dengan gejala ringan atau sebagai terapi tambahan, terutama untuk gejala nokturnal. Namun, efektivitas H2RA lebih rendah dibandingkan PPI, dan penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan toleransi (*tachyphylaxis*) (Katz *et al.*, 2022; Svensson, 2022).

Antasida

Antasida bekerja dengan menetralkan asam lambung secara cepat dan digunakan untuk pereda gejala jangka pendek. Obat ini tidak berperan dalam penyembuhan mukosa, tetapi bermanfaat sebagai terapi tambahan atau *rescue therapy* pada gejala ringan (Syam, Maulahela and Nursyirwan, 2025).

Prokinetik

Agen prokinetik, seperti metoklopramid atau domperidon, bekerja dengan meningkatkan motilitas gastrointestinal dan mempercepat pengosongan lambung. Obat ini dapat dipertimbangkan pada pasien dengan gangguan motilitas atau gejala seperti kembung dan regurgitasi. Namun, penggunaannya terbatas karena efektivitas yang tidak konsisten dan potensi efek samping, sehingga tidak direkomendasikan sebagai terapi utama (Katz *et al.*, 2022; Syam, Maulahela and Nursyirwan, 2025).

5.3.7 GERD Refrakter

GERD refrakter didefinisikan sebagai persistenya gejala refluks, seperti heartburn dan regurgitasi, meskipun telah diberikan terapi PPI dosis standar secara optimal selama 4–8 minggu (Katz *et al.*, 2022). Kondisi ini memerlukan evaluasi lebih lanjut karena tidak selalu disebabkan oleh kegagalan terapi semata.

Penyebab tersering adalah penggunaan PPI yang tidak optimal, terutama terkait kepatuhan dan waktu konsumsi yang tidak sesuai. Selain itu, GERD refrakter dapat disebabkan oleh kondisi lain seperti functional heartburn, hipersensitivitas esofagus, atau refluks non-

asam, sehingga respons terhadap terapi supresi asam menjadi terbatas (Katz *et al.*, 2022).

Pendekatan diagnosis meliputi evaluasi ulang diagnosis dan terapi, serta pemeriksaan penunjang seperti endoskopi dan pemantauan pH ($\pm$ impedance) untuk menilai hubungan antara gejala dan refluks. Penatalaksanaan dilakukan secara bertahap, dimulai dari optimalisasi terapi PPI, kemudian disesuaikan dengan penyebab yang mendasari, termasuk pendekatan non-farmakologis atau terapi tambahan bila diperlukan (Katz *et al.*, 2022).

5.3.8 Monitoring dan Evaluasi

Monitoring dan evaluasi terapi pada GERD bertujuan untuk menilai keberhasilan pengobatan, memastikan kepatuhan pasien, serta mendeteksi kemungkinan kegagalan terapi atau komplikasi. Evaluasi dilakukan secara berkala berdasarkan perbaikan gejala, kebutuhan terapi lanjutan, serta kondisi klinis pasien (Katz *et al.*, 2022; Syam, Maulahela and Nursyirwan, 2025).

Penilaian utama dilakukan melalui perbaikan gejala, terutama heartburn dan regurgitasi. Pada sebagian besar pasien, gejala akan membaik dalam beberapa minggu setelah terapi PPI. Jika gejala tidak membaik, perlu dilakukan evaluasi terhadap kepatuhan, waktu konsumsi obat, serta kemungkinan diagnosis alternatif atau GERD refrakter (Katz *et al.*, 2022).

Monitoring juga mencakup evaluasi kepatuhan pasien, termasuk ketepatan waktu penggunaan PPI (30–60 menit sebelum makan), serta konsistensi dalam menjalani terapi dan modifikasi gaya hidup. Edukasi pasien menjadi faktor penting dalam meningkatkan keberhasilan terapi. Selain itu, perlu dilakukan pemantauan terhadap efek samping obat, terutama pada penggunaan jangka panjang, serta evaluasi kebutuhan terapi lanjutan. Strategi seperti *step-down therapy* atau penggunaan *on-demand* dapat dipertimbangkan setelah gejala terkontrol (Katz *et al.*, 2022; Syam, Maulahela and Nursyirwan, 2025).

Pada kondisi tertentu, seperti gejala persisten, gejala alarm, atau kecurigaan komplikasi, diperlukan evaluasi lanjutan dengan pemeriksaan endoskopi atau pemantauan pH untuk memastikan diagnosis dan menentukan penatalaksanaan yang tepat.

5.3.9 Studi Kasus GERD

Kasus: Seorang perempuan, 45 tahun, datang ke apotek dengan membawa resep dari dokter berupa omeprazole 20 mg 1× sehari dengan diagnosis GERD. Pasien mengeluhkan rasa terbakar di dada sejak ±2 bulan terakhir, terutama setelah makan dan saat berbaring. Pasien juga memiliki kebiasaan makan larut malam dan konsumsi kopi setiap hari.

Pengkajian Kefarmasian: Apoteker melakukan pengkajian resep dan kondisi pasien

1. Kesesuaian indikasi: omeprazole sesuai untuk terapi GERD.
2. Dosis dan regimen: omeprazole 20 mg 1× sehari merupakan dosis awal yang tepat.
3. Waktu penggunaan obat: perlu dipastikan diminum 30–60 menit sebelum makan.
4. Faktor risiko/pemicu: pola makan tidak teratur dan konsumsi kafein.
5. Kemungkinan *drug-related problems* (DRPs): penggunaan obat tidak optimal, penghentian dini, atau penggunaan jangka panjang tanpa evaluasi.

Intervensi Kefarmasian

1. Edukasi penggunaan obat: Menjelaskan bahwa omeprazole harus diminum 30–60 menit sebelum makan pagi.
2. Edukasi kepatuhan terapi: Menekankan pentingnya penggunaan obat secara teratur selama 4–8 minggu, meskipun gejala sudah membaik.
3. Edukasi tapering down: Menjelaskan bahwa setelah gejala terkontrol, penghentian PPI sebaiknya dilakukan secara bertahap (*tapering down*), misalnya dengan menurunkan frekuensi atau beralih ke penggunaan sesuai kebutuhan (*on-demand*), untuk mengurangi risiko kekambuhan gejala.
4. Edukasi non-farmakologi: Menghindari makan larut malam, tidak langsung berbaring setelah makan, serta mengurangi konsumsi kopi.
5. Pencegahan DRPs: Mengingatkan pasien untuk tidak menghentikan obat secara tiba-tiba tanpa konsultasi.

Monitoring dan Tindak Lanjut

1. Evaluasi perbaikan gejala dalam 2–4 minggu.
2. Memastikan kepatuhan terhadap waktu dan durasi penggunaan obat (4–8 minggu).
3. Memantau proses penurunan terapi (tapering) setelah gejala terkontrol.
4. Mengidentifikasi efek samping atau kekambuhan gejala. Jika gejala menetap atau memburuk, menyarankan pasien kembali ke dokter.

Pembahasan: Kasus ini menekankan peran apoteker dalam memastikan penggunaan PPI yang rasional, termasuk aspek dosis, waktu konsumsi, durasi terapi, serta strategi penghentian obat. Pendekatan tapering down penting untuk mencegah kekambuhan gejala yang dapat terjadi setelah penghentian mendadak, sehingga keberhasilan terapi dapat dipertahankan dalam jangka panjang.

5.4 Efek Samping PPI dan *Rebound acid hypersecretion* (RAHS)

Penggunaan PPI selama 4–8 minggu merupakan terapi standar yang efektif dan relatif aman dalam pengelolaan GERD dan peptic ulcer disease (PUD), dengan manfaat yang jelas dalam penyembuhan mukosa dan perbaikan gejala (Laine *et al.*, 2021; Katz *et al.*, 2022).

Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai efek samping telah dilaporkan terkait penggunaan PPI, seperti gangguan ginjal, osteoporosis, defisiensi vitamin B12, dan demensia. Namun, sebagian besar bukti tersebut berasal dari studi observasional, sehingga hanya menunjukkan asosiasi dan belum membuktikan hubungan kausal. Sebaliknya, bukti dari uji klinis terkontrol (RCT) menunjukkan bahwa efek samping yang paling konsisten adalah peningkatan risiko infeksi saluran cerna non *C.difficile*, yang secara biologis dapat dijelaskan akibat penurunan keasaman lambung. Dengan demikian, penggunaan PPI jangka pendek (4–8 minggu) tetap rasional dan aman, dengan manfaat yang lebih besar dibandingkan risiko. Evaluasi berkala tetap diperlukan untuk mencegah penggunaan jangka panjang yang tidak perlu (Katz *et al.*, 2022).

Rebound acid hypersecretion (RAHS) adalah peningkatan sekresi asam lambung setelah penghentian PPI, terutama setelah penggunaan ≥ 4 –8 minggu. Kondisi ini dapat menimbulkan kembali gejala seperti heartburn, regurgitasi, dan dispepsia, yang sering disalahartikan sebagai kekambuhan penyakit. Mekanisme RAHS berkaitan dengan hipergastrinemia selama terapi PPI akibat hilangnya umpan balik negatif asam lambung. Peningkatan gastrin merangsang aktivitas dan massa sel parietal, sehingga saat PPI dihentikan, terjadi produksi asam berlebih dibandingkan kondisi awal. Gejala RAHS umumnya muncul dalam beberapa hari hingga minggu setelah penghentian, dengan heartburn atau regurgitasi sebagai keluhan utama (± 70 –80%) (Namikawa and Björnsson, 2024).

Dalam praktik kefarmasian, pencegahan RAHS penting melalui (Namikawa and Björnsson, 2024):

1. *Tapering down* PPI secara bertahap (mulai minggu ke 3)
2. Pengurangan frekuensi pemberian, yaitu dari penggunaan setiap hari menjadi selang sehari selama 2 minggu, kemudian dilanjutkan menjadi dua kali per minggu selama 2–3 minggu, selanjutnya satu kali per minggu sebelum akhirnya dihentikan.
3. Penggunaan bergantian dengan H2RA selama tiga bulan, sebelum akhirnya PPI dihentikan.

5.5 Kesimpulan

Gangguan asam lambung seperti PUD dan GERD merupakan kondisi yang umum dijumpai dan memerlukan pendekatan terapi yang rasional berbasis patofisiologi. Ketidakseimbangan antara faktor agresif dan protektif pada mukosa gastrointestinal menjadi dasar terjadinya penyakit, sehingga terapi difokuskan pada penekanan sekresi asam dan perlindungan mukosa.

Proton pump inhibitors (PPI) merupakan terapi utama dengan efektivitas tinggi, baik dalam penyembuhan mukosa maupun pengendalian gejala. Keberhasilan terapi sangat dipengaruhi oleh penggunaan yang tepat, termasuk waktu konsumsi sebelum makan, kepatuhan terhadap durasi terapi, serta pemilihan regimen yang

sesuai. Pada kasus tertentu, seperti infeksi *H.pylori*, diperlukan terapi kombinasi antibiotik untuk eradikasi.

Peran apoteker sangat penting dalam memastikan keberhasilan terapi melalui pengkajian resep, identifikasi drug-related problems, edukasi pasien, serta monitoring dan evaluasi terapi. Pendekatan ini juga mencakup pengendalian faktor risiko, peningkatan kepatuhan, serta penerapan strategi tapering down untuk mencegah penggunaan jangka panjang yang tidak rasional.

Meskipun berbagai efek samping PPI telah dilaporkan, sebagian besar bukti masih bersifat asosiatif. Penggunaan PPI 4–8 minggu tetap aman dan memberikan manfaat klinis yang lebih besar dibandingkan risikonya. Oleh karena itu, penggunaan obat harus selalu didasarkan pada prinsip rasionalitas terapi, dengan evaluasi berkala untuk mencapai luaran klinis yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Chey, W.D. et al. (2024) "ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection," *American Journal of Gastroenterology*, 119(9), pp. 1730–1753. Available at: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002968>.
- He, M. et al. (2022) "Association Between Psychosocial Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis," *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 28(2), pp. 212–221. Available at: <https://doi.org/10.5056/jnm21044>.
- Joo, M.K. et al. (2020) "Clinical guidelines for drug-related peptic ulcer, 2020 revised edition," *Gut and Liver*. Editorial Office of Gut and Liver, pp. 707–726. Available at: <https://doi.org/10.5009/gnl20246>.
- Katz, P.O. et al. (2022) "ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease," *American Journal of Gastroenterology*, 117(1), pp. 27–56. Available at: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
- Kumar Kuril, A. (2025) *Multifaceted Strategies for Managing Gastroesophageal Reflux Disease: A Study of Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions*, *Arch Gastroenterol Res*.
- Laine, L. et al. (2021) "ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding," *American Journal of Gastroenterology*, 116(5), pp. 899–917. Available at: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001245>.
- Makmun, D. (2021) *Ulkus Peptikum (Persatuan Gastroenterologi Indonesia)*. Jakarta: PIP Interna.
- Makmun, D. et al. (2022) *Konsensus-Nasional-Penatalaksanaan-GERD-di-Indonesia-Revisi-2022*. Jakarta: PIP Interna.
- Marabotto, E. et al. (2024) "The Clinical Spectrum of Gastroesophageal Reflux Disease: Facts and Fictions," *Visceral Medicine*. S. Karger AG, pp. 242–249. Available at: <https://doi.org/10.1159/000536583>.
- Mcconaghy, J.R., Decker, A. and Nair, S. (2023) *Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection: Common Questions and Answers BEST PRACTICES IN GASTROENTEROLOGY Recommendations From*

- Choosing Wisely Recommendation Sponsoring organization, American Family Physician.* Available at: www.aafp.org/afp.
- Miftahussurur, M. *et al.* (2019) "Analysis of risks of gastric cancer by gastric mucosa among Indonesian ethnic groups," *PLoS ONE*, 14(5). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216670>.
- Namikawa, K. and Björnsson, E.S. (2024) "Rebound Acid Hypersecretion after Withdrawal of Long-Term Proton Pump Inhibitor (PPI) Treatment—Are PPIs Addictive?," *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms25105459>.
- Ribolsi, M. *et al.* (2025) "Esophageal chest pain resembles heartburn in reflux metrics and response to proton pump inhibitor therapy," *Neurogastroenterology & Motility*, 37(1), p. e14953. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/nmo.14953>.
- Shukla, A. and Khasbage, S. (2022) "Suboptimal Dosing of Esomeprazole." Available at: <https://doi.org/10.22541/au.165858122.21534392/v1>.
- Simadibrata, D.M., Syam, A.F. and Lee, Y.Y. (2022) "A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis," *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 37(12), pp. 2217–2228. Available at: <https://doi.org/10.1111/jgh.16017>.
- Singh, S. *et al.* (2025) "Overview of Peptic Ulcer Disease: Epidemiology, Causes, Pathophysiology, and Clinical Importance," *Current Pharmaceutical Research*, pp. 222–230. Available at: <https://doi.org/10.63785/cpr.2025.1.2.184192>.
- Srivastav, Y. *et al.* (2023) "Peptic Ulcer Disease (PUD), Diagnosis, and Current Medication-Based Management Options: Schematic Overview," *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 25(11), pp. 14–27. Available at: <https://doi.org/10.9734/jamps/2023/v25i11651>.
- Svensson, C.K. (2022) "Attenuation of Response to Repeated Drug Administration: A Proposal for Differentiating Tachyphylaxis

- and Tolerance," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 381(1), pp. 22–32. Available at: <https://doi.org/10.1124/jpet.121.000978>.
- Syam, A.F., Maulahela, H. and Muzellina, V.N. (2024) *Adendum Konsensus Nasional Penatalaksanaan Dispepsia dan Infeksi Helicobacter Pylori di Indonesia Tahun 2024*. PIP Interna.
- Syam, F., Maulahela, H. and Nursyirwan, S.A. (2025) *Adendum Konsensus Nasional Penatalaksanaan Penyakit Refluks Gastroesofageal (Gastroesofageal Reflux Disease/GERD) di Indonesia Tahun 2024*. Jakarta: PIP Interna.
- Ustaoglu, A. and Woodland, P. (2021) "Esophageal afferent innervation and its role in gastro-esophageal reflux disease symptoms," *Current Opinion in Gastroenterology*, 37(4). Available at: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/fulltext/2021/07000/esophageal_afferent_innervation_and_its_role_in.12.aspx.
- Wołowicz, Ł. *et al.* (2025) "Pharmacodynamics, pharmacokinetics, interactions with other drugs, toxicity and clinical effectiveness of proton pump inhibitors," *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1507812>.
- Zaika, S. *et al.* (2020) "The study and comparative analysis of GerdQ and GSRS Questionnaires on gastroesophageal reflux disease diagnostics," *Przegląd Gastroenterologiczny*, 15(4), pp. 323–329. Available at: <https://doi.org/10.5114/pg.2020.101561>.
- Zhang, D. *et al.* (2022) "Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990–2019: update from the GBD 2019 study," *Annals of Medicine*, 54(1), pp. 1372–1384. Available at: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2074535>.

BAB 6

FARMAKOTERAPI RHEUMATOID ARTHRITIS DAN OSTEOARTHRITIS

6.1 *Rheumatoid Arthritis*

6.1.1 Pendahuluan

Rheumatoid arthritis (RA) menjadi salah satu penyakit auto imun sistemik yang ditandai dengan adanya inflamasi bersifat kronis dan progresif. RA banyak sekali menyerang wanita berusia sekitar 30-50 tahun, dengan angka kejadian 1 dari 150. RA menyebabkan gangguan pada berbagai organ yang ditandai timbulnya rasa nyeri, pembengkakan, serta kekakuan sendi (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021a).

Kerusakan sendi pada RA berkembang dengan cepat setelah gejala awal muncul, sehingga berisiko menimbulkan disfungsi fisik permanen dan deformasi pada sendi. Selain menyerang sendi, peradangan juga dapat memengaruhi organ lain seperti mata, jantung, paru-paru, pembuluh darah, hingga ginjal. Oleh karena itu, diagnosis dan penanganan sejak dini sangat penting. (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2025)

6.1.2 Patofisiologi

Ciri khas RA adalah adanya autoantibodi yang dikenal dengan antibodi anti-protein sitrulinasi (ACPA), ACPA menyerang protein yang telah mengalami modifikasi yang disebut sitrulinasi, (perubahan arginin menjadi sitrulin). Banyak protein yang tersitrulasi telah diidentifikasi sebagai autoantigen potensial, seperti fibrinogen, vimentin, dan alfa-enolase. Varian genetik tertentu, khususnya pada gen HLA-DRB1 yang mengandung sekuens epitop bersama, dapat memfasilitasi bentuk peptida tersitrulasi ke sel T, yang menghubungkan risiko genetik dengan pembentukan autoantibodi. Faktor lingkungan seperti merokok mendorong

sitrulinasi protein dan produksi ACPA, berpotensi melalui mekanisme stres oksidatif. Menariknya, patogen oral *Porphyromonas gingivalis*, yang mengekspresikan enzim sitrulinasi sendiri, dapat memicu ACPA melalui peniruan molekuler dan penyebaran epitop.

RA ditandai dengan rusaknya toleransi imun dan pembentukan sel T autoreaktif. Sel T regulator (Tregs), yang biasanya menjaga toleransi sel, menunjukkan fungsi yang terganggu pada pasien RA. Hal ini dikaitkan dengan perubahan lokalisasi intraseluler kinase PKC θ , yang mendorong sinyal pro-inflamasi pada Tregs setelah terpapar TNF α . Sebaliknya, subset T helper pro-inflamasi seperti sel Th17 dan Th1 diperluas dan mendorong peradangan sinovial melalui pelepasan sitokin seperti IL-17, IFN γ , dan GM-CSF. Meskipun sel Th17 secara klasik dianggap sebagai sumber dominan IL-17, penelitian terbaru menunjukkan bahwa sel mast dan jenis sel lain juga dapat menjadi penghasil sitokin ini yang signifikan pada sendi RA. IL17 meningkatkan peradangan sinovial dengan merangsang pelepasan mediator pro-inflamasi lainnya dan mendorong diferensiasi osteoklas dan erosi tulang.

Sel-sel sinoviosit mirip fibroblas (FLS) di lapisan sinovial yang meradang memainkan peran sentral dalam patogenesis RA. Diaktifkan oleh sitokin inflamasi dan rangsangan lainnya, sel-sel ini memperoleh fenotipe agresif dan invasif yang memfasilitasi kerusakan sendi. FLS berproliferasi secara berlebihan dan mensekresikan enzim pendegradasi matriks seperti MMP, serta mediator inflamasi yang mengganggu perekrutan dan aktivasi sel-sel imun. Perilaku invasif FLS dipromosikan oleh jalur pensinyalan seperti mTOR, yang mendorong reorganisasi sitoskeleton dan pembentukan struktur invasif yang disebut lamellipodia. Produk gen spesifik, seperti *Angptl2* dan *Robo3*, semakin meningkatkan potensi migrasi FLS. Hebatnya, FLS dapat menyebar dari satu sendi ke sendi lain dengan bergerak melalui pembuluh darah, yang berpotensi menjelaskan evolusi RA dari penyakit mono/oligoartikular menjadi penyakit poliartikular.

Selain sel T, pemain seluler lainnya berkontribusi pada peradangan sinovial melalui pelepasan mediator larut. Monosit/makrofag yang teraktivasi mengeluarkan TNF α , IL-1 β , dan

IL-6, yang memperkuat peradangan dan kerusakan sendi.(Shah, Trivedi and Shah, 2024)

6.1.3 Faktor resiko

RA dapat menurunkan kualitas hidup penderitanya, terjadinya RA dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti penuaan atau faktor umur yang menjadi faktor resiko tertinggi terjadinya RA, turunan genetik, infeksi, *heat shock protein* atau respon sel terhadap panas, dingin atau infeksi (HSP), faktor lingkungan, serta kelebihan berat badan atau obesitas (IMT >30), yang dapat meningkatkan respon inflamasi, merokok, konsumsi kopi berlebihan, serta penggunaan obat salisilat.(Sastra, Keperawatan and Teknologi, 2025)

6.1.4 Diagnosa

Pendekatan diagnosis artritis reumatoid (RA) dilakukan melalui anamnesis yang komprehensif, pemeriksaan fisik menyeluruh, serta penerapan kriteria klasifikasi RA berdasarkan ACR/EULAR 2010. Dalam anamnesis, penting untuk mengidentifikasi manifestasi klinis khas berupa keterlibatan sendi secara artikular dengan durasi gejala lebih dari 6 minggu. Umumnya, RA menyerang sendi-sendi kecil, terutama pada tangan hingga kaki, meliputi metacarpophalangeal (MCP), proximal interphalangeal (PIP), serta metatarsophalangeal (MTP). Keterlibatan ini kemudian meluas ke sendi lain, termasuk area pergelangan tangan, pergelangan kaki, siku, bahu, dan lutut, juga berpotensi melibatkan seluruh sendi. Selain manifestasi artikular, RA sering disertai gejala konstitusional seperti kelemahan umum, demam, serta diikuti dengan berkurangnya berat badan. Hasil pemeriksaan fisik sendi, temuan yang sering dijumpai meliputi pembengkakan akibat sinovitis, nyeri tekan, peningkatan suhu lokal, juga keterbatasan dalam gerakan sendi. Salah satu pendekatan diagnosis klinis yang dilakukan adalah *squeeze test*, diagnosis ini memberikan tekanan pada sendi-sendi area MCP maupun MTP secara transversal untuk menilai adanya nyeri. Keterlibatan sendi-sendi besar, seperti lutut, mengakibatkan adanya efusi sendi yang terdeteksi melalui pemeriksaan fisik.

Rekomendasi ke-2 dalam penegakan diagnosis RA melalui kriteria klasifikasi ACR/EULAR 2010, memiliki sensitivitas yang tinggi sekitar 97%. Berikut tabel penilaian kriteria klasifikasi ACR/EULAR 2010 (Tabel 6.1). Pada pasien dengan skor <6 tidak diklasifikasikan sebagai RA. Sendi yang dinilai dalam klasifikasi artritis reumatoid (AR) didefinisikan sebagai sendi yang menunjukkan adanya pembengkakan klinis atau nyeri tekan pada pemeriksaan fisik. Berdasarkan kriteria ACR/EULAR 2010, sendi yang terlibat dikategorikan menjadi sendi besar dan sendi kecil. Sendi besar meliputi bahu, siku, panggul, lutut, dan pergelangan kaki. Sementara itu, sendi kecil mencakup metacarpophalangeal (MCP), proximal interphalangeal (PIP), metatarsophalangeal (MTP) kedua hingga kelima, pergelangan tangan, serta sendi interfalangeal pada ibu jari. Sebaliknya, beberapa sendi tidak termasuk dalam penilaian kriteria tersebut, yaitu distal interphalangeal (DIP), sendi carpometacarpal (CMC) pertama, serta metatarsophalangeal (MTP) pertama. Eksklusi ini didasarkan pada pertimbangan bahwa sendi-sendi tersebut lebih sering terlibat pada osteoarthritis, sehingga kurang spesifik untuk mendukung diagnosis RA. (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021a)

Tabel 6.1. Kriteria Klasifikasi AR berdasarkan ACR/EULAR 2010

KRITERIA	Skor
Jumlah sendi yang terlibat	
▪ 1 sendi besar	0
▪ 2 – 10 sendi besar	1
▪ 1 – 3 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	2
▪ 4 – 10 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	3
▪ >10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5
Hasil pemeriksaan serologis	
▪ RF negatif dan ACPA negatif	0
▪ RF positif rendah atau ACPA positif rendah	2
▪ RF positif tinggi atau ACPA positif tinggi	3
Reaktan fase akut	
▪ CRP normal dan LED normal	0
▪ CRP abnormal atau LED abnormal	1
Durasi gejala	
▪ < 6 minggu	0
▪ ≥ 6 minggu	1

Keterangan: RF = *rheumatoid factor*; ACPA = *Anti-Citrullinated Peptide Antibody*; CRP= *C-reactive protein*; LED = laju endap darah.

6.1.5 Tata Laksana

Pengobatan RA mengurangi nyeri serta peradangan yang timbul pada daerah sendi, serta mencegah kerusakan ataupun deformitas sendi, mengontrol aktivitas penyakit hingga mencapai remisi yang ditandai dengan tidak adanya gejala kambuhan inflamasi yang bermakna. Manajemen pengobatan RA meliputi 3 aspek penting yaitu edukasi, terappi medika mentosa menggunakan obat anti inflamasi non-steroid (OAINS), kortikosteroid, DMARD sintetis konvensional (DMARDcs) dan sintetis targeted (DMARDts) serta DMARD biologik (DAMRDb) dan latihan/ rehabilitas.

Terapi Non Farmakologis

Terapi non farmakologi dari RA dapat berupa edukasi terkait penyakit RA, prognosis, rencana pengobatan, edukasi berhenti merokok dan minum alkohol.

Latihan fisik menjadi pertimbangan dalam mengobati kekambuhan AR, dapat dilakukan dengan aerobik dan *strengthening exercise*, dan Iyengar yoga. Latihan fisik tersebut dapat memperkuat otot, latihan fisik ini dapat dilakukan secara rutin dengan interval waktu 30 hingga 45 menit, 3x dalam satu minggu. Metode relaksasi seperti massage aromaterapi dengan refleksiologi, akupunktur, dan terapi *foot reflexology* menjadi pilihan dalam manajemen mengatasi kekambuhan RA (Putu Indraswari Aryanti, 2020).

Terapi Farmakologis

1. Terapi DMARD

Terapi DMARD mempunyai potensi dalam mengurangi peradangan, mengurangi gejala, menghentikan deformasi sendi, serta mempertahankan fungsi sendi. (Hasriyania, Fitria Apriliyania, Yosep Mansen Sadoa, 2024) (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021a)

Jenis pemilihan DMARD diantaranya :

a. DMARD sintetis konvensional (csDMARD)

- 1) Metotrexat (MTX) dapat digunakan dengan dosis 7,5-25mg/ minggu. Pemantauan pada MTX dilakukan selam <3 bulan setiap 2-4 minggu hingga >6 bulan setiap 12 minggu. MTX memiliki efek

samping berupa mual, hepatotoksik, supresi sumsum tulang dan pneumonitis

- 2) Leflunomid dengan dosis 10-20mg/hari. Pemantauan dapat dilakukan pada < 3bulan setiap 2-4minggu hingga >6 bulan setiap 12 minggu. Efek samping berupa diare dan penurunan berat badan.
- 3) Sulfasalazin dengan dosis 2 hingga 3 g/hari terbagi 2-3 dosis. Efek samping berupa mual, sakit kepala.
- 4) Hidroksiklorokuin dengan dosis 200 hingga 400 mg/hari atau $\leq 6,5$ mg/ kgBB/hari. Efek samping berupa mual, rash, neuromiopati dan retinopati. Pemantauan setiap 3bulan dan pemeriksaan mata dilakukan setiap tahun setelah 5 tahun penggunaan obat
- 5) Klorokuin dengan dosis 250mg/hari. Efek samping yang terjadi berupa mual, rash, neuromiopati dan retinopati. Pemantauan setiap 3bulan dan pemeriksaan mata dilakukan setiap tahun setelah 5 tahun penggunaan obat
- 6) Siklosporin 1,25-4mg/kgBB/hari dengan efek samping berupa hipertensi, dislipidemia, hiperplasia gingiva, toksitas ginjal, disfungsi hati serta hiperurisemia
- 7) Azatioprin dengan dosis 1-2,5mg/kgBB/hari. Efek samping berupa mielosupresi, serta hepatotoksis. Pemantauan dilakukan yaitu DPL setiap 4-12 minggu, kreatin setiap 6 bula, dan pemantauan fungsi hati setiap tahun.

Apabila target terapi tersebut tidak optimal dalam waktu 3 hingga 6 bulan setelah pemberian *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* (csDMARD) pertama, maka dapat dipertimbangkan penambahan csDMARD kedua sebagai bagian dari terapi kombinasi. Alternatif lain, terapi dapat dialihkan atau ditingkatkan dengan pemberian *biologic disease-modifying antirheumatic drugs* (bDMARD), baik sebagai kombinasi dengan csDMARD maupun sebagai pengganti. Pendekatan ini terutama

dianjurkan pada pasien dengan faktor prognosis buruk, seperti aktivitas penyakit yang tinggi, adanya kerusakan sendi dini, atau keberadaan autoantibodi spesifik.

b. Biologik DMARD

Terapi *anti-tumor necrosis factor alpha* (anti TNF- α) telah banyak diteliti dan terbukti memberikan hasil klinis yang optimal, terutama bila diberikan bersamaan dengan methotrexate (MTX) pada stadium tahap awal RA. Kombinasi anti TNF- α dengan MTX terbukti mampu menurunkan prognosis penyakit, memperbaiki fungsi sendi, serta menghambat progresivitas kerusakan pada sendi secara radiografik, khususnya pada pasien yang tidak memberikan respons adekuat dengan pemberian MTX atau *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* (csDMARD) lainnya. Selain itu, MTX diketahui dapat meningkatkan efektivitas berbagai agen anti TNF- α , seperti etanercept, infliximab, golimumab, dan adalimumab, serta menunjukkan efek serupa pada penggunaan certolizumab pegol dan rituximab.

Etanercept dengan dosis 25 mg yang diberikan secara subkutan dua kali per minggu selama 52 minggu terbukti lebih efektif dibandingkan monoterapi MTX pada pasien RA. Infliximab dengan dosis 10 mg/kgBB diberikan selama 4–8 minggu dalam kombinasi dengan MTX 102minggu menunjukkan perbaikan yang bermakna pada skor erosi sendi. Golimumab dengan dosis 50 mg atau 100 mg yang diberikan secara subkutan setiap 4 minggu bersama MTX juga terbukti memberikan perbaikan pada inflamasi sendi, yang terdeteksi melalui pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) pada minggu ke-12 dan ke-24 dibandingkan dengan pemberian terapi MTX tunggal.

Selain itu, pemberian certolizumab pegol secara subkutan dengan dosis awal 400mg pada minggu ke-0, 2, dan 4, yang kemudian dilanjutkan dengan 200 mg setiap 2 minggu hingga minggu ke-12, menunjukkan respons klinis yang cepat dan signifikan pada pasien RA yang tidak

responsif terhadap terapi sebelumnya, baik csDMARD maupun agen biologik lainnya termasuk anti TNF- α .

Kelompok *biologic DMARD* (bDMARD) lainnya adalah inhibitor interleukin-6 (IL-6), seperti tocilizumab, yang juga menunjukkan efektivitas tinggi dalam terapi AR. Tocilizumab dilaporkan mampu mencapai angka remisi sebesar 35,1%, dengan *continuation rate* selama 3 tahun mencapai 68,2%. Obat ini direkomendasikan pada dosis 4 mg/kgBB diberikan secara intravena setiap 4 minggu, atau pemberian melalui subkutan setiap 2 minggu pada dosis 162 mg. Berbeda dengan sebagian besar bDMARD lainnya, tocilizumab dapat digunakan sebagai monoterapi tanpa kombinasi dengan MTX.

2. Pemberian OAINS

OAINS menjadi alternatif dalam mengurangi nyeri terkait peradangan pada rheumatoid arthritis. (Anisya Priyanka, H and Alrosyidi, 2023)

a. Meloksikam

Meloksikam golongan turunan oksikam yang memiliki aktivitas farmakologis melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX), yang berperan dalam proses inflamasi. Obat ini efektif digunakan dalam penatalaksanaan arthritis reumatoid (AR) sebagai terapi simptomatik. Mekanisme kerja meloksikam melibatkan inhibisi biosintesis prostaglandin. Dalam praktik klinis, dosis meloksikam untuk pasien RA umumnya diberikan sebesar 7,5 mg, 2 kali sehari atau 15 Mg/ hari. Dosis maksimum tidak boleh melebihi 15mg/hari.

b. Natrium diklofenak

Natrium diklofenak termasuk dalam kelompok penghambat COX-2. Efek samping dari penggunaan natrium diklofenak meliputi mual, gastritis, eritema kulit dan sakit kepala. Pemakaian obat ini harus hati-hati terutama pada pasien dengan diagnosa tukak lambung. Pemberian natrium diklofenak pada dosis 50 mg/hari. Dosis maksimum 150mg/hari

c. Asam mefenamat

Secara farmakokinetik, asam mefenamat memiliki ikatan yang kuat dengan protein plasma, sehingga berpotensi menimbulkan interaksi obat, terutama dengan agen antikoagulan yang juga memiliki ikatan protein tinggi. Dalam praktik klinis, asam mefenamat secara klinis diberikan pada dosis 500 mg dua kali sehari. Dosis maksimum 1g/hari.

d. Ibuprofen

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) golongan turunan asam propionat yang banyak digunakan dalam praktik klinis, terutama karena profil keamanannya yang relatif baik, dibandingkan dengan OAINS lain seperti aspirin, indometasin, atau naproksen, ibuprofen cenderung memiliki risiko efek samping gastrointestinal yang lebih rendah. Dalam terapi, pemberian ibuprofen pada dosis 200 mg dengan interval pemakaian tiga kali sehari. Dosis maksimum 2g/hari.

3. Vaksinasi

Beberapa kondisi pasien mengharuskan untuk mendapatkan vaksinasi, seperti alasan pekerjaan dan sebagai syarat memasuki suatu negara. Namun beberapa kondisi pasien juga ada yang tidak dapat diberikan vaksin hidup seperti pasien yang sedang menjalani terapi dengan DMARD. Hal ini dikarenakan vaksin hidup mengandung mikroorganisme yang dilemahkan, yang dapat menyebabkan infeksi pada populasi RA yang rentan.

DMARD sebagai agen immunosupresif dapat meningkatkan infeksi, maka dari itu diperlukan Upaya pencegahan infeksi dengan vaksinasi. Namun beberapa hal menjadi perhatian dalam pemberian vaksin untuk pasien yang mendapatkan terapi DMARD seperti:

- a. Pertimbangan pemberian vaksin yang aman untuk pasien RA dengan vaksin yang tidak hidup
- b. Manajemen pemberian vaksin dilakukan sebelum pemberian terapi DMARD, hal ini berkaitan dengan

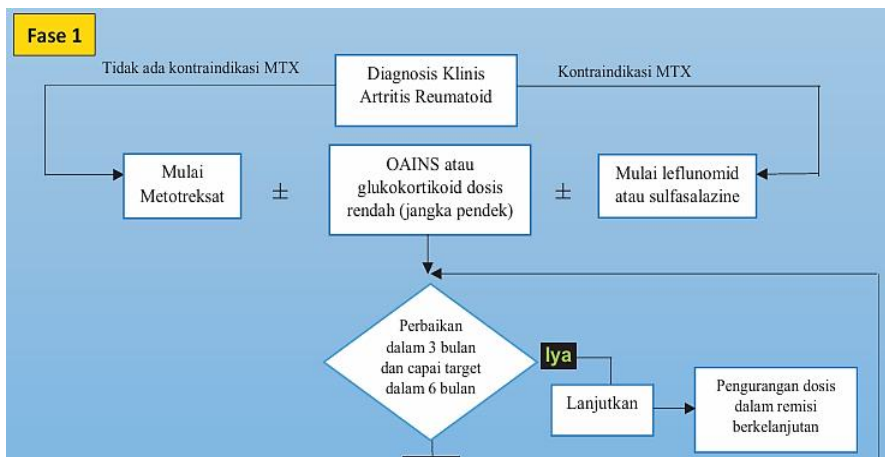
adanya kontraindikasi ataupun respon terhadap vaksin tidak hidup menjadi suboptimal

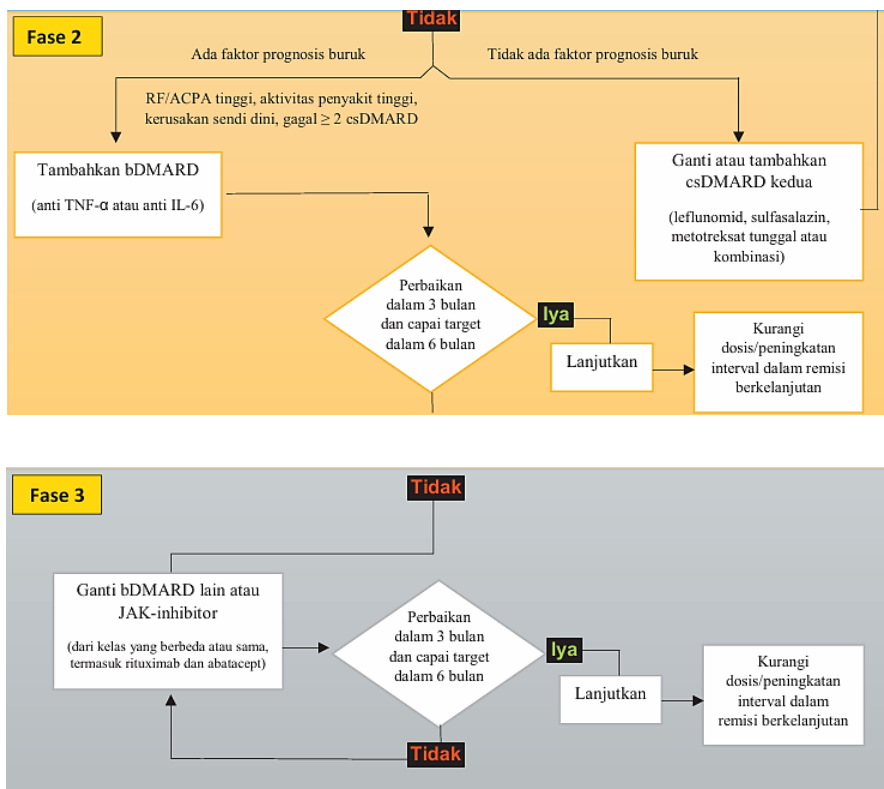
Pasien dengan terapi DMARD dianjurkan untuk melakukan baksinasi pneumokokus 13 valen (PCV13) selama kurang lebih sama 8 minggu, dilanjutkan dengan vaksinasi polisakarida pneumokokus 23 valen (PCV23), kemudian wajib dilakukan pengulangan 5 tahun setelah vaksinasi pertama. Vaksin influenza dilakukan dan dianjurkan pemberian setiap satu tahun sekali. Hal ini untuk meningkatkan kemungkinan berkembangnya respon imun protektif terkhusus pada rituximab, yang mengganggu imunitas humoral.

Vaksinasi herpes zoster dianjurkan pada pasien berusia lebih dari 50 tahun, vaksin ini diberikan saat sebelum terapi DMARD dimulai, ini untuk membantu respon imun yang maksimal, untuk pasien yang sedang menjalani terapi DMARD biologis tidak direkomendasikan pemberian vaksin ini hal ini dikarenakan adanya peringatan keamanan penggunaan vaksin hidup pada pasien yang menerima DMARD biologis. Berikut tabel vaksin yang dianjurkan sebelum dan sesudah menjalani terapi DMARD pada pasien RA. Vaksin hepatitis B bersifat imunogenik pada pasien pengidap autoimun inflamasi umumnya menyerang pasien RA. Vaksin ini harus diberikan pada pasien yang beresiko termasuk pada pasien RA.

Tabel 6.2. Anjuran pemberian vaksin pada pasien dengan terapi DMARD pada pasien RA

	Vaksin yang sudah dimatikan (<i>killed vaccines</i>)			Vaksin rekombinan	Vaksin Hidup (<i>live attenuated</i>)
	Pneumokokus	Influenza (intramuskular)	Hepatitis B	Human Papilloma	Herpes Zoster
Sebelum memulai terapi					
Monoterapi DMARD	✓	✓	✓	✓	✓
Kombinasi DMARD	✓	✓	✓	✓	✓
Agen biologik (Anti TNF- α)	✓	✓	✓	✓	✓
Agen biologik (non Anti TNF- α)	✓	✓	✓	✓	✓
Saat sudah menjalani terapi					
Monoterapi DMARD	✓	✓	✓	✓	✓
Kombinasi DMARD	✓	✓	✓	✓	✓
Agen biologik (Anti TNF- α)	✓	✓	✓	✓	Tidak direkomendasikan
Agen biologik (non Anti TNF- α)	✓	✓	✓	✓	Tidak direkomendasikan





Gambar 6.1. Alur Terapi Medikamentosa RA (modifikasi rekomendasi EULAR 2019)

Alur pemberian terapi RA ini berguna untuk memberikan pengobatan yang tepat, efisien serta menjamin keamanan pasien RA.

Pada pasien RA yang sedang dalam kondisi hamil ataupun dalam kondisi laktasi, manajemen pemberian obat sangat perlu memperhatikan keamanan ibu dan janin. Hal ini dapat dilihat pada (tabel 6.3) yang mengklasifikasikan kategori keamanan pada ibu hamil. Saat sebelum pasien RA hamil, pasien harus mempersiapkan atau merencanakan kehamilan setelah aktifitas penyakit RA rendah atau telah dinyatakan remisi. Tabel 2 menggambarkan manajemen pemberian obat pada pasien RA saat hamil dan laktasi

Tabel 6.3. Manajemen terapi pasien RA saat hamil dan laktasi

Jenis Obat	Kategori FDA	Rekomendasi Kehamilan	Rekomendasi Laktasi
OAINS	Kategori B Kategori C (pada usia kehamilan >30 minggu)	- Risiko penutupan duktus arteriosus, peningkatan perdarahan neonatus dan peningkatan hipertensi pulmonal. Menyebabkan gangguan ginjal fetus yang reversibel dan meningkatkan kejadian oligohidramnion	Ibuprofen adalah OAINS yang lebih dipilih karena waktu paruh yang relatif singkat dan penetrasi yang rendah di dalam ASI. Waktu ideal untuk mengkonsumsi ibuprofen yaitu tepat setelah menyusui, sehingga kadar di dalam darah turun pada saat menyusui berikutnya.
OAINS, Inhibitor COX₂ selektif	Kategori C	Data pada kehamilan masih kurang Berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal janin dan meningkatkan insiden persalinan sebelum 37 minggu kehamilan	
Glukokortikoid	Kategori C	Penggunaan saat trimester 1 berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian bibir sumbing dan risiko insufisiensi adrenal pada neonatus Glukokortikoid dengan dosis ≤ 15 mg/hari (setara dengan prednisolon) diyakini aman selama kehamilan	Dosis <10 mg/hari memiliki signifikansi klinis yang kecil. Efek paparan glukokortikoid dapat diminimalkan jika menyusui dilakukan 3-4 jam setelah mengkonsumsi obat, karena kadar puncak glukokortikoid pada ASI terjadi sekitar 2 jam dan menurun dengan cepat
csDMARD :			
Metotreksat (MTX)	Kategori X	Kontraindikasi pada kehamilan (embriotoksik dan teratogenik; menyebabkan defisiensi pertumbuhan, abnormalitas tulang, jantung dan sistem saraf pusat) Penghentian pengobatan 3-6 bulan sebelum konsepsi (dibutuhkan suplementasi asam folat setelah menghentikan MTX)	Kontraindikasi pada laktasi

Sulfasalazin	Kategori B	Tidak meningkatkan risiko malformasi kongenital. Kombinasi dengan suplementasi asam folat	Pada laktasi, disarankan untuk mempertimbangkan pembatasan penggunaan sulfasalazin pada bayi prematur atau ikterus selama 1-2 bulan
Leflunomid	Kategori X	Kontraindikasi pada kehamilan (embriotoksik dan teratogenik) Penghentian selama 2 tahun sebelum kehamilan atau penggunaan kolestiramin <i>washout</i> hingga level pada plasma $<0.02 \mu\text{g/ml}$ pada pemeriksaan yang berbeda dengan jarak 2 minggu	Kontraindikasi pada laktasi
Azatioprin	Kategori D	Dapat dilanjutkan untuk mempertahankan remisi pada kehamilan	Dilarang penggunaannya pada laktasi meskipun kadarnya dalam ASI tidak signifikan
Antimalaria	Kategori C	Hidroksiklorokuin dapat digunakan saat kehamilan Risiko toksisitas pada retina dan ototoksitas meningkat pada klorokuin dibanding hidroksiklorokuin	Antimalaria cukup aman karena disekresikan dalam jumlah yang sangat rendah dalam ASI. Dosis ibu 6 mg/kgBB/hari, bayi yang diberi ASI penuh akan menelan sekitar 0,2 mg/kgBB/hari
bDMARD :			
Anti TNF-α	Kategori B	Antibodi Anti TNF- α tidak ditransferkan ke embrio/fetus pada trimester pertama kehamilan	Aman saat laktasi karena kadar yang minimal atau tidak ada transfer anti TNF- α dalam ASI
Abatacept	Kategori C	Tidak ada data pada kehamilan Penghentian penggunaan pada 10 minggu sebelum merencanakan kehamilan	Tidak ada data yang tersedia untuk ekskresi abatacept dalam ASI. Sehingga, tidak disarankan pemberiannya saat laktasi

Rituximab	Kategori C	Deplesi sel B dan limfopenia yang reversibel pada neonatus Penghentian penggunaan 1 tahun sebelum merencanakan kehamilan	Tidak ada data tentang konsentrasi rituximab pada ASI
Tocilizumab	Kategori C	Tidak ada data pada kehamilan Penghentian penggunaan pada 10 minggu sebelum merencanakan kehamilan	Tidak ada data pada laktasi

6.2 Osteoarthritis

6.2.1 Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) sebagai penyakit sendi degeneratif atau salah satu jenis arthritis yang paling umum. OA adalah penyakit multifaktorial. Usia menjadi salah satu faktor risiko terpenting pada awalan proses penyakit, terutama pada orang yang memiliki genetik rentan dengan cedera sendi abnormal atau berlebihan akibat berbagai kelainan biomekanik. Sekitar 50% usia 65 tahun menderita OA.

6.2.2 Patogenesis

Osteoarthritis adalah proses kompleks yang timbul dari ketidakseimbangan degenerasi tulang rawan, yang menyebabkan hilangnya tulang rawan, hipertrofi dan efusi sinovial, serta kerusakan tulang subkondral, kapsul, ligamen, dan otot. Seiring bertambahnya usia, terjadi disfungsi relatif kondrosit dalam fungsi perbaikannya yang juga dikenal sebagai kondrosensensi. Proses penyembuhan tulang rawan sangat lambat, setelah terjadi cedera atau fibrilasi pada lapisan jaringan tulang rawan, proses perbaikan membutuhkan waktu lama. Ketika dikombinasikan dengan cedera tulang rawan akibat trauma atau ketidakseimbangan mekanik atau pembebanan berulang yang dipengaruhi oleh faktor mekanik dan genetik lainnya, maka terjadi sekresi mediator proinflamasi seperti interleukin, TNF- α dari kondrosit dan sinoviosit. Sitokin dan metaloproteinase dilepaskan ke dalam sendi yang bertanggung jawab atas degradasi tulang rawan.

Sifat biokimia tulang rawan hialin berubah dan kehilangan elastisitas serta kemampuan untuk memperbaiki diri. Rangkaian

proses ini dapat berkembang hingga menyebabkan disintegrasi lebih lanjut, fibrilasi, dan hilangnya tulang rawan sendi, perubahan tulang subkondral, dan pembentukan tulang baru reaktif di tepi sendi. Perubahan tahap lanjut dapat berupa hilangnya tulang rawan yang signifikan, kista dan sklerosis tulang subkondral, kontraktur kapsular, deformitas sendi, pengecilan otot, hipertrofi sinovial, dan efusi berulang. Jadi, osteoarthritis bukan hanya degenerasi pasif terkait usia, tetapi juga interaksi antara peradangan, penuaan, ketidakseimbangan mekanis dan metabolik jaringan sendi yang mengakibatkan hilangnya tulang rawan di sendi dan gangguan panartikular pada jaringan sekitarnya. (Pandey, 2020)

6.2.3 Klasifikasi

Klasifikasi Kellgren dan Lawrence didasarkan pada fitur radiologis dan telah dibagi menjadi beberapa tipe berikut (Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia, 2015):

1. Tingkat 0 Tidak ada gambaran radiografi OA
2. Tingkat 1 adanya penyempitan pada ruang sendi yang meragukan dan adanya pembentukan osteofit pada bibir sendi. Osteofit definitif tingkat 2 dan adanya penyempitan pada ruang sendi.
3. Tingkat 3 Osteofit multipel, penyempitan pada ruang sendi yang pasti, sklerosis, dan adanya deformitas tulang
4. Tingkat 4 Osteofit besar, penyempitan pada ruang sendi yang nyata, sklerosis parah, serta adanya deformitas yang pasti pada ujung ujung tulang.

6.2.4 Diagnosa

Penegakan diagnosa dapat ditegakan melalui 2 rekomendasi yaitu (Perhimpunan Reumatologi indonesia, 2021) :

1. Diagnosis dengan penegakan anamnesis serta pemeriksaan fisik yang tepat

Penegakan diagnosis menggunakan anamnesis diantaranya : adanya kekakuan sendi yang dirasakan kurang dari 30 menit, melihat lokasi sendi, faktor yang memicu keluhan nyeri (nyeri saat malam hari / *nigth pain*, aktivitas yang menurun, kemampuan berjalan menurun, dan

gambaran derajat nyeri). Sedangkan pemeriksaan fisik dapat dilakukan dengan cara : melakukan penentuan indeks masa tubuh pasien, memperhatikan bagaimana posisi berjalan, adanya kelemahan/atrofi pada otot, adanya tanda peradangan ataupun inflamasi serta efusi sendi, lingkum gerak sendi (ROM), adanya tonjolan pada tulang, pembengkakan jaringan lunak, krepitus, deformitas.

2. Diagnosis menggunakan klasifikasi *American College of Rheumatology* (ACR) 1990

Terbagi atas 3 kriteria penilaian, yaitu berdasarkan kriteria klinis, kriteria klinis dan data labor, serta kriteria klinis dan hasil radiologi

a. Berdasarkan kriteria klinis

Nyeri sendi lutut paling sedikit terdapat 3 dari 6 kriteria. Kriterianya: Usia lebih 50 tahun, adanya kaku sendi kurang dari 30menit, krepitus, nyeri tekan tepi tulang, pembesaran tulang, dan perabaan tidak hangat.

b. Berdasar kriteria klinis dan data labor

Penilaian berupa 5 dari 9 kategori, diantaranya Usia lebih 50 tahun, adanya kaku sendi kurang dari 30menit, krepitus, nyeri tekan tepi tulang, pembesaran tulang, perabaan tidak hangat, LED <40mm/jam, RF<1:40, dan analisis cairan synovium sesuai OA

c. Berdasar kriteria klinis dan hasil radiologi

Adanya nyeri sendi lutut serta Osteofit memiliki 1 dari 3 kriteria berikut: Usia lebih 50 tahun, kaku sendi kurang 30 menit dan adanya krepitus

6.2.5 Tatalaksana

1. Terapi non farmakologi

- a. Kontrol berat badan dianjurkan pada pasien OA, khususnya pada sendi lutut dan panggul, mengingat berat badan berlebih dapat meningkatkan beban mekanis pada sendi dan mempercepat progresivitas kerusakan tulang rawan
- b. Intervensi nonfarmakologis berupa latihan fisik, seperti *tai chi* dan yoga, diketahui memberikan manfaat dalam

menjaga kesehatan sendi melalui mekanisme kondroprotektif. Latihan ini direkomendasikan pada pasien dengan derajat OA ringan hingga sedang. Sebaliknya, pada kondisi akut atau ketika nyeri berat, pendekatan *Protection, Rest, Ice, Compression, and Elevation* (PRICE) lebih dianjurkan untuk mengurangi inflamasi dan mencegah perburukan kondisi.

- c. Penggunaan alat bantu jalan, seperti tongkat (*cane*), tripod, quadripod, dan *walker*, difungsikan untuk pasien dengan OA lutut serta panggul untuk meningkatkan stabilitas dan mengurangi beban sendi. Selain itu, penggunaan penyangga (*brace*) juga dapat dipertimbangkan pada pasien OA lutut sesuai indikasi klinis
- d. intervensi tambahan seperti ablasi radiofrekuensi dapat menjadi alternatif terapi pada pasien OA lutut yang tidak memungkinkan menjalani tindakan *total knee replacement*. Selain itu, *low level laser therapy* (LLLT) juga dapat direkomendasikan sebagai modalitas terapi tambahan pada kondisi tertentu untuk membantu mengurangi nyeri dan inflamasi.

2. Terapi farmakologi

a. Parasetamol

Asetaminofen (parasetamol) merupakan analgesik oral yang direkomendasikan sebagai pilihan utama dalam terapi jangka panjang, terutama pada pasien geriatri, mengingat profil keamanannya yang lebih baik dibandingkan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). Obat ini banyak digunakan dalam penatalaksanaan nyeri, termasuk pada kondisi muskuloskeletal seperti osteoarthritis. Dosis yang dianjurkan adalah 1000 mg setiap kali pemberian, dengan dosis maksimum harian tidak melebihi 4000 mg. Meskipun relatif aman, penggunaan asetaminofen dalam jangka panjang tetap memerlukan pemantauan berkala, khususnya untuk mendeteksi potensi efek hepatotoksik. Risiko ini meningkat pada pasien yang mengonsumsi

dosis tinggi, yaitu sekitar 3–4 gram per hari dalam dosis terbagi

b. OAINS

Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) termasuk kelompok farmakoterapi yang memiliki efek antiinflamasi dan analgesik dengan tingkat efikasi yang baik dalam penatalaksanaan nyeri. Pemberian terapi umumnya diawali dengan dosis rendah, kemudian dapat ditingkatkan secara bertahap hingga mencapai dosis maksimal apabila respons klinis belum adekuat. Contohnya meloksikam, asam mefenamat, ibuprofen dan natrium diklofenak.

c. Duloxetine

Duloksetin merupakan obat antidepresan yang termasuk dalam golongan *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRI). Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat reuptake serotonin dan norepinefrin di sistem saraf pusat, sehingga berperan dalam modulasi persepsi nyeri selain efek antidepresannya. Oleh karena itu, duloksetin juga digunakan sebagai terapi adjuvan dalam penatalaksanaan nyeri kronis. Dosis awal duloksetin umumnya diberikan sebesar 30 hingga 40 mg/hari dengan pemakaian 1 hingga 2 minggu, selanjutnya dapat ditingkatkan hingga 60 mg/hari sesuai respons klinis dan tolerabilitas pasien. Duloxetine dapat diminum bersamaan dengan OAINS atau parasetamol untuk meningkatkan efek analgesik

d. Pregabalin

Pregabalin, yang termasuk dalam golongan gabapentinoid, merupakan analog dari neurotransmitter asam gamma-aminobutirat (GABA) yang bekerja dengan menghambat kanal kalsium bertegangan pada sistem saraf pusat. Mekanisme ini berperan dalam menurunkan pelepasan neurotransmitter eksitatorik sehingga efektif dalam mengurangi nyeri neuropatik. Dalam beberapa penelitian, pregabalin diberikan dengan dosis 150

mg/hari selama 3 bulan untuk mengevaluasi efektivitasnya dalam mengurangi nyeri.

e. Tramadol

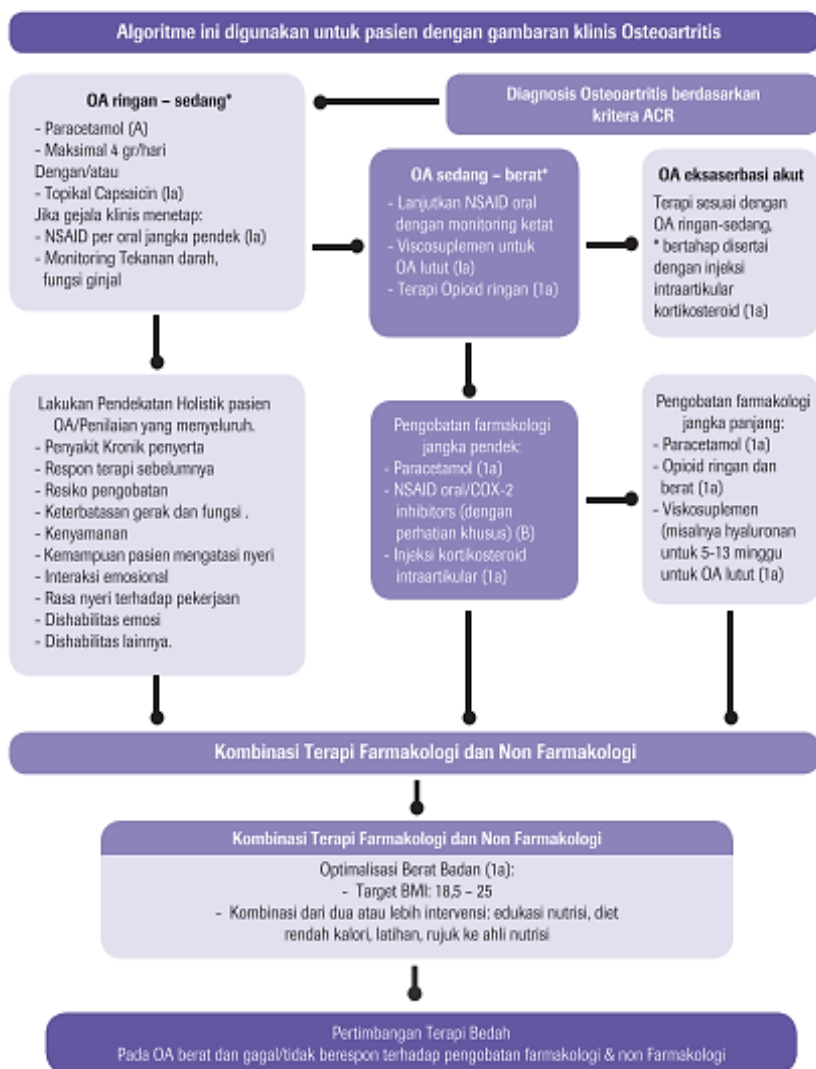
Tramadol merupakan obat golongan agonis opioid. Tramadol dapat mengatasi nyeri sedang hingga berat, serta memiliki efek optimal dalam Pereda nyeri dalam waktu singkat. Pemberian tramadol yaitu pada dosis 37.5 mg hingga 400 mg/ hari. Tramadol menjadi alternatif Ketika pasien kontraindikasi dengan OAINS dan tidak memungkinkan untuk dilakukannya tindakan pembedahan.

f. Injeksi asam hialuronat

Injeksi asam hialuronat intraarticular secara klinis dapat mengurangi peradangan atau inflamasi, serta memiliki efek analgesik dan adanya efek pada sintesis proteoglikan dan glikosaminoglikan. Injeksi asam hialurinat diberikan pada dosis 20 mg/ minggu selama 5 minggu, 30 mg/minggu selama 3 minggu atau dapat diberikan 60 mg pada dosis tunggal.

g. Injeksi kortikosteroid

Injeksi kortikosteroid intraartikular merupakan modalitas terapi yang digunakan untuk mengurangi nyeri pada OA, khususnya pada sendi lutut. Mekanisme kerjanya melibatkan efek antiinflamasi melalui penurunan sintesis prostaglandin, sehingga dapat mengurangi nyeri dan pembengkakan pada sendi. Inejksi kortikosteroid yang dapat digunakan seperti pemberian injeksi deksametason maupun injeksi metilprednisolon. (Perhimpunan Reumatologi indonesia, 2021)



Gambar 6.2. Algoritma manajemen pemberian terapi pasien OA

Alur pemberian terapi OA ini berguna untuk memberikan pengobatan yang tepat, efisien serta menjamin keamanan pasien OA.

DAFTAR PUSTAKA

- Anisya Priyanka, H, N.U. and Alrosyidi, A.F. (2023) "Profil Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (Oains) Pada Pasien Rematik Di Puskesmas Cisadea Kota Malang," *Jurnal Ilmiah Farmasi Attamru*, 04(2723–5629).
- Hasriyania, Fitria Apriliyania, Yosep Mansen Sadoa, F.P. (2024) "Profil Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (Oains) Pada Pasien Rematik Di Puskesmas Cisadea Kota Malang," *IJF (Indonesia Jurnal Farmasi)*, 9(eISSN 2548-5423), pp. 58–64.
- Pandey, S. (2020) "Osteoarthritis: Review of Etiopathology, Diagnosis and Management," *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*, 0657(2), pp. 112–118. Available at: <https://doi.org/10.3126/jcmsn.v16i2.28320>.
- Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia (2015) *Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis*.
- Perhimpunan Reumatologi indonesia (2021a) *Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid*.
- Perhimpunan Reumatologi indonesia (2021b) *Diagnosis dan Pengelolaan Osteoarthritis (lutut, tangan, dan panggul)*.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2025) *panduan praktik klinis reumatologi*. Edited by S. rudy hidayat.
- Putu Indraswari Aryanti (2020) "Efektifitas Terapi Komplementer Nonfarmakologi Terhadap Nyeri Pada Klien Dengan Rheumatoid Arthritis," *Jurnal Ners Lentera*, 8(1), pp. 80–90.
- Sastra, S.A., Keperawatan, S.S. and Teknologi, I. (2025) "Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Rheumatoid Arthritis Pada Lansia Di Wilayah Kerja Puskesmas Anggaberik Kabupaten Konawe Tahun 2024," 4(1), pp. 37–48.
- Shah, Parjanya, Trivedi, J. and Shah, Parth (2024) "Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis Introduction : Pathophysiology," 2(1), pp. 1–4. Available at: <https://doi.org/10.59657/2993-0855.brs.24.010>.

BAB 7

FARMAKOTERAPI ALERGI DAN PSEUDO-ALERGI REAKSI OBAT

7.1 Pendahuluan

Reaksi alergi dan pseudoalergi terhadap obat merupakan salah satu bentuk efek samping obat yang penting dalam praktik klinis karena dapat menimbulkan spektrum manifestasi yang luas, mulai dari gejala ringan hingga kondisi yang mengancam jiwa seperti anafilaksis (Providencia et al., 2024). Reaksi alergi obat terjadi akibat respons berlebihan sistem imun terhadap obat atau metabolitnya, sedangkan reaksi pseudoalergi menunjukkan gambaran klinis yang serupa namun tidak melibatkan mekanisme imunologis spesifik, seperti aktivasi imunoglobulin E (Alvarez-Arango et al., 2024).

Secara epidemiologis, reaksi hipersensitivitas obat diperkirakan menyumbang sekitar 6–10% dari seluruh kejadian efek samping obat. Namun, angka sebenarnya kemungkinan lebih tinggi mengingat banyak kasus yang tidak dilaporkan atau sulit dibedakan dari reaksi non-imunologis (Thong & Tan, 2011). Manifestasi klinis yang paling sering dijumpai adalah reaksi pada kulit, seperti ruam makulopapular, urtikaria, dan angioedema, meskipun keterlibatan organ lain seperti sistem respirasi, kardiovaskular, hematologi, dan organ dalam juga dapat terjadi (Stone et al., 2014).

Pemahaman mengenai perbedaan mekanisme antara reaksi alergi dan pseudoalergi sangat penting dalam menentukan pendekatan farmakoterapi yang tepat (Romano et al., 2011). Penatalaksanaan tidak hanya berfokus pada penghentian obat penyebab, tetapi juga mencakup terapi simptomatik, penggunaan obat alternatif yang lebih aman, serta tindakan pencegahan untuk menghindari kekambuhan. Selain itu, identifikasi faktor risiko seperti predisposisi genetik, rute pemberian obat, dan kondisi klinis pasien

turut berperan dalam meminimalkan kejadian dan keparahan reaksi (Thong & Tan, 2011).

Dengan memahami konsep dasar, mekanisme, serta pendekatan farmakoterapi pada reaksi alergi dan pseudoalergi obat, tenaga kesehatan diharapkan mampu melakukan penanganan yang rasional, aman, dan efektif, serta meningkatkan kualitas pelayanan dan keselamatan pasien.

7.2 Mekanisme Reaksi Alergi Obat

Reaksi alergi obat, yang juga dikenal sebagai reaksi hipersensitivitas, terjadi akibat respons berlebihan dari sistem imun terhadap dosis obat yang sebenarnya normal (Pichler, 2019). Respons imun yang berlebihan terhadap obat yang bersifat antigenik ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan tubuh, baik yang bersifat spesifik pada organ tertentu maupun reaksi sistemik secara umum (Brockow et al., 2023).

Efek samping obat yang secara klinis menyerupai reaksi alergi tetapi tidak terbukti dimediasi oleh sistem imun disebut sebagai *allergic-like* atau reaksi pseudoalergi (Alvarez-Arango et al., 2024). Reaksi merugikan obat yang dimediasi secara imunologis diperkirakan mencakup sekitar 6%–10% dari seluruh reaksi obat, bahkan bisa mencapai 15% menurut beberapa laporan (Brockow et al., 2023; Thong & Tan, 2011).

Contoh reaksi alergi obat antara lain anafilaksis akibat antibiotik β -laktam, hepatitis akibat halotan, sindrom Stevens–Johnson akibat sulfonamid, sindrom hipersensitivitas akibat allopurinol, serta *serum sickness* akibat fenitoin (Brockow et al., 2023; Stone et al., 2014). Sementara itu, contoh reaksi pseudoalergi meliputi syok akibat media kontras radiologi, asma yang dipicu aspirin, urtikaria akibat opioid, serta *flushing* setelah infus vankomisin yang dikenal sebagai *red man syndrome* (Alvarez-Arango et al., 2024).

Frekuensi sebenarnya dari reaksi alergi obat cukup sulit ditentukan, karena banyak kasus yang tidak dilaporkan serta adanya kesulitan dalam membedakan reaksi alergi dengan efek samping nonalergi (Thong & Tan, 2011). Reaksi pada kulit (dermatologis)

merupakan bentuk yang paling sering dikenali dan dilaporkan (Brockow et al., 2023).

Obat dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas melalui berbagai mekanisme imunologis. Walaupun beberapa mekanisme telah dipahami dengan cukup baik, sebagian besar lainnya masih belum sepenuhnya diketahui atau dipahami secara komprehensif (Pichler, 2019).

Beberapa kriteria yang menunjukkan bahwa suatu reaksi obat kemungkinan dimediasi secara imunologis antara lain: (a) reaksi yang muncul tidak sesuai dengan efek farmakologis obat, (b) terdapat jeda waktu antara paparan pertama dan timbulnya reaksi, kecuali pada individu yang sudah tersensitisasi sebelumnya sehingga dapat terjadi reaksi segera, (c) reaksi dapat muncul meskipun hanya dengan dosis yang sangat kecil, (d) gejala yang muncul khas seperti reaksi alergi (misalnya anafilaksis, urtikaria, *serum sickness*), (e) reaksi menghilang setelah obat dihentikan, dan (f) reaksi dapat muncul kembali pada obat dengan struktur kimia yang serupa (Brockow et al., 2023; Pichler, 2019; Stone et al., 2014).

Namun, penting untuk diingat bahwa masing-masing kriteria ini juga memiliki pengecualian yang cukup sering terjadi, mengingat variasi respons individu dan kompleksitas mekanisme yang mendasari reaksi hipersensitivitas obat (Romano et al., 2011). Sebagian besar reaksi alergi dapat diklasifikasikan ke dalam empat kategori imunopatologis utama, yaitu tipe I, II, III, dan IV berdasarkan klasifikasi Gell dan Coombs (Brockow et al., 2023; Pichler, 2019).

7.3 Efektor Reaksi Alergi Obat

Reaksi alergi obat dapat melibatkan berbagai komponen utama dari sistem imun, baik yang termasuk sistem imun bawaan (*innate*) maupun adaptif. Komponen yang terlibat ini meliputi sel-sel imun, imunoglobulin, sistem komplemen, serta sitokin (Pichler & Hausmann, 2016).

Sebagian besar jenis imunoglobulin diketahui berperan dalam reaksi alergi obat yang dimediasi secara imunologis. Imunoglobulin E (IgE) yang terikat pada basofil atau sel mast berperan dalam memediasi reaksi segera (tipe anafilaksis). Sementara itu, antibodi IgG atau IgM juga dapat terlibat dalam reaksi alergi, terutama yang

menyebabkan kerusakan sel dan jaringan (Pichler & Hausmann, 2016).

Limfosit T memiliki peran yang sangat penting dalam reaksi hipersensitivitas dan terlibat dalam keempat tipe reaksi alergi obat (tipe I–IV) sebagaimana diklasifikasikan oleh Coombs dan Gel (Brockow et al., 2023; Stone et al., 2014).

7.3.1 Efisien Elemen Seluler

Berbagai jenis sel berperan dalam reaksi hipersensitivitas obat. Sel penyaji antigen (*antigen-presenting cells/APC*) meliputi makrofag, sel dendritik, dan sel Langerhans di kulit. APC berfungsi memproses obat yang bersifat antigenik agar dapat dikenali oleh limfosit T dan B (Meng et al., 2018).

Basofil dan sel mast memiliki peran penting dalam reaksi hipersensitivitas segera, sedangkan eosinofil terlibat pada reaksi segera maupun reaksi yang tidak segera. Selain itu, trombosit dan sel endotel vaskular juga memiliki peran karena mampu melepaskan berbagai mediator inflamasi (Elst et al., 2024; Shiohara & Mizukawa, 2019).

Pada dasarnya, hampir semua sel tubuh, termasuk sel saraf, dapat terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam reaksi alergi obat (Nguyen et al., 2021).

7.3.2 Mediator Reaksi Alergi

Reaksi alergi terjadi karena pelepasan berbagai zat kimia aktif yang disebut mediator dari sel-sel imun, terutama sel mast dan basofil. Proses ini dipicu ketika antigen berikatan dengan imunoglobulin E (IgE) di permukaan sel tersebut. Mediator yang dilepaskan dapat berupa zat yang sudah tersimpan sebelumnya, seperti histamin, heparin, dan enzim, maupun zat yang baru dibentuk, seperti platelet-activating factor (PAF), leukotrien, prostaglandin, dan tromboksan (Nguyen et al., 2021).

Histamin merupakan mediator utama yang bekerja sangat cepat, biasanya dalam waktu 1–2 menit setelah reaksi dimulai, meskipun efeknya juga cepat menghilang. Histamin menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah (sehingga timbul bengkak), kontraksi otot polos bronkus (menyebabkan sesak napas), serta peningkatan produksi mukus. Selain histamin, leukotrien juga

memiliki peran penting, terutama karena efeknya yang lebih kuat dan bertahan lebih lama, khususnya dalam menyebabkan bronkokonstriksi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah (Galli & Tsai, 2012).

PAF turut memperkuat reaksi alergi dengan menyebabkan bronkokonstriksi yang lebih berat, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, serta menarik dan mengaktifkan sel-sel inflamasi seperti neutrofil. Sementara itu, prostaglandin dan tromboksan berperan dalam mengatur respons pembuluh darah dan aktivitas trombosit, sehingga turut memengaruhi proses inflamasi dan pembekuan darah (Nguyen et al., 2021).

Selain itu, sistem komplemen juga berkontribusi dalam reaksi alergi melalui aktivasi berbagai protein plasma yang dapat meningkatkan fagositosis, menghancurkan sel, serta menghasilkan anafilatoksin seperti C3a, C4a, dan C5a. Zat-zat ini dapat mengaktifkan sel mast tanpa melalui IgE, sehingga memperkuat pelepasan mediator inflamasi (Escamilla-Rivera et al., 2021).

Secara keseluruhan, kombinasi berbagai mediator ini menyebabkan munculnya gejala klinis reaksi alergi, mulai dari yang ringan hingga yang berat, tergantung pada jenis mediator yang dominan dan respons tubuh individu.

7.4 Klasifikasi Reaksi Obat Immunopatologik

Beberapa reaksi obat diketahui melibatkan mekanisme imunologis dan dapat diklasifikasikan ke dalam empat tipe reaksi immunopatologik menurut Coombs dan Gell (Pichler, 2019). Sebagian besar obat memiliki berat molekul kecil (kurang dari 1.000 Da), sehingga tidak dapat langsung berfungsi sebagai antigen. Agar dapat memicu respons imun, obat-obat ini harus terlebih dahulu berikatan secara kovalen dengan protein pembawa di dalam plasma atau jaringan tubuh. Kombinasi antara obat dan protein ini kemudian dikenali sebagai zat asing oleh sel penyaji antigen (APC) dan limfosit T, yang akhirnya memicu respons imun. Semakin banyak obat yang berikatan dengan protein, maka semakin besar pula risiko terjadinya reaksi alergi (Brockow et al., 2023).

Sebagai contoh, penisilin G dapat berikatan dengan protein serum melalui ikatan tertentu sehingga menjadi imunogenik. Pada

beberapa obat lain, seperti sulfonamid, senyawa induknya harus terlebih dahulu diubah menjadi metabolit aktif sebelum dapat berikatan dengan protein dan memicu respons imun. Zat yang berikatan dengan protein pembawa ini disebut sebagai hapten atau antigen tidak lengkap. Sebaliknya, beberapa obat dengan ukuran molekul besar, seperti insulin, dapat langsung memicu respons imun tanpa perlu berikatan dengan protein lain, sehingga disebut sebagai antigen lengkap (Pichler & Hausmann, 2016).

Selain itu, terdapat juga mekanisme lain yang tidak melalui jalur hapten, yaitu konsep *p-i* (*pharmacological interaction*). Pada mekanisme ini, obat dapat langsung berinteraksi dengan reseptor sel T tanpa perlu berikatan dengan protein pembawa atau diproses oleh APC terlebih dahulu, sehingga tetap dapat memicu respons imun (Meng et al., 2018).

7.4.1 Tipe I (*Immediate Hypersensitivity*)

Reaksi tipe I terjadi jika tubuh sudah memiliki IgE spesifik terhadap obat atau bagian obat yang bertindak sebagai hapten. Pada paparan pertama, tubuh membentuk IgE yang kemudian menempel pada sel mast dan basofil. Saat terjadi paparan ulang, antigen akan mengikat dan “menghubungkan” (*cross-link*) beberapa IgE di permukaan sel tersebut, sehingga sel menjadi aktif. Aktivasi ini menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, heparin, dan enzim, serta pembentukan mediator baru seperti leukotrien, prostaglandin, tromboksan, dan PAF. Reaksi ini muncul dengan cepat (menit-jam) dan dapat berupa reaksi lokal seperti rhinitis, asma, atau urtikaria, maupun reaksi sistemik berat yang disebut anafilaksis (Stone et al., 2014).

7.4.2 Tipe II (*Cytotoxic Reaction*)

Reaksi tipe II melibatkan antibodi (IgG atau IgM) yang menyerang sel tubuh sendiri, biasanya sel darah. Mekanismenya terjadi ketika obat menempel pada permukaan sel (misalnya eritrosit atau trombosit) sebagai hapten, lalu antibodi akan mengenali dan menyerang kompleks tersebut. Proses ini dapat menyebabkan penghancuran sel melalui aktivasi komplemen atau melalui fagositosis oleh sel imun seperti makrofag dan neutrofil. Selain itu, antibodi juga dapat memicu *antibody-dependent cellular cytotoxicity*

(ADCC) yang menyebabkan kerusakan sel. Akibatnya, dapat terjadi kondisi seperti anemia hemolitik, agranulositosis, atau trombositopenia. Reaksi ini dapat dipicu oleh beberapa obat seperti penisilin, kuinidin, sefalosporin, dan sulfonamid. Terdapat juga fenomena "*innocent bystander*", di mana kompleks antigen-antibodi menempel pada sel secara tidak spesifik dan tetap menyebabkan lisis sel (Brockow et al., 2023).

7.4.3 Tipe III (*Immune Complex Reaction*)

Reaksi tipe III disebabkan oleh pembentukan kompleks antigen-antibodi di dalam darah. Kompleks ini kemudian dapat mengendap di jaringan dan memicu reaksi inflamasi lokal maupun sistemik. Proses ini melibatkan aktivasi komplemen, agregasi trombosit, dan neutrofil yang kemudian melepaskan enzim serta zat toksik yang dapat merusak jaringan. Selain itu, pembentukan mikrotrombus juga dapat terjadi akibat agregasi trombosit. Contoh klasik dari reaksi ini adalah reaksi Arthus, di mana kompleks imun terbentuk secara lokal dan menyebabkan kemerahan, bengkak, dan inflamasi dalam waktu 5–8 jam setelah paparan antigen (Escamilla-Rivera et al., 2021).

7.4.4 Tipe IV (*Delayed Hypersensitivity*)

Reaksi tipe IV merupakan reaksi hipersensitivitas lambat yang dimediasi oleh sel T (baik $CD4^+$ maupun $CD8^+$). Reaksi ini memerlukan adanya sel T memori terhadap antigen tertentu. Saat terpapar kembali, sel T akan mengaktifkan respons inflamasi melalui pelepasan sitokin dan rekrutmen sel efektor seperti makrofag, eosinofil, atau neutrofil. Reaksi ini biasanya muncul dalam waktu 48–72 jam dan sering bermanifestasi pada kulit, seperti dermatitis kontak, ruam makulopapular, atau reaksi kulit berat seperti SJS/TEN. Tipe IV juga dibagi lagi menjadi sub tipe (IVa–IVd) berdasarkan jenis sel T yang terlibat dan mekanisme yang dominan. Selain sebagai reaksi alergi, mekanisme ini juga dimanfaatkan dalam uji diagnostik seperti tes tuberkulin (PPD), yang menunjukkan respons kulit setelah 48–72 jam (Meng et al., 2018; Pichler, 2019).

7.4.5 Reaksi Alergi Lainnya

Mekanisme pasti dari banyak reaksi obat masih belum sepenuhnya diketahui, meskipun sebagian besar diduga melibatkan sistem imun. Salah satu yang paling sering terjadi adalah reaksi kulit yang muncul terlambat setelah penggunaan obat, terutama pada antibiotik seperti penisilin dan sulfonamid. Reaksi ini dapat muncul dalam berbagai bentuk, seperti *fixed drug eruption*, ruam makulopapular atau morbiliform, ruam kemerahan (eritematosa), dermatitis eksfoliatif, reaksi fotosensitivitas, maupun eksim. Selain itu, reaksi juga bisa muncul sebagai gatal (pruritus), urtikaria, atau angioedema yang timbul lebih lambat (Brockow et al., 2023).

Beberapa reaksi kulit yang berat dan serius dikenal sebagai Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs), yang juga diduga melibatkan mekanisme imunologis. Contohnya termasuk *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS), serta gangguan mukokutan seperti *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS) dan *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN). Selain reaksi pada kulit, demam akibat obat juga dapat melibatkan mekanisme imun. Reaksi lain yang diduga bersifat imunologis meliputi gangguan pada hati, baik berupa kolestasis maupun kerusakan hepatoseluler, serta gangguan pada paru, seperti pneumonitis interstisial yang dapat terjadi, misalnya, pada penggunaan nitrofurantoin (Brockow et al., 2023; Shiohara & Mizukawa, 2019).

7.4.6 Reaksi Anafilaktoid

Beberapa obat dan zat lain dapat menimbulkan reaksi anafilaktoid, yaitu reaksi yang secara klinis mirip dengan anafilaksis (misalnya gatal, ruam, sesak, hingga penurunan tekanan darah), tetapi tidak melalui mekanisme imun IgE. Pada reaksi ini, zat pemicu menyebabkan pelepasan mediator inflamasi secara langsung dari sel (seperti sel mast) melalui efek farmakologis atau fisik, bukan melalui ikatan antigen-IgE. Reaksi anafilaktoid merupakan bentuk paling berat dari pseudoalergi, meskipun tidak semua pseudoalergi bersifat anafilaktoid. Secara umum, pseudoalergi mencakup berbagai reaksi, mulai dari urtikaria ringan hingga kondisi berat seperti angioedema, hipotensi, dan reaksi mirip anafilaksis, yang semuanya terjadi akibat

pelepasan mediator inflamasi tanpa mekanisme imunologis klasik (Alvarez-Arango et al., 2024).

Beberapa obat yang dapat menyebabkan reaksi anafilaktoid antara lain vankomisin, opioid, media kontras iodin, ACE inhibitor, amfoterisin B, dan D-tubokurarin. Salah satu contoh yang sering dijumpai adalah *red man syndrome* akibat vankomisin. Kondisi ini terjadi jika obat diberikan terlalu cepat, sehingga memicu pelepasan histamin secara langsung dari sel mast di kulit. Gejalanya berupa gatal, kemerahan (*flushing*), dan urtikaria yang biasanya dimulai dari wajah dan leher, kemudian menyebar ke dada dan bagian tubuh lain, sering kali muncul segera setelah infus dimulai. Pada beberapa kasus, gejala ini dapat disertai hipotensi sehingga menyerupai reaksi anafilaktoid yang lebih berat (Porebski et al., 2024).

Sebagian besar pasien yang mengalami *red man syndrome* masih dapat menerima vankomisin jika kecepatan infus diperlambat. Namun, pada kasus yang jarang dan lebih berat, terapi mungkin perlu dihentikan. Selain itu, beberapa obat lain seperti aspirin juga dapat memicu reaksi anafilaktoid dengan mengganggu metabolisme mediator inflamasi, seperti prostaglandin atau kinin. Angioedema akibat ACE inhibitor merupakan contoh klasik lain dari reaksi ini. Mekanismenya belum sepenuhnya jelas, tetapi diduga berkaitan dengan peningkatan kadar bradikinin dan substansi P akibat hambatan pemecahannya, sehingga menyebabkan inflamasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan vasodilatasi (Stone et al., 2014).

7.5 Manifestasi Klinis Reaksi Alergi dan Pseudoalergi

7.5.1 Anafilaksis

Anafilaksis adalah reaksi alergi akut yang mengancam jiwa dan melibatkan banyak sistem organ. Kejadiannya diperkirakan sekitar 10–20 kasus per 100.000 populasi per tahun, dengan sekitar 1.500 kematian setiap tahun di Amerika Serikat. Sekitar 1,2% hingga 15% populasi diperkirakan memiliki risiko mengalami reaksi anafilaksis. Obat yang paling sering dilaporkan menyebabkan anafilaksis atau reaksi mirip anafilaksis adalah penisilin, aspirin dan NSAID lain, serta insulin (Stone et al., 2014).

Pada sebagian besar pasien, gejala awal biasanya muncul pada kulit, seperti kemerahan (flushing), gatal (pruritus), urtikaria, dan angioedema. Gejala berikutnya yang paling sering adalah gangguan pernapasan, seperti rasa sesak di tenggorokan atau dada, sulit menelan, perubahan suara (serak), batuk, stridor, sesak napas, hidung tersumbat, pilek, dan bersin. Setelah itu, dapat muncul gejala pusing serta gangguan saluran cerna seperti mual, nyeri perut kram, muntah, dan diare. Sekitar 10%–30% pasien dapat mengalami penurunan tekanan darah (hipotensi), yang dapat disertai pingsan, perubahan kesadaran, nyeri dada, atau gangguan irama jantung (Hearrell & Anagnostou, 2020).

Menurut konsensus klinis, anafilaksis dinyatakan sangat mungkin terjadi apabila memenuhi salah satu dari tiga kondisi berikut: (1) timbulnya gejala akut dalam hitungan menit hingga jam yang melibatkan kulit atau mukosa (seperti urtikaria, gatal, atau bengkak pada bibir/lidah) disertai gangguan pernapasan atau penurunan tekanan darah; (2) munculnya dua atau lebih gejala setelah terpapar alergen yang dicurigai, seperti keterlibatan kulit, gangguan pernapasan, hipotensi, atau gejala gastrointestinal; atau (3) penurunan tekanan darah setelah paparan alergen yang sudah diketahui (Cardona et al., 2020).

Gejala anafilaksis biasanya muncul dalam 30 menit dan hampir selalu dalam 2 jam setelah paparan alergen. Risiko kematian tertinggi terjadi pada beberapa jam pertama. Namun, pada beberapa kasus, reaksi dapat muncul kembali setelah pasien tampak membaik, biasanya dalam 6–8 jam, sehingga pasien perlu dipantau minimal selama 12 jam setelah kejadian anafilaksis (Hearrell & Anagnostou, 2020).

Kematian akibat anafilaksis umumnya disebabkan oleh gangguan pernapasan berat akibat sumbatan jalan napas, baik di laring maupun paru-paru. Pada sebagian kasus, terjadi kolaps kardiovaskular akibat kekurangan oksigen, sedangkan pada kasus lain, kolaps terjadi langsung akibat efek mediator pada otot jantung dan pembuluh darah coroner (Hearrell & Anagnostou, 2020).

7.5.2 Drug Rash With Eosinophilia And Systemic Symptoms (DRESS)

DRESS, yang sebelumnya dikenal sebagai *drug hypersensitivity syndrome*, merupakan reaksi hipersensitivitas obat yang ditandai oleh tiga gambaran utama, yaitu ruam kulit, eosinofilia, dan keterlibatan organ dalam. Untuk menegakkan diagnosis DRESS, terdapat beberapa kriteria yang digunakan, yaitu adanya erupsi kulit akibat obat (biasanya berupa ruam makulopapular yang menyebar luas disertai pembengkakan pada wajah dan leher), kelainan hematologi seperti eosinofilia lebih dari 1.500 sel/mm^3 atau adanya limfosit atipikal, serta keterlibatan sistemik seperti pembesaran kelenjar getah bening, hepatitis, nefritis interstisial, pneumonitis interstisial, atau karditis (Brockow et al., 2023).

Beberapa obat yang sering dikaitkan dengan DRESS antara lain allopurinol, antikonvulsan, minosiklin, dapson, lamotrigin, dan sulfonamid. Onset DRESS biasanya bersifat lambat, yaitu sekitar 3 hingga 8 minggu setelah penggunaan obat dimulai, dan tingkat keparahan serta organ yang terlibat dapat sangat bervariasi antar pasien (Awad, A et al., 2023).

Angka kematian akibat DRESS mencapai sekitar 10%, yang umumnya disebabkan oleh keterlibatan organ vital seperti hati, ginjal, atau paru-paru. Setelah obat penyebab dihentikan, ruam kulit biasanya akan membaik dan kelainan hasil pemeriksaan laboratorium akan kembali normal dalam waktu 4 hingga 8 minggu. Pada kasus dengan keterlibatan organ yang berat, kortikosteroid sistemik (prednison 0,5–1 mg/kg/hari atau ekuivalennya) dapat digunakan sebagai terapi (Awad, A et al., 2023).

7.5.3 Drug Fever (Demam Akibat Obat)

Demam dapat terjadi sebagai respons terhadap proses inflamasi atau sebagai manifestasi reaksi obat. Demam akibat obat (*drug fever*) ditemukan pada sekitar 10% pasien rawat inap. Banyak obat dapat menyebabkannya, seperti asiklovir, heparin, metildopa, prokainamid, fenitoin, barbiturat, kuinidin, serta berbagai antibiotik (misalnya β -laktam, rifampisin, sulfonamid, tetrasiklin, dan vankomisin). Mekanismenya dapat berupa pengaruh langsung obat terhadap sistem saraf pusat yang mengganggu regulasi suhu, atau

melalui stimulasi pelepasan pirogen endogen seperti interleukin-1 dan TNF dari sel darah putih. Pada beberapa kasus, demam juga dapat terjadi akibat efek farmakologis, misalnya pada penghancuran sel tumor masif akibat kemoterapi. Namun, pada beberapa obat seperti amfoterisin B dan media kontras radiologi, mekanismenya masih belum diketahui dengan jelas. Pola demam dapat bervariasi dan tidak spesifik, sehingga diagnosis sering sulit ditegakkan. Biasanya demam akan hilang setelah obat dihentikan, dan dapat muncul kembali bila obat diberikan ulang (Patel & Gallagher, 2010).

7.5.4 Drug-Induced Autoimmunity (Autoimun Akibat Obat)

Beberapa obat dapat memicu penyakit autoimun, yaitu kondisi ketika sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri. Contohnya adalah lupus eritematosus sistemik (SLE) yang dapat dipicu oleh obat seperti infliksimab, etanercept, prokainamid, hidralazin, kuinidin, atau isoniazid. Obat-obat ini diduga mengubah protein tubuh atau materi genetik sehingga menjadi antigen yang memicu pembentukan autoantibodi. Meskipun banyak pasien yang mengonsumsi infliksimab dapat mengalami peningkatan antibodi antinuklear, hanya sebagian kecil (sekitar 2%) yang benar-benar menunjukkan gejala SLE. Gejala yang paling sering muncul adalah nyeri sendi, nyeri otot, dan radang sendi, sedangkan ruam wajah, ulkus, dan kerontokan rambut lebih jarang terjadi. Gangguan ginjal dan paru juga dapat muncul. Reaksi ini biasanya berkembang dalam beberapa bulan setelah terapi dimulai dan umumnya membaik setelah obat dihentikan (Pretel et al., 2012)

Kondisi autoimun lain yang terkait obat termasuk anemia hemolitik akibat metildopa, nefritis interstisial akibat metisilin, serta hepatitis akibat fenitoin dan halotan. Nefritis interstisial biasanya ditandai dengan demam, ruam, eosinofilia, proteinuria, dan hematuria. Kerusakan hati akibat obat dapat berupa nekrosis hepatoseluler atau hepatitis kolestatik, yang ditandai peningkatan enzim hati, pembesaran hati, dan jaundice (Utrecht, 2008).

7.5.5 Vasculitis (Peradangan Pembuluh Darah)

Vaskulitis adalah peradangan dan nekrosis dinding pembuluh darah. Kondisi ini dapat terbatas pada kulit atau melibatkan organ lain seperti ginjal, hati, sendi, atau sistem saraf pusat. Pada kulit, vaskulitis biasanya muncul sebagai purpura dengan ukuran dan jumlah bervariasi, serta dapat berupa papul, nodul, ulkus, atau lesi vesikobulosa, terutama di ekstremitas bawah. Obat yang dapat menyebabkan vaskulitis antara lain allopurinol, antibiotik β -laktam, sulfonamid, diuretik tiazid, fenitoin, dan vankomisin (Radic et al., 2012).

7.5.6 Reaksi Dermatologis (Kulit)

Reaksi kulit merupakan manifestasi paling sering dari alergi obat. Sebagian besar bersifat ringan dan membaik setelah obat dihentikan, namun beberapa dapat menjadi sangat berat dan mengancam jiwa, seperti *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS) dan *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN). Kedua kondisi ini merupakan gangguan blistering berat dan dianggap sebagai variasi dari eritema multiforme. Gejalanya meliputi bercak kulit, lesi target, hingga lepuh yang menyebar luas, serta kerusakan mukosa (mulut, mata, hidung). Pada perkembangan lanjut, terjadi pengelupasan epidermis yang luas (Frantz et al., 2021).

SJS dan TEN merupakan spektrum penyakit yang sama, dengan perbedaan berdasarkan luas pelepasan kulit: SJS <10%, TEN >30%, sedangkan 10–30% disebut overlap. Komplikasi jangka panjang dapat berupa gangguan penglihatan, jaringan parut, perubahan pigmentasi, hingga gagal organ pada kasus TEN yang berat. Angka kematian SJS sekitar 1–5%, sedangkan TEN dapat mencapai 10–70%. Obat yang paling sering menyebabkan kondisi ini adalah sulfonamid (terutama kotrimoksazol), allopurinol, antiepilepsi (karbamazepin, fenitoin, lamotrigin), antibiotik tertentu, serta NSAID golongan oksikam (Frantz et al., 2021).

7.5.7 Reaksi Respiratorik

Obat juga dapat menyebabkan reaksi pada saluran napas atas maupun bawah, seperti rinitis dan asma. Reaksi ini dapat terjadi akibat kerusakan langsung pada saluran napas atau sebagai bagian

dari reaksi sistemik seperti anafilaksis. Aspirin dan NSAID dapat memicu asma pada individu sensitif, begitu juga sulfit yang digunakan sebagai pengawet. Selain itu, beberapa obat dapat menyebabkan gangguan paru berupa infiltrasi akut atau fibrosis kronik yaitu bleomisin yang merupakan agen antikanker (Seo et al., 2021).

7.5.8 Reaksi Hematologik

Sebagian besar komponen darah, baik elemen seluler maupun komponen terlarut dari sistem hematopoietik, dapat terpengaruh oleh reaksi imunologis akibat obat. Eosinofilia merupakan salah satu manifestasi yang cukup sering pada hipersensitivitas obat, bahkan kadang menjadi satu-satunya tanda klinis yang muncul (Aster, 2005).

Selain itu, reaksi alergi obat juga dapat menyebabkan anemia hemolitik, yaitu kondisi ketika sel darah merah dihancurkan akibat respons imun terhadap obat. Reaksi hematologik lain yang juga dapat terjadi meliputi trombositopenia (penurunan jumlah trombosit), granulositopenia, dan agranulositosis (penurunan berat neutrofil yang meningkatkan risiko infeksi berat) (Aster, 2005).

7.6 Faktor yang Mempengaruhi Kejadian dan Keparahan Reaksi Alergi Obat

Terjadinya reaksi alergi obat dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik dari obat itu sendiri maupun dari kondisi pasien. Dari sisi obat, risiko reaksi alergi meningkat apabila obat atau metabolitnya mudah berikatan kovalen dengan protein tubuh, cara metabolisme obat, serta adanya komponen non-manusia di dalam obat seperti antibodi monoklonal chimeric, streptokinase, atau eksipien antigenik seperti minyak kacang, pewarna makanan, sulfit, dan emulsi kedelai. Selain itu, rute pemberian obat juga sangat berpengaruh. Rute topikal cenderung paling mudah menyebabkan sensitisasi, sedangkan rute oral relatif paling aman, dan rute parenteral (injeksi) merupakan yang paling berisiko pada individu yang sensitive (Pichler, 2019).

Sensitisasi dapat terjadi pada semua dosis obat, tetapi lebih sering muncul pada penggunaan yang berulang atau terus-menerus dibandingkan pemberian tunggal. Setelah pasien tersensitisasi,

tingkat keparahan reaksi biasanya dipengaruhi oleh dosis serta lamanya paparan obat (Shiohara & Mizukawa, 2019).

Kondisi tubuh pasien juga menjadi faktor yang sangat penting. Faktor genetik dapat meningkatkan risiko terjadinya reaksi alergi tertentu, terutama melalui variasi alel HLA. Misalnya, pada pasien HIV, hipersensitivitas terhadap abacavir berhubungan dengan HLA-B5701. Pada populasi Han Tiongkok, HLA-B5801 dikaitkan dengan reaksi berat terhadap allopurinol seperti SJS dan TEN, sedangkan HLA-B*1502 meningkatkan risiko SJS dan TEN akibat karbamazepin, fenitoin, dan fosfenitoin (Shiohara & Mizukawa, 2019).

Selain itu, variasi genetik juga dapat memengaruhi metabolisme obat, misalnya pada individu *slow acetylator* terhadap procainamide dan hidralazin yang lebih berisiko mengalami lupus eritematosus sistemik. Gen juga berperan dalam menentukan tipe reseptor sel T dan sitokin yang terlibat dalam respons alergi (Shiohara & Mizukawa, 2019).

Secara umum, alergi obat dapat terjadi baik pada individu atopi maupun non-atopi. Namun, pasien dengan riwayat alergi obat sebelumnya memiliki risiko lebih tinggi mengalami reaksi terhadap obat lain. Usia juga berpengaruh, di mana reaksi alergi lebih jarang terjadi pada anak-anak, kemungkinan karena sistem imun yang belum matang atau paparan obat yang lebih sedikit (Shiohara & Mizukawa, 2019).

Kondisi penyakit penyerta, terutama infeksi virus, juga dapat meningkatkan risiko reaksi alergi obat. Contohnya adalah meningkatnya kejadian ruam makulopapular pada pemberian ampicilin pada pasien dengan mononukleosis infeksius, peningkatan reaksi terhadap trimetoprim-sulfametoksazol pada pasien HIV, serta hubungan antara infeksi human herpesvirus 6 (HHV-6) dengan terjadinya DRESS (Shiohara & Mizukawa, 2019).

7.7 Obat-Obatan yang Umumnya Menyebabkan Reaksi Alergi atau Reaksi Menyerupai Alergi

7.7.1 Antimikroba β -laktam

Salah satu kelompok obat yang paling sering dilaporkan menyebabkan reaksi alergi maupun reaksi menyerupai alergi adalah antimikroba β -laktam, khususnya antibiotik seperti penisilin. Dalam

praktik pelayanan kesehatan, alergi terhadap antibiotik β -laktam merupakan salah satu riwayat yang paling sering dikemukakan oleh pasien. Secara umum, reaksi alergi terhadap penisilin terjadi pada sekitar 0,7% hingga 8% penggunaan, meskipun pada beberapa laporan retrospektif pada pasien rawat inap angkanya dapat mencapai 15%. Namun demikian, menariknya, sebagian besar pasien yang mengaku alergi terhadap penisilin sebenarnya tidak terbukti alergi setelah dilakukan pemeriksaan lebih lanjut. Hanya sekitar 10%–20% yang benar-benar menunjukkan hasil positif pada uji kulit (Providencia et al., 2024; Stone et al., 2014).

Reaksi alergi yang paling umum akibat penisilin meliputi urtikaria (biduran), pruritus (gatal), dan angioedema (pembengkakan jaringan). Selain itu, seluruh tipe reaksi hipersensitivitas dapat terjadi, disertai berbagai manifestasi lain seperti ruam makulopapular, eosinofilia, hingga kondisi berat seperti *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS) dan dermatitis eksfoliatif. Reaksi pada kulit sendiri dapat terjadi hingga 4,4% pada penggunaan penisilin dan mencapai 8% pada golongan aminopenisilin. Bahkan, pada pasien dengan infeksi virus tertentu seperti mononukleosis, kejadian ruam akibat ampisilin dapat mendekati 100% (Brockow et al., 2023).

Secara mekanisme, penisilin sebagai molekul kecil tidak dapat langsung memicu respons imun tanpa berikatan dengan protein tubuh. Setelah masuk ke dalam tubuh, penisilin akan diubah menjadi metabolit reaktif yang dapat berikatan dengan protein dan membentuk kompleks antigenik. Mayoritas (sekitar 95%) membentuk determinan antigenik utama, sedangkan sisanya disebut determinan minor. Menariknya, meskipun jumlahnya lebih sedikit, determinan minor justru lebih sering memicu reaksi anafilaksis yang mengancam jiwa (Pichler, 2019).

Selain itu, struktur rantai samping (*side chain*) pada beberapa penisilin tertentu juga berperan dalam reaksi alergi. Hal ini menyebabkan seseorang bisa alergi terhadap amoksisilin atau piperasilin, tetapi tidak terhadap penisilin lainnya. Oleh karena itu, penggalan riwayat penggunaan obat secara rinci menjadi sangat penting dalam praktik klinis (Caruso et al., 2021).

Pasien yang alergi terhadap penisilin juga berpotensi mengalami reaksi terhadap antibiotik β -laktam lain seperti sefalosporin. Namun, tingkat reaktivitas silang ini relatif rendah. Risiko tertinggi ditemukan pada sefalosporin generasi pertama, yang memiliki kemiripan struktur rantai samping dengan penisilin. Sementara itu, generasi ketiga dan keempat memiliki risiko yang jauh lebih kecil, bahkan mendekati 1%. Pada kelompok lain seperti karbapenem, risiko reaktivitas silang saat ini diketahui jauh lebih rendah dibandingkan perkiraan awal, terutama pada pasien dengan hasil uji kulit negatif. Sedangkan pada monobaktam seperti aztreonam, reaktivitas silang dengan penisilin sangat minimal sehingga relatif aman digunakan (Romano et al., 2016).

7.7.2 Media Radiokontras

Selain antibiotik, media radiokontras juga merupakan salah satu agen yang sering menimbulkan reaksi, baik yang muncul cepat yang muncul dalam waktu ≤ 1 jam maupun tertunda yang dapat muncul dalam 1–10 hari. Reaksi ini dapat terjadi melalui mekanisme imunologis maupun non-imunologis. Insiden reaksi pada penggunaan media kontras nonionik berkisar antara $<1\%$ hingga lebih dari 3% , dengan reaksi ringan dapat mencapai $12,7\%$. Reaksi berat seperti anafilaksis jarang terjadi, yaitu sekitar $0,01\%$ – $0,04\%$. Faktor risiko yang berperan antara lain riwayat alergi sebelumnya, asma, penyakit jantung, serta penggunaan β -blocker. Penting untuk dicatat bahwa alergi terhadap makanan laut atau yodium tidak berhubungan dengan peningkatan risiko reaksi terhadap media kontras, meskipun hal ini sering menjadi kesalahpahaman di Masyarakat (Beiner & Boehm, 2025).

7.7.3 Insulin

Insulin juga dapat memicu reaksi alergi karena merupakan molekul protein yang bersifat antigenik. Reaksi dapat terjadi baik terhadap molekul insulin itu sendiri maupun bahan tambahan seperti protamin. Manifestasi reaksi umumnya bersifat lokal di tempat suntikan, seperti kemerahan dan pembengkakan, dan biasanya bersifat ringan serta dapat hilang dengan penggunaan berlanjut. Reaksi sistemik seperti urtikaria atau anafilaksis jarang

terjadi, terlebih dengan penggunaan insulin manusia rekombinan yang memiliki tingkat alergenitas lebih rendah (Heinzerling et al., 2008).

7.7.4 Aspirin dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID)

Selanjutnya, aspirin dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) juga dikenal dapat menyebabkan berbagai jenis reaksi, terutama yang berkaitan dengan inhibisi enzim siklooksigenase (COX). Reaksi yang paling sering ditemukan adalah gangguan pernapasan (seperti asma) serta urtikaria atau angioedema. Diperkirakan sekitar 9%–20% pasien asma sensitif terhadap aspirin dan NSAID. Mekanisme yang mendasari diduga berkaitan dengan penurunan prostaglandin E2 dan peningkatan leukotrien yang memicu bronkokonstriksi serta produksi mukus berlebih (Kowalski et al., 2011).

Pada kasus tertentu, sensitivitas terhadap aspirin dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih kompleks, seperti sindrom asma-aspirin, yang ditandai dengan rinitis, sinusitis, polip hidung, dan asma berat. Reaksi ini dapat memberikan dampak yang serius bahkan fatal. Oleh karena itu, pada pasien dengan riwayat sensitivitas, penggunaan aspirin dan NSAID nonselektif harus dihindari, kecuali dilakukan desensitisasi di bawah pengawasan medis ketat (Kowalski et al., 2011).

Secara keseluruhan, berbagai kelompok obat tersebut menunjukkan bahwa reaksi alergi obat merupakan fenomena yang kompleks dengan mekanisme yang beragam. Pemahaman yang baik mengenai faktor risiko, mekanisme, serta pola reaksi sangat penting dalam praktik klinis untuk memastikan keamanan terapi dan meminimalkan risiko bagi pasien (Kowalski et al., 2011).

7.7.5 Sulfonamida

Sulfonamida merupakan kelompok obat yang mengandung gugus sulfa (SO_2NH_2) dan mencakup berbagai jenis obat, seperti antibiotik, diuretik tiazid dan loop, obat antidiabetes oral, serta inhibitor karbonat anhidrase. Reaksi alergi terhadap sulfonamida dilaporkan terjadi pada sekitar 4,8% pasien yang menggunakan antibiotik sulfonamida dan sekitar 2% pada sulfonamida non-antibiotik. Secara umum, reaksi yang ditimbulkan lebih sering

bersifat tertunda, biasanya diawali dengan demam yang kemudian diikuti dengan ruam kulit seperti maculopapular (Giles et al., 2019)

Pada beberapa kasus, ruam yang awalnya ringan dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih serius seperti *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS) atau *toxic epidermal necrolysis*. Selain itu, sulfonamida juga dapat menyebabkan komplikasi pada organ seperti hati, ginjal, maupun sistem hematologi yang berpotensi fatal. Mekanisme reaksi ini berkaitan dengan pembentukan metabolit reaktif di hati. Salah satu obat yang paling sering menimbulkan reaksi adalah trimetoprim-sulfametoksazol, yang dapat dimetabolisme menjadi senyawa reaktif seperti hidroksilamin dan nitroso-sulfonamida (Giles et al., 2019).

Meskipun terdapat kekhawatiran terkait reaktivitas silang, bukti menunjukkan bahwa reaktivitas silang antara sulfonamida antibiotik dan non-antibiotik sangat kecil dan bahkan dianggap sangat tidak mungkin. Reaksi yang muncul pada penggunaan sulfonamida non-antibiotik lebih disebabkan oleh kecenderungan individu terhadap alergi, bukan karena kesamaan struktur obat. Menariknya, reaktivitas silang antara sulfonamida antibiotik dengan penisilin justru dilaporkan lebih tinggi dibandingkan dengan sulfonamida non-antibiotik (Giles et al., 2019).

Pada pasien dengan HIV/AIDS, reaksi terhadap trimetoprim-sulfametoksazol terjadi jauh lebih sering, bahkan mencapai 50%–80%, dibandingkan sekitar 10% pada pasien imunokompromais lainnya. Reaksi yang muncul umumnya berupa ruam makulopapular difus yang bersifat tertunda, dengan atau tanpa demam. Mekanisme pasti belum sepenuhnya dipahami, namun diduga berkaitan dengan gangguan metabolisme obat, efek toksik metabolit, serta peningkatan respons imun seluler (Giles et al., 2019).

7.7.6 Eksipien dan Aditif Farmasi

Produk farmasi tidak hanya mengandung zat aktif, tetapi juga berbagai bahan tambahan seperti pewarna, pengisi, buffer, dan stabilizer. Meskipun sering dianggap inert, bahan tambahan ini dapat memicu efek samping termasuk reaksi alergi. Salah satu contoh adalah tartrazin (FD&C Yellow No. 5), pewarna yang dapat menyebabkan reaksi seperti bronkospasme, urtikaria, rinitis, hingga

reaksi anafilaktoid. Sekitar 10% pasien asma yang sensitif terhadap aspirin juga menunjukkan intoleransi terhadap tartrazin, yang menunjukkan kemungkinan keterkaitan dengan mekanisme inhibisi siklooksigenase (Malkawi & Altahrawi, 2025).

Selain itu, sulfit yang digunakan sebagai antioksidan dalam obat dan makanan juga dapat memicu berbagai reaksi, mulai dari sesak napas, urtikaria, hingga anafilaksis dan kematian. Reaksi ini dapat terjadi melalui mekanisme imunologis maupun non-imunologis, terutama pada pasien dengan riwayat asma (Dominas et al., 2020).

Paraben, yang digunakan sebagai pengawet dalam produk farmasi umumnya juga dapat menyebabkan reaksi alergi berupa dermatitis kontak yang terutama terjadi pada penggunaan topikal. Reaksi sistemik jarang terjadi. Meskipun secara kimia terkait dengan asam benzoat, bukti terkait reaktivitas silang masih terbatas (Malkawi & Altahrawi, 2025).

7.7.7 Obat Kemoterapi Kanker

Agen kemoterapi diketahui dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas pada sekitar 5%–15% pasien. Salah satu obat dengan risiko tinggi adalah L-asparaginase, di mana hingga 65% pasien dapat mengalami reaksi segera seperti urtikaria dan anafilaksis. Kombinasi paclitaxel atau docetaxel dengan karboplatin juga sering dikaitkan dengan reaksi hipersensitivitas (Cremophor EL).

Pada paclitaxel, reaksi biasanya terjadi segera setelah pemberian pertama dan berkaitan dengan pelarutnya (Cremophor EL), bukan zat aktifnya. Gejala dapat berupa sesak napas, bronkospasme, hipotensi, hingga reaksi ringan seperti flushing dan ruam. Untuk mengurangi risiko, pasien biasanya diberikan premedikasi berupa kortikosteroid dan antihistamin (Pagani et al., 2022).

Reaksi terhadap karboplatin umumnya muncul setelah beberapa siklus terapi dan dapat terjadi segera atau beberapa hari setelah pemberian. Gejalanya bervariasi dari ringan hingga berat. Sementara itu, oksaliplatin juga dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas pada sebagian pasien. Penanganan meliputi

penurunan kecepatan infus, pemberian obat premedikasi, atau desensitisasi jika terapi perlu dilanjutkan (Pagani et al., 2022).

7.7.8 Antikonvulsan

Obat antikonvulsan seperti fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, dan lamotrigin dapat menyebabkan sindrom hipersensitivitas yang ditandai dengan demam, ruam, pembesaran kelenjar getah bening, serta keterlibatan organ dalam. Kondisi ini sering disertai eosinofilia dan termasuk dalam spektrum DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (Park et al., 2019; Pichler, 2019).

Gejala biasanya muncul beberapa minggu setelah terapi dimulai, dan pada beberapa kasus dapat berkembang menjadi dermatitis eksfoliatif yang berat (Chen et al., 2020). Risiko reaktivitas silang antar antikonvulsan aromatik cukup tinggi, yaitu sekitar 40%–80%. Faktor genetik seperti keberadaan alel HLA-B*1502 juga diketahui meningkatkan risiko reaksi berat, terutama pada populasi Asia (Castells & Phillips, 2021; Isabwe et al., 2018).

Selain itu, penggunaan bersamaan antara valproat dan lamotrigin dapat meningkatkan risiko reaksi hipersensitivitas akibat gangguan metabolisme lamotrigine (Pichler, 2019).

7.7.9 Agen Biologis (*Biologics*)

Agen biologis seperti antibodi monoklonal, protein rekombinan, dan fusion protein merupakan molekul besar yang berasal dari sistem biologis, sehingga memiliki potensi tinggi untuk memicu respons imun. Reaksi yang terjadi dapat bervariasi, mulai dari reaksi ringan di tempat suntikan hingga anafilaksis (Castells & Phillips, 2021; Isabwe et al., 2018).

Faktor yang mempengaruhi reaksi meliputi karakteristik pasien, proses produksi obat, serta cara pemberian. Agen yang berasal dari protein non-manusia atau memiliki struktur campuran cenderung lebih imunogenik dibandingkan agen yang sepenuhnya berasal dari manusia (Isabwe et al., 2018).

Selain itu, pembentukan antibodi penetral dapat mengurangi efektivitas terapi dan meningkatkan risiko reaksi. Contohnya pada infliximab, di mana antibodi terhadap obat ini dapat muncul hingga

pada 60% pasien dan berhubungan dengan peningkatan reaksi infus (Strand et al., 2017).

Pada beberapa agen seperti omalizumab, reaksi anafilaksis dapat terjadi bahkan beberapa waktu setelah pemberian, sehingga pasien perlu dipantau secara ketat. Penanganan reaksi terhadap agen biologis sangat bergantung pada tingkat keparahan, mulai dari penyesuaian dosis hingga penghentian terapi secara permanen (Isabwe et al., 2018).

7.8 Tatalaksana Reaksi Alergi Obat

Penatalaksanaan reaksi alergi akibat obat atau agen biologis pada dasarnya berfokus pada tiga prinsip utama, yaitu penghentian obat penyebab alergi, penanganan gejala klinis yang muncul, serta penggantian dengan alternatif terapi lain jika diperlukan. Pendekatan ini menjadi landasan penting dalam praktik klinis untuk meminimalkan risiko komplikasi lebih lanjut sekaligus memastikan keberlanjutan terapi yang aman bagi pasien (Khan et al., 2022; Providencia et al., 2024).

7.8.1 Anafilaksis

Anafilaksis merupakan kondisi kegawatdaruratan medis yang memerlukan penanganan segera untuk mencegah morbiditas berat maupun kematian. Penanganan awal harus difokuskan pada penghentian agen penyebab serta stabilisasi fungsi pernapasan dan kardiovaskular. Epinefrin merupakan terapi utama yang diberikan secara intramuskular pada paha bagian lateral untuk mengatasi bronkokonstriksi dan vasodilatasi (Cardona et al., 2020; Nguyen et al., 2021).

Apabila tekanan darah tidak membaik setelah pemberian epinefrin, maka diperlukan pemberian cairan intravena kristaloid seperti NaCl 0,9% atau Ringer laktat untuk mengembalikan volume intravaskular. Selain itu, jalan napas harus segera diamankan, termasuk dengan tindakan intubasi jika diperlukan. Pada kondisi syok, penggunaan vasopresor seperti norepinefrin dapat dipertimbangkan (Nguyen et al., 2021).

Terapi tambahan seperti kortikosteroid dapat digunakan untuk mencegah reaksi fase lanjut, sedangkan antihistamin seperti diphenhydramine dapat membantu meredakan gejala, meskipun

bukan terapi utama. Kombinasi antihistamin H1 dan H2 diketahui memberikan efek yang lebih optimal dibandingkan penggunaan Tunggal (Khan et al., 2022).

7.8.2 Skin Testing dan Drug Provocation Testing (DPT)

Identifikasi pasien dengan risiko tinggi terhadap reaksi alergi obat memerlukan penggalan riwayat yang komprehensif, meliputi jenis obat, bentuk reaksi, serta waktu kejadian (Khan et al., 2022; Romano et al., 2011). Uji kulit dan uji provokasi obat digunakan untuk menilai risiko reaktivitas, meskipun tidak semua metode telah tervalidasi secara luas (Romano et al., 2011).

Drug Provocation Test (DPT) dilakukan dengan pemberian obat secara bertahap dalam kondisi terkontrol untuk mengonfirmasi adanya respons imun (Araújo & Demoly, n.d.; Khan et al., 2022). Namun, karena memiliki risiko, uji kulit lebih disarankan dilakukan terlebih dahulu jika tersedia. Uji kulit dapat mendeteksi keberadaan IgE spesifik terhadap obat tertentu, terutama pada kasus alergi penisilin (Providencia et al., 2024).

Pada alergi penisilin, uji kulit memiliki nilai prediktif yang tinggi, terutama untuk menyingkirkan risiko reaksi berat. Hasil uji negatif menunjukkan bahwa risiko reaksi anafilaksis sangat rendah sehingga pasien dapat menerima terapi β -laktam dengan relatif aman. Namun demikian, uji ini memiliki keterbatasan, terutama dalam mendeteksi reaksi yang dimediasi oleh rantai samping obat (Romano et al., 2011).

7.8.3 Desensitisasi

Desensitisasi merupakan prosedur yang dilakukan pada pasien dengan riwayat alergi, ketika tidak tersedia alternatif terapi yang setara dan obat tersebut tetap diperlukan. Proses ini bertujuan untuk menurunkan sensitivitas sel mast terhadap alergen sehingga risiko reaksi IgE-mediated seperti anafilaksis dapat dikurangi (Khan et al., 2022).

Prosedur desensitisasi harus dilakukan di fasilitas kesehatan dengan pengawasan ketat dan peralatan resusitasi yang memadai. Obat diberikan secara bertahap dengan dosis yang meningkat hingga

mencapai dosis terapi. Selama proses ini, reaksi ringan dapat terjadi, namun umumnya bersifat sementara (Castells & Phillips, 2021).

Penting untuk dicatat bahwa desensitisasi hanya efektif untuk reaksi tertentu dan tidak mencegah reaksi berat seperti Stevens-Johnson Syndrome. Selain itu, efek desensitisasi bersifat sementara, sehingga penghentian obat dalam waktu tertentu dapat menyebabkan sensitivitas muncul Kembali (Khan et al., 2022).

7.8.4 Graded Challenge

Graded challenge atau test dosing merupakan metode pemberian obat secara bertahap pada pasien dengan risiko reaksi yang rendah. Berbeda dengan desensitisasi, metode ini tidak mengubah respons imun, melainkan digunakan untuk memastikan bahwa obat dapat ditoleransi dengan aman (Khan et al., 2022).

Pendekatan ini biasanya digunakan jika tidak tersedia alternatif obat yang setara dan risiko reaksi berat dinilai rendah, misalnya pada pasien dengan riwayat ruam ringan akibat obat tertentu. Dosis awal diberikan dalam jumlah kecil, kemudian ditingkatkan secara bertahap hingga mencapai dosis terapi penuh (Araújo & Demoly, 2009).

Graded challenge tidak dianjurkan pada pasien dengan riwayat reaksi berat seperti anafilaksis atau sindrom kulit berat. Prosedur ini harus dilakukan di bawah pengawasan medis karena tetap terdapat risiko terjadinya reaksi alergi selama proses berlangsung (Araújo & Demoly, 2009).

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarez-Arango, S., Kumar, M., Chow, T. G., & Sabato, V. (2024). Non-IgE-Mediated Immediate Drug-Induced Hypersensitivity Reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(5), 1109–1119. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.02.019>
- Araújo, L., & Demoly, P. (n.d.). *Provocation tests in drug allergy*.
- Aster, R. H. (2005). Drug-induced immune cytopenias. *Toxicology*, 209(2), 149–153. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.12.031>
- Beiner, L., & Boehm, I. (2025). Risk factor analysis of iodinated contrast medium-related hypersensitivity reactions. *Insights into Imaging*, 16(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s13244-025-02099-y>
- Brockow, K., Wurpts, G., Trautmann, A., Pfützner, W., Treudler, R., Bircher, A. J., Brehler, R., Buhl, T., Dickel, H., Fuchs, T., Jakob, T., Kurz, J., Kreft, B., Lange, L., Merk, H. F., Mockenhaupt, M., Mülleneisen, N., Ott, H., Ring, J., ... Zuberbier, T. (2023). Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergologie Select*, 7(1), 122–139. <https://doi.org/10.5414/ALX02422E>
- Cardona, V., Ansotegui, I. J., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., Fernandez Rivas, M., Fineman, S., Geller, M., Gonzalez-Estrada, A., Greenberger, P. A., Sanchez Borges, M., Senna, G., Sheikh, A., Tanno, L. K., Thong, B. Y., Turner, P. J., & Worm, M. (2020). World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*, 13(10), 100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>
- Caruso, C., Valluzzi, R. L., Colantuono, S., Gaeta, F., & Romano, A. (2021). β -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *Journal of Asthma and Allergy*, Volume 14, 31–46. <https://doi.org/10.2147/JAAS.242061>
- Castells, M. C., & Phillips, E. J. (2021). Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *New England Journal of Medicine*, 384(7), 643–649. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2035343>

- Dominas, C., Gadkaree, S., Maxfield, A. Z., Gray, S. T., & Bergmark, R. W. (2020). Aspirin-exacerbated respiratory disease: A review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 5(3), 360–367. <https://doi.org/10.1002/lio2.387>
- Elst, J., Van Houdt, M., Van Der Poorten, M.-L. M., Van Gasse, A. L., Mertens, C., Toscano, A., Beyens, M., De Boeck, E., Sabato, V., & Ebo, D. G. (2024). Comparison of the passive mast cell activation test with the basophil activation test for diagnosis of perioperative rocuronium hypersensitivity. *British Journal of Anaesthesia*, 132(3), 483–490. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.02.033>
- Escamilla-Rivera, V., Santhanakrishnan, M., Liu, J., Gibb, D. R., Forsmo, J. E., Foxman, E. F., Eisenbarth, S. C., Luckey, C. J., Zimring, J. C., Hudson, K. E., Stowell, S. R., & Hendrickson, J. E. (2021). Complement Plays a Critical Role in Inflammation-Induced Immunoprophylaxis Failure in Mice. *Frontiers in Immunology*, 12, 704072. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.704072>
- Frantz, R., Huang, S., Are, A., & Motaparathi, K. (2021). Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina*, 57(9), 895. <https://doi.org/10.3390/medicina57090895>
- Galli, S. J., & Tsai, M. (2012). IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Medicine*, 18(5), 693–704. <https://doi.org/10.1038/nm.2755>
- Giles, A., Foushee, J., Lantz, E., & Gumina, G. (2019). Sulfonamide Allergies. *Pharmacy*, 7(3), 132. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7030132>
- Hearrell, M., & Anagnostou, A. (2020). Diagnosis and management of anaphylaxis. *Journal of Food Allergy*, 2(1), 64–68. <https://doi.org/10.2500/jfa.2020.2.200001>
- Heinzerling, L., Raile, K., Rochlitz, H., Zuberbier, T., & Worm, M. (2008). Insulin allergy: Clinical manifestations and management strategies. *Allergy*, 63(2), 148–155. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x>
- Isabwe, G. A. C., Garcia Neuer, M., De Las Vecillas Sanchez, L., Lynch, D.-M., Marquis, K., & Castells, M. (2018). Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes

- and endotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(1), 159-170.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.018>
- Khan, D. A., Banerji, A., Blumenthal, K. G., Phillips, E. J., Solensky, R., White, A. A., Bernstein, J. A., Chu, D. K., Ellis, A. K., Golden, D. B. K., Greenhawt, M. J., Horner, C. C., Ledford, D., Lieberman, J. A., Oppenheimer, J., Rank, M. A., Shaker, M. S., Stukus, D. R., Wallace, D., ... Wang, J. (2022). Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 150(6), 1333–1393.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.028>
- Kowalski, M. L., Makowska, J. S., Blanca, M., Bavbek, S., Bochenek, G., Bousquet, J., Bousquet, P., Celik, G., Demoly, P., Gomes, E. R., Nizankowska-Mogilnicka, E., Romano, A., Sanchez-Borges, M., Sanz, M., Torres, M. J., De Weck, A., Szczeklik, A., & Brockow, K. (2011). Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA*: Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 66(7), 818–829. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x>
- Malkawi, R., & Altahrawi, L. (2025). Excipients in pharmaceuticals: Mechanisms of hypersensitivity and the role of global pharmacovigilance. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 33(4), 18. <https://doi.org/10.1007/s44446-025-00004-8>
- Meng, X., Yerly, D., & Naisbitt, D. J. (2018). Mechanisms leading to T-cell activation in drug hypersensitivity. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 18(4), 317–324. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000458>
- Nguyen, S. M. T., Rupprecht, C. P., Haque, A., Pattanaik, D., Yusin, J., & Krishnaswamy, G. (2021). Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7785. <https://doi.org/10.3390/ijms22157785>
- Pagani, M., Bavbek, S., Alvarez-Cuesta, E., Berna Dursun, A., Bonadonna, P., Castells, M., Cernadas, J., Chiriac, A., Sahar, H.,

- Madrigal-Burgaleta, R., & Sanchez Sanchez, S. (2022). Hypersensitivity reactions to chemotherapy: An EAACI Position Paper. *Allergy*, 77(2), 388–403. <https://doi.org/10.1111/all.15113>
- Park, C. S., Kang, D. Y., Kang, M. G., Kim, S., Ye, Y. M., Kim, S. H., Park, H.-K., Park, J.-W., Nam, Y. H., Yang, M.-S., Jee, Y.-K., Jung, J. W., Kim, S. H., Kim, C.-W., Kim, M.-Y., Kim, J. H., Lee, J., Lee, J.-G., Kim, S. H., ... Korean Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions Consortium. (2019). Severe Cutaneous Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs: A Nationwide Registry-Based Study in Korea. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 11(5), 709. <https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.5.709>
- Patel, R. A., & Gallagher, J. C. (2010). Drug Fever. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 30(1), 57–69. <https://doi.org/10.1592/phco.30.1.57>
- Pichler, W. J. (2019). Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*, 74(8), 1457–1471. <https://doi.org/10.1111/all.13765>
- Pichler, W. J., & Hausmann, O. (2016). Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *International Archives of Allergy and Immunology*, 171(3–4), 166–179. <https://doi.org/10.1159/000453265>
- Porebski, G., Dziadowiec, A., Rybka, H., Kitel, R., & Kwitniewski, M. (2024). Mast cell degranulation and bradykinin-induced angioedema—Searching for the missing link. *Frontiers in Immunology*, 15, 1399459. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1399459>
- Pretel, M., Marquès, L., & Espana, A. (n.d.). *Drug-Induced Lupus Erythematosus*.
- Providencia, R., Aali, G., Zhu, F., Leas, B. F., Orrell, R., Ahmad, M., Bray, J. J. H., Pelone, F., Nass, P., Marijon, E., Cassandra, M., Celermajer, D. S., & Shokrane, F. (2024). Penicillin Allergy Testing and Delabeling for Patients Who Are Prescribed Penicillin: A Systematic Review for a World Health Organization Guideline. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 66(2), 223–240. <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08988-2>

- Radic, M., Kaliterna, D. M., & Radic, J. (n.d.). *drug-induced vasculitis: A clinical and pathological review*.
- Romano, A., Gaeta, F., Poves, M. F. A., & Valluzzi, R. L. (2016). Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Current Allergy and Asthma Reports*, 16(3), 24. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0594-9>
- Romano, A., Torres, M. J., Castells, M., Sanz, M. L., & Blanca, M. (2011). Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), S67–S73. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.047>
- Seo, S.-U., Jeong, J.-H., Baek, B.-S., Choi, J.-M., Choi, Y. S., Ko, H.-J., & Kweon, M.-N. (2021). Bleomycin-Induced Lung Injury Increases Resistance to Influenza Virus Infection in a Type I Interferon-Dependent Manner. *Frontiers in Immunology*, 12, 697162. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.697162>
- Shiohara, T., & Mizukawa, Y. (2019). Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergology International*, 68(3), 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006>
- Stone, S. F., Phillips, E. J., Wiese, M. D., Heddle, R. J., & Brown, S. G. A. (2014). Immediate-type hypersensitivity drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/bcp.12297>
- Strand, V., Balsa, A., Al-Saleh, J., Barile-Fabris, L., Horiuchi, T., Takeuchi, T., Lula, S., Hawes, C., Kola, B., & Marshall, L. (2017). Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*, 31(4), 299–316. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>
- Thong, B. Y., & Tan, T. (2011). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), 684–700. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x>
- Uetrecht, J. (2008). Idiosyncratic Drug Reactions: Past, Present, and Future. *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), 84–92. <https://doi.org/10.1021/tx700186p>

BAB 8

FARMAKOTERAPI PENYAKIT ASMA

8.1 Konsep Umum Farmakoterapi Asma

Asma merupakan penyakit inflamasi kronik saluran napas yang ditandai dengan gejala respiratori yang bervariasi, seperti sesak napas, mengi (*wheezing*), rasa berat di dada, dan batuk, yang disertai dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bersifat variabel (GINA, 2025; PDPI, 2019). Menurut Global Initiative for Asthma, asma merupakan kondisi heterogen yang melibatkan inflamasi kronik dengan kontribusi berbagai sel inflamasi dan mediator, sehingga manifestasi klinis dan respons terapi dapat berbeda pada setiap individu (GINA, 2025). Diperkirakan lebih dari 300 juta individu di seluruh dunia hidup dengan asma. Di Indonesia, berdasarkan laporan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, asma masih menjadi masalah kesehatan yang signifikan, baik pada anak maupun dewasa, dengan kontribusi faktor risiko seperti paparan alergen, polusi udara, asap rokok, serta perubahan lingkungan (Pitrez, 2023; Budania et al., 2024).

Beban penyakit asma tidak hanya tercermin dari tingginya angka morbiditas dan mortalitas, tetapi juga dari dampaknya terhadap kualitas hidup pasien. Asma yang tidak terkontrol dapat menyebabkan keterbatasan aktivitas sehari-hari, gangguan tidur, penurunan produktivitas, serta peningkatan risiko eksaserbasi yang memerlukan perawatan darurat atau rawat inap. Pendekatan farmakoterapi yang rasional dan berbasis bukti sangat diperlukan. Pedoman internasional seperti Global Initiative for Asthma dan pedoman nasional dari Perhimpunan Dokter Paru Indonesia menekankan pentingnya pemahaman komprehensif mengenai farmakoterapi sebagai landasan utama dalam meningkatkan luaran klinis pasien (GINA, 2025; PDPI, 2019).

8.2 Patofisiologi Asma

Asma merupakan penyakit inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan interaksi kompleks antara faktor imunologis, genetik, dan lingkungan, yang menyebabkan hiperresponsivitas bronkus serta obstruksi aliran udara yang bersifat reversibel (Katzung, 2021; Rang et al., 2020). Inflamasi ini umumnya didominasi oleh jalur T-helper tipe 2 (Th2) yang menghasilkan sitokin seperti interleukin-4 (IL-4), IL-5, dan IL-13, yang berperan dalam produksi imunoglobulin E (IgE), aktivasi eosinofil, serta peningkatan sekresi mukus (Brunton et al., 2023). Secara struktural, asma ditandai oleh penyempitan lumen saluran napas akibat kombinasi bronkokonstriksi, inflamasi dinding saluran napas, dan produksi mukus berlebih, yang menjadi dasar munculnya gejala klinis seperti sesak napas, mengi, dan batuk.

Berbagai sel inflamasi seperti eosinofil, sel mast, sel T-helper tipe 2, sel dendritik, dan neutrofil berperan dalam mempertahankan inflamasi kronik, sementara mediator inflamasi seperti leukotrien, sitokin, histamin, dan prostaglandin bekerja secara sinergis dalam menyebabkan penyempitan saluran napas. Asma merupakan penyakit heterogen dengan berbagai fenotipe, seperti asma eosinofilik (T2-high), non-eosinofilik (T2-low), dan *mixed granulocytic asthma*, yang memiliki implikasi terhadap respons terapi. Inflamasi kronik yang persisten juga dapat menyebabkan *airway remodeling* berupa penebalan membran basal, fibrosis subepitel, hipertrofi otot polos, dan peningkatan produksi mukus, yang berkontribusi terhadap penurunan fungsi paru (Katzung, 2021; Rang et al., 2020). Pemahaman terhadap patofisiologi asma menjadi dasar dalam penentuan terapi, di mana pengendalian inflamasi melalui kortikosteroid inhalasi menjadi pendekatan utama, disertai penggunaan bronkodilator dan terapi tambahan yang menargetkan mediator spesifik sesuai rekomendasi Global Initiative for Asthma dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (Dipiro et al., 2023; GINA, 2025; PDPI, 2019).

8.3 Diagnosis dan Klasifikasi Asma

Diagnosis asma ditegakkan berdasarkan kombinasi antara riwayat gejala respirasi yang khas dan bukti objektif adanya

variabilitas aliran udara ekspirasi (GINA, 2025; PDPI, 2019; Walker et al., 2020). Menurut Global Initiative for Asthma (2025) dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, gejala utama asma meliputi mengi (*wheezing*), sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang bersifat episodik serta bervariasi dalam frekuensi dan intensitas. Gejala ini umumnya memburuk pada malam hari atau dini hari, serta dapat dipicu oleh aktivitas fisik, paparan alergen, udara dingin, infeksi saluran napas, maupun iritan lingkungan.

Konfirmasi diagnosis memerlukan bukti objektif berupa variabilitas aliran udara ekspirasi yang dinilai melalui spirometri. Parameter utama meliputi *forced expiratory volume in one second* (FEV1), *forced vital capacity* (FVC), dan rasio FEV1/FVC. Diagnosis asma ditegakkan apabila terdapat peningkatan FEV1 $\geq 12\%$ dan ≥ 200 mL setelah pemberian bronkodilator. Pengukuran *peak expiratory flow* (PEF) dapat digunakan sebagai alternatif dengan variasi harian $>10\%$ pada dewasa (GINA, 2025; Papadakis et al., 2023).

Setelah diagnosis ditegakkan, langkah berikutnya adalah melakukan klasifikasi asma untuk menentukan strategi terapi yang tepat. Dalam pendekatan modern, Global Initiative for Asthma menekankan klasifikasi berbasis kontrol dan kebutuhan terapi, sementara Perhimpunan Dokter Paru Indonesia masih mempertahankan klasifikasi berdasarkan keparahan sebagai pendekatan awal.

Tabel 8.1. Klasifikasi Berdasarkan Tingkat Kontrol Asma

Tingkat Kontrol	Kriteria
<i>Well-controlled</i>	Tidak memenuhi kriteria kontrol buruk
<i>Partly controlled</i>	1–2 parameter terpenuhi
<i>Uncontrolled</i>	≥ 3 parameter terpenuhi

Penilaian kontrol dilakukan berdasarkan kondisi pasien dalam 4 minggu terakhir. Parameter yang dinilai di antaranya gejala siang hari $>2x$ /minggu, terbangun malam karena asma, penggunaan reliever $>2x$ /minggu dan keterbatasan aktivitas. Asma juga dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan

untuk membantu menentukan intensitas terapi yang diperlukan, sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 8.2.

Tabel 8.2. Klasifikasi Berdasarkan Tingkat Keparahan

Tingkat Keparahan	Karakteristik
Ringan	Terkontrol dengan terapi dosis rendah
Sedang	Membutuhkan ICS dosis rendah-sedang + LABA
Berat	Tidak terkontrol meskipun terapi optimal atau membutuhkan terapi tinggi

Keparahan ditentukan berdasarkan tingkat terapi yang dibutuhkan untuk mencapai kontrol. Tingkat keparahan asma ditentukan berdasarkan intensitas terapi yang dibutuhkan untuk mencapai dan mempertahankan kontrol gejala. Pengelolaan asma dilakukan melalui pendekatan terapi bertahap (*stepwise approach*) yang disesuaikan dengan respons pasien terhadap pengobatan, sebagaimana disajikan pada Tabel 8.3.

Tabel 8.3. Klasifikasi Berdasarkan Pendekatan Terapi

Step	Terapi
Step 1–2	ICS-formoterol sesuai kebutuhan
Step 3	ICS-LABA dosis rendah
Step 4	ICS-LABA dosis sedang
Step 5	Tambahan LAMA / terapi biologik

Pendekatan ini digunakan untuk menentukan intensitas terapi serta memandu penyesuaian pengobatan melalui strategi *step-up* atau *step-down* sesuai kondisi klinis pasien.

8.4 Target Pengendalian dan Reduksi Risiko pada Asma

Tujuan terapi asma adalah mencapai dan mempertahankan kontrol penyakit secara optimal serta mengurangi risiko kejadian yang merugikan di masa depan (GINA, 2025). Pengelolaan asma dibagi menjadi dua domain utama, yaitu pengendalian simptomatik

(*symptom control*) dan pengurangan risiko (*risk reduction*), yang harus dicapai secara bersamaan melalui pendekatan farmakologis dan non-farmakologis. Pendekatan ini juga sejalan dengan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia yang menekankan pentingnya terapi yang komprehensif, individual, dan berorientasi pada pasien (Dipiro et al., 2023; GINA, 2025).

1. Mengontrol Gejala Harian

Terapi asma bertujuan untuk mengendalikan gejala utama seperti sesak napas, mengi (*wheezing*), batuk, dan rasa berat di dada sehingga frekuensinya minimal atau tidak ada sama sekali. Kontrol gejala yang baik ditandai dengan tidak adanya keterbatasan aktivitas, tidak adanya gangguan tidur akibat asma, serta kebutuhan minimal terhadap obat pereda (*reliever*). Pengendalian gejala merupakan indikator utama keberhasilan terapi jangka pendek.

2. Mencegah Eksaserbasi

Eksaserbasi asma merupakan perburukan akut gejala yang dapat mengancam jiwa dan meningkatkan risiko rawat inap serta mortalitas. Oleh karena itu, pencegahan eksaserbasi menjadi tujuan penting terapi. Hal ini dicapai melalui pengendalian inflamasi kronik, kepatuhan penggunaan obat pengontrol (terutama kortikosteroid inhalasi), serta penghindaran faktor pencetus.

3. Mempertahankan Fungsi Paru Optimal

Terapi asma juga bertujuan untuk mempertahankan fungsi paru agar tetap normal atau mendekati normal. Parameter seperti *forced expiratory volume in one second* (FEV1) dan *peak expiratory flow* (PEF) digunakan untuk menilai fungsi paru. Pengendalian inflamasi yang adekuat dapat mencegah penurunan fungsi paru jangka panjang serta memperlambat proses *airway remodeling*.

4. Mengurangi Variabilitas Aliran Udara

Asma ditandai oleh variabilitas aliran udara yang tinggi. Oleh karena itu, salah satu tujuan terapi adalah menstabilkan fungsi paru sehingga fluktuasi aliran udara dapat diminimalkan. Hal ini berhubungan erat dengan kontrol inflamasi dan penggunaan terapi yang tepat secara konsisten.

5. Meminimalkan Efek Samping Terapi

Terapi asma harus mempertimbangkan aspek keamanan dengan meminimalkan efek samping, baik dari kortikosteroid inhalasi maupun obat lainnya. Penggunaan dosis efektif terendah, pemilihan obat yang tepat, serta pemantauan berkala merupakan strategi penting untuk mengurangi risiko efek samping jangka panjang.

6. Mencegah Penurunan Fungsi Paru Jangka Panjang

Inflamasi kronik yang tidak terkontrol dapat menyebabkan perubahan struktural permanen pada saluran napas (*airway remodeling*). Terapi bertujuan untuk mencegah penurunan fungsi paru yang bersifat ireversibel melalui kontrol inflamasi sejak dini.

7. Meningkatkan Kualitas Hidup Pasien

Tujuan akhir terapi adalah meningkatkan kualitas hidup pasien, termasuk kemampuan untuk beraktivitas secara normal, berolahraga, bekerja, serta tidur dengan baik tanpa gangguan gejala. Terapi juga bertujuan mengurangi kecemasan dan beban psikologis akibat penyakit kronik.

8. Mengurangi Risiko Kematian Akibat Asma

Walaupun jarang, asma dapat menyebabkan kematian terutama pada kasus eksaserbasi berat. Terapi yang adekuat dan berbasis guideline bertujuan untuk menurunkan risiko fatalitas melalui pencegahan eksaserbasi dan penatalaksanaan yang tepat.

9. Mengoptimalkan Kepatuhan dan Edukasi Pasien

Keberhasilan terapi sangat bergantung pada kepatuhan pasien. Oleh karena itu, edukasi mengenai teknik inhalasi, penggunaan obat, serta pengenalan gejala awal eksaserbasi merupakan bagian penting dari tujuan terapi.

8.5 Golongan Obat dalam Farmakoterapi Asma

Farmakoterapi asma secara klasik diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerja obat dan target fisiologisnya pada saluran napas. Pendekatan ini memberikan dasar pemahaman mengenai peran masing-masing golongan obat dalam mengatasi

bronkokonstriksi dan inflamasi, sebagaimana dirangkum dalam Tabel 8.4 (Dipiro et al., 2023; GINA, 2025).

Tabel 8.4. Golongan Obat dalam Farmakoterapi Asma

Golongan	Subgolongan	Contoh Obat	Mekanisme Kerja	Indikasi	Efek Samping
Agonis β 2-adrenergik	SABA	Salbutamol	Stimulasi reseptor β 2 yang mengaktivasi adenilat siklase sehingga meningkatkan kadar cAMP dan menyebabkan relaksasi otot polos bronkus	Serangan akut, terapi pereda	Tremor, takikardia, hipokalemi a
	LABA	Formoterol, salmeterol	Mekanisme serupa dengan SABA, namun dengan durasi kerja lebih panjang	Terapi pemeliharaan dalam kombinasi dengan ICS	Tremor, palpitasi
Antagonis muskarinik (antikolinergik)	SAMA	Ipratropium	Blokade reseptor muskarinik M3 sehingga menghambat bronkokonstriksi	Tambahan pada eksaserbasi akut	Mulut kering, iritasi
	LAMA	Tiotropium	Blokade reseptor muskarinik dengan durasi kerja panjang	Terapi tambahan pada asma persisten	Mulut kering, retensi urin
Kortikosteroid	Inhalasi (ICS)	Budesonide, fluticasone	Regulasi ekspresi gen yang menurunkan produksi sitokin proinflamasi sehingga mengurangi	Terapi utama (controller)	Kandidiasis oral, disfonia

Golongan	Subgolongan	Contoh Obat	Mekanisme Kerja	Indikasi	Efek Samping
			inflamasi jalan napas		
	Sistemik	Prednison, metilprednison	Supresi inflamasi secara sistemik	Eksaserbasi akut	Hiperglikemia, osteoporosis
Antagonis leukotrien	LTRA	Montelukast, zafirlukast	Blokade reseptor leukotrien (CysLT1) yang berperan dalam inflamasi dan bronkokonstriksi	Asma alergi, terapi tambahan	Gangguan neuropsikiatri
Metilxantin	—	Teofilin	Inhibisi enzim fosfodiesterase yang meningkatkan kadar cAMP	Terapi tambahan	Aritmia, kejang
Stabilisator sel mast	—	Cromolyn sodium	Menghambat degranulasi sel mast dan pelepasan mediator inflamasi	Profilaksis (jarang digunakan)	Iritasi tenggorokan
Biologik	Anti-IgE	Omalizumab	Mengikat IgE bebas sehingga menghambat respons alergi	Asma alergi berat	Reaksi pada tempat injeksi
	Anti-IL-5	Mepolizumab	Menurunkan jumlah eosinofil	Asma eosinofilik	Reaksi pada tempat injeksi
	Anti-IL-4/13	Dupilumab	Menghambat jalur inflamasi tipe 2 (Th2)	Asma tipe 2 (T2-high)	Reaksi pada tempat injeksi

8.6 Penatalaksanaan Eksaserbasi Asma

Manajemen asma bertujuan untuk mencapai kontrol gejala jangka panjang, mencegah eksaserbasi, mempertahankan fungsi paru, serta meminimalkan efek samping terapi. Pendekatan pengelolaan asma bersifat individual dan dinamis, dengan

mempertimbangkan tingkat kontrol, faktor risiko, komorbiditas, serta preferensi pasien. Prinsip utama dalam terapi asma adalah penggunaan obat berbasis kortikosteroid inhalasi (ICS), karena terbukti efektif dalam mengurangi gejala, eksaserbasi, dan risiko kematian akibat asma (Dipiro et al., 2023; GINA, 2025; ; PDPI, 2019).



Gambar 8.1. Bagan Siklus Manajemen Asma (*Assess-Adjust-Review*)

Manajemen asma dilakukan melalui siklus berulang yang terdiri dari tiga langkah utama, yaitu assess, adjust, dan review. Pada tahap assess, dilakukan evaluasi terhadap kontrol gejala, risiko eksaserbasi, fungsi paru, teknik penggunaan inhaler, kepatuhan terapi, serta adanya komorbiditas. Selanjutnya, pada tahap adjust, terapi disesuaikan melalui pendekatan stepwise, termasuk optimalisasi farmakoterapi, edukasi pasien, serta intervensi non-farmakologis. Tahap review dilakukan untuk menilai respons terapi, termasuk perbaikan gejala, kejadian eksaserbasi, efek samping obat, serta kepuasan pasien terhadap pengobatan (GINA, 2025).

Manajemen asma juga mencakup intervensi non-farmakologis seperti penghentian merokok, peningkatan aktivitas fisik, serta pengendalian faktor pencetus. Edukasi pasien menjadi komponen penting, termasuk pelatihan teknik inhaler yang benar, pemantauan

gejala, serta pemberian asthma action plan tertulis agar pasien mampu mengenali dan menangani perburukan gejala secara mandiri. Pemilihan terapi harus mempertimbangkan efektivitas, keamanan, kemudahan penggunaan inhaler, serta preferensi pasien. Pendekatan ini dikenal sebagai *personalized asthma management*, di mana terapi disesuaikan secara individual untuk mencapai hasil klinis yang optimal (GINA, 2025).

Untuk mempermudah pemahaman dan penerapan klinis, farmakoterapi asma diklasifikasikan berdasarkan peran terapinya menjadi terapi pereda (*reliever*), terapi pemeliharaan (*controller*), dan terapi tambahan (*add-on*). Selain terapi pereda, pengelolaan asma memerlukan terapi pemeliharaan yang digunakan secara rutin untuk mengendalikan inflamasi kronik. Pada pasien dengan asma yang belum terkontrol meskipun telah mendapatkan terapi standar, diperlukan terapi tambahan untuk mencapai kontrol yang optimal (GINA, 2025).

Farmakoterapi asma terdiri atas terapi pereda (*reliever*), terapi pemeliharaan (*controller*), serta terapi tambahan (*add-on*) yang disesuaikan dengan tingkat kontrol dan keparahan penyakit. Pada terapi pereda, kombinasi kortikosteroid inhalasi dengan formoterol dosis rendah seperti beclometasone–formoterol atau budesonide–formoterol digunakan sebagai pilihan utama karena mampu memberikan efek bronkodilatasi cepat sekaligus mengendalikan inflamasi. Kombinasi ini dapat digunakan sesuai kebutuhan pada asma ringan (Step 1–2) maupun sebagai bagian dari terapi pemeliharaan dan pereda (*maintenance and reliever therapy*, MART) pada Step 3–5. Alternatif lainnya adalah kombinasi ICS–SABA, seperti budesonide–salbutamol, yang digunakan sebagai reliever pada pendekatan GINA Track 2, namun tidak direkomendasikan untuk MART dan tidak dianjurkan pada anak. Efek samping yang muncul merupakan kombinasi efek ICS dan SABA, antara lain kandidiasis orofaring, disfonia, tremor, dan takikardia (GINA, 2025).

Terapi pemeliharaan utama pada asma adalah kortikosteroid inhalasi (ICS), seperti *beclometasone*, *budesonide*, dan *fluticasone*, yang berperan sebagai antiinflamasi paling efektif. ICS mampu mengurangi gejala, meningkatkan fungsi paru, menurunkan hiperresponsivitas bronkus, serta mengurangi risiko eksaserbasi dan

kematian. Pada pasien yang tidak terkontrol dengan ICS saja, dapat digunakan kombinasi ICS dengan *long-acting beta-2 agonist* (ICS-LABA), yang terbukti lebih efektif dibandingkan peningkatan dosis ICS. Strategi penggunaannya meliputi terapi pemeliharaan saja atau sebagai MART. *Leukotriene receptor antagonist* (LTRA) seperti montelukast dapat digunakan sebagai alternatif, terutama pada asma alergi, meskipun efektivitasnya lebih rendah dibandingkan ICS (GINA, 2025).

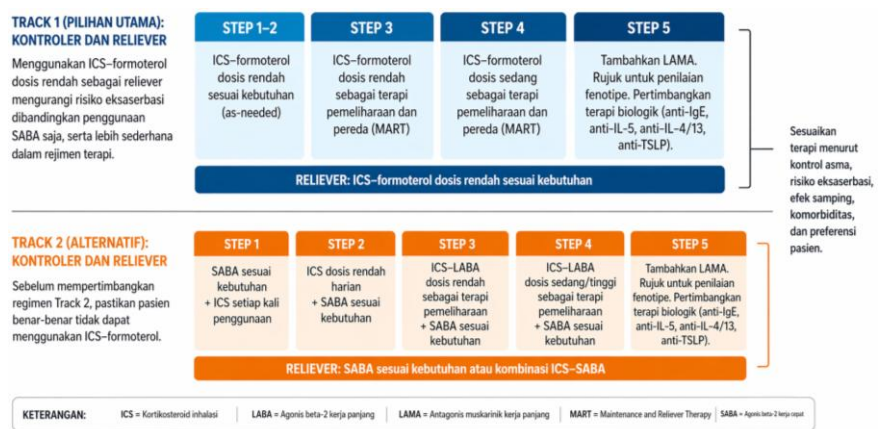
Pada pasien dengan asma yang tidak terkontrol, terapi tambahan (*add-on*) dapat diberikan. *Long-acting muscarinic antagonist* (LAMA) seperti tiotropium digunakan sebagai tambahan pada terapi ICS-LABA untuk meningkatkan fungsi paru. Terapi biologik juga berperan penting pada asma berat, antara lain anti-IgE (*omalizumab*) untuk asma alergi, anti-IL-5 (*mepolizumab*, *benralizumab*) untuk asma eosinofilik, anti-IL-4/13 (*dupilumab*) untuk inflamasi tipe 2, serta anti-TSLP (*tezepelumab*) pada asma berat yang tidak terkontrol (GINA, 2025).

Kortikosteroid sistemik, seperti prednison dan metilprednisolon, digunakan dalam jangka pendek pada eksaserbasi asma berat untuk mencegah kekambuhan. Penggunaan jangka panjang harus dihindari karena risiko efek samping serius, seperti osteoporosis, hiperglikemia, dan supresi adrenal. Bronkodilator kerja cepat seperti *short-acting beta-2 agonist* (SABA) (misalnya salbutamol) digunakan untuk meredakan gejala secara cepat, tetapi tidak direkomendasikan sebagai monoterapi karena tidak mengatasi inflamasi dan dapat meningkatkan risiko eksaserbasi. *Short-acting muscarinic antagonist* (SAMA) seperti ipratropium dapat digunakan sebagai tambahan pada eksaserbasi akut, terutama dalam kombinasi dengan SABA, meskipun memiliki onset kerja yang lebih lambat (GINA, 2025).

8.7 Strategi *Stepwise Therapy* pada Asma

Pengelolaan asma menurut Global Initiative for Asthma (GINA) 2025 didasarkan pada pendekatan *stepwise therapy*, yaitu penyesuaian terapi secara bertahap sesuai tingkat kontrol gejala dan respons pasien. Prinsip utama dalam manajemen asma adalah bahwa penyakit ini merupakan inflamasi kronik saluran napas, sehingga

seluruh pasien memerlukan terapi berbasis kortikosteroid inhalasi (ICS), dan penggunaan *short-acting beta-2 agonist* (SABA) sebagai monoterapi tidak lagi direkomendasikan karena meningkatkan risiko eksaserbasi. Pendekatan terapi dilakukan secara siklik melalui proses *assess, adjust, dan review*, yang menekankan evaluasi berkala terhadap kontrol asma, kepatuhan, teknik inhalasi, serta faktor pencetus dan komorbiditas (GINA, 2025; Dipiro et al., 2023).



Gambar 8.2. Bagan Pendekatan Terapi Bertahap (*Stepwise Therapy*) pada Asma

Dalam praktik klinis terapi asma dibagi menjadi *reliever* dan *controller*. *Reliever* digunakan untuk meredakan gejala secara cepat melalui bronkodilatasi, dengan pilihan utama berupa kombinasi ICS-formoterol dan alternatif berupa SABA. *Controller* digunakan secara rutin untuk mengendalikan inflamasi kronik, yang meliputi ICS, kombinasi ICS-LABA, serta terapi tambahan seperti LAMA, *leukotriene receptor antagonist* (LTRA), dan terapi biologik. GINA merekomendasikan pendekatan Track 1 sebagai pilihan utama, yaitu penggunaan ICS-formoterol sebagai reliever sekaligus controller. Pada Step 1–2 digunakan ICS-formoterol dosis rendah sesuai kebutuhan, kemudian pada Step 3–4 digunakan sebagai *maintenance and reliever therapy* (MART) dengan dosis yang ditingkatkan, dan pada Step 5 dapat ditambahkan terapi lanjutan seperti LAMA atau biologik. Sebagai alternatif, Track 2 menggunakan SABA sebagai

reliever dengan penambahan ICS secara bertahap hingga kombinasi ICS-LABA pada tingkat yang lebih tinggi (GINA, 2025).

Kombinasi ICS-formoterol memiliki peran sentral dalam terapi modern karena mengintegrasikan efek antiinflamasi dan bronkodilatasi cepat dalam satu inhaler, sehingga tidak hanya meredakan gejala tetapi juga menurunkan risiko eksaserbasi secara signifikan. Penyesuaian terapi dilakukan melalui *step-up* apabila asma tidak terkontrol atau terjadi eksaserbasi berulang, dengan tetap memastikan bahwa masalah kepatuhan, teknik inhalasi, dan faktor pencetus telah dievaluasi terlebih dahulu. Sebaliknya, *step-down* dilakukan apabila kontrol asma telah tercapai minimal selama 2–3 bulan, dengan tujuan menemukan dosis efektif terendah dan meminimalkan efek samping. Selain terapi utama, obat tambahan seperti LAMA, LTRA, dan terapi biologik digunakan pada pasien dengan asma yang tidak terkontrol, sedangkan kortikosteroid sistemik hanya digunakan sebagai pilihan terakhir karena risiko efek samping sistemik. Dengan pendekatan yang terstruktur dan individualisasi terapi, manajemen asma bertujuan untuk mencapai kontrol gejala optimal, mencegah eksaserbasi, serta meningkatkan kualitas hidup pasien (GINA, 2025).

8.8 Evaluasi Terapi dan Monitoring Asma

Evaluasi terapi dan monitoring asma dilakukan secara berkala untuk menilai keberhasilan pengobatan, mendeteksi efek samping, serta menentukan kebutuhan penyesuaian terapi. Penilaian mencakup parameter klinis, parameter objektif fungsi paru, efek samping obat, serta tingkat kontrol asma menggunakan instrumen standar seperti *Asthma Control Test* (ACT) (GINA, 2025; Papadakis et al., 2023).

Tabel 8.5. Evaluasi Terapi dan Monitoring Asma

Aspek	Parameter	Kriteria / Interpretasi
Parameter Klinis	Frekuensi gejala	Lebih dari 2 kali per minggu menunjukkan kontrol asma tidak adekuat
	Terbangun malam hari	Adanya gejala malam hari menunjukkan kontrol asma tidak adekuat
	Aktivitas	Keterbatasan aktivitas menunjukkan kontrol asma buruk
	Penggunaan reliever	Penggunaan yang sering menunjukkan kontrol asma tidak optimal dan perlu evaluasi
Parameter Objektif	Spirometri (FEV1, FEV1/FVC)	Digunakan untuk menilai derajat obstruksi jalan napas dan respons terhadap terapi
	<i>Peak Expiratory Flow</i> (PEF)	Variabilitas lebih dari 10% menunjukkan kontrol asma tidak adekuat
Efek Samping Obat	<i>Inhaled corticosteroids</i> (ICS)	Kandidiasis oral, disfonia
	β_2 -agonis	Tremor, takikardia
	Kortikosteroid sistemik	Hiperglikemia, osteoporosis
	Biologik	Reaksi pada tempat injeksi, reaksi hipersensitivitas
Kontrol Asma (ACT)	Skor 20–25	Asma terkontrol
	Skor 16–19	Asma terkontrol sebagian
	Skor ≤ 15	Asma tidak terkontrol

Evaluasi dan monitoring asma yang dilakukan secara komprehensif, sistematis, dan berkelanjutan merupakan komponen penting dalam pengelolaan penyakit ini. Penilaian yang mencakup aspek klinis, fungsi paru, efek samping terapi, serta tingkat kontrol asma memungkinkan tenaga kesehatan untuk melakukan penyesuaian terapi secara tepat melalui pendekatan *step-up* atau *step-down*. Tujuan utama pengobatan, yaitu mencapai kontrol gejala yang optimal, mencegah eksaserbasi, serta meningkatkan kualitas hidup pasien, dapat tercapai secara efektif dan aman (GINA, 2025).

DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R. and Knollmann, B.C., 2023. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Budania, H., Choudhary, A., Lamba, K., Lamba, D., Anisha, Navita and Sharma, M.K., 2024. *Bronchial asthma: An integrated approach to patient care*. International Journal of Medical Science in Clinical Research and Review, 7(6), pp.1303–1308. Available at: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14186084> (Accessed: 2026).
- Dipiro, J.T., Yee, G.C., Posey, L.M., Haines, S.T., Nolin, T.D. and Ellingrod, V., 2023. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Global Initiative for Asthma (GINA), 2025. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Available at: <https://ginasthma.org> (Accessed: 2026).
- Katzung, B.G., 2021. *Basic & Clinical Pharmacology*. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Papadakis, M.A., McPhee, S.J. and Rabow, M.W., 2023. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 62nd ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), 2019. *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Asma di Indonesia*. Jakarta: PDPI.
- Pitrez, P.M., 2023. *Os desafios do tratamento da asma em países de média e baixa renda: o que vem a seguir?* Jornal Brasileiro de Pneumologia, 49(3), e20230215. Available at: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230215> (Accessed: 2026).
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. and Henderson, G., 2020. *Rang & Dale's Pharmacology*. 9th ed. London: Elsevier.
- Walker, B.R., Colledge, N.R., Ralston, S.H. and Penman, I.D., 2020. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23rd ed. Edinburgh: Elsevier.

BAB 9

FARMAKOTERAPI GLAUKOMA

9.1 Pendahuluan

Glaukoma merupakan kelompok penyakit neurodegeneratif pada mata yang ditandai oleh kerusakan progresif saraf optik disertai hilangnya sel ganglion retina, yang pada akhirnya menyebabkan defek lapang pandang permanen dan kebutaan ireversibel. Penyakit ini memiliki karakteristik multifaktorial dengan interaksi kompleks antara faktor mekanik, vaskular, dan molekuler. Secara global, glaukoma menjadi penyebab utama kedua kebutaan setelah katarak, namun merupakan penyebab utama kebutaan yang tidak dapat dipulihkan, sehingga memiliki implikasi signifikan terhadap kualitas hidup dan beban sistem kesehatan (Tham et al., 2014; Weinreb et al., 2014).

Secara epidemiologis, diperkirakan lebih dari 76 juta individu di seluruh dunia menderita glaukoma pada tahun 2020 dan jumlah ini diproyeksikan meningkat menjadi lebih dari 111 juta pada tahun 2040, seiring dengan peningkatan usia harapan hidup dan perubahan demografi populasi global (Tham et al., 2014). Di kawasan Asia, termasuk Indonesia, prevalensi glaukoma sudut terbuka primer (*Primary Open-Angle Glaucoma/POAG*) menunjukkan tren peningkatan yang signifikan, terutama pada kelompok usia lanjut dan individu dengan faktor risiko seperti riwayat keluarga, miopia, dan hipertensi (Kapetanakis et al., 2016). Tekanan intraokular (TIO) merupakan faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi dalam patogenesis glaukoma. Meskipun demikian, penting untuk dicatat bahwa glaukoma juga dapat terjadi pada individu dengan TIO normal (*normal-tension glaucoma*), yang menunjukkan bahwa faktor lain seperti disregulasi vaskular, stres oksidatif, dan kerentanan genetik juga berperan dalam patofisiologi penyakit (Weinreb et al., 2014). Peningkatan TIO menyebabkan stres mekanik pada lamina cribrosa serta gangguan perfusi mikrovaskular saraf optik, yang berujung

pada apoptosis sel ganglion retina (Schuster et al., 2020). Pendekatan terapeutik pada glaukoma secara konsisten berfokus pada penurunan TIO sebagai satu-satunya strategi yang terbukti secara klinis mampu memperlambat progresivitas kerusakan saraf optik. Berbagai studi klinis besar menunjukkan bahwa penurunan TIO sebesar 20–30% dari nilai awal dapat secara signifikan mengurangi risiko progresi penyakit (Panel, 1996). Oleh karena itu, farmakoterapi menjadi lini pertama dalam pengelolaan glaukoma, terutama pada tahap awal hingga sedang.

Perkembangan farmakoterapi glaukoma dalam dua dekade terakhir menunjukkan kemajuan signifikan, baik dari sisi mekanisme kerja maupun sistem penghantaran obat. Analog prostaglandin tetap menjadi terapi lini pertama karena efektivitasnya yang tinggi dan profil keamanan yang baik. Selain itu, munculnya golongan baru seperti Rho kinase inhibitor serta inovasi dalam sistem penghantaran obat berbasis *sustained-release* dan nanoteknologi membuka peluang untuk meningkatkan kepatuhan pasien dan efektivitas terapi jangka panjang (Gillmann & Mansouri, 2023; Pazos et al., 2025).

Meskipun demikian, pengelolaan glaukoma masih menghadapi berbagai tantangan, terutama terkait kepatuhan pasien terhadap terapi jangka panjang, variabilitas respons terhadap obat, serta keterbatasan akses terhadap terapi di negara berkembang. Dengan demikian, pemahaman yang mendalam mengenai aspek fisiologi, patofisiologi, serta prinsip farmakoterapi glaukoma menjadi sangat penting bagi tenaga kesehatan, khususnya apoteker, dalam mendukung keberhasilan terapi dan pencegahan progresivitas penyakit.

9.2 Anatomi dan Fisiologi Humor Akuos

Humor akuos adalah cairan jernih yang terdapat di bagian depan mata, yaitu pada ruang kamera anterior dan posterior. Cairan ini memiliki beberapa fungsi penting, antara lain menjaga tekanan intraokular (TIO) tetap stabil, memberikan nutrisi pada jaringan mata yang tidak memiliki pembuluh darah seperti kornea dan lensa, serta membantu membuang sisa hasil metabolisme. Keseimbangan antara produksi dan pengeluaran humor akuos sangat penting untuk

menjaga tekanan mata tetap normal. Jika keseimbangan ini terganggu, misalnya cairan diproduksi terlalu banyak atau pengeluarannya terhambat, maka tekanan intraokular dapat meningkat dan berisiko menyebabkan glaukoma (Goel et al., 2010; Weinreb et al., 2014).

Secara anatomi, humor akuos diproduksi oleh badan siliaris, khususnya pada bagian yang disebut pars plicata. Setelah diproduksi, cairan ini mengalir dari ruang di belakang iris (kamera posterior), melewati pupil, lalu masuk ke ruang di depan iris (kamera anterior). Selanjutnya, humor akuos akan keluar dari mata melalui dua jalur utama, yaitu jalur trabekular dan jalur uveoskleral. Proses ini berlangsung secara terus-menerus dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti tekanan cairan, keseimbangan zat terlarut (osmotik), serta pengaruh sistem saraf (Goel et al., 2010).

9.2.1 Produksi Humor Akuos

Produksi humor akuos terjadi secara aktif di badan siliaris, tepatnya pada lapisan epitel yang terdiri dari dua jenis sel, yaitu epitel berpigmen dan epitel tidak berpigmen. Kedua lapisan ini bekerja sama dalam mengatur perpindahan ion dan cairan sehingga humor akuos dapat terbentuk secara optimal (Sunderland & Sapra, 2023; Ueki & Suzuki, 2025). Secara umum, terdapat tiga mekanisme dalam proses produksi humor akuos. Mekanisme yang paling utama adalah sekresi aktif. Pada proses ini, sel-sel di badan siliaris secara aktif memindahkan ion seperti natrium (Na^+), klorida (Cl^-), dan bikarbonat (HCO_3^-) menggunakan pompa ion seperti Na^+/K^+ -ATPase. Perpindahan ion ini akan menarik air masuk secara osmosis ke dalam ruang kamera posterior, sehingga terbentuk humor akuos dalam jumlah yang cukup besar. Oleh karena itu, sekresi aktif menjadi mekanisme yang paling dominan dalam produksi cairan ini (Sunderland & Sapra, 2023).

Selain sekresi aktif, terdapat mekanisme ultrafiltrasi, yaitu proses pasif yang terjadi akibat perbedaan tekanan antara pembuluh darah di badan siliaris dan ruang dalam mata. Meskipun kontribusinya tidak sebesar sekresi aktif, mekanisme ini tetap berperan dalam membantu pembentukan humor akuos

(Goel et al., 2010; Ueki & Suzuki, 2025). Mekanisme ketiga adalah difusi, yaitu perpindahan zat dari konsentrasi tinggi ke rendah. Mekanisme ini hanya memberikan kontribusi kecil terhadap volume humor akuos, tetapi tetap penting dalam perpindahan zat tertentu di dalam cairan (Sunderland & Sapra, 2023). Dalam proses ini, enzim karbonik anhidrase memiliki peran penting karena membantu pembentukan ion bikarbonat yang diperlukan untuk menjaga keseimbangan ion dan tekanan osmotik. Oleh karena itu, enzim ini menjadi target utama obat golongan inhibitor karbonik anhidrase, yang bekerja dengan menurunkan produksi humor akuos (Sarkis¹ et al., 2025; Ueki & Suzuki, 2025). Selain itu, produksi humor akuos juga dipengaruhi oleh sistem saraf otonom. Sistem saraf simpatis, melalui stimulasi reseptor β -adrenergik, dapat meningkatkan produksi humor akuos. Sebaliknya, penghambatan reseptor tersebut dengan obat beta-blocker akan menurunkan produksi cairan. Mekanisme ini menjadi dasar penggunaan obat seperti timolol dalam terapi glaukoma (Sarkis¹ et al., 2025; Weinreb et al., 2014). Secara keseluruhan, keseimbangan antara produksi dan pengeluaran humor akuos sangat penting untuk menjaga tekanan intraokular tetap stabil. Gangguan pada proses ini, baik peningkatan produksi maupun hambatan aliran keluar, dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraokular yang merupakan faktor utama dalam terjadinya glaukoma (Chychko et al., 2025; Weinreb et al., 2014).

9.2.2 Sistem Aliran Humor Akuos

Aliran keluar humor akuos dari dalam mata terjadi melalui dua jalur utama, yaitu jalur trabekular dan jalur uveoskleral. Kedua jalur ini bekerja secara bersama untuk menjaga keseimbangan tekanan intraokular agar tetap dalam batas normal (Goel et al., 2010; Weinreb et al., 2014).

Jalur trabekular merupakan jalur utama dengan kontribusi sekitar 60–80% dari total aliran keluar humor akuos. Pada jalur ini, cairan mengalir melalui trabecular meshwork, yaitu jaringan yang berfungsi seperti saringan untuk mengatur aliran cairan keluar dari mata. Setelah melewati jaringan ini, humor akuos akan masuk ke

kanal Schlemm, kemudian dialirkan ke pembuluh darah vena di sekitar mata. Hambatan utama aliran biasanya terjadi pada bagian trabecular meshwork dan dinding kanal Schlemm. Jika terjadi peningkatan resistensi pada area ini, maka aliran cairan akan terganggu sehingga menyebabkan peningkatan tekanan intraokular. Mekanisme ini merupakan penyebab utama pada glaukoma sudut terbuka primer (Goel et al., 2010).

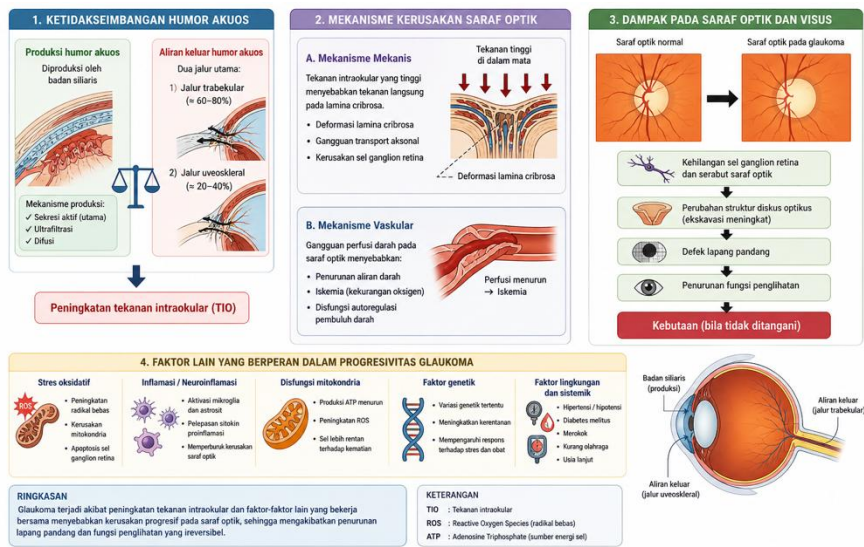
Selain itu, terdapat jalur uveoskleral yang berperan sebagai jalur alternatif dengan kontribusi sekitar 20–40% dari total aliran keluar. Pada jalur ini, humor akuos mengalir melalui jaringan otot siliaris menuju ruang suprachoroidal, kemudian diserap melalui jaringan sklera. Berbeda dengan jalur trabekular, jalur uveoskleral relatif tidak bergantung pada tekanan dan tidak melalui sistem vena secara langsung. Jalur ini dipengaruhi oleh kondisi jaringan dan struktur otot siliaris. Obat golongan analog prostaglandin bekerja dengan meningkatkan aliran melalui jalur ini melalui perubahan struktur jaringan (remodeling matriks ekstraseluler), sehingga dapat menurunkan tekanan intraokular secara efektif (Toris et al., 2008; Weinreb et al., 2014).

Secara keseluruhan, keseimbangan antara produksi dan pengeluaran humor akuos melalui kedua jalur ini sangat penting dalam menjaga tekanan intraokular. Gangguan pada sistem aliran keluar, terutama pada jalur trabekular, dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraokular yang berperan dalam terjadinya kerusakan saraf optik pada glaukoma (Weinreb et al., 2014).

9.3 Patofisiologi Glaukoma

Glaukoma merupakan penyakit yang ditandai oleh kerusakan progresif saraf optik, terutama pada sel ganglion retina, yang berfungsi menghantarkan informasi visual ke otak. Penyakit ini bersifat kompleks karena tidak hanya disebabkan oleh satu faktor, tetapi melibatkan berbagai mekanisme yang saling berhubungan. Namun demikian, peningkatan tekanan intraokular (TIO) tetap menjadi faktor utama yang paling berperan dalam perkembangan penyakit ini (Goit, 2025; Xu et al., 2025). Secara umum, peningkatan TIO terjadi akibat ketidakseimbangan antara produksi dan pengeluaran humor akuos. Kondisi ini paling sering disebabkan oleh

hambatan aliran keluar cairan, terutama pada jalur trabekular, sehingga cairan menumpuk di dalam mata dan menyebabkan peningkatan tekanan (Zahra et al., 2025) saraf optik pada glaukoma terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu mekanisme mekanis dan vaskular.



Gambar 9.1. Patofisiologi Glaukoma

Mekanisme pertama adalah mekanis, yaitu akibat tekanan intraokular yang tinggi. Tekanan ini memberikan tekanan langsung pada struktur saraf optik, khususnya di area lamina cribrosa. Akibatnya, terjadi gangguan pada serabut saraf dan transport nutrisi ke sel ganglion retina, sehingga sel-sel tersebut mengalami kerusakan dan kematian (Najiyah et al., 2025).

Mekanisme kedua adalah vaskular, yaitu gangguan aliran darah ke saraf optik. Penurunan suplai darah (perfusi) dapat menyebabkan kondisi iskemia atau kekurangan oksigen, sehingga mempercepat kerusakan jaringan saraf. Gangguan ini sering terjadi akibat ketidakseimbangan antara tekanan intraokular dan tekanan perfusi okular (Coviltir et al., 2024).

Selain kedua mekanisme tersebut, penelitian terbaru menunjukkan bahwa glaukoma juga melibatkan berbagai proses

biologis lain yang bersifat kompleks. Salah satu faktor penting adalah stres oksidatif, yaitu kondisi ketika jumlah radikal bebas lebih tinggi dibandingkan kemampuan sistem antioksidan tubuh. Stres oksidatif dapat merusak sel trabekular sehingga mengganggu aliran keluar humor akuos, serta menyebabkan kerusakan langsung pada sel ganglion retina (Xu et al., 2025; Zahra et al., 2025). Selain itu, inflamasi (neuroinflamasi) juga berperan dalam mempercepat kerusakan saraf optik. Peningkatan tekanan intraokular dan stres oksidatif dapat memicu respons inflamasi yang menghasilkan zat-zat proinflamasi, sehingga memperburuk kerusakan sel saraf retina (Bugara et al., 2024).

Faktor lain yang turut berperan adalah faktor genetik dan molekuler, yang dapat memengaruhi kerentanan seseorang terhadap glaukoma. Variasi gen tertentu dapat menyebabkan gangguan pada regulasi tekanan intraokular, fungsi sel trabekular, maupun ketahanan sel saraf terhadap stres (Sadikan et al., 2026). Dengan demikian, glaukoma saat ini dipahami sebagai penyakit neurodegeneratif yang kompleks, yang tidak hanya dipengaruhi oleh tekanan intraokular, tetapi juga oleh faktor vaskular, stres oksidatif, inflamasi, dan genetik.

9.4 Klasifikasi Glaukoma

Glaukoma merupakan kelompok penyakit yang heterogen, sehingga diklasifikasikan berdasarkan mekanisme terjadinya, kondisi anatomi sudut bilik mata, serta faktor penyebabnya. Klasifikasi ini sangat penting dalam praktik klinis karena akan menentukan pilihan terapi, termasuk pendekatan farmakoterapi yang tepat (Pazos et al., 2025; Weinreb et al., 2014).

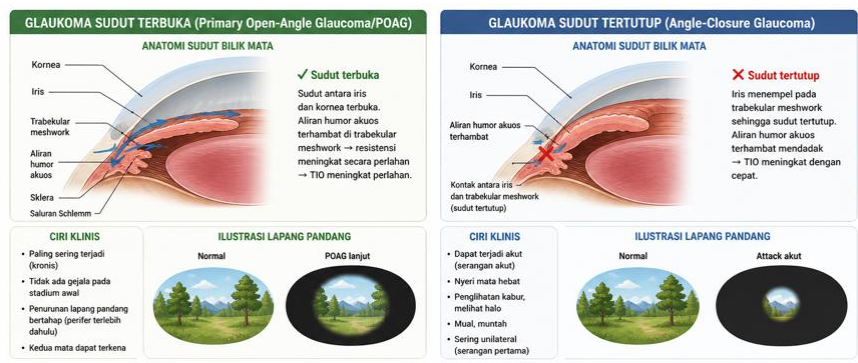
9.4.1 Glaukoma Sudut Terbuka Primer (*Primary Open-Angle Glaucoma*/POAG)

Glaukoma sudut terbuka primer merupakan bentuk glaukoma yang paling sering ditemukan. Pada kondisi ini, sudut antara iris dan kornea tetap terbuka, namun terjadi peningkatan resistensi aliran humor akuos pada trabecular meshwork. Akibatnya, aliran keluar cairan menjadi terhambat secara perlahan sehingga tekanan intraokular meningkat. POAG berkembang secara kronis dan seringkali tanpa gejala pada tahap awal, sehingga banyak pasien

tidak menyadari adanya gangguan hingga terjadi kerusakan lapang pandang yang signifikan. Faktor risiko utama meliputi usia lanjut, riwayat keluarga, ras tertentu, miopia, dan penyakit sistemik seperti hipertensi dan diabetes (Weinreb et al., 2014; Jonas et al., 2017).

9.4.2 Glaukoma Sudut Tertutup Primer (*Angle-Closure Glaucoma*)

Glaukoma sudut tertutup terjadi ketika sudut antara iris dan kornea menyempit atau tertutup, sehingga menghambat aliran keluar humor akuos secara mendadak. Kondisi ini dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraokular secara cepat dan termasuk keadaan darurat medis. Gejala yang sering muncul meliputi nyeri mata hebat, penglihatan kabur, halo di sekitar cahaya, mual, dan muntah. Faktor risiko meliputi anatomi mata dengan bilik anterior yang dangkal, usia lanjut, serta jenis kelamin perempuan. Penanganan glaukoma jenis ini memerlukan intervensi cepat untuk mencegah kerusakan permanen pada saraf optik (Pazos et al., 2025).



Gambar 9.2. Perbedaan Glaukoma Terbuka dan Tertutup

9.4.3 Glaukoma Sekunder

Glaukoma sekunder terjadi akibat kondisi lain yang mendasari, baik lokal maupun sistemik, yang menyebabkan gangguan aliran humor akuos atau peningkatan produksi cairan. Beberapa penyebab yang umum meliputi penggunaan obat, terutama kortikosteroid, trauma pada mata, penyakit mata lain seperti uveitis, penyakit sistemik tertentu. Mekanisme terjadinya

glaukoma sekunder bervariasi tergantung penyebabnya, sehingga pendekatan terapi harus disesuaikan dengan kondisi yang mendasari (Coviltir et al., 2024).

9.4.4 Glaukoma Kongenital

Glaukoma kongenital merupakan kondisi yang terjadi akibat kelainan perkembangan sistem drainase humor akuos sejak lahir. Kelainan ini menyebabkan gangguan aliran keluar cairan sehingga tekanan intraokular meningkat. Gejala yang sering ditemukan pada bayi meliputi pembesaran bola mata (buphthalmos), kornea tampak keruh, dan sensitif terhadap cahaya (fotofobia). Penanganan glaukoma kongenital umumnya memerlukan tindakan bedah, meskipun terapi farmakologis dapat digunakan sebagai terapi pendukung (Weinreb et al., 2014).

9.5 Prinsip Farmakoterapi Glaukoma

Farmakoterapi glaukoma bertujuan utama untuk menurunkan tekanan intraokular (TIO) guna mencegah atau memperlambat kerusakan saraf optik. Hingga saat ini, penurunan TIO merupakan satu-satunya pendekatan terapi yang terbukti secara klinis dapat menghambat progresivitas glaukoma (American Academy of Ophthalmology [AAO], 2025; European Glaucoma Society, 2025). Secara umum, pendekatan farmakoterapi didasarkan pada dua strategi utama, yaitu:

1. Mengurangi Produksi Humor Akuos

Strategi ini bertujuan untuk menurunkan jumlah cairan yang diproduksi di badan siliaris, sehingga tekanan intraokular dapat berkurang. Obat-obat yang bekerja melalui mekanisme ini antara lain:

- a. Beta-blocker (misalnya timolol), yang menghambat reseptor β -adrenergik sehingga menurunkan sekresi humor akuos
- b. Inhibitor karbonik anhidrase (misalnya dorzolamid, asetazolamid), yang menghambat pembentukan ion bikarbonat dan mengurangi produksi cairan

- c. Agonis alfa-2 adrenergik (misalnya brimonidin), yang menurunkan produksi sekaligus sedikit meningkatkan aliran keluar

Pendekatan ini efektif terutama pada pasien dengan produksi humor akuos yang tinggi (Weinreb et al., 2014).

2. Meningkatkan Aliran Keluar Humor Akuos

Strategi ini bertujuan untuk memperlancar pengeluaran humor akuos dari mata sehingga tekanan intraokular menurun. Mekanisme ini dapat terjadi melalui dua jalur:

- a. Jalur uveoskleral, yang ditingkatkan oleh analog prostaglandin (misalnya latanoprost), sehingga cairan lebih mudah keluar melalui jaringan uvea dan sklera
- b. Jalur trabekular, yang dapat ditingkatkan oleh obat seperti Rho kinase inhibitor yang bekerja dengan mengurangi resistensi pada trabecular meshwork

Analog prostaglandin merupakan terapi lini pertama karena efektivitasnya tinggi, durasi kerja panjang, dan pemberian yang cukup sekali sehari, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Spaeth G.L, 2021).

9.6 Golongan Obat Antiglaukoma

Farmakoterapi glaukoma terdiri dari beberapa golongan obat yang bekerja melalui dua mekanisme utama, yaitu menurunkan produksi humor akuos atau meningkatkan aliran keluar humor akuos. Pemilihan golongan obat didasarkan pada efektivitas, keamanan, serta kondisi klinis pasien (Wilson et al, 2020; Spaeth G.L, 2021).

Tabel 9.1. Golongan Obat Antiglaukoma

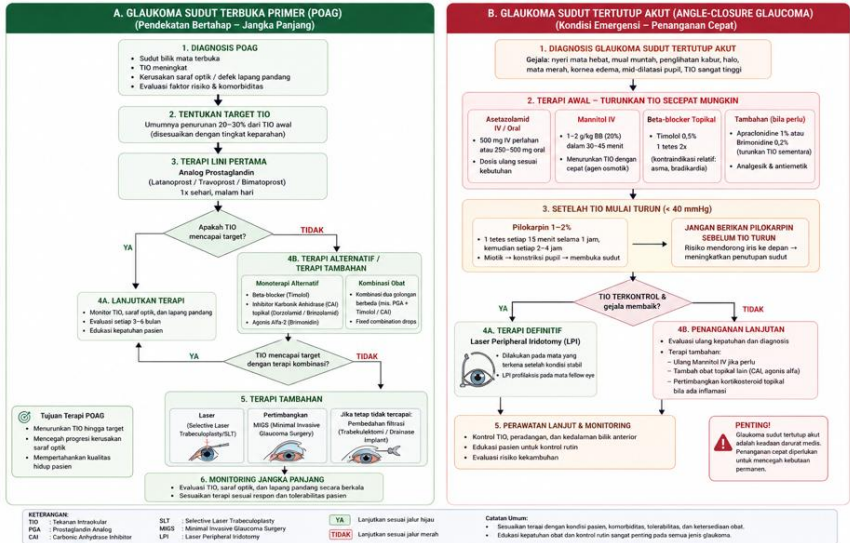
Golongan Obat	Contoh Obat	Mekanisme Kerja	Efek Penurunan TIO	Efek Samping
Analog Prostaglandin	Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, Tafluprost	Meningkatkan aliran keluar uveoskleral	↓ 25–35%	Hiperemia konjungtiva, hiperpigmentasi iris, pertumbuhan bulu mata
Beta-Blocker	Timolol, Betaxolol	Menghambat reseptor β sehingga menurunkan produksi humor akuos	↓ 20–30%	Bradikardia, bronkospasme, hipotensi
Agonis Alfa-2 Adrenergik	Brimonidine	Menurunkan produksi humor akuos dan meningkatkan aliran uveoskleral	↓ 20–25%	Mulut kering, sedasi, alergi okular
Inhibitor Karbonik Anhidrase (Topikal)	Dorzolamide, Brinzolamide	Menghambat enzim karbonik anhidrase sehingga menurunkan produksi humor akuos	↓ 15–20%	Iritasi mata, rasa pahit
Inhibitor Karbonik Anhidrase (Sistemik)	Asetazolamid	Menurunkan produksi humor akuos secara sistemik	↓ 25–40%	Asidosis metabolik, parestesia, gangguan GI

Golongan Obat	Contoh Obat	Mekanisme Kerja	Efek Penurunan TIO	Efek Samping
Agen Kolinergik (Miotik)	Pilokarpin	Meningkatkan aliran keluar trabekular	↓ 20–25%	Miosis, penglihatan kabur, nyeri kepala
Rho Kinase Inhibitor	Netarsudil	Meningkatkan aliran trabekular dengan relaksasi jaringan	↓ 20–25%	Hiperemia konjungtiva, deposit kornea

Analog prostaglandin saat ini menjadi terapi lini pertama karena efektivitasnya paling tinggi dalam menurunkan tekanan intraokular serta kemudahan penggunaan (sekali sehari), sehingga meningkatkan kepatuhan pasien. Beta-blocker tetap banyak digunakan, terutama karena biaya yang lebih terjangkau, meskipun memiliki risiko efek samping sistemik. Golongan inhibitor karbonik anhidrase tersedia dalam bentuk topikal dan sistemik. Bentuk sistemik seperti asetazolamid umumnya digunakan pada kondisi akut, misalnya pada glaukoma sudut tertutup, karena efeknya yang lebih cepat dan kuat. Rho kinase inhibitor merupakan golongan obat yang relatif baru dan bekerja langsung pada jalur trabekular, sehingga memberikan alternatif terapi tambahan pada pasien yang tidak mencapai target tekanan intraokular dengan obat konvensional.

9.7 Pendekatan Terapi Berdasarkan Jenis Glaukoma

Pendekatan terapi glaukoma harus disesuaikan dengan jenis dan mekanisme penyakit, karena setiap tipe glaukoma memiliki karakteristik patofisiologi yang berbeda. Secara umum, tujuan terapi adalah menurunkan tekanan intraokular (TIO) hingga mencapai target yang aman untuk mencegah kerusakan saraf optik lebih lanjut.



Gambar 9.3. Algoritma Terapi Glaukoma

9.7.1 Glaukoma Sudut Terbuka Primer (*Primary Open-Angle Glaucoma*/POAG)

Glaukoma sudut terbuka merupakan bentuk yang paling sering ditemukan dan biasanya berkembang secara perlahan tanpa gejala pada tahap awal. Oleh karena itu, terapi difokuskan pada penurunan TIO jangka panjang untuk mencegah progresivitas penyakit. Lini pertama terapi adalah analog prostaglandin (misalnya latanoprost, travoprost, bimatoprost), karena memiliki efektivitas tinggi dalam menurunkan TIO (sekitar 25–35%), durasi kerja panjang, serta cukup diberikan sekali sehari sehingga meningkatkan kepatuhan pasien. Jika terapi lini pertama tidak mencapai target TIO atau tidak ditoleransi oleh pasien, maka dapat digunakan terapi alternatif atau tambahan, antara lain:

1. Beta-blocker (misalnya timolol), yang menurunkan produksi humor akuos
2. Inhibitor karbonik anhidrase (CAI), baik topikal (dorzolamid) maupun sistemik pada kondisi tertentu
3. Agonis alfa-2 adrenergik (misalnya brimonidin), yang memiliki efek ganda (menurunkan produksi dan meningkatkan aliran keluar)

Pendekatan terapi pada POAG bersifat bertahap (*stepwise approach*). Jika monoterapi tidak cukup, maka dapat diberikan kombinasi obat dengan mekanisme kerja yang berbeda untuk mencapai target TIO. Selain itu, terapi laser seperti *selective laser trabeculoplasty* (SLT) dapat dipertimbangkan sebagai alternatif atau tambahan terapi farmakologis.

9.7.2 Glaukoma Sudut Tertutup Primer (*Angle-Closure Glaucoma*)

Glaukoma sudut tertutup akut merupakan kondisi emergensi medis yang ditandai oleh peningkatan TIO secara cepat akibat penutupan sudut bilik mata. Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan saraf optik permanen dalam waktu singkat jika tidak segera ditangani. Tujuan terapi pada fase akut adalah:

1. Menurunkan TIO dengan cepat
2. Mengurangi tekanan pada saraf optik
3. Membuka kembali sudut bilik mata

Terapi farmakologis awal meliputi kombinasi beberapa obat, yaitu:

1. Asetazolamid (oral atau intravena)

Bekerja dengan menghambat enzim karbonik anhidrase sehingga menurunkan produksi humor akuos secara cepat. Obat ini merupakan pilihan utama dalam kondisi akut.

2. Mannitol intravena

Merupakan agen osmotik yang bekerja dengan menarik cairan dari dalam bola mata ke sirkulasi sistemik, sehingga menurunkan TIO secara cepat.

3. Beta-blocker topikal (misalnya timolol)

Digunakan untuk menurunkan produksi humor akuos sebagai terapi tambahan.

4. Pilokarpin (agen miotik)

Diberikan setelah TIO mulai menurun, untuk menyebabkan konstriksi pupil dan membuka sudut bilik mata sehingga aliran humor akuos dapat kembali normal.

Setelah kondisi akut terkontrol, terapi definitif biasanya dilakukan dengan *laser peripheral iridotomy* (LPI) untuk mencegah kekambuhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Bugara, K., Pacwa, A., & Smedowski, A. (2024). Molecular pathways in experimental glaucoma models. *Frontiers in neuroscience*, 18, 1363170.
- Chychko, L., Son, H.-S., Friedrich, M., Yildirim, T. M., Auffarth, G. U., & Augustin, V. A. (2025). The diagnostic potential of aqueous humor: Unlocking ocular and systemic insights. *Survey of Ophthalmology*.
- Coviltir, V., Burcel, M. G., Baltă, G., & Marinescu, M. C. (2024). Interplay between ocular ischemia and glaucoma: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12400.
- Gillmann, K., & Mansouri, K. (2023). *The Science of Glaucoma Management: From Translational Research to Next-Generation Clinical Practice*. Elsevier.
- Goel, M., Picciani, R. G., Lee, R. K., & Bhattacharya, S. K. (2010). Aqueous humor dynamics: A review. *The Open Ophthalmology Journal*, 4, 52.
- Goit, R. K. (2025). Exploring Glaucoma: From Pathogenesis to Emerging Diagnostic and Management Strategies. *Journal of Ophthalmology*, 2025(1), 8476785.
- Jonas, J. B. (2017). t. Aung, RR Bourne. *Lancet*, 390(10108), 2183-2193.
- Kapetanakis, V. V., Chan, M. P., Foster, P. J., Cook, D. G., Owen, C. G., & Rudnicka, A. R. (2016). Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*, 100(1), 86–93.
- Najiyyah, S. U., Putriyuliani, I., & Sari, P. K. (2025). Preventable Risk Factor of Glaucoma. *Green Medical Journal*, 7(3), 125–125.
- Panel, A. A. of O. G. (1996). *Primary open-angle glaucoma*. American Academy of Ophthalmology.
- Pazos, M., Traverso, C. E., & Viswanathan, A. (2025). European Glaucoma Society–Terminology and guidelines for glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 109(Suppl 1), 1–212.
- Sadikan, M. Z., Nasir, N. A. A., Iezhitsa, I., & Agarwal, R. (2022). Antioxidant and anti-apoptotic effects of tocotrienol-rich fraction against streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113533.

- Sarkis¹, S., Chamard, C., & Johansen, B. (2025). Challenging glaucoma with emerging therapies: An overview of advancements against the. *Reviews in: Ophthalmology 2024*, 50.
- Schuster, A. K., Erb, C., Hoffmann, E. M., Dietlein, T., & Pfeiffer, N. (2020). The diagnosis and treatment of glaucoma. *Deutsches Ärzteblatt International*, 117(13), 225.
- Spaeth, G. L. (2021). European glaucoma society terminology and guidelines for glaucoma. *British journal of ophthalmology*, 105(Suppl 1), 1-169.
- Sunderland, D. K., & Sapra, A. (2023). Physiology, aqueous humor circulation. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Tham, Y.-C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T., & Cheng, C.-Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 121(11), 2081–2090.
- Toris, C. B., B'Ann, T. G., & Kaufman, P. L. (2008). Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Survey of Ophthalmology*, 53(6), S107–S120.
- Ueki, S., & Suzuki, Y. (2025). New perspective on aqueous humor circulation: Retina takes the lead. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(6), 2645.
- Weinreb, R. N., Aung, T., & Medeiros, F. A. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *Jama*, 311(18), 1901–1911.
- Wilson, L. B., Melia, M., Kraker, R. T., VanderVeen, D. K., Hutchinson, A. K., Pineles, S. L., ... & Lambert, S. R. (2020). Accuracy of autorefractometry in children: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 127(9), 1259-1267.
- Xu, W., Zhang, F., & Huang, J. (2025). Identification and validation of oxidative stress signature genes in the trabecular meshwork of glaucoma. *Scientific Reports*, 15(1), 31260.
- Zahra, S. T., Mukhtar, T., Gillani, S. S., Afzal, M., Nadeem, F., Zainab, A., & Fatima, S. M. (2025). The Oxidative Paradigm in Glaucoma: Pathogenic Mechanisms Beyond Intraocular Pressure. *Journal of Health, Wellness and Community Research*, e1127–e1127.

BAB 10

FARMAKOTERAPI SKIZOFRENIA

10.1 Definisi

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang ditandai dengan hendaya (ketidakmampuan) dalam penilaian realita (Kemenkes, 2025). Umumnya, skizofrenia mulai muncul pada usia dewasa muda, terutama ketika memasuki usia dewasa muda, dan cenderung bersifat kronis sepanjang hidup. Gangguan ini ditandai oleh adanya gejala positif seperti halusinasi auditorik, waham yang tidak realistis, serta gangguan dalam pola pikir dan bicara. Selain itu, terdapat pula gejala negatif yang meliputi penarikan diri dari lingkungan sosial, berkurangnya motivasi, kurangnya perawatan diri, serta ekspresi wajah yang datar. Gangguan kognitif ringan juga sering menjadi bagian dari manifestasi klinis skizofrenia (APA, 2013).

10.2 Epidemiologi

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat yang memengaruhi sekitar 0,7% populasi global sepanjang hidup, dengan prevalensi titik sekitar 0,32% pada suatu waktu tertentu. Kondisi ini memberikan beban yang besar terhadap sistem pelayanan kesehatan di seluruh dunia (McCutcheon, 2020).

Di Indonesia, pola epidemiologi skizofrenia relatif serupa dengan tren global, meskipun terdapat perbedaan antar daerah. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalensi gangguan jiwa berat, termasuk skizofrenia, sebesar 1,7 per 1.000 penduduk. Angka tersebut mengalami peningkatan pada Riskesdas 2018 menjadi 6,7 per 1.000 rumah tangga, yang mengindikasikan adanya peningkatan baik dalam deteksi maupun jumlah kasus. Penyebaran kasus juga tidak merata, dengan prevalensi yang lebih tinggi di beberapa wilayah seperti Daerah Istimewa Yogyakarta dan Aceh. Selain itu, faktor sosial ekonomi turut memengaruhi kejadian skizofrenia, dimana kondisi ini lebih sering

ditemukan pada individu dengan status ekonomi rendah, pengangguran, serta keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan jiwa. Tantangan lain yang dihadapi di Indonesia meliputi rendahnya kepatuhan terhadap pengobatan, tingginya stigma sosial, serta masih ditemukannya praktik pasung di sejumlah daerah (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

10.3 Etiologi

Skizofrenia terjadi disebabkan oleh berbagai faktor (multifaktorial), artinya beberapa kelainan patofisiologis berperan dalam menghasilkan fenotipe klinis yang serupa tapi bervariasi (Muthmainnah dan Fazil Amris, 2024). Penyebab skizofrenia diketahui merupakan interaksi dari faktor internal (genetik dan biologis) dan faktor eksternal/ lingkungan. (Ayano, 2024). Beberapa faktor yang berperan dalam gangguan ini sebagai berikut :

10.3.1 Genetik

Dalam beberapa tahun terakhir, bukti ilmiah menunjukkan bahwa faktor genetik memiliki kontribusi yang signifikan terhadap etiologi skizofrenia. Individu dengan riwayat keluarga tingkat pertama, seperti orang tua atau saudara kandung yang menderita skizofrenia, memiliki risiko yang secara bermakna lebih tinggi untuk mengalami gangguan tersebut. Risiko ini dilaporkan dapat meningkat hingga sekitar sepuluh kali lipat dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki riwayat keluarga skizofrenia (Lu et al., 2017).

10.3.2 Abnormalitas Anatomis

Gangguan perkembangan otak saat lahir dapat menjadi penyebab terjadinya skizofrenia. Paparan dari luar (eksternal) seperti infeksi virus (contohnya infeksi influenza pada trimester kedua kehamilan), malnutrisi, dan stres maternal dapat mengganggu perkembangan normal otak pada janin, yang pada gilirannya meningkatkan kerentanan terhadap skizofrenia di kemudian hari (Fatani et al., 2017).

10.3.3 Disfungsi Neurotransmitter

Neurotransmitter telah terbukti berperan dalam mekanisme terjadinya skizofrenia. Proses ini berhubungan dengan disfungsi dari interneuron di dalam korteks dan hipokampus. Gejala utama yang dihasilkan dari proses tersebut adalah terjadinya defisit kognitif pada individu dengan skizofrenia. Selain itu, neurotransmitter yang berperan penting dalam patofisiologi skizofrenia adalah dopamin. Terdapat empat jalur dopaminergik yang berkontribusi terhadap munculnya gejala skizofrenia, sebagaimana terlihat pada Tabel 1 (McCutcheon et al., 2023).

Tabel 10.1. Jalur Dopamin Yang Memunculkan Gejala Pada Skizofrenia

Jalur Dopamin	Fungsi Utama	Mekanisme Pada Skizofrenia
Mesolimbik	Dopamin berfungsi dalam sistem motivasi, mencari penghargaan, dan persepsi.	Meningkatnya dopamin (hiperaktif) pada jalur ini memicu munculnya gejala positif
Mesokortikal	Dopamin sebagai memori, pembelajaran, emosional, dan kognitif.	Mengalami defisit dopamin (hipoaktif), menyebabkan munculnya gejala negatif dan kognitif
Nigrostriatal	Dopamin memainkan peran penting dalam gerakan (pengendalian fungsi motorik dan dalam mempelajari keterampilan motorik baru)	Rendahnya level dopamin memicu sistem ekstrapiramidal (EPS) sehingga memunculkan gejala gangguan motorik
Tubero-infundibular	Mengontrol sistem endokrin hipotalamus-pituitari, penghambatan sekresi prolaktin	Blokade dopamin pada jalur ini menimbulkan gejala galaktorea, amenorea, dan menurunnya libido

Sumber: (Mccutcheon Et Al., 2023) (Ayano, 2016)

10.3.4 Psikologis / Psikososial

Skizofrenia muncul akibat adanya disintegrasi ego. Kondisi ini akan membuat seseorang kesulitan untuk mengontrol insting. Ketika ini terjadi, seseorang akan sulit membedakan realita dan imajinasi sehingga memunculkan gejala psikotik (Rupani & Sousa, 2017).

10.3.5 Stres

Stres diketahui dapat memicu timbulnya gejala pada individu yang memiliki kerentanan. Hal ini dijelaskan dalam teori *stress-vulnerability model*, yang menyatakan bahwa paparan stres berlebihan dapat mengaktifasi munculnya gejala pada individu dengan predisposisi genetik atau biologis. Selain itu, stres juga berkontribusi terhadap perburukan kondisi klinis pada penderita skizofrenia. Sebaliknya, berbagai bentuk intervensi serta dukungan sosial terbukti berperan dalam mengurangi keparahan gejala gangguan tersebut (Mills et al., 2022).

10.4 Patofisiologi

Kelainan neurotransmitter merupakan hal sentral dalam patofisiologi skizofrenia, dengan dopamin, serotonin, glutamat, dan asam gamma-aminobutirat (GABA) semuanya berperan (Marder SR., et al, 2019). Hubungan antara dopamin dan skizofrenia muncul dari penemuan tidak sengaja tentang efektivitas penghambat reseptor dopamin D2 dalam mengurangi gejala psikotik. Empat jalur dopamin utama telah diidentifikasi di otak: mesolimbik, mesokortikal, tuberoinfundibular, dan nigrostriatal (Velligan, 2022). Aktivitas dopamin yang berlebihan di jalur mesolimbik, yang membentang dari area tegmental ventral ke daerah limbik, dianggap berkontribusi pada gejala positif skizofrenia. Penurunan kadar dopamin di jalur mesokortikal, yang menghubungkan area tegmental ventral ke korteks, mungkin mendasari gejala negatif dan defisit kognitif. Pengamatan ini menunjukkan mekanisme patofisiologis yang berbeda untuk gejala positif dan negatif skizofrenia. Selain itu, jalur nigrostriatal dikaitkan dengan efek samping motorik ekstrapiramidal yang disebabkan oleh penghambat reseptor D2, sedangkan jalur tuberoinfundibular dikaitkan dengan

hiperprolaktinemia yang diamati dengan penggunaan penghambat reseptor D2.

10.5 Manifestasi Klinis

Skizofrenia merupakan gangguan mental yang bersifat kompleks dengan spektrum gejala yang beragam. Kondisi ini dapat memengaruhi berbagai aspek, termasuk fungsi kognitif, emosional, dan perilaku individu (Hany et al., 2024). Secara umum, manifestasi klinis skizofrenia diklasifikasikan ke dalam tiga domain utama, yaitu gejala positif, gejala negatif, dan gangguan kognitif (Fitrikasari & Kartikasari, 2022).

10.5.1 Gejala Positif

Gejala positif adalah gejala yang muncul pada penderita skizofrenia dan tidak ditemukan pada orang normal. Gejala ini merupakan kondisi psikotik, yaitu keadaan ketika seseorang mengalami perubahan dalam berpikir, bertindak, dan menerima pengalaman (Wang et al., 2023). Beberapa kondisi yang merupakan gejala positif adalah seperti :

1. Halusinasi
2. Delusi/Waham
3. Gangguan pikiran dan bicara
4. Kecurigaan

10.5.2 Gejala Negatif

Gejala negatif adalah gejala yang dapat terjadi pada orang normal namun makin berat pada penderita skizofrenia. Beberapa karakteristik gejala yang muncul adalah seperti tidak adanya motivasi, tidak adanya kesenangan, dan tidak adanya perhatian (Correll & Schooler, 2020)). Beberapa kondisi yang merupakan gejala negatif adalah seperti :

1. Afek datar
2. Avolisi (Kurangnya perhatian terhadap penampilan)
3. Apatis (Berkurangnya minat dan motivasi)
4. Alogia (Berkurangnya kemampuan berbicara)
5. Anhedonia (Tidak ada kesenangan)
6. Asosia (Mengisolasi diri dari kehidupan sosial)

10.5.3 Gangguan Kognitif

Gangguan kognitif merupakan salah satu penyebab sulitnya penderita skizofrenia melakukan kegiatan sehari- sehari. Gejala-gejala ini dapat bervariasi dari orang ke orang. Penderita dapat mengalami perubahan normal hingga serius dalam kecerdasan mereka atau dalam aspek pemikiran lainnya. Gejalanya dapat meliputi kesulitan berkonsentrasi; masalah memori, kurangnya kemampuan eksekusi, yaitu kesulitan dalam memahami informasi dan membuat keputusan. Di dalamnya terlihat beberapa gejala seperti ketidakmampuan untuk berkonsentrasi, masalah memori, penurunan fungsi eksekutif, kurangnya wawasan (Volkan, 2020).

10.6 Kriteria Diagnosis

Penegakkan diagnosis skizofrenia melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan status mental. Saat ini DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*) masih menjadi salah satu acuan dalam penegakkan diagnosis skizofrenia. Meskipun ada beberapa pedoman juga yang bisa digunakan selain DSM-5 seperti *International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision* (ICD-10) atau Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa III. Berikut merupakan poin-poin utama penegakkan skizofrenia, yaitu (American Psychiatric Association, 2013b) :

10.6.1 Gejala Kharakteristik (Gejala Utama)

Kriteria diagnostik dari skizofrenia harus mencakup keberadaannya dua atau lebih gejala. Fase aktif ini yang masing-masing tetap ada untuk sebagian besar dengan durasi minimal satu bulan. Gejala-gejala tersebut meliputi delusi, halusinasi, perilaku yang sangat tidak terorganisir atau katatonik, bicara yang tidak terorganisir, dan gejala negatif. Dari dua gejala tersebut, salah satunya harus merupakan delusi, halusinasi, atau gangguan organisasi bicara.

10.6.2 Durasi Gejala

Tanda berlangsungnya gangguan skizofrenia setidaknya terjadi selama enam bulan. Durasi enam bulan tersebut, harus terdapat di dalamnya satu bulan gejala sesuai dengan kriteria gejala

utama dan dapat mencakup periode gejala prodromal atau residual ini. Selama periode gejala prodromal atau residual ini, tanda gangguan dapat bermanifestasi sebagai gejala negatif saja atau dua atau lebih gejala yang disebutkan di atas yang muncul dalam bentuk yang lebih lemah.

10.6.3 Diagnosis Diferensial

Diagnosis diferensial (pembeda) dari skizofrenia sangat penting untuk membedakan gangguan psikotik dari gangguan psikotik lainnya, misalnya gangguan depresi mayor dengan ciri katatonik atau psikotik, atau gangguan skizoafektif, gangguan dismorfik tubuh, atau gangguan skizofreniform, dan gangguan stres pascatrauma, serta gangguan obsesif-kompulsif. Oleh karena itu, skizofrenia dapat dibedakan dari kondisi serupa ini dengan bantuan pemeriksaan cermat terhadap durasi penyakit, periode delusi atau halusinasi, dan intensitas gejala depresi dan manik. Selain itu, harus memastikan bahwa gejala yang muncul bukan disebabkan oleh penyalahgunaan zat atau kondisi medis lainnya (Jablensky A., 2010).

Tabel 10.2. Ringkasan Diagnosis Skizofrenia menurut DSM-V dan ICD-10

DSM-V	ICD-10
Gejala Dua atau lebih gejala berikut ini setidaknya 1 bulan (kecuali berhasil diterapi) • Waham • Halusinasi • Bicara kacau • Perilaku kacau atau katatonia • Gejala negatif	<i>Gejala</i> Setidaknya satu dari: • Pikiran bergema, insersi, penarikan, penyiaran • Fenomena pasivitas atau persepsi Delusional • Percakapan orang ketiga atau halusinasi mengomentari Setidaknya dua dari : • Halusinasi persisten pada salah satu indra dengan waham • Bicara kacau • Katatonia • Gejala negatif (primer)

DSM-V	ICD-10
Disfungsi sosial : • Relasi interpersonal • Pekerjaan • Perawatan diri	
Durasi setidaknya 6 bulan (bisa termasuk gejala prodromal/ residual)	Durasi setidaknya 1 bulan
Eksklusi : • Gangguan skizo afektif • Gangguan bipolar • Kondisi medis umum • Penyalahgunaan zat	Eksklusi : • Gangguan mood • Gangguan mental organik • Intoksikasi alkohol/obat

Sumber: (American Psychiatric Association, 2013) (World Health Organization, 2016)

10.7 Tata Laksana

Penatalaksanaan Skizofrenia terbagi menjadi beberapa pendekatan. Pada dasarnya, tatalaksana skizofrenia dibagi menjadi farmakologi dan non farmakologi. Pemilihan terapi yang digunakan harus disesuaikan dengan derajat keparahan dan kondisi pasien.

10.7.1 Terapi Farmakologi

Obat antipsikotik diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama, yaitu antipsikotik tipikal (generasi pertama) dan atipikal (generasi kedua). Obat antipsikotik merupakan strategi psikologis utama untuk pengobatan skizofrenia. Zat-zat ini membatasi efektivitas pengobatan pada pasien individual dan dikaitkan dengan efek samping namun penggunaan antipsikotik dipertimbangkan (Farah, 2018).

1. Antipsikotik Tipikal (Generasi Pertama)

Antipsikotik generasi pertama mengikuti mekanisme penghambatan. Obat-obatan ini sangat efektif ketika memblokir hampir 72% reseptor dopamin D2 di otak. Obat ini juga menunjukkan aksi antagonis pada reseptor Noradrenergik, Kolinergik, dan Histaminergik. Dengan demikian, antipsikotik

mencegah aliran dopamin ekstra ke dalam otak. Karena pengikatan obat ke reseptor D2 dikaitkan dengan efek terapeutik, proses ini mungkin berperan dalam mengurangi gejala positif skizofrenia. Antipsikotik tipikal menunjukkan beberapa efek samping seperti efek samping ekstrapiramidal yang merupakan efek samping yang sering terjadi lalu ada efek samping antikolinergik seperti mulut kering, sembelit, sedasi, detak jantung abnormal, hipotensi, perubahan warna kulit, dehidrasi, gagal ginjal akut (Chokhawala dan Stevens, 2021).

Tabel 10.3. Obat Antipsikotik Generasi Pertama

Obat Antipsikotik	Dosis Inisiasi (mg/hari)	Dosis Maksimum per Hari (mg/hari)
Klorpromazin	25 - 100	Oral : 1.000 – 2.000
Flufenazin	2,5 - 10	Oral : 40 IM : 10
Haloperidol	1 - 15	Oral : 100 IM : 29
Loxapin	20	Oral : 250 Aerosol : 10
Trifluoperazin	4 – 10	Oral : 50

Sumber: (Kemenkes, 2025)

2. Antipsikotik Atipikal (Generasi Kedua)

Antipsikotik generasi kedua memiliki mekanisme pemblokiran dimana obat ini memblokir dua reseptor yaitu reseptor dopamin D2 serta antagonis reseptor serotonin (5-HT2A). Reseptor serotonin 5-HT2A paling sering terlibat, sehingga dapat dikaitkan dengan pengurangan risiko efek samping *ekstrapyramidal syndrom* (EPS) yang terjadi pada antipsikotik generasi pertama. Antipsikotik atipikal menunjukkan beberapa efek samping seperti penambahan berat badan, perkembangan sindrom metabolik, pusing, kecemasan, sedasi, sensitif terhadap suhu, peningkatan nafsu makan, hipotensi, agitasi, sakit kepala, gelisah (Chokhawala dan Stevens, 2021). Penelitian menemukan

bahwa anti psikotik generasi kedua memiliki efek samping ekstrapiramidal yang lebih rendah daripada generasi pertama. Salah satu obat yang paling sering digunakan sebagai lini pertama adalah risperidone.

Tabel 10.4. Obat Antipsikotik Generasi Kedua

Obat Antipsikotik	Dosis Inisiasi (mg/hari)	Dosis Maksimum per Hari (mg/hari)
Aripiprazol	10 -15	Oral : 30
Klozapin	12,5 - 25	900
Olanzapin	5 - 10	20
Quetiapin	Immediat e release: 50 Extended release: 300	800
Risperidon	2	8
Ziprasidon	40	320

Sumber: (Kemenkes, 2025)

10.7.2 Terapi Non-Farmakologi

Intervensi psikososial merupakan salah satu pilihan terapi yang dapat dilakukan pada penderita gangguan skizofrenia. Intervensi psikososial dapat dikombinasikan dengan pendekatan farmakologis. Hal ini diketahui dapat meningkatkan hasil perbaikan yang didapatkan.

1. Terapi Perilaku Kognitif / *Cognitive Behavioral Therapy* (CBT)

Pemberian terapi kognitif-perilaku (CBT) untuk individu dengan skizofrenia memiliki potensi manfaat, seperti peningkatan kualitas hidup dan fungsi global, sosial, dan pekerjaan serta pengurangan gejala inti penyakit, seperti gejala positif. Intervensi ini bertujuan untuk membuat koneksi secara eksplisit antara pikiran, emosi, dan perilaku dengan tetap menghargai masalah pada masa lalu. Pada

akhirnya, pasien diharapkan dapat menerima kondisi mereka sehingga dapat mengurangi stress sosial dan meningkatkan fungsi sehari-hari (Kemenkes, 2025).

2. Psikoedukasi

Psikoedukasi merupakan bagian integral dari praktik klinis yang baik. Pedoman Praktik *American Psychiatric Association* (APA) untuk evaluasi psikiatri orang dewasa menekankan pentingnya melibatkan pasien dalam pengambilan keputusan terkait pengobatan dan merekomendasikan pemberian edukasi kepada pasien tentang diagnosis banding, risiko jika penyakit tidak diobati, pilihan pengobatan, serta manfaat dan risiko dari pengobatan (Kemenkes, 2025).

3. Intervensi Keluarga

Aspek penting dari perawatan psikiatri yang baik adalah keterlibatan anggota keluarga, orang yang mendukung, dan individu lain yang memainkan peran kunci dalam kehidupan pasien. Manfaat intervensi keluarga termasuk pengurangan gejala inti penyakit dan pengurangan kekambuhan, termasuk rawat inap ulang (Ayano, 2024).

4. Manajemen Cegah Kambuh

Program pelatihan manajemen diri mengatasi penyakit telah diterapkan dalam membantu mengatasi banyak kondisi kronis dan dirancang untuk meningkatkan pengetahuan tentang penyakit seseorang dan manajemen gejalanya. Tujuannya termasuk mengurangi risiko kekambuhan, mengenali tanda-tanda kekambuhan, mengembangkan rencana pencegahan kekambuhan, dan meningkatkan keterampilan koping untuk mengatasi gejala yang persisten, dengan tujuan meningkatkan kualitas hidup dan fungsi sosial dan pekerjaan (Kemenkes, 2025).

5. Pelatihan Keterampilan Sosial

Pelatihan keterampilan sosial memiliki tujuan menyeluruh untuk meningkatkan keterampilan interpersonal dan sosial, dapat disampaikan dengan menggunakan sejumlah pendekatan termasuk pelatihan keterampilan kognitif-perilaku, sosial-

kognitif, interpersonal, dan fungsional adaptif. Pelatihan keterampilan sosial disampaikan dalam format kelompok dan mencakup pekerjaan rumah untuk memfasilitasi perolehan keterampilan (Ayano, 2024).

10.8 Efek Samping

Obat antipsikotik dapat menimbulkan sejumlah efek samping yang dapat muncul selama masa pengobatan. Efek samping ini bervariasi tergantung pada jenis obat, dosis, serta karakteristik individu pasien, sehingga memerlukan pemantauan yang cermat dalam praktik klinis. Masing-masing efek samping tersebut dijelaskan secara lebih rinci di bawah ini (Kemenkes, 2025)

Tabel 10.5. Efek Samping Antipsikotik

Obat Antipsikotik	Efek Samping					
	Sedasi	EPS	Anti kolinergik	Orto statik	Berat Badan Naik	Prolaktin
Klorpromazin	++++	+++	+++	++++	++	+++
Flufenazin	+	++++	+	+	+	++++
Haloperidol	+	++++	+	+	+	++++
Aripiprazol	+	++	+	+	+	+
Klozapin	++++	+	++++	++++	++++	+
Olanzapin	++	++	++	++	++++	+
Quetiapin	++	+	++	++	++	+
Risperidon	+	++	+	++	++	++++
Ziprasidon	++	++	+	+	+	+

Catatan :
 + : (kurang) ; ++ (sedang) ; +++ (tinggi) ; ++++ (sangat tinggi)

DAFTAR PUSTAKA

- American Psychiatric Association (APA), 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing.
- Ayano, G., n.d. *Schizophrenia: A concise overview of etiology, epidemiology, diagnosis and management: Review of literatures*. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/318012024>
- Chokhawala, K. & Stevens, L., 2021. *Antipsychotic medications*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51950/>
- Farah, H.F., 2018. Schizophrenia: An overview. *Journal*, 12(2), pp.77–87.
- Fatani, B. Z., Aldawod, R. A., & Alhawaj, F. A., 2017. Schizophrenia : Etiology, Pathophysiology and Management : A Review. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 69(6), 2640–2646. <https://doi.org/10.12816/0042241>
- Fitrikasari, A. & Kartikasari, L., 2022. *Buku ajar skizofrenia*.
- Hany, M., Rehman, B., Azhar, Y. & Chapman, J., 2024. Schizophrenia. *StatPearls*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
- Jablensky, A., 2010. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12, pp.271–287.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/970/2025 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Skizofrenia*. Jakarta: Kemenkes RI.

- Lu, Y. et al., 2017. Genetic risk scores and family history as predictors of schizophrenia in Nordic registers. *Psychological Medicine*, 48(7), pp.1201–1210.
- Marder, S.R. & Cannon, T.D., 2019. Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 381(18), pp.1753–1761.
- McCutcheon, R.A., Marques, T.R. & Howes, O.D., 2020. Schizophrenia—an overview. *JAMA Psychiatry*, 77, pp.201–210.
- McCutcheon, R.A., Keefe, R.S.E. & McGuire, P.K., 2023. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Molecular Psychiatry*, 28(5), pp.1902–1918.
- Robison, A.J., Thakkar, K.N. & Diwadkar, V.A., 2020. Cognition and reward circuits in schizophrenia: Synergistic, not separate. *Biological Psychiatry*, 87(3), pp.204–214.
- Velligan, D.I. & Rao, S., 2023. Schizophrenia: Salient symptoms and pathophysiology. *Journal of Clinical Psychiatry*, 84(1).
- Volkan, K., 2020. Schizophrenia: Epidemiology, causes, neurobiology, pathophysiology and treatment. *Journal of Health and Medical Sciences*, 3(4), pp.487–521.
- Wang, X., Chang, Z. & Wang, R., 2023. Opposite effects of positive and negative symptoms on resting-state brain networks in schizophrenia. *Communications Biology*, 6(1), pp.1–12.
- World Health Organization, 2016. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO.

BAB 11

FARMAKOTERAPI PSIORIASIS

11.1 Pendahuluan

Psoriasis merupakan penyakit autoimun yang dapat terjadi karena inflamasi yang ditandai dengan munculnya lesi seperti plak yang kemerahan dan makula yang meradang akibat adanya peningkatan proliferasi serta karena gangguan diferensiasi sel epidermis (Dewi, 2021). Secara umum plak tampak kasar dan kering sehingga lebih mudah mengalami pengelupasan sehingga terlepasnya sisik kulit yang ditandai adanya *Auspitz sign* yaitu perdarahan seperti titik titik kecil akibat kapiler dermis papiler yang mengalami kerusakan. Faktor lain yaitu adanya cedera ringan pada kulit yang dapat menyebabkan munculnya lesi baru yang disebut sebagai fenomena Koebner (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021).

Psoriasis pada umumnya dapat mempunyai dampak terhadap kualitas hidup pasien dan dibeberapa kasus dilaporkan setara bahkan lebih berat daripada penyakit kardiovaskular lainnya (Griffuths, Armstrong and Gudjonsson, 2021). Dampaknya bukan hanya pada gejala fisik berupa lesi yang terus berulang tapi memberikan pengaruh pada psikologi pasien. Pasien umumnya merasa malu, turunnya kepercayaan diri sehingga jika berlanjut sampai dapat menimbulkan resiko depresi dan kecemasan. (Dalgard *et al.*, 2015). Oleh karena itu dalam terapinya tidak hanya diberikan terapi dengan agen terapi yang komprehensif dan holistik tetapi juga disertai dukungan psikologis agar tercapai tujuan terapi (Strober *et al.*, 2019).

Data dari *Global Psoriasis Atlas* menunjukan bahwa Prevalensi terjadinya Psoriasis terus meningkat di berbagai negara . Data terbaru dari *Global Psoriasis Atlas* di menunjukan prevalensi psoriasis sekitar $\pm 5,4\%$ pada pasien dewasa. Angka ini lebih tinggi dari data sebelumnya dengan temuan lesi yang ringan, plak yang lebih tipis yang dipengaruhi oleh faktor

keturunan, metode diagnosis serta lingkungan (Xu et al., 2026). Data epidemiologi psoriasis di negara berkembang termasuk Indonesia masih terbatas. Berdasarkan perkiraan regional di Asia serta data global menunjukkan prevalensi sekitar 0,5-3% dari jumlah populasi.

Pemahaman mengenai pathogenesis psoriasis terus berkembang terutama berhubungan dengan peran dari sitokin proinflamasi dalam sistem imun (Strychalski, Brown and Bishop, 2022). Sitokin seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-17 (IL-17), dan interleukin-23 (IL-23) berperan penting terhadap terjadinya proses inflamasi kronik dan menstimulasi proliferasi keratinosit (Hong et al., 2022). Oleh karena itu hal ini menyebabkan perkembangan dalam pemilihan terapi yang lebih spesifik khususnya terapi agen biologis yang spesifik pada target sitokin tertentu (Thakur and Mahajan, 2022).

11.2 Etiologi

Psoriasis merupakan penyakit dengan etiologi multifaktoral yang tidak disebabkan oleh satu faktor saja tetapi timbul akibat interaksi antara faktor genetik, gangguan system imun serta pengaruh lingkungan yang dapat membuat penyakit ini makin berkembang signifikan (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021).

11.2.1 Faktor Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu faktor utama dalam etiologi psoriasis. Psoriasis termasuk penyakit poligenik kompleks. (Wang et al., 2025) Berdasarkan studi genome-wide association studies terdapat lebih dari 80 bagian genetik yang dapat menyebabkan munculnya psoriasis biasa disebut sebagai Psoriasis Susceptibility Loci (PSORS) (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021). Psoriasis Susceptibility Loci adalah area spesifik pada genom manusia yang memberikan kontribusi terhadap terjadinya psoriasis. Area ini terdiri dari gen-gen yang berperan dalam regulasi system imun dan proses terjadinya inflamasi dengan PSORS1 pada kromosom 6p21 yang merupakan faktor genetik yang paling signifikan terhadap terjadinya psoriasis (Mateu-Arrom and Puig, 2023). Gen utama pada lokus ini yaitu HLA-Cw6 yang merupakan faktor genetik terkait pada

mekanisme terjadinya psoriasis. Individu yang dengan gen lokus HLA-Cw6 mempunyai faktor risiko 8–23 kali lebih tinggi terdiagnosis psoriasis dibandingkan populasi umum lainnya (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021).

Selain gen HLA-C terdapat beberapa gen yang memiliki peran dalam terjadinya pathogenesis psoriasis. Gen IL23R dan IL12B memiliki peran dalam jalur IL-23/Th17 yang menyebabkan diferensiasi dan mengaktifkan sel T helper 17 pada sitokin proinflamasi seperti IL-17. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pada terjadinya psoriasis, sel dendritik, sel T helper 17 (Th17), dan keratinosit membentuk suatu triad patogenik. Sel dendritik ini kemudian membentuk sitokin seperti TNF- α dan IL-23 yang menyebabkan diferensiasi sel T menuju sel Th17, setelah itu memproduksi sitokin kunci pada psoriasis, yaitu IL-17, IFN- γ , dan IL-22. Hal ini mengakibatkan terjadinya inflamasi kulit serta terjadinya aktivasi dan hiperproliferasi keratinosit.

Selain itu, berbagai sel dan jalur pensinyalan lain juga terlibat dalam pathogenesis psoriasis, termasuk sel Th9, sel Th22, sel sitotoksik CD8+, neutrofil, sel T $\gamma\delta$, serta berbagai sitokin dan kemokin yang disekresikan oleh sel-sel tersebut. (Sieminska, Pieniawska and Grzywa, 2024)

11.2.2 Faktor Imunologis

Psoriasis tidak hanya merupakan gangguan kulit tetapi merupakan penyakit inflamasi yang dalam pathogenesisnya dimediasi oleh sistem imun melibatkan aktivasi imun innate dan adaptif (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021)

Awalnya aktivasi terhadap sistem imun innate terjadi pada sel dendritik yang mengenal adanya bahaya yang berasal dari keratinosit yang rusak. Hal ini menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti interferon- α , IL-1 β , dan TNF- α . (Sieminska, Pieniawska and Grzywa, 2024). Sel dendritik kemudian menghasilkan sitokin utama seperti IL-12 dan IL-23 yang berfungsi dalam proses diferensiasi sel T menjadi subpopulasi efektor tertentu pada sel T helper 1 (Th1) dan T helper 17 (Th17). Sel Th1 ini menghasilkan sitokin seperti interferon- γ (IFN- γ) dan TNF- α yang

memberikan kontribusi dalam proses pengaktifan makrofag dan amplifikasi respon inflamasi pada kulit. Sedangkan sel Th17 menghasilkan sitokin utama IL-17A, IL-17F, dan IL-22 yang memiliki peran dalam meningkatkan proliferasi keratinosit serta memperkuat terjadinya inflamasi epidermal (Kim and Krueger, 2015).

Selain itu, gen Caspase Recruitment Domain 14 (CARD14) yang juga dikenal sebagai CARMA2 dapat menyebabkan terjadinya psoriasis, dengan berinteraksi secara spesifik dengan protein BCL10, yaitu protein yang memiliki peran dalam apoptosis dan aktivasi jalur NF- κ B secara positif. Didalam sel, CARD14 mengaktifkan NF- κ B dan menyebabkan fosforilasi BCL10, sehingga memperkuat aktivasi jalur pensinyalan tersebut dan berkontribusi pada proses inflamasi pada psoriasis (Howes *et al.*, 2016).

11.3 Gejala Klinik

Manifestasi klinis psoriasis sangat bervariasi, mulai dari bentuk ringan hingga berat, dengan karakteristik khas yang dapat dikenali melalui pemeriksaan fisik. Pemahaman mengenai gambaran klinik ini sangat penting dalam menegakkan diagnosis serta menentukan pendekatan terapi yang tepat.

Gejala klinis pada pasien psoriasis pada kulit biasanya dengan muncul bintik bintik merah yang semakin lama meluas serta bersisik tebal berwarna putih yang berlapos lapis tetapi tidak menyebar keseluruh tubuh. Gejala ini biasanya muncul pada area tertentu karena adanya proses pergantian kulit dibagian tubuh yang lain berjalan normal. Awalnya lesi muncul pada bagian kulit yang terdapat trauma seperti siku, kulit, sekum, kepala dan genital dan bagian kulit terkena lesi tersebut akan menebal (Dewi, 2021). Literature lain menyebutkan bahwa gejala psoriasis muncul seperti adanya tetesan lilin, auspitz dan kobner (isomorfik) (Rafi *et al.*, 2023). Dibeberapa pasien mengeluhkan gatal dari ringan hingga berat sehingga memicu ketidaknyamanan pada kulit pasien. Pada kondisi berat psoriasis disertai dengan gejala artritis psoriatik yang ditandai dengan nyeri, kekakuan dan pembengkakan pada sendi (Alam, 2004).

11.4 Klasifikasi Psoriasis

11.4.1 Psoriasis Vulgaris

Psoriasis vulgaris adalah bentuk psoriasis yang paling umum dijumpai dengan gambaran klinis berupa plak kemerahan yang memiliki batas, pada permukaannya tertutup sisik yang tebal berwarna putih keperakan karena adanya peningkatan proliferasi keratinosit serta adanya inflamasi kronik pada kulit. Lesi biasanya muncul secara simetris pada bagian tubuh seperti siku, lutut, kulit, kepala dan daerah lumbosacral. Terdapat ukuran plak yang bervariasi dari ukuran beberapa milimeter hingga menutupi area tubuh yang luas (Alam, 2004). Psoriasis vulgaris dibagi berdasarkan fenotip, yaitu berdasarkan ketajaman lesi dan perjalanan penyakit menjadi tipe erupsi akut dan tipe stasioner kronis (Nasir and Universit, 2020).

11.4.2 Psoriasis Gutata

Psoriasis guttata merupakan psoriasis dengan gambaran klinis berupa lesi kecil seperti tetesan air dengan ukuran beberapa milimeter hingga sentimeter, berwarna kemerahan dan tertutup skuama halus yang tersebar di permukaan kulit. Biasanya ditemukan pada anak-anak dan dewasa muda, sering muncul secara mendadak setelah pasien mengalami infeksi saluran napas atas. Pada psoriasis guttata lesi biasanya menyebar hingga bagian proksimal ekstremitas (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021).

11.4.3 Psoriasis Inversa (Fleksural)

Psoriasis inversa atau fleksural merupakan psoriasis yang timbul pada daerah lipatan tubuh seperti ketiak, selangkangan, bawah payudara, dan area lipatan kulit lainnya. Lesi timbul berupa bercak merah berbatas tegas, permukaan halus dan mengkilap, serta biasanya tidak menunjukkan skuama tebal karena kondisi lingkungan yang lembap. Lesi menimbulkan rasa perih dan sensasi panas dibandingkan bentuk psoriasis lain, sehingga timbul rasa tidak nyaman yang signifikan karena letaknya di area tubuh yang mudah iritasi (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021).

11.4.4 Psoriasis Pustulosa

Psoriasis pustulosa merupakan psoriasis dengan gambaran klinis munculnya pustula steril yang berisi cairan purulen pada bagian kulit yang kemerahan, yang dapat terjadi secara terbatas maupun menyeluruh. Lesi pustular tersebut terjadi karena penumpukan neutrofil pada lapisan epidermis sebagai respons dari proses inflamasi imun, sehingga bukan disebabkan oleh infeksi bakteri (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021).

11.4.5 Psoriasis Eritroderma

Psoriasis Eritroderma merupakan komplikasi berat psoriasis yang ditandai dengan adanya eritema dan deskuamasi yang mencakup lebih dari 90% permukaan tubuh. Psoriasis ini dapat mengganggu regulasi suhu, kehilangan protein dan cairan, serta gagal jantung high-output. Merupakan kondisi dermatologis emergensi yang memerlukan rawat inap (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021).

11.4.6 Psoriasis Eritoderma

Psoriasis eritroderma merupakan psoriasis yang ditandai adanya bentuk kemerahan dan pengelupasan pada kulit hampir seluruh permukaan tubuh. Kondisi ini dapat mengganggu fungsi termoregulasi tubuh, sehingga tubuh kehilangan cairan dan protein dan berpotensi munculnya komplikasi penyakit lain seperti gagal jantung high-output. Oleh karena itu, psoriasis eritroderma termasuk keadaan gawat darurat dermatologis yang memerlukan penanganan intensif dan perawatan di rumah sakit (Griffiths, Armstrong and Gudjonsson, 2021).

11.5 Farmakoterapi Psoriasis

Psoriasis merupakan penyakit autoimun yang dapat terjadi karena inflamasi yang ditandai dengan munculnya lesi seperti plak yang kemerahan dan makula yang meradang akibat adanya peningkatan proliferasi serta karena gangguan diferensiasi sel epidermis (Dewi, 2021). Terapi psoriasis bertujuan untuk mengurangi gejala, memperbaiki kualitas hidup,

dan mencegah kekambuhan. Pendekatan terapi dapat dibedakan menjadi terapi topikal, sistemik, dan fototerapi.

Penatalaksanaan terapi pada pasien psoriasis ditentukan oleh beberapa faktor diantaranya jumlah dan lokasi lesi, tingkat keparahan, lamanya penyakit, usia. Klasifikasi tingkat keparahan psoriasis menurut pedoman Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin untuk psoriasis dari psoriasis tipe plak dan berat yaitu tipe eritodema dan pustulosa generalisata(Rafi *et al.*, 2023). Beberapa pilihan terapi psoriasis meliputi terapi topical, fototerapi dan terapi sistemik. Pada tahap awal, pengobatan umumnya dimulai dengan terapi topikal sebagai lini pertama. Namun, apabila respons yang diperoleh tidak optimal atau tidak memuaskan, maka dapat dipertimbangkan untuk beralih ke terapi sistemik sesuai dengan kondisi pasien (Rafi *et al.*, 2023).

Tabel 11.1. Instrumen Penilaian Keparahan Psoriasis

Instrumen	Parameter	Skor	Fungsi
PASI	Eritema, ketebalan, skuama, luas area (kepala, tubuh, lengan, kaki)	0-72; Ringan <10, Sedang 10-20, Berat >20	Uji klinis, pemantauan biologis
BSA	Luas area tubuh terdampak (telapak tangan = 1% BSA)	Ringan <3%, Sedang 3-10%, Berat >10%	Penilaian cepat klinis
PGA / IGA	Penilaian holistik dokter: eritema, indurasi, deskuamasi	Skala 0-5 (Clear-Severe)	Uji klinis fase III
DLQI	Dampak penyakit terhadap kualitas hidup (10 pertanyaan)	0-30; >10 = dampak signifikan	Kualitas hidup pasien

Instrumen	Parameter	Skor	Fungsi
NAPSI	Keparahan psoriasis kuku: matriks dan bantalan kuku	0–160 (80 kuku × 2 area)	Psoriasis kuku spesifik

Sumber: (Mrowietz *et al.*, 2011), (Lebwohl *et al.*, no date).

11.5.1 Terapi Topikal

Terapi topikal digunakan untuk menangani psoriasis ringan dan terapi pembantu pada psoriasis sedang-berat yang mendapat terapi sistemik. Pilihan agen topikal yang tepat bergantung pada lokasi lesi, ketebalan plak, toleransi pasien, dan pertimbangan keamanan jangka panjang(Menter *et al.*, 2020).

1. Kortikosteroid Topikal

Kortikosteroid topikal (TC) banyak digunakan untuk menangani kondisi kulit inflamasi dengan mekanisme kerjanya melalui transkripsi gen mediator proinflamasi. Pada pasien psoriasis, penggunaan kortikosteroid digunakan selama 2 sampai 4 minggu, tergantung pada tingkat keparahannya. Untuk psoriasis tanpa keterlibatan area intertriginosa, digunakan terapi kortikosteroid topikal kelas 1 hingga 5 selama maksimal 4 minggu(Chat *et al.*, 2022).

Kortikosteroid topikal memiliki mekanisme kerja dengan menghambat aktivitas enzim fosfolipase A₂, menyebabkan penurunan produksi asam arakidonat dan turunannya seperti prostaglandin dan leukotrien di kulit. Kortikosteroid juga bekerja dengan menghambat sintesis DNA serta proses mitosis pada sel epidermis serta menyebabka vasokonstriksi lokal, selain itu dapat mengurangi eritema, pruritus, dan deskuamasi pada lesi psoriasis(Bruton, Lazo and Parker, 2005).

2. Analog Vitamin D3 (Calcipotriol, Calcitriol, Tacalcitol)

Analog vitamin D bekerja dengan menghambat diferensiasi dan proliferasi keratinosit serta bekerja menghambat IL-8 dan IL-2 yang mempunyai efek sebagai antiinflamasi. Calcipotriene merupakan analog vitamin D sintetis yang digunakan untuk mengobati plak psoriasis ringan hingga sedang(Rafi *et al.*, 2023).

Calcipotriol (calcipotriene) dan Calcitriol digunakan dalam pengobatan psoriasis. Obat ini memberikan efek terapeutik dengan cara menghambat proliferasi keratinosit serta meningkatkan diferensiasi sel tersebut. Analog vitamin D juga cocok untuk penggunaan jangka panjang (hingga 52 minggu) pada psoriasis derajat ringan hingga sedang, dan dapat dikombinasikan dengan kortikosteroid topikal kelas 2 dan 3. Terdapat rekomendasi tingkat A yang mendukung penggunaan terapi kombinasi antara calcipotriol dan kortikosteroid topikal dalam penatalaksanaan psoriasis ringan hingga sedang (Chat *et al.*, 2022).

3. Inhibitor Kalsineurin Topikal (Takrolimus, Pimekrolimus)

Penggunaan *off-label* inhibitor kalsineurin (CNI) pada psoriasis di area wajah dan lipatan kulit (intertriginosa) telah terbukti memberikan hasil yang efektif. Rekomendasi tingkat B mendukung pemakaian *off-label* Tacrolimus 0,1% hingga 8 minggu, khususnya pada psoriasis inversa atau yang mengenai wajah. Selain itu, Pimecrolimus juga dapat digunakan selama 4–8 minggu sebagai alternatif pada psoriasis inversa. Kombinasi terapi antara hidrokortison dan salep Calcipotriol merupakan pilihan lain yang efektif. Di samping itu, penelitian menunjukkan bahwa penggunaan Crisaborole selama 4–8 minggu pada psoriasis intertriginosa memberikan hasil yang baik serta memiliki tolerabilitas yang memadai (Chat *et al.*, 2022).

4. Asam Salisilat

Asam salisilat adalah agen keratolitik topikal yang digunakan dalam mengatasi plak pada psoriasis. Asam salisilat terbukti efektif pada psoriasis derajat ringan hingga sedang setelah penggunaan selama 8 hingga 16 minggu. Pada Kombinasi asam salisilat dan kortikosteroid topikal pada pasien dengan keterlibatan $\leq 20\%$ *body surface area* (BSA) merupakan pilihan yang aman dan efektif. Untuk kombinasi asam salisilat dengan Calcipotriol sebaiknya dihindari karena asam salisilat dapat menghambat kerja calcipotriol sehingga tidak bekerja (Menter *et al.*, 2020). Asam salisilat tersedia dalam sediaan gel dengan konsentrasi 2–10% digunakan 2–3 kali sehari pada pasien

Psoriasis. Asam salisilat efektif bekerja plak psoriasis > 0,75 mm(Rafi *et al.*, 2023).

5. Tar batubara

Tar batubara menjadi lini kedua terapi psoriasis. Tar batubara bekerja dengan terakait interaksi fotokimia dengan DNA epidermis dan aktif bekerja pada penghambatan sintesis DNA yang diaktivasi oleh sinar UV-B, sehingga membantu menormalkan proliferasi epidermal dan mengurangi pembentukan plak(Dewi, 2021). Sediaan ini diaplikasikan secara langsung pada bagian lesi pada sore hari dan dapat dimasukan dalam air mandi (Merola, Qureshi and Husni, 2018).

6. Tazarotene (Retinoid Topikal)

Tazarotene adalah retinoid topikal yang bekerja dengan menurunkan proliferasi keratinosit, meningkatkan diferensiasi sel, serta menghambat proses inflamasi. Pada pasien dengan psoriasis derajat ringan hingga sedang, terapi tazarotene dianjurkan digunakan selama 8 hingga 12 minggu. Beberapa uji klinis terkontrol acak (*randomized controlled trials/RCT*) menunjukkan bahwa tazarotene dalam bentuk gel 0,1% serta krim 0,1% dan 0,05% efektif dalam mencapai keberhasilan terapi pada psoriasis tipe plak(Chat *et al.*, 2022).

11.5.2 Fototerapi

Terapi dengan Fototerapi menggunakan radiasi ultraviolet (UV) untuk menginduksi apoptosis sel T, menekan produksi sitokin proinflamasi, dan menormalkan diferensiasi keratinosit. Terapi ini merupakan terapi sangat efektif, cost-effective, dan relatif aman untuk psoriasis sedang-berat (Menter *et al.*, 2020). Fototerapi yang sering digunakan dalam pengobatan psoriasis yaitu dengan narrowband ultraviolet B (NB-UVB; 311–313 nm), broadband ultraviolet B (BB-UVB; 280–320 nm). Selain itu menggunakan kombinasi psoralen topikal dengan ultraviolet A (PUVA). Terapi UVB dapat memberikan hasil yang lebih optimal apabila dikombinasikan dengan terapi sistemik. Sementara itu, PUVA umumnya diindikasikan pada pasien dengan psoriasis derajat sedang hingga berat yang tidak memberikan respons terhadap terapi topikal maupun sistemik(Rafi *et al.*, 2023).

11.5.3 Metotreksat (MTX)

Metotreksat bekerja dengan menghambat produksi sel-sel yang berproliferasi seperti limfosit. (Brandon, Mufti and Sibbald, 2019). Metotreksat adalah antagonis folat yang bekerja melalui inhibisi kompetitif dihidrofolat reduktase (DHFR), menghambat sintesis purin dan pirimidin, sehingga menekan proliferasi sel yang aktif membelah (keratinosit dan sel imun). Pada dosis rendah yang digunakan untuk psoriasis (7,5–25 mg/minggu), efek anti-inflamasi dimediasi sebagian besar melalui akumulasi adenosin ekstraseluler yang memiliki sifat immunosupresan (Bruton, Lazo and Parker, 2005)

11.5.4 Siklosporin

Siklosporin merupakan inhibitor kalsineurin yang bekerja dengan berikatan dengan siklofilin A sehingga membentuk kompleks yang kemudian menghambat aktivitas kalsineurin. Hambatan ini mencegah proses defosforilasi NFAT, sehingga transkripsi interleukin-2 (IL-2)—sebagai sitokin utama dalam aktivasi sel T—beserta sitokin lainnya dapat ditekan secara efektif. Karena memiliki efek immunosupresif yang sangat kuat, siklosporin dikenal sebagai salah satu agen dengan onset kerja paling cepat di antara terapi sistemik konvensional (Menter *et al.*, 2020).

11.5.5 Inhibitor TNF- α

Terapi biologis merupakan pendekatan pengobatan dengan target yang lebih spesifik, terutama pada komponen sistem imun. Kelompok ini mencakup inhibitor sel T seperti Efalizumab dan Alefacept, serta inhibitor TNF- α seperti Etanercept, Infliximab, dan Adalimumab. Terapi biologis ini terbukti efektif dalam penatalaksanaan psoriasis derajat sedang hingga berat serta artritis psoriatik, dan juga digunakan pada beberapa penyakit lain seperti rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, penyakit Crohn, pyoderma gangrenosum, dan kolitis ulseratif. Dibandingkan dengan terapi konvensional, agen biologis umumnya memiliki profil efek samping yang lebih ringan (Armstrong and Read, 2020).

11.5.6 Inhibitor IL-12/IL-23 (Anti-p40)

Salah satu contoh obat dalam golongan ini adalah Ustekinumab adalah antibodi monoklonal IgG1κ yang menarget subunit p40 yang dimiliki bersama oleh IL-12 dan IL-23. Dengan memblokir p40, ustekinumab menghambat diferensiasi sel Th1 (via IL-12) dan sel Th17 (via IL-23) sekaligus. Dosis: 45 mg subkutan (< 100 kg) atau 90 mg (≥ 100 kg) pada minggu 0, 4, kemudian setiap 12 minggu (Armstrong and Read, 2020).

11.5.7 Inhibitor IL-17

Salah satu contoh obat dalam golongan ini adalah sekukinumab yang merupakan antibodi monoklonal IgG1κ fully human yang menarget IL-17A secara langsung, menghambat pengikatan IL-17A pada reseptornya (IL-17RA). Ini adalah biologis pertama yang menarget IL-17A yang mendapat persetujuan FDA untuk psoriasis plak (2015). Dosis: 300 mg SC pada minggu 0–4 (fase loading), kemudian 300 mg setiap 4 minggu. Efikasi sangat tinggi: PASI 90 pada 59–79% pasien di minggu (Langley *et al.*, 2014).

11.6 Algoritma Terapi Berdasarkan Keparahan

Algoritma berikut mengadopsi pendekatan hierarkis berbasis keparahan dan respons terapi, sesuai dengan panduan (AAD-NPF 2020), (EDF 2022), dan (IFPA 2023):

Lini Pertama – Psoriasis Ringan (PASI ≤10, BSA ≤3%, DLQI ≤10)

1. Topikal tunggal atau kombinasi: Kortikosteroid potensi tinggi ATAU Calcipotriol/Betametasone kombinasi tetap (lini pertama pilihan)
2. Jika tidak respons setelah 4–8 minggu: Tambahkan/ganti ke agen topikal lain (tazarotene, tar); pertimbangkan targeted phototherapy (excimer)
3. Jika area khusus (wajah, genital): Inhibitor kalsineurin topikal ± kortikosteroid potensi rendah

Lini Pertama – Psoriasis Sedang-Berat (PASI >10 ATAU BSA >10% ATAU DLQI >10)

1. Fototerapi NB-UVB: Pilihan utama jika mudah diakses dan pasien memiliki waktu

2. Metotreksat: Pilihan sistemik konvensional pertama, terutama jika ada artritis psoriatik bersamaan
3. Siklosporin: Pilihan jika butuh respons cepat (krisis/eruptions berat); batasi durasi
4. *Apremilast* atau *Deucravacitinib*: Jika monitoring ketat sulit dilakukan atau pasien menghindari imunosupresi

Lini Kedua – Psoriasis Sedang-Berat yang Tidak Respons atau Intoleran Terapi Lini Pertama

1. Biologis lini pertama – Anti-IL-17 (sekukinumab, ixekizumab, bimekizumab): Efikasi tertinggi, onset cepat
2. Biologis lini pertama – Anti-IL-23/p19 (risankizumab, guselkumab): Efikasi tinggi, interval paling panjang (Q12W), pilihan jika ada IBD
3. Anti-TNF (adalimumab, etanercept): Jika tersedia biosimilar dan terdapat artritis psoriatik berat
4. Ustekinumab (anti-p40): Efikasi sedang-tinggi, interval Q12W, data keamanan jangka panjang sangat ekstensif

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, M. (2004) 'Fitzpatrick's dermatology in general medicine', *Archives of Dermatology*, 140(3), p. 372.
- Armstrong, A. W. and Read, C. (2020) 'Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review', *Jama*, 323(19), pp. 1945–1960.
- Brandon, A., Mufti, A. and Sibbald, R. G. (2019) 'Diagnosis and management of cutaneous psoriasis: a review', *Advances in skin & wound care*, 32(2), pp. 58–69.
- Bruton, L. L., Lazo, S. J. and Parker, L. K. (2005) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*.
- Chat, V. S. *et al.* (2022) 'Management of Psoriasis With Guidelines of Care to Clinical Practice o t o n o c y p', pp. 8–14. doi: 10.12788/cutis.0573.
- Dalgard, F. J. *et al.* (2015) 'The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries', *Journal of Investigative Dermatology*, 135(4), pp. 984–991.
- Dewi, F. D. K. (2021) 'Terapi pada Psoriasis', *Jurnal Medika Hutama*, 2(02 Januari), pp. 631–641.
- Griffiths, C. E. M., Armstrong, A. W. and Gudjonsson, J. E. (2021) 'Barker Inwn', *Psoriasis. Lancet*, 397(10281), p. 1301.
- Griffuths, C. E. M., Armstrong, A. W. and Gudjonsson, J. E. (2021) 'j. Barker,"Psoriasis,"' *Lancet*, 397, pp. 1301–1315.
- Howes, A. *et al.* (2016) 'Psoriasis mutations disrupt CARD14 autoinhibition promoting BCL10-MALT1-dependent NF-κB activation', *Biochemical Journal*, 473(12), pp. 1759–1768.
- Kim, J. and Krueger, J. G. (2015) 'The immunopathogenesis of psoriasis', *Dermatologic clinics*, 33(1), pp. 13–23.
- Langley, R. G. *et al.* (2014) 'Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials', *New England Journal of Medicine*, 371(4), pp. 326–338.
- Lebwohl, M. *et al.* (no date) 'Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis', *Journal of American Dermatology*, 61(3), pp. 451–485. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.027.

- Menter, A. *et al.* (2020) 'Joint AAD-NPF Guidelines Of Care For The Management Of Psoriasis With Systemic Non-Biological Therapies', *Journal of the American Academy of Dermatology*. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.044.
- Merola, J. F., Qureshi, A. and Husni, M. E. (2018) 'Underdiagnosed and undertreated psoriasis: nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails', *Dermatologic therapy*, 31(3), p. e12589.
- Mrowietz, U. *et al.* (2011) 'Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus', *Archives of dermatological research*, 303(1), pp. 1–10.
- Nasir, M. and Universit, T. (2020) 'Psoriasis vulgaris 3, 4', 2(2), pp. 129–134.
- Rafi, M. *et al.* (2023) 'Diagnosis dan Tatalaksana Psoriasis', 13, pp. 164–170.
- Sieminska, I., Pieniawska, M. and Grzywa, T. M. (2024) 'The Immunology of Psoriasis — Current Concepts in Pathogenesis', *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 66(2), pp. 164–191. doi: 10.1007/s12016-024-08991-7.
- Strober, B. E. *et al.* (2019) 'Clinical goals and barriers to effective psoriasis care', *Dermatology and therapy*, 9(1), pp. 5–18.

BAB 12

FARMAKOTERAPI TERAPI KANKER DAN KEMOTERAPI

12.1 Definisi Kanker

Kanker adalah sekelompok penyakit di mana sel-sel tumbuh dengan cara yang tidak dapat dikendalikan. Sel-sel ini dapat menyerang jaringan di sekitarnya dan menyebar ke sistem lain. Kondisi ini terjadi ketika perubahan genetik dan epigenetik terakumulasi dan mengganggu kontrol siklus sel, perkembangan, dan proses kematian sel yang terprogram (apoptosis). Beberapa ciri biologis yang membuat kanker unik adalah tanda-tandanya, yang meliputi kemampuannya untuk terus tumbuh (proliferasi), resistensinya terhadap kematian sel, dan kemampuannya untuk bersembunyi dari sistem kekebalan tubuh (Hanahan and Weinberg, 2011; Hanahan, 2022).

Secara molekuler, kanker dimulai ketika onkogen diaktifkan dan gen penekan tumor dinonaktifkan. Hal ini menyebabkan hilangnya kontrol terhadap pertumbuhan sel. Perubahan ini dapat terjadi pada garis keturunan (genetik) atau somatik (diperoleh selama hidup). Perubahan ini biasanya disebabkan oleh bahan kimia penyebab kanker, radiasi, dan faktor gaya hidup. Karena faktor genetik dan eksternal bergabung dalam begitu banyak cara yang kompleks, menyebabkan kanker menjadi penyakit multifaktorial dengan banyak gejala yang berbeda (Vogelstein et al., 2013; Greten and Grivennikov, 2019).

Selain itu, lingkungan mikro tumor (*microenvironment*) juga mempengaruhi pertumbuhan kanker. Lingkungan mikro tumor terdiri dari sel imun, fibroblas, pembuluh darah, dan jaringan ekstraseluler. Lingkungan ini dan bagaimana sel kanker berinteraksi dengannya sangat penting untuk pertumbuhan tumor, angiogenesis, dan penyebarannya (metastasis)(Quail and Joyce, 2013; Hanahan, 2022).

12.2 Epidemiologi Kanker

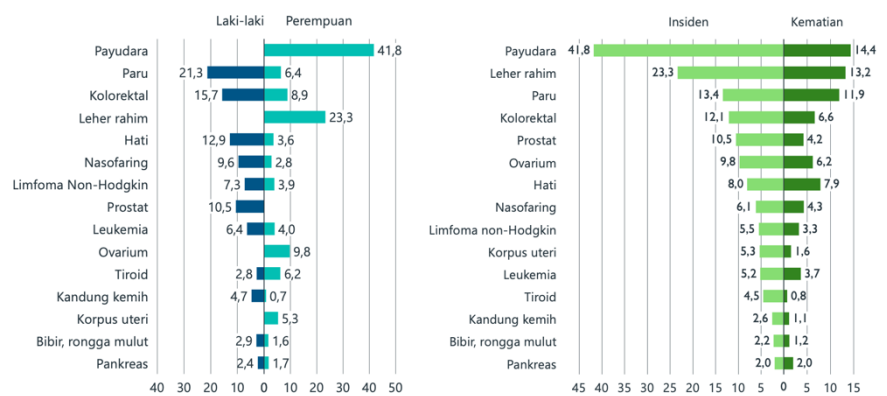
Kanker adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa kanker membunuh sekitar 10 juta orang setiap tahun, menjadikannya penyebab kematian kedua yang paling umum di dunia. WHO (2023) mengatakan bahwa jumlah penderita kanker kemungkinan akan terus meningkat seiring pertumbuhan populasi, penuaan, dan perubahan gaya hidup.

Sebuah studi dari *Global Cancer Observatory* milik *International Agency for Research on Cancer (IARC)* menyatakan bahwa terdapat sekitar 19,3 juta kasus kanker baru dan 10 juta kematian di seluruh dunia pada tahun 2020. Kanker payudara, paru-paru, usus besar, dan prostat adalah jenis kanker yang paling umum. Penyebaran kejadian kanker sangat bervariasi dari satu tempat ke tempat lain, tergantung pada genetika, lingkungan sekitar, dan kemudahan akses perawatan medis.

Angka kejadian kanker terus meningkat di negara-negara berkembang seperti Asia Tenggara akibat perubahan gaya hidup seperti mengkonsumsi secara berlebih makanan olahan, kurang aktivitas fisik, dan tingginya prevalensi merokok. Selain itu, karena masyarakat cenderung tidak dapat memperoleh skrining dan deteksi dini, banyak kanker terdiagnosis ketika sudah berada pada stadium lanjut, sehingga meningkatkan angka kematian (Ferlay et al., 2019).

Beberapa faktor risiko utama kanker secara global adalah merokok, konsumsi alkohol, pola makan yang buruk, kelebihan berat badan, dan terpapar karsinogen lingkungan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa mengubah faktor risiko ini, seperti berhenti merokok, menjaga pola makan sehat, dan meningkatkan aktivitas fisik, dapat mencegah sekitar sepertiga kasus kanker. Secara epidemiologi, tren kanker juga menunjukkan perubahan pola penyakit dari penyakit menular menjadi penyakit tidak menular (*non-communicable diseases*), terutama di negara-negara yang sedang mengalami transisi epidemiologi. Hal ini membutuhkan rencana kesehatan masyarakat secara komprehensif yang mencakup pencegahan primer, deteksi dini, dan penguatan layanan kesehatan untuk menurunkan beban kanker di masa depan (WHO, 2023; Islami et al., 2018).

Kanker bertanggung jawab atas sekitar 9,7 juta kematian di Indonesia pada tahun 2022, yang merupakan 18,7% dari seluruh kematian di dunia pada tahun tersebut. Empat jenis kanker utama yang menyebabkan kematian tertinggi adalah kanker payudara, kanker serviks, kanker paru-paru, dan kanker usus besar. Telah banyak upaya yang dilakukan dalam mencegah dan mendeteksi kanker sejak dini, serta untuk mempermudah akses pengobatan. Namun, upaya-upaya ini tidak semuanya sama, yang menyebabkan angka harapan hidup bervariasi di seluruh dunia, terutama di negara-negara berkembang. Faktanya, kanker adalah penyebab kematian ketiga yang paling umum, setelah penyakit jantung dan stroke. Berdasarkan data Pusat observasi kanker global atau *Globocan* tahun 2022, kanker menyebabkan kematian sebesar 242.988 orang dan menyebabkan 408.661 kasus baru.



Gambar 12.1. Angka kejadian kasus baru kanker dan kematian akibat kanker di Indonesia pada laki-laki dan perempuan (per 100.000 penduduk)

Sumber : *GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer, 2022.*

12.3 Karsinogenesis dan Perubahan Molekuler

Mengetahui penyebab kanker sangat penting untuk pengobatannya. Meskipun tidak ada yang tahu pasti apa penyebab kanker, ada banyak faktor yang meningkatkan risiko terjadinya kanker. Kanker sebagian besar disebabkan oleh gen, lingkungan,

pilihan gaya hidup, dan paparan zat-zat karsinogen yang dapat menyebabkan kanker. Berikut faktor risiko kompleks yang berkontribusi pada perkembangan kanker (Robert, A., 2024).

12.3.1 Penyebab Utama Kanker

1. Mutasi genetik

Kanker dimulai di dalam sel ketika perubahan pada gen (mutasi genetik) mengubah sel normal menjadi sel kanker. Ada dua jenis gen utama yang dapat mengalami mutasi: onkogen dan gen penekan tumor. Gen penekan tumor menghentikan pertumbuhan sel yang tidak terkendali, sementara onkogen mendorong pembelahan sel. Ketika mutasi mengaktifkan onkogen atau menonaktifkan gen penekan tumor, sel membelah tanpa terkendali, yang dapat menyebabkan terbentuknya tumor. Kanker dikaitkan dengan dua jenis mutasi: mutasi yang diturunkan (mutasi germline) dan mutasi yang didapat (mutasi somatik). Sekitar 5–10% kasus kanker disebabkan oleh gen yang diturunkan dari orang tua kepada anak. Misalnya, perubahan pada gen BRCA1 dan BRCA2 membuat peluang terkena kanker payudara dan ovarium jauh lebih tinggi. Di sisi lain, mutasi yang didapat terjadi selama kehidupan seseorang karena lingkungan dan gaya hidup mereka. Perubahan ini tidak berasal dari gen; sebaliknya, perubahan ini disebabkan oleh kerusakan DNA akibat berbagai faktor seperti radiasi, karsinogen, dan lainnya. Dalam pengembangan pengobatan kanker, kita perlu memahami mutasi ini karena terapi tertarget berupaya memperbaiki atau mengatasi masalah genetik secara spesifik pada sel kanker.

2. Karsinogen

Zat kimia yang dapat merusak DNA dalam sel dan menyebabkan kanker disebut karsinogen. Karsinogen dapat berasal dari bahan kimia, materi, atau makhluk hidup. Paparan karsinogen dalam jangka waktu lama menyebabkan mutasi genetik, yang dapat menyebabkan kanker.

Asap tembakau: Asap tembakau adalah salah satu karsinogen yang paling terkenal. Asap tembakau mengandung ribuan zat

kimia, dan setidaknya 70 di antaranya diketahui menyebabkan kanker. Merokok adalah penyebab utama orang terkena kanker paru-paru, dan juga meningkatkan prevalensi terjadinya kanker mulut, tenggorokan, kandung kemih, hati, dan kanker lainnya. American Cancer Society menyatakan bahwa merokok adalah penyebab utama sekitar 30% dari seluruh kematian akibat kanker di AS.

Alkohol: Konsumsi alkohol secara berlebihan merupakan faktor risiko utama lainnya. Asetaldehida adalah zat kimia beracun yang dihasilkan ketika tubuh memetabolisme alkohol. Zat ini merusak DNA dan mengganggu kemampuan tubuh untuk memperbaiki sel. Hal ini meningkatkan risiko terkena kanker hati, payudara, mulut, tenggorokan, dan kerongkongan.

Radiasi: Beberapa jenis radiasi, seperti radiasi ultraviolet (UV) dari matahari dan radiasi pengion dari pencitraan medis, juga dapat menyebabkan kanker. Radiasi pengion telah dikaitkan dengan banyak jenis kanker, seperti kanker tiroid dan leukemia. Radiasi UV adalah penyebab utama kanker kulit, termasuk melanoma.

Zat kimia yang berbahaya bagi lingkungan (polutan): Asbes, benzena, dan beberapa pestisida diketahui menyebabkan kanker. Di sisi lain, menghirup debu asbes dapat menyebabkan paru-paru membengkak dan menyebabkan mesotelioma, kanker yang menyerang dinding paru-paru. Dengan cara yang sama, leukemia telah dikaitkan dengan benzena, yang sering ditemukan dalam polusi industri.

3. Faktor Gaya Hidup

Meskipun faktor genetik dan paparan lingkungan sangat penting, tetapi faktor gaya hidup juga memainkan peran besar dalam risiko kanker. Beberapa faktor penting dalam gaya hidup yang mempengaruhi kemungkinan terkena kanker meliputi:

Pola makan: Kebiasaan makan sangat berpengaruh pada seberapa besar kemungkinan terkena kanker. Kanker kolorektal, pankreas, dan payudara lebih berisiko terjadi pada orang yang banyak mengonsumsi makanan olahan, daging merah, dan lemak yang tidak sehat. Di sisi lain, mengonsumsi

banyak buah-buahan, sayuran, dan biji-bijian utuh dikaitkan dengan risiko kanker yang lebih rendah. Makanan nabati yang mengandung antioksidan dan fitokimia dapat membantu melindungi sel dari kerusakan DNA dan mengurangi peradangan.

Aktivitas fisik: Kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor risiko lain yang dapat meningkatkan kemungkinan terkena kanker, terutama kanker usus besar, payudara, dan rahim. Berolahraga secara teratur dapat membantu menjaga berat badan yang sehat, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, dan mengurangi peradangan. Hal ini sangat berkontribusi dalam menurunkan risiko kanker.

Obesitas: Obesitas dapat meningkatkan risiko berbagai jenis kanker, seperti kanker payudara, endometrium, usus besar, dan ginjal. Senyawa inflamasi dan hormon seperti estrogen diproduksi ketika memiliki terlalu banyak lemak tubuh, sehingga mendorong pertumbuhan sel kanker.

Merokok dan konsumsi alkohol: Merokok dan minum alkohol dapat meningkatkan risiko terkena kanker. Minum alkohol juga dapat meningkatkan risiko terkena kanker, terutama kanker mulut, tenggorokan, dan kerongkongan. Membatasi jumlah minuman beralkohol yang dikonsumsi dan tidak merokok adalah cara yang sangat penting untuk tetap hidup sehat.

12.3.2 Paparan Lingkungan

Lingkungan tempat tinggal dan tempat kerja seseorang memiliki dampak besar pada risiko terkena kanker. Polusi, bahaya ditempat kerja, dan lokasi geografis secara signifikan mampu meningkatkan paparan karsinogen.

Polusi udara: Polusi udara di dalam dan di luar ruangan menjadi masalah yang semakin besar dalam pencegahan kanker. Polusi udara meliputi komponen seperti debu, asap nitrogen, dan senyawa organik volatil dapat merusak sel paru-paru dan meningkatkan risiko terkena kanker paru-paru.

Risiko di Tempat Kerja: Beberapa pekerjaan menempatkan pekerja pada paparan zat-zat karsinogen yang lebih tinggi. Sebagai contoh, pekerja di industri yang melibatkan asbes, bahan kimia, atau

radiasi memiliki risiko lebih tinggi terkena jenis kanker tertentu, seperti mesotelioma atau leukemia.

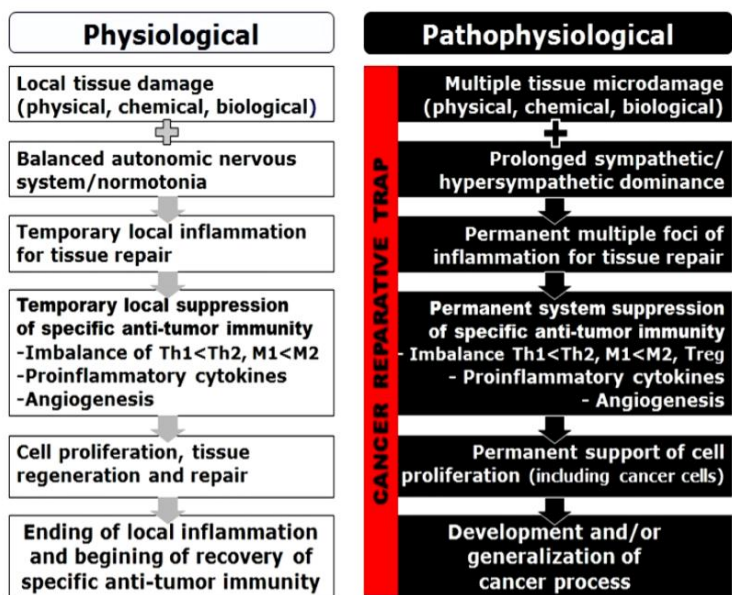
Paparan radiasi: Orang yang terpapar radiasi di tempat kerja, selama perawatan medis, atau kontaminasi lingkungan (misalnya, kecelakaan nuklir) cenderung memiliki risiko terkena kanker. Meminimalkan paparan radiasi yang tidak perlu, sangat penting dalam pencegahan kanker (Robert, A., 2024).

12.4 Patofisiologi Kanker

Meskipun berbagai jenis kanker memiliki ciri histopatologi yang berbeda, diperkirakan ada mekanisme patofisiologi dalam tubuh yang menyebabkan perkembangan tumor ganas (kanker). Berdasarkan analisis literatur ilmiah dan temuan penelitian, dapat dikemukakan bahwa selain kerusakan pada materi genetik sel, proses penting lain yang berperan adalah terjadinya penekanan terhadap sistem imun antitumor. Penekanan ini adalah respon fisiologi yang normal, tetapi dapat berubah menjadi kondisi patologi jika berlangsung jangka panjang dan tidak terkontrol, sehingga berkontribusi terhadap perkembangan kanker. Dalam kondisi fisiologi, penekanan sementara dan secara lokal terhadap sistem kekebalan tubuh untuk melawan tumor merupakan bagian penting dari mekanisme perbaikan jaringan. Respon ini umumnya terjadi ketika jaringan mengalami kerusakan akibat paparan faktor kimia, fisik, maupun biologis. Secara fungsional, penekanan ini bertujuan untuk memungkinkan berlangsungnya proses regenerasi jaringan secara optimal. Hal ini disebabkan sel-sel yang mengalami proliferasi dalam pemulihan regeneratif sangat mirip karakteristiknya dengan sel tumor, sehingga aktivitas imun antitumor yang berlebihan berpotensi menghambat proses penyembuhan melalui eliminasi sel-sel tersebut. Keberhasilan proses perbaikan jaringan sangat bergantung pada keseimbangan antara penekanan sementara imun antitumor dan aktivasi respons imun lain yang membantu penyembuhan. Respons imun ini berkembang di area lesi dan memfasilitasi terjadinya inflamasi serta proliferasi seluler melalui keterlibatan berbagai komponen, seperti sel imun, mediator sitokin, dan respons vaskular. Ketika jaringan tubuh sepenuhnya sembuh dan pembengkakan mereda, respons pertahanan sistem imun

dimulai kembali. Hal ini ditandai dengan akumulasi sel T sitotoksik (CD8+) di lokasi jaringan, untuk mengeliminasi sel-sel yang mengalami perubahan menjadi kanker. Keseimbangan antara sistem saraf otonom, yaitu saraf simpatis dan parasimpatis memiliki peran penting dalam menjaga kelangsungan proses ini secara fisiologis. Di sisi lain, proses ini dapat menjadi abnormal apabila terjadi kerusakan jaringan mikro secara berulang akibat paparan karsinogen, serta sistem saraf otonom tidak seimbang, dengan aktivitas simpatik yang mendominasi. Kondisi ini dapat menyebabkan terjadinya iskemia dan hipoksia jaringan. Ketika aktivitas simpatis terlalu aktif dalam waktu lama, hal itu dapat menyebabkan peradangan kronis di area kerusakan jaringan mikro, yang selanjutnya berkontribusi terhadap pembentukan sel kanker secara berkelanjutan. Selain itu, kombinasi antara kerusakan pada berbagai jaringan dan ketidakseimbangan respons imun akan mempertahankan proliferasi sel dalam kondisi perbaikan yang berlangsung terus-menerus, sekaligus menurunkan kemampuan tubuh untuk melawan tumor. Ketidakseimbangan ini menunjukkan bahwa sistem imun mengalihkan fokusnya ke peran perbaikan yang lebih penting, yang membuat mekanisme pertahanan kurang efektif melawan pertumbuhan sel kanker. Dalam kondisi tertentu, sel yang telah berubah menjadi tumor masih dapat tumbuh menjadi kanker, meskipun sel pembunuh alami (NK) berperan dalam mendukung proses proliferasi dan angiogenesis, dan sel yang telah mengalami perubahan menjadi tumor tetap memiliki peluang untuk bermetastasis menjadi kanker yang lebih ganas. Keberadaan tumor dalam tubuh selanjutnya dapat mempercepat terjadinya kekambuhan maupun penyebaran kanker secara sistemik. Sebagai contoh, kondisi hipotonia simpatik yang dipicu oleh stres dilaporkan dapat meningkatkan kejadian metastasis ke jaringan tubuh lain hingga puluhan kali lipat. Kerusakan mikro jaringan multifokal dan peradangan kronis di dalam tubuh juga dianggap terkait dengan paparan karsinogen endogen, seperti spesies oksigen dan nitrogen reaktif, yang terbentuk akibat stres psikoemosional kronis. Kondisi ini mendasari konsep karsinogenesis psikogenik (yang dipicu oleh stres), yang dianggap sebagai salah satu bentuk karsinogenesis yang khas pada manusia. Secara keseluruhan, mekanisme patofisiologis yang diusulkan melibatkan adanya

kerusakan mikro jaringan yang persisten dan luas, bersamaan dengan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis (hipersimpatis). Kondisi ini menyebabkan berlangsungnya proliferasi sel secara terus-menerus dalam jangka panjang, dan menyebabkan terjadinya penekanan sistemik terhadap imunitas antitumor. Kombinasi faktor-faktor tersebut dapat dipahami sebagai suatu kondisi yang disebut “*cancer repair trap*” (CRT), yaitu keadaan di mana proses perbaikan jaringan justru berkontribusi terhadap perkembangan dan progresi kanker dalam tubuh (Bukhtoyarov and Samarin, 2015).



Gambar 12.2. Interkoneksi antara sistem saraf, kerusakan jaringan, peradangan, perbaikan jaringan dan kekebalan anti-tumor dalam kesehatan dan karsinogenesis.

Sumber : *Pathogenesis of Cancer: Cancer Reparative Trap* (Bukhtoyarov and Samarin, 2015).

12.5 Diagnosis Kanker

Pendekatan diagnostik molekuler semakin banyak digunakan dalam praktik klinis, baik sebagai pelengkap maupun pengganti metode diagnostik konvensional. Metode ini memiliki peran penting dalam deteksi dan mengklasifikasikan kanker, menentukan

prognosis, memperkirakan bagaimana pasien akan merespons terhadap terapi, serta memantau bagaimana penyakit memburuk (progresif) dan seberapa efektif pengobatan yang diberikan. Selain itu, analisis molekuler juga penting dalam mengidentifikasi risiko kanker yang berkaitan dengan faktor genetik. Pemeriksaan molekuler dapat dilakukan pada berbagai jenis spesimen, baik yang diperoleh melalui metode non-invasif atau minimal invasif, seperti darah, urin, dan feses, maupun melalui prosedur invasif seperti biopsi dan pembedahan. Sel, protein, DNA, dan RNA merupakan beberapa komponen biologis yang dapat dianalisis. Salah satu aplikasi yang berkembang pesat adalah penentuan tipe dan sub tipe kanker, saat ini menjadi dasar dalam pemilihan terapi serta penerapan konsep pengobatan presisi (*personalized medicine*). Analisis molekuler digunakan untuk membedakan penyakit yang secara histologis tampak serupa namun memiliki perbedaan genetik, seperti pada leukemia dan limfoma, sehingga membantu dalam penentuan prognosis dan pemilihan terapi target. Sementara itu, pada tumor padat, pemeriksaan mutasi DNA, perubahan pola metilasi, analisis RNA baik pengkode maupun non-pengkode, serta deteksi *circulating tumor DNA* (ctDNA) semakin banyak digunakan untuk mendiagnosis dan pemantauan penyakit. Pengujian molekuler menjadi semakin penting seiring dengan perkembangan terapi target dan pendekatan pengobatan individual. Pendekatan ini dapat digunakan tidak hanya untuk memperkirakan bagaimana suatu terapi akan bekerja, tetapi juga untuk mendeteksi resistensi obat serta menentukan alternatif terapi yang lebih tepat. Di samping itu, variasi genetik yang mempengaruhi metabolisme obat, yang dikaji dalam bidang farmakogenetika, juga menjadi aspek penting dalam mengevaluasi efektivitas dan potensi toksisitas terapi kanker (Smith, 2004; Li et al., 2023).

12.6 Kemoterapi Kanker dan Perkembangan Terapi Modern

12.6.1 Konsep Dasar Kemoterapi

Sel kanker menunjukkan kemampuan adaptasi yang sangat tinggi, termasuk dalam memanfaatkan oksigen dan nutrisi tubuh secara berlebihan sehingga mengganggu keseimbangan fisiologis sel

normal. Sel kanker juga dapat mengubah dan mengendalikan lingkungan mikro di sekitarnya, menghindari pengenalan oleh sistem kekebalan tubuh, serta memanfaatkan fungsi sel lain untuk menunjang kelangsungan hidup dan pertumbuhannya. Biomarker seperti *human epididymis protein 4* (HE4), *carcinoembryonic antigen* (CEA), *mesothelin*, dan *osteopontin* telah ditemukan untuk membantu mendeteksi kanker seiring kemajuan ilmu pengetahuan. Berbagai agen antikanker, baik yang berasal dari bahan sintetis maupun alami, telah dikembangkan untuk menghambat pertumbuhan tumor melalui beragam mekanisme. Agen tersebut dapat bekerja dengan menargetkan enzim seluler penting, mengganggu metabolisme sel, menghambat replikasi DNA, memicu apoptosis, serta memodulasi respons imun. Meskipun demikian, efektivitas obat sangat dipengaruhi oleh struktur kimianya, sehingga perubahan kecil sekalipun dapat berdampak signifikan terhadap aktivitas antikanker (Anand et al., 2022).

Sejarah kemoterapi modern berawal dari pengamatan bahwa gas mustard dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan limfoid dan sumsum tulang. Dari observasi tersebut lahirlah nitrogen mustard sebagai salah satu agen awal yang membuktikan bahwa senyawa kimia dapat digunakan untuk menekan pertumbuhan sel kanker, khususnya pada leukemia dan limfoma. Perkembangan ini menandai pergeseran besar dalam onkologi dari terapi yang sangat terbatas menuju farmakoterapi antikanker (Papac, 2001; DeVita and Chu, 2008; Anand et al., 2022).

Setelah periode awal tersebut, alkaloid vinca, procarbazine, kombinasi kemoterapi untuk leukemia, dan penggunaan terapi adjuvan yang lebih luas semuanya mulai digunakan pada tahun 1960-an dan setelahnya. Kemajuan berikutnya tidak hanya melibatkan pengembangan obat sitotoksik baru, tetapi juga pemahaman yang lebih baik mengenai biologi kanker sehingga terapi dapat disesuaikan dengan jenis tumor dan stadium penyakit. Dengan demikian, kemoterapi berkembang dari pendekatan empiris menjadi pendekatan yang semakin berbasis bukti (Chabner and Roberts, 2005; DeVita and Chu, 2008; Anand et al., 2022).

Kemoterapi bertujuan untuk menekan proliferasi dan pertumbuhan sel tumor, sehingga dapat mencegah invasi serta

metastasis. Namun demikian, efek terapi ini tidak hanya mengenai sel kanker, tetapi juga berdampak pada sel normal, sehingga menimbulkan toksisitas. Pertumbuhan tumor dapat dihentikan pada berbagai tingkatan, baik di dalam sel maupun di lingkungan sekitarnya. Secara umum, agen kemoterapi konvensional bekerja dengan mengganggu sintesis makromolekul—seperti DNA, RNA, dan protein—atau mempengaruhi fungsi molekul yang telah terbentuk sebelumnya pada sel neoplastik. Bila gangguan ini cukup berat, sel akan mengalami kematian, baik secara langsung akibat efek sitotoksik obat maupun melalui induksi apoptosis. Pada penggunaan agen konvensional, kematian sel tidak selalu terjadi segera; beberapa sel mungkin mati secara bertahap setelah terapi diberikan. Oleh sebab itu, pemberian obat sering kali perlu diulang untuk mencapai respons yang optimal. Toksisitas obat sitotoksik umumnya paling tinggi pada fase S dalam siklus sel, yaitu fase sintesis DNA. Sementara itu, golongan alkaloid vinka dan taksan bekerja pada fase M dengan menghambat pembentukan spindle mitosis (Amjad, Chidharla and Kasi, 2023).

Kemoterapi kombinasi merupakan metode yang sering digunakan untuk meningkatkan efektivitas terapi. Strategi ini dapat menghambat munculnya klon sel yang resisten dengan cara meningkatkan efek sitotoksik baik pada sel yang aktif membelah maupun yang berada dalam fase istirahat. Proses yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sel bersifat kompleks, melibatkan interaksi berbagai gen, reseptor, serta jalur transduksi sinyal. Kemajuan dalam biologi sel kanker telah memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme seperti apoptosis, angiogenesis, metastasis, diferensiasi, serta regulasi faktor pertumbuhan. Berdasarkan hal tersebut, terapi bertarget molekuler kini dikembangkan untuk secara selektif menghambat jalur-jalur tertentu, misalnya dengan menargetkan sinyal sel, angiogenesis, atau proses degradasi protein (Amjad, Chidharla and Kasi, 2023).

Dalam praktik klinis, kemoterapi dapat diberikan dalam beberapa skema, yaitu neoadjuvan, adjuvan, kombinasi, maupun pada kondisi metastatik. Terapi neoadjuvan diberikan sebelum terapi utama, sedangkan terapi adjuvan diberikan setelah terapi awal untuk mengeliminasi sel kanker yang tersisa atau tersembunyi. Saat

ini, terapi adjuvan telah menjadi standar pada beberapa jenis kanker seperti kanker payudara, paru, usus besar, dan ovarium. Selain itu, pendekatan multimodal seperti kombinasi kemoterapi dan radioterapi juga digunakan, misalnya untuk mengecilkan tumor sebelum operasi atau sebagai terapi kuratif pada kanker kepala dan leher, paru, serta anus (Amjad, Chidharla and Kasi, 2023).

Pemberian kemoterapi kombinasi umumnya diberikan secara siklus dan didasarkan pada beberapa prinsip utama. Pertama, hipotesis pemusnahan fraksional menyatakan bahwa dosis obat tertentu akan memusnahkan proporsi tetap dari sel tumor, bukan jumlah yang tetap. Kedua, sel tumor menunjukkan hubungan linier antara dosis obat dan efektivitasnya. Ketiga, hipotesis *Goldie-Coldman* menjelaskan bahwa sel kanker dapat mengalami mutasi spontan yang menyebabkan resistensi terhadap obat. Secara umum, pengobatan kombinasi, yang juga disebut terapi multitarget, bekerja lebih baik daripada terapi agen tunggal dalam banyak kasus kanker. Pemilihan kombinasi obat biasanya mempertimbangkan perbedaan mekanisme kerja serta profil toksisitas yang tidak saling tumpang tindih, sehingga dapat meningkatkan efektivitas sekaligus menekan efek samping dan resistensi. Salah satu contoh regimen kombinasi kuratif adalah penggunaan bleomycin, vinblastine, dan cisplatin pada kanker testis. Pendekatan ini juga membantu mencegah perkembangan sel resisten dengan meningkatkan efek sitotoksik pada berbagai populasi sel tumor, baik yang aktif maupun yang tidak aktif membelah (Amjad, Chidharla and Kasi, 2023).

Pada era modern, kemoterapi bukanlah satu-satunya cara untuk mengobati kanker. *Targeted therapy*, *immunotherapy*, *personalized medicine*, serta kombinasi beberapa modalitas terapi kini menjadi strategi utama untuk meningkatkan keberhasilan klinis dan memperpanjang hidup pasien. Pergeseran ini didorong oleh identifikasi biomarker spesifik tumor, mutasi yang dapat ditindaklanjuti, dan pemahaman bahwa satu jenis obat jarang mampu mengatasi seluruh kompleksitas kanker (Sawyers, 2004; Hanahan and Weinberg, 2011; Anand et al., 2022).

12.6.2 Kelas Obat Kemoterapi

Kelompok obat kemoterapi yang paling utama mencakup *alkylating agents*, *antimetabolites*, *vinca alkaloids*, *taxanes*, *topoisomerase inhibitors*, *platinum compounds*, dan beberapa agen antineoplastik lain. Masing-masing kelas memiliki target molekuler dan mekanisme kerja yang berbeda, tetapi semuanya bertujuan sama, yaitu menghambat proliferasi sel kanker atau memicu kematian sel terprogram. Klasifikasi ini penting karena pemilihan obat harus disesuaikan dengan jenis kanker, stadium, dan kondisi pasien (Chabner and Roberts, 2005; Katzung and Trevor, 2020).

1. *Alkylating Agent*

Agen pengalkilasi adalah salah satu jenis kelompok utama obat yang digunakan saat ini. Obat ini bekerja dengan mengganggu dan menghentikan penggabungan untai ganda DNA. Golongan obat tersebut bekerja dengan cara memindahkan gugus alkil ke basa guanidin dalam DNA sehingga mengganggu struktur dan fungsinya. Pembentukan ikatan silang antara asam nukleat dengan protein atau peptida dapat mengubah struktur geometris DNA, memicu kesalahan pasangan basa serta kerusakan pada untai DNA. Kondisi ini pada akhirnya menghambat proses pembelahan sel dan menimbulkan penuaan sel yang bersifat irreversibel. Secara mekanis, agen alkilasi dalam bentuk elektrofiliknya berinteraksi dengan DNA seluler dan membentuk ikatan kovalen, yang menjadi dasar luasnya pemanfaatan obat ini. Oleh karena itu, agen alkilasi termasuk dalam lini utama kemoterapi yang digunakan pada berbagai jenis kanker, meskipun efektivitas terapeutiknya paling menonjol pada kanker dengan pertumbuhan relatif lambat. Beberapa agen alkilasi yang umum digunakan dalam praktik klinis, seperti altretamine, chlorambucil, obat berbasis platinum (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), doxorubicin, epirubicin, etoposide, mitoxantrone, cyclophosphamide, thiotepa, dan busulfan (Qin and Wang, 2009; Kondo et al., 2010).

2. *Antimetabolit*

Kelompok berikutnya adalah senyawa yang bekerja dengan cara bersaing, menggantikan, atau menghambat beberapa

metabolit spesifik di dalam sel sehingga mengganggu proses metabolisme seluler. Senyawa-senyawa ini umumnya memiliki struktur yang menyerupai metabolit alami atau kompleks enzim-substrat, sehingga dapat dikenali dan diproses oleh enzim seluler untuk memenuhi kebutuhan fisiologis sel. Dalam kondisi normal, tetrahidrofolat terbentuk dari folat yang berasal dari makanan melalui kerja enzim dihidrofolat reduktase. Namun, beberapa obat seperti aminopterin, metotreksat (amethopterin), pirimetamin, trimetoprim, dan triamteren dapat menghambat proses tersebut dengan menekan aktivitas enzim, sehingga terjadi gangguan pembentukan folat aktif. Metotreksat sebagai salah satu obat golongan antifolat yang telah lama digunakan dalam terapi kanker bekerja dengan menghambat enzim dihidrofolat reduktase (DHFR), sehingga menghalangi konversi asam dihidrofolat menjadi asam tetrahidrofolat. Padahal, koenzim ini sangat penting dalam sintesis nukleotida yang dibutuhkan untuk pembelahan sel. Selain perannya sebagai agen antikanker, metotreksat juga memiliki efek antiinflamasi, sehingga dimanfaatkan dalam penatalaksanaan penyakit inflamasi kronis seperti rheumatoid arthritis dan psoriasis berat (Lambie and Johnson, 1985; Raimondi et al., 2019; Katzung and Trevor, 2020).

3. Antimetabolit Derivat Pirimidin (Antagonis Pirimidin) dan Alkaloid Vinca

Antimetabolit yang berasal dari pirimidin merupakan kelompok obat kemoterapi yang bekerja dengan menghambat proses sintesis DNA, sehingga menimbulkan efek sitotoksik pada sel kanker. Salah satu contohnya adalah sitarabin (*cytarabine*) atau *cytosine arabinoside* (Ara-C), yang mengganggu pembentukan DNA dan RNA dengan cara menggantikan basa sitosin, meskipun memiliki perbedaan pada komponen gula berupa arabinosa. Obat ini banyak digunakan dalam praktik klinis, terutama untuk terapi leukemia dan limfoma non-Hodgkin. Selain sitarabin, terdapat berbagai antimetabolit turunan pirimidin lainnya seperti fluorourasil, 5-fluorourasil (5-FU), capecitabine, floxuridine, gemcitabine, decitabine,

raltitrexed, dan tegafur. Senyawa-senyawa ini merupakan analog pirimidin atau purin yang telah mengalami modifikasi gugus kimia, sehingga mampu menginduksi apoptosis saat sel memasuki fase S siklus sel. Mekanismenya meliputi kesalahan penggabungan ke dalam DNA atau RNA, maupun penghambatan enzim penting dalam sintesis asam nukleat. Beberapa target enzim utama dari kelompok ini antara lain DNA polimerase, ribonukleotida reduktase, dan timidilat sintetase. Di antara obat-obatan tersebut, 5-fluorourasil (5-FU) dikenal luas karena kemampuannya mengganggu sintesis DNA dan RNA secara efektif. Obat ini bekerja dengan memasukkan dirinya ke dalam struktur DNA, sehingga menghambat proses mitosis dan memicu kematian sel, terutama pada sel yang aktif membelah. Selain antimetabolit, terdapat pula kelompok obat lain seperti alkaloid Vinca yang berperan sebagai penghambat pembelahan sel. Senyawa ini diperoleh dari tanaman genus *Vinca* dan bekerja dengan berikatan pada protein tubulin, sehingga menghambat polimerisasi mikrotubulus dan mengganggu struktur sitoskeleton sel. Akibatnya, proses pemisahan kromosom selama mitosis tidak berlangsung sempurna, yang menyebabkan sel berhenti pada fase metafase. Contoh utama dari kelompok ini adalah vincristine dan vinblastine, yang memiliki spektrum aktivitas antitumor yang cukup luas. Obat-obatan ini digunakan dalam terapi berbagai jenis kanker, termasuk leukemia akut, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin, rhabdomyosarcoma, sarkoma Ewing, neuroblastoma, tumor Wilms, multiple myeloma, leukemia kronis, kanker tiroid, tumor otak, serta beberapa kelainan hematologi lainnya (Masuda et al., 2017; Anand et al., 2022).

4. Agen atau Obat Antineoplastik Lainnya

Selain tiga kelompok utama yang sudah dikenal, terdapat pula sejumlah agen antineoplastik lain yang digunakan dalam praktik kemoterapi kanker. Obat-obat ini termasuk dalam satu atau lebih golongan, mempengaruhi berbagai jalur seluler pada sel kanker, serta memicu apoptosis melalui mekanisme yang beragam. Selain itu, disajikan pula gambaran singkat mengenai

beberapa obat antikanker yang umum digunakan dalam praktik klinis sehari-hari.

Paclitaxel/Taxol

Paclitaxel merupakan senyawa kompleks yang memiliki struktur cincin diterpene tipe taksan, yang diisolasi dari kulit pohon yew Barat (*Taxus brevifolia*). Obat ini menunjukkan efek sitotoksik melalui mekanisme yang berbeda dibandingkan agen lain. Paclitaxel bekerja dengan meningkatkan polimerisasi tubulin, sehingga memberikan efek yang berlawanan dengan golongan alkaloid yang telah dibahas sebelumnya. Selain itu, obat ini menghambat perubahan struktur serta proses depolimerisasi mikrotubulus. Aktivitas sitotoksiknya berkaitan erat dengan gangguan dinamika tubulin-mikrotubulus dalam sel. Secara klinis, paclitaxel telah terbukti efektif sebagai terapi pada karsinoma ovarium dan kanker payudara metastatik, terutama setelah kegagalan kemoterapi lini pertama atau pada kasus kekambuhan. Selain itu, obat ini juga menunjukkan efektivitas pada tumor stadium lanjut seperti kanker kepala dan leher, kanker paru sel kecil, adenokarsinoma esofagus, serta kanker prostat. Docetaxel merupakan analog paclitaxel dengan potensi yang lebih tinggi namun memiliki mekanisme kerja yang serupa. Obat ini telah menunjukkan manfaat pada kanker payudara dan ovarium yang telah mengalami resistensi terhadap terapi kemoterapi lini pertama. Meskipun efektif, penggunaan jangka panjang kedua obat ini dapat menimbulkan berbagai efek samping. Beberapa efek yang paling sering dilaporkan meliputi neutropenia, gangguan irama jantung (aritmia), neuropati, serta toksisitas kardiovaskular (Zhu and Chen, 2019; Schneider et al., 2021).

Etoposide

Etoposide merupakan turunan semisintetik dari senyawa glikosida tanaman yang dikenal sebagai podofilotoksin. Obat ini bekerja dengan merusak DNA melalui gangguan terhadap fungsi enzim DNA topoisomerase II, yang kemudian menyebabkan penghentian siklus sel pada fase G2. Mekanisme kerjanya melibatkan pembentukan kompleks terner antara DNA dan topoisomerase II, sehingga menghambat enzim tersebut untuk kembali berikatan

dengan untaian DNA, hal ini menyebabkan terjadinya kerusakan pada struktur DNA sel. Sel kanker diketahui lebih bergantung pada aktivitas enzim ini dibandingkan sel normal karena tingkat proliferasinya yang tinggi. Oleh karena itu, gangguan terhadap topoisomerase II akan menghambat sintesis DNA dan pada akhirnya memicu apoptosis pada sel kanker. Secara klinis, etoposide efektif digunakan pada berbagai keganasan yang bersifat agresif, seperti sarkoma Kaposi, sarkoma Ewing, kanker testis, kanker paru, limfoma, leukemia non-limfositik, serta glioblastoma multiforme (Bruni et al., 2018; Anand et al., 2022).

Camptothecin dan Turunannya

Camptothecin merupakan senyawa alami yang telah lama dikenal sebagai inhibitor topoisomerase. Senyawa ini pertama kali diisolasi dari kulit pohon *Camptotheca acuminata*. Secara struktur, camptothecin adalah alkaloid sitotoksik dengan sistem cincin pentasiklik yang mencakup bagian pirrolo(3,4-b)kuinolin, bentuk lakton alfa-hidroksi berkonfigurasi S, serta bentuk karboksilat. Seiring perkembangan penelitian, berbagai turunan camptothecin dengan efektivitas yang lebih tinggi telah berhasil dikembangkan dan digunakan secara luas dalam kemoterapi kanker. Salah satu turunan yang paling dikenal adalah topotecan, yang digunakan dalam terapi kanker ovarium dan kanker paru stadium lanjut. Obat ini bekerja dengan menargetkan enzim topoisomerase I, yaitu enzim yang berperan dalam mengurangi tegangan torsi DNA dengan cara membentuk putus untai tunggal selama proses replikasi. Penghambatan enzim ini akan mengganggu proses replikasi dan transkripsi DNA secara mendadak, sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker. Dalam kondisi fisiologis, topotecan berada dalam keseimbangan dengan bentuk karboksilatnya. Bentuk lakton yang aktif mampu menyisip di antara basa DNA dalam kompleks pemotongan topoisomerase I. Interaksi ini menghambat kerja enzim saat melakukan penyambungan kembali untai DNA setelah proses pemotongan, sehingga topoisomerase I terperangkap dalam kompleks yang terikat pada DNA. Selain topotecan, irinotecan juga merupakan turunan penting dari golongan ini. Obat ini telah terbukti efektif dalam menangani kanker kolorektal stadium lanjut serta

berbagai kanker agresif lainnya, seperti kanker paru, serviks, ovarium, dan usus besar (Pommier, 2006; Li et al., 2017).

Aktinomisin D (Daktinomisin)

Aktinomisin D, atau dikenal juga sebagai daktinomisin, merupakan senyawa kromopeptida yang berfungsi sebagai penghambat proses transkripsi. Obat ini bekerja dengan berikatan pada DNA saat tahap inisiasi transkripsi, sekaligus menghambat proses pemanjangan rantai RNA. Daktinomisin dapat menyisip di antara pasangan basa DNA, terutama pada daerah yang kaya guanin dan sitosin, atau berikatan pada alur kecil DNA. Interaksi ini menghasilkan kompleks obat-DNA yang sangat stabil, sehingga menghambat pemisahan untai DNA dan menghentikan proses sintesis RNA. Awalnya, daktinomisin diisolasi dari bakteri *Streptomyces* sebagai antibiotik. Namun, kemudian diketahui memiliki aktivitas antitumor yang signifikan, sehingga dimanfaatkan dalam kemoterapi sebagai antibiotik antikanker. Secara klinis, obat ini digunakan dalam terapi berbagai jenis kanker, seperti sarkoma Ewing, tumor Wilms, rhabdomiosarkoma, neoplasma trofoblastik, serta kanker testis dan ovarium (Arndt et al., 2004; Avendaño and Menéndez, 2008).

Mitomisin

Mitomisin merupakan golongan kuinon alami yang diisolasi dari bakteri *Streptomyces caespitosus* dan dikenal memiliki aktivitas biologis yang kuat, termasuk meningkatkan potensi efek pada sel bakteri. Selain itu, senyawa ini juga dikenal sebagai agen antineoplastik yang dapat menghambat proliferasi sel, misalnya pada fibroblas yang berperan dalam kondisi seperti glaukoma. Sebagai agen alkilasi yang bersifat bioreduktif, terutama pada turunan mitomisin C, obat ini digunakan dalam terapi kanker karena kemampuannya memodulasi siklus sel, khususnya pada transisi fase G1 ke fase S. Proses reduksi menghasilkan bentuk aktif yang dapat menyebabkan alkilasi basa DNA, sehingga mengganggu struktur dan fungsi DNA. Mekanisme ini memungkinkan terbentuknya ikatan silang pada basa DNA, terutama antara adenin (N6) dan guanin (O6 serta N2), yang pada akhirnya menghambat proses replikasi DNA.

Secara klinis, mitomisin digunakan dalam terapi paliatif berbagai kanker, termasuk karsinoma paru non-sel kecil serta tumor padat seperti kanker payudara, kolorektal, esofagus, pankreas, dan serviks. Salah satu turunannya, porfiromycin, yang merupakan derivat N-metil dari mitomisin C, juga terbukti efektif dalam penanganan kanker di area kepala dan leher (Haffty et al., 2005).

Daunorubicin (Rubidomycin)

Daunorubicin merupakan agen kemoterapi yang bekerja dengan merusak untai DNA melalui aktivasi enzim topoisomerase II serta pembentukan radikal bebas tipe kuinon. Obat ini, yang juga dikenal sebagai daunomycin, digunakan dalam terapi berbagai jenis leukemia, seperti leukemia mieloid akut (AML), leukemia limfositik akut (ALL), leukemia mielogen kronis (CML), serta sarkoma Kaposi. Pemberian daunorubicin dilakukan melalui infus intravena. Setelah berinteraksi dengan DNA melalui proses interkalasi, obat ini menghambat biosintesis makromolekul dalam sel. Mekanisme utamanya adalah dengan mengganggu aktivitas topoisomerase II, yaitu enzim yang berperan dalam mengurangi tegangan superkoil DNA. Daunorubicin bekerja dengan menahan kompleks topoisomerase II setelah terjadi pemutusan sementara pada rantai DNA selama proses replikasi. Akibatnya, penyambungan kembali heliks ganda DNA tidak dapat berlangsung, sehingga proses replikasi DNA terhenti dan proliferasi sel kanker pun terhambat (Murphy and Yee, 2017; Anand et al., 2022).

Bleomycin

Bleomycin merupakan senyawa lain yang berasal dari bakteri *Streptomyces* dan memiliki aktivitas antitumor. Obat ini banyak digunakan dalam terapi limfoma Hodgkin, serta kanker ovarium dan testis. Mekanisme kerjanya melibatkan kemampuan untuk mengkelat ion logam seperti besi atau tembaga, yang kemudian memicu pembentukan radikal bebas, terutama radikal superoksida. Senyawa ini juga dapat berinterkalasi ke dalam DNA, sehingga menyebabkan pemutusan untai DNA. Selain itu, terdapat bukti bahwa bleomycin dapat menghambat penggabungan timidin ke dalam rantai DNA, dan proses pemutusan DNA tersebut dipengaruhi

oleh keberadaan oksigen serta ion logam dalam kondisi in vitro. Meskipun mekanisme pasti pemutusan DNA belum sepenuhnya dipahami, diduga bleomycin membentuk kompleks dengan ion logam (terutama besi) yang kemudian bereaksi dengan oksigen untuk menghasilkan radikal bebas seperti superoksida dan hidroksil, yang berperan dalam merusak DNA. Salah satu karakteristik khas dari obat ini adalah efek mielosupresi yang relatif minimal dibandingkan agen kemoterapi lainnya. Secara klinis, bleomycin juga efektif digunakan dalam penanganan karsinoma sel skuamosa pada kulit, serta kanker di area mulut, kepala dan leher, saluran genitourinari, dan tenggorokan (Weber, 2014; Yu et al., 2016).

Tabel 12.1. Gambaran Umum Kelas Agen kemoterapi

Kelas Obat	Contoh	Indikasi
<i>Alkylating agents</i>	• Chlorambucil • Siklofosamid • Busulfan	• Limfoma Hodgkin’s • Tumor solid (payudara, ovarium, dan paru-paru) • Ablasi sumsum tulang sebelum transplantasi <i>stem- cell</i> hematopoietik
Antimetabolit	• 5-fluorouracil (5-FU) • 6-merkaptopurin (6-MP) • Gemcitabine	• Kanker payudara • Kanker pankreas • Leukemia limfoblastik akut
Anti-tumor antibiotik	• Doxorubicin • Daktinomisin • Daunorubicin • Bleomycin	• Solid tumor • Leukemia • Karsinoma sel squamosa kepala dan leher
<i>Topoisomerase inhibitor II</i>	• Etoposide • Teniposide	• Kanker testis • Leukemia
Inhibitor mitosis	• Docetaxel • Eribulin • Paclitaxel • Vinblastin	• Kanker ovarium • Kanker payudara • Kanker lambung • Sarkoma kaposi

Sumber : *Chemotherapy-type, side effects, and resistance (Ibharm and Ismail, 2020).*

12.6.3 Efek Samping Kemoterapi dan Resistensi Obat

Menurut klasifikasi WHO, kemoterapi saling berhubungan dengan beberapa efek samping yang mencakup tanda-tanda toksisitas langsung dan tanda-tanda akhir toksisitas kronis mulai dari ringan, sedang, berat atau mengancam jiwa. Literatur sebelumnya oleh Schirrmacher, 2019., menyebutkan bahwa efek langsung dari kemoterapi dapat dilihat dari kulit dan rambut, sumsum tulang dan darah, ginjal. Semua organ penting tubuh seperti jantung, paru-paru, dan otak juga dapat terpengaruh. Selain itu, tingkat neurotoksisitas yang parah dan mengancam jiwa dapat menyebabkan kelumpuhan, ataksia, koma, kejang sedangkan efek kronis dari perawatan kemoterapi termasuk karsinogenesis, resistensi obat, dan infertilitas. Aslam et al., 2014, mengungkapkan bahwa efek samping tertinggi yang dilaporkan adalah kelemahan (95%), kelelahan (90%), mual (77%), rambut rontok (76%) dan muntah (75%). Ada juga efek samping yang jarang terjadi yang meliputi luka mulut, diare, mulut kering, kram perut, gangguan memori dan mati rasa. Mual dan muntah adalah salah satu efek samping yang paling umum (Ibham and Ismail, 2020).

Selain itu, dilaporkan bahwa 90% kegagalan dalam kemoterapi selama invasi dan metastasis kanker disebabkan oleh resistensi obat. Resistensi obat dalam sel kanker mengakibatkan penurunan aktivitas obat yang meningkatkan insensitivitas tumor terhadap pengobatan awal atau meningkatkan resistensi tumor selama atau setelah pengobatan. Tercantum di bawah ini pada Tabel 12.2 adalah obat antikanker yang sering digunakan dengan efek samping yang teridentifikasi.

Tabel 12.2. Obat antikanker yang umum digunakan beserta efek sampingnya yang telah teridentifikasi.

Tipe Kanker	Tipe/Kelas Obat Kemoterapi	Efek Samping
Limfoma Non-Hodgkin's, multiple myeloma, kanker payudara	Doxorubicin	• Kerusakan jantung • Pembengkakan dan nyeri pada telapak kaki. • Ruam kulit pada telapak tangan.
Ovarium, kepala, leher, dan kanker paru-paru	Carboplatin (Paraplatin)	• Penurunan jumlah sel darah • Alopecia (sementara) • Mual, muntah • Kebingungan • Diare
Ovarium, pankreas, paru-paru, dan kanker payudara	Gemcitabine	• Gusi berdarah • Diare • Kehilangan berat badan • Nyeri dada • Nyeri sendi
Payudara, ovarium, dan kanker paru-paru	Paclitaxel (Taxol)	• Reaksi alergi • Rambut tipis atau rapuh • Nyeri sendi • Penurunan jumlah sel darah • Mual dan muntah • Mati rasa atau kesemutan di jari tangan atau kaki
Kanker limfoma	Dacarbazine	• Myelosupresi • Muntah • Iritasi perivaskular
Kanker payudara metastasis	Docetaxel dengan capecitabine (DX)	• Mual, ketidaknyamanan, asthenia • Neutropenia • Diare

Resistensi obat dalam kemoterapi melibatkan beberapa mekanisme termasuk penurunan aktivasi obat, perubahan target

obat, efluks obat, meningkatkan perbaikan kerusakan DNA, penghambatan kematian sel, transisi *epitel-mesenchymal* (EMT) dan metastasis serta heterogenitas sel kanker. Sel kanker mengembangkan resistensi terhadap perawatan dengan mengurangi aktivasi obat melalui mutasi atau ekspresi berlebihan pada protein dan enzim dari jalur aktivasi seperti sistem sitokrom P450 (CYP) dan superfamili *glutathione-S-transferase* (GST). Ekspresi GST yang berlebihan menyebabkan peningkatan detoksifikasi obat antikanker sehingga membatasi aktivitas yang merusak obat pada sel kanker. Perubahan target obat muncul setelah mutasi atau modifikasi tingkat ekspresi target. Akibatnya, sel kanker dengan target obat yang bermutasi tidak merespons dengan baik terhadap obat tersebut, sehingga mengubah tujuan obat yang disebutkan dan akhirnya menyebabkan resistensi obat. Efluks obat, di sisi lain, mengacu pada mekanisme memompa obat antikanker keluar dari sel untuk mengurangi akumulasi obat. Sel kanker menyebabkan keluarnya obat melalui dua jenis protein membran terkait resistensi obat (DRAMP) yang dikenal sebagai transporter kaset pengikat ATP (ABC) dan transporter pembawa zat terlarut. Transporter ABC memompa obat hidrofobik keluar dari sel tumor sementara transporter pembawa zat terlarut meningkatkan tingkat kemoresistensi. Akibatnya, protein transporter membran ini menurunkan efektivitas obat ke dalam sel tumor dan mempengaruhi penyerapan seluler agen antikanker hidrofilik (Ibharm and Ismail, 2020).

12.7 Terapi Tertarget

Salah satu keterbatasan utama dari sebagian besar regimen kemoterapi adalah rendahnya spesifisitas, yaitu ketidakmampuan untuk secara selektif mengenali dan menargetkan sel kanker. Kondisi ini menjadi hambatan terapeutik yang signifikan, karena distribusi obat tidak dapat terfokus secara optimal pada jaringan tumor, sehingga mengurangi efektivitas terapi sekaligus meningkatkan risiko toksisitas pada jaringan normal. Dalam beberapa dekade terakhir, berbagai pendekatan inovatif telah dikembangkan dan diuji untuk meningkatkan sistem penghantaran obat, sehingga memberikan prospek yang menjanjikan di masa depan. Strategi

tersebut mencakup penggunaan sistem berbasis nanopartikel, antibodi bertarget, fungsionalisasi aptamer, serta pengembangan obat spesifik seperti trastuzumab (Herceptin) pada kanker payudara. Pendekatan berbasis antibodi yang secara selektif mengenali antigen pada sel kanker saat ini menjadi salah satu strategi terdepan dalam pengembangan sistem penghantaran obat yang lebih terarah, sekaligus mendorong inovasi lebih lanjut dalam terapi yang lebih efektif. Selain itu, berbagai jenis pembawa nano dan formulasi nanomedisin telah terbukti mampu meningkatkan akumulasi obat pada sel kanker. Keunggulan utama dari sistem penghantaran obat yang ditargetkan adalah kemampuannya dalam menurunkan toksisitas terhadap jaringan dan organ sehat di sekitarnya, sehingga dapat meminimalkan kerusakan kolateral yang berpotensi menimbulkan stres fisiologis maupun kegagalan organ. Meskipun demikian, efektivitas klinis dari berbagai metode penghantaran obat tersebut masih terus dievaluasi melalui uji klinis (Anand et al., 2022).

12.8 Pengobatan yang Dipersonalisasi (*Personalized Medicine*)

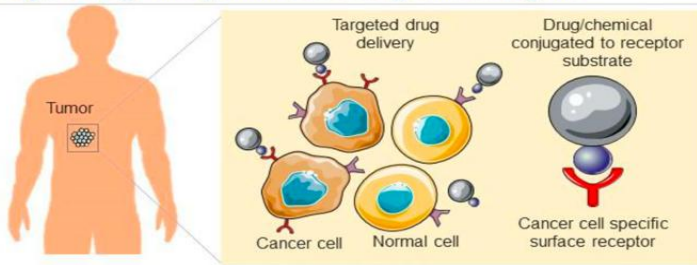
Heterogenitas sel tumor menyebabkan karakteristik kanker pada setiap individu berbeda, baik dari segi akumulasi kelainan genetik, laju pertumbuhan dan progresi, respons terhadap terapi, maupun kecenderungan untuk mengembangkan resistensi terhadap obat. Perkembangan teknologi mutakhir memungkinkan pemahaman yang lebih mendalam mengenai variasi molekuler pada tingkat individu, sehingga terapi dapat disesuaikan secara spesifik dengan profil biologis masing-masing pasien. Pendekatan ini memberikan keuntungan dalam pemilihan jenis obat dan penentuan dosis yang paling tepat, sehingga diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan penatalaksanaan kanker. Sebagai contoh, dabrafenib dan vemurafenib dirancang untuk menargetkan mutasi gen BRAF, sedangkan trastuzumab efektif pada sel kanker dengan overekspresi HER-2. Konsep utama dari pengobatan presisi adalah analisis mendalam terhadap data *omics*—meliputi genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik—untuk mengidentifikasi target molekuler kunci yang berperan dalam pertumbuhan sel kanker, sehingga dapat dikembangkan terapi yang lebih terarah. Berbagai

mutasi spesifik diketahui sering muncul pada sub tipe kanker tertentu, sehingga identifikasi dan penargetan mutasi “driver” pada masing-masing pasien diharapkan memberikan hasil terapi yang lebih optimal. Sebagai contoh, mutasi pada gen *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) ditemukan pada sebagian kecil kasus kanker paru non-sel kecil dan telah mendorong pengembangan inhibitor ALK seperti crizotinib dan ceritinib. Selain itu, inhibitor BRAF oral seperti vemurafenib menunjukkan afinitas tinggi terhadap mutasi BRAFV600E, sehingga direkomendasikan bagi pasien dengan mutasi tersebut. Teknologi *high-throughput screening* juga telah membuka peluang dalam identifikasi berbagai target terapeutik baru, termasuk jalur pensinyalan fosfoinositida 3-kinase (PI3K)/AKT/mTOR yang sering mengalami perubahan pada berbagai tumor padat. Mutasi aktivasi pada gen PIK3CA serta hilangnya fungsi gen PTEN merupakan salah satu kelainan yang paling umum ditemukan. Dalam konteks ini, penggunaan inhibitor spesifik seperti alpelisib telah dievaluasi, misalnya pada pasien kanker payudara dengan mutasi PIK3CA, dan menunjukkan pentingnya pendekatan berbasis profil molekuler dalam meningkatkan respons terapi. Selain itu, disregulasi jalur pensinyalan faktor pertumbuhan fibroblas (FGF) juga berperan dalam inisiasi dan progresi kanker. Variasi genetik seperti amplifikasi reseptor FGF, mutasi, maupun fusi gen menunjukkan respons yang berbeda terhadap terapi, sehingga diperlukan analisis molekuler yang komprehensif untuk menentukan pilihan pengobatan yang tepat. Contoh lain adalah penggunaan inhibitor poli(ADP-ribosa) polimerase (PARP), seperti olaparib, yang efektif pada kanker dengan mutasi gen BRCA, dengan tingkat selektivitas yang lebih tinggi terhadap sel kanker dibandingkan sel normal. Di sisi lain, pendekatan sitoprotektif juga mulai dikembangkan, misalnya penggunaan senyawa alami seperti turunan *withaferin-A* yang berpotensi melindungi sel normal dari berbagai stres yang diinduksi oleh terapi kanker. Meskipun konsep pengobatan presisi memberikan manfaat yang signifikan bagi pasien, penerapannya masih menghadapi kendala, terutama terkait tingginya biaya pemeriksaan profil genomik, sehingga belum dapat diakses secara luas oleh seluruh populasi (Anand et al., 2022).

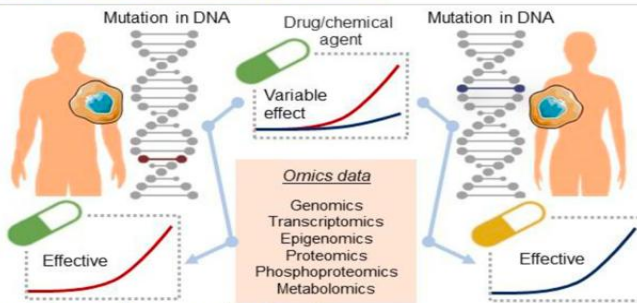
12.9 Imunoterapi

Penguatan sistem imun melalui pengembangan strategi imunoterapi merupakan salah satu pendekatan yang sangat spesifik dan menjanjikan dalam penanganan kanker stadium lanjut. Dalam beberapa dekade terakhir, berbagai inovasi telah dikembangkan untuk memodifikasi dan mengoptimalkan respons imun pasien, sehingga sistem kekebalan tubuh mampu mengenali, mengidentifikasi, dan menargetkan sel-sel yang mengalami transformasi ganas melalui pengenalan penanda permukaan sel tertentu. Integrasi imunoterapi ke dalam regimen pengobatan telah terbukti meningkatkan efektivitas kemoterapi pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara triple-negatif. Terapi ini dapat diberikan sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan agen kemoterapi untuk mencapai hasil klinis yang lebih optimal. Selain itu, pengembangan vaksin, baik yang bersifat profilaksis maupun terapeutik, bertujuan untuk melatih sistem imun dalam mengenali dan mengeliminasi sel kanker secara lebih efektif. Beberapa agen imunoterapi telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam praktik klinis. Sebagai contoh, atezolizumab digunakan dalam penanganan kanker payudara yang sulit diobati. Sementara itu, tisagenlecleucel, yang telah memperoleh persetujuan dari FDA, digunakan dalam terapi leukemia limfoblastik sel B melalui pendekatan rekayasa sel T dengan reseptor antigen kimera (CAR-T). Selain itu, penggunaan sitokin seperti interferon dan interleukin juga dimanfaatkan untuk meningkatkan respons imun terhadap sel kanker. Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan, bidang imunoterapi terus mengalami kemajuan pesat dan menjadi salah satu pilar penting dalam terapi kanker modern (Anand et al., 2022).

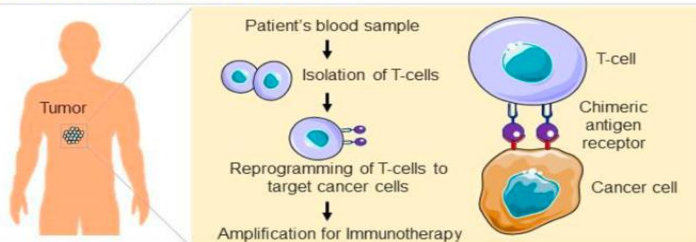
(A) Targeted drug delivery of anti-cancer drugs/chemical agents



(B) Personalized medicine for cancer treatment



(C) Immunotherapy for cancer treatment



Gambar 12.3. Diagram skematik menunjukkan pendekatan terapi kanker yang ditargetkan. (A) Model pertama menunjukkan strategi penghantaran obat yang ditargetkan, di mana agen antikanker dikonjugasikan dengan ligan atau substrat spesifik yang memiliki afinitas terhadap reseptor tertentu pada permukaan sel kanker, sehingga memungkinkan pengiriman obat secara lebih selektif. (B) Model kedua mengilustrasikan konsep pengobatan yang dipersonalisasi, yang dikembangkan berdasarkan analisis data omics serta studi respons obat. Pendekatan ini bertujuan untuk menargetkan mutasi atau tanda molekuler spesifik pada masing-masing pasien, sehingga mendukung penerapan terapi kanker yang presisi. (C) Model ketiga menggambarkan strategi imunoterapi, khususnya melalui rekayasa sel T yang diprogram ulang untuk mengenali dan menyerang sel kanker menggunakan reseptor antigen kimera (*chimeric antigen receptor*, CAR), yang menjadi salah satu pendekatan penting dalam terapi imun kanker modern. Sumber : *Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics* (Anand et al., 2022).

12.10 Terapi Kombinasi

Terapi kombinasi menawarkan keuntungan berupa regresi tumor yang cepat melalui terapi target, sekaligus memberikan respons jangka panjang yang diinduksi oleh imunoterapi. Imunoterapi berperan dalam mempertahankan respons tumor yang telah dicapai, sehingga menghasilkan remisi yang lebih stabil dan berkelanjutan. Respons imun inang yang berkesinambungan terhadap berbagai antigen tumor juga berpotensi menurunkan risiko terbentuknya klon sel yang resisten terhadap obat. Salah satu strategi yang berkembang adalah kombinasi vaksin kanker dengan penghambat titik kontrol imun (*immune checkpoint inhibitors*, ICI), seperti inhibitor CTLA-4 dan PD-1/PD-L1, untuk mencegah terjadinya kondisi hiporeaktif sel T. Selain itu, infiltrasi sel T dan sel natural killer (NK) ke dalam jaringan tumor dapat ditingkatkan melalui penggunaan terapi target yang memodifikasi endotelium tumor. Beberapa agen kemoterapi, seperti gemcitabine, diketahui dapat menginduksi kematian sel tumor yang kemudian meningkatkan presentasi antigen dan aktivasi respons imun. Kombinasi obat seperti carboplatin, pemetrexed, dan pembrolizumab saat ini telah menjadi terapi lini pertama pada kanker paru non-sel kecil. Sementara itu, pada kanker payudara triple-negatif, kombinasi nab-paclitaxel dengan atezolizumab (anti-PD-L1) menunjukkan peningkatan progression-free survival dibandingkan kemoterapi konvensional. Peran reseptor adenosin dalam regulasi pertumbuhan tumor juga menjadi perhatian, khususnya sub tipe A2A dan A2B yang termasuk dalam keluarga reseptor GPCR. Reseptor A2B dinilai potensial sebagai target kemoterapi, sedangkan A2A lebih banyak dimanfaatkan dalam pendekatan imunoterapi. Pengembangan molekul ganda yang menargetkan kedua reseptor tersebut semakin mendorong strategi kombinasi dalam terapi kanker. Selain itu, modulator epigenetik memiliki peran penting dalam lingkungan mikro tumor dengan meningkatkan ekspresi antigen serta aktivitas efektor sel T. Reaktivasi sel T yang mengalami kelelahan akibat terapi ICI dikaitkan dengan perubahan struktur kromatin, sehingga menunjukkan bahwa intervensi epigenetik dapat memperbaiki fungsi imun pada kondisi tertentu. Pendekatan lain yang berkembang adalah terapi seluler

adopsi, yaitu dengan menginfuskan sel imun yang telah direkayasa atau diperbanyak secara *ex vivo* ke dalam tubuh pasien untuk meningkatkan jumlah sel efektor yang mampu mengenali antigen tumor. Metode ini mencakup terapi limfosit infiltrasi tumor (TIL), sel T dengan reseptor antigen kimera (CAR-T), serta sel T dengan reseptor T (TCR) yang direkayasa. Sel-sel yang dikembangkan di luar tubuh ini cenderung memiliki respons yang lebih kuat terhadap antigen tumor karena tidak terpapar secara terus-menerus pada lingkungan mikro tumor yang bersifat tolerogenik. Pendekatan lain adalah penggunaan virus onkolitik yang disuntikkan langsung ke dalam tumor untuk meningkatkan pengenalan antigen dan memperkuat respons imun. Contohnya adalah talimogene laherparepvec (T-VEC), yaitu virus herpes simpleks yang dimodifikasi, yang bekerja dengan melisis sel tumor serta merangsang produksi GM-CSF untuk meningkatkan aktivitas sel penyaji antigen. Meskipun menjanjikan, kombinasi antara imunoterapi dan terapi target juga dapat menimbulkan efek samping, seperti hepatotoksitas. Sebagai contoh, kombinasi dabrafenib, trametinib, dan terapi anti-PD-1 pada melanoma dilaporkan meningkatkan risiko efek samping berat dibandingkan terapi target tunggal. Kedepannya, pengembangan obat kanker semakin berfokus pada pemahaman yang lebih komprehensif terhadap lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*), dengan tujuan menciptakan sinergi antara berbagai pendekatan terapeutik. Penelitian selanjutnya perlu menitikberatkan pada optimalisasi kombinasi terapi, termasuk penentuan waktu pemberian, dosis, serta urutan terapi, guna meningkatkan efektivitas sekaligus meminimalkan toksisitas (Anand et al., 2022).

12.11 Arah Masa Depan Kemoterapi Kanker

Arah masa depan kemoterapi kanker tidak lagi bertumpu pada pencarian obat sitotoksik baru semata, melainkan pada pengembangan terapi yang lebih selektif, lebih aman, dan lebih cerdas. Jurnal yang Anda unggah menekankan pentingnya *targeted drug delivery*, *nanotechnology-based delivery*, kombinasi imunoterapi, serta eksplorasi senyawa alami dan derivat sintetis baru. Fokus utamanya adalah meningkatkan efikasi sambil menurunkan beban

toksisitas pada jaringan sehat. Kemajuan juga akan sangat ditentukan oleh kemampuan integrasi data biologis, diagnosis dini, dan pemantauan respons terapi secara real time. Dalam konteks ini, kanker dipandang bukan lagi sebagai satu entitas tunggal, tetapi sebagai kumpulan penyakit yang memerlukan pendekatan berbeda berdasarkan karakter molekuler masing-masing. Artikel yang Anda unggah secara implisit menunjukkan bahwa keberhasilan masa depan akan sangat dipengaruhi oleh kolaborasi antara farmakologi, biologi molekuler, imunologi, dan teknologi klinis. Dengan demikian, kemoterapi tetap merupakan komponen penting dalam onkologi, tetapi posisinya kini semakin diperkaya oleh terapi bertarget, *immunotherapy*, *personalized medicine*, dan sistem penghantaran obat yang lebih presisi (Anand et al., 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Amjad, M.T., Chidharla, A. and Kasi, A., 2026. Cancer Chemotherapy. In: *StatPearls*. [online] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>>
- Anand, U., Dey, A., Chandel, A.K.S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D.K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J.K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J. and Pérez de la Lastra, J.M., 2022. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, 10(4), pp.1367–1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>.
- Arndt, C., Hawkins, D., Anderson, J.R., Breitfeld, P., Womer, R. and Meyer, W., 2004. Age is a risk factor for chemotherapy-induced hepatopathy with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(10), pp.1894–1901. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.075>.
- Avendaño, C. and Menéndez, J.C., 2008. *Medicinal chemistry of anticancer drugs*. 1st ed edn. Amsterdam Boston: Elsevier.
- Bruni, E., Reichle, A., Scimeca, M., Bonanno, E. and Ghibelli, L., 2018. Lowering Etoposide Doses Shifts Cell Demise From Caspase-Dependent to Differentiation and Caspase-3-Independent Apoptosis via DNA Damage Response, Inducing AML Culture Extinction. *Frontiers in Pharmacology*, [online] 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01307>.
- Bukhtoyarov, O.V. and Samarin, D.M., 2015. Pathogenesis of Cancer: Cancer Reparative Trap. *Journal of Cancer Therapy*, 06(05), pp.399–412. <https://doi.org/10.4236/jct.2015.65043>.
- Chabner, B.A. and Roberts, T.G., 2005. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 5(1), pp.65–72. <https://doi.org/10.1038/nrc1529>.
- DeVita, V.T. and Chu, E., 2008. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Research*, 68(21), pp.8643–8653. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>.

- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L., Pieros, M., et al. (2024) *Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. - References - Scientific Research Publishing*. [online] Available at: <<https://www.scirp.org/reference/referencespapers?refereceid=4004110>>
- Global cancer statistics 2018: *GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries* - Bray - 2018 - *CA: A Cancer Journal for Clinicians* - Wiley Online Library. [online] Available at: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>>
- Greten, F.R. and Grivennikov, S.I., 2019. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*, 51(1), pp.27–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>.
- Haffty, B.G., Wilson, L.D., Son, Y.H., Cho, E.I., Papac, R.J., Fischer, D.B., Rockwell, S., Sartorelli, A.C., Ross, D.A., Sasaki, C.T. and Fischer, J.J., 2005. Concurrent chemo-radiotherapy with mitomycin C compared with porfiromycin in squamous cell cancer of the head and neck: final results of a randomized clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 61(1), pp.119–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.07.730>.
- Hanahan, D., 2022. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), pp.31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
- Hanahan, D. and Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), pp.646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Ibham, S.F. and Ismail, N.I., 2020. Chemotherapy- Type, Side Effects and Resistance. (3).
- Islami, F., Goding Sauer, A., Miller, K.D., Siegel, R.L., Fedewa, S.A., Jacobs, E.J., McCullough, M.L., Patel, A.V., Ma, J., Soerjomataram, I. and Flanders, W.D., 2018. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), pp.31-54.

- Katzung, B.G. and Trevor, A.J., 2020. *Basic and Clinical Pharmacology 15e*. McGraw-Hill Education.
- Kondo, N., Takahashi, A., Ono, K. and Ohnishi, T., 2010. DNA damage induced by alkylating agents and repair pathways. *Journal of Nucleic Acids*, 2010, p.543531. <https://doi.org/10.4061/2010/543531>.
- Lambie, D.G. and Johnson, R.H., 1985. Drugs and Folate Metabolism. *Drugs*, 30(2), pp.145–155. <https://doi.org/10.2165/00003495-198530020-00003>.
- Li, F., Jiang, T., Li, Q. and Ling, X., 2017. Camptothecin (CPT) and its derivatives are known to target topoisomerase I (Top1) as their mechanism of action: did we miss something in CPT analogue molecular targets for treating human disease such as cancer? *American Journal of Cancer Research*, 7(12), pp.2350–2394.
- Li, Y., Fan, Z., Meng, Y., Liu, S. and Zhan, H., 2023. Blood-based DNA methylation signatures in cancer: A systematic review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1869(1), p.166583. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166583>.
- Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., Im, Y.-H., Lee, E.-S., Yokota, I., Kuroi, K., Im, S.-A., Park, B.-W., Kim, S.-B., Yanagita, Y., Ohno, S., Takao, S., Aogi, K., Iwata, H., Jeong, J., Kim, A., Park, K.-H., Sasano, H., Ohashi, Y. and Toi, M., 2017. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 376(22), pp.2147–2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>.
- Murphy, T. and Yee, K.W.L., 2017. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(16), pp.1765–1780. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1391216>.
- Papac, R.J., 2001. Origins of cancer therapy. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 74(6), pp.391–398.
- Pommier, Y., 2006. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 6(10), pp.789–802. <https://doi.org/10.1038/nrc1977>.

- Qin, H. and Wang, Y., 2009. Exploring DNA-binding proteins with in vivo chemical cross-linking and mass spectrometry. *Journal of Proteome Research*, 8(4), pp.1983–1991. <https://doi.org/10.1021/pr8009319>.
- Quail, D.F. and Joyce, J.A., 2013. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature Medicine*, 19(11), pp.1423–1437. <https://doi.org/10.1038/nm.3394>.
- Raimondi, M.V., Randazzo, O., La Franca, M., Barone, G., Vignoni, E., Rossi, D. and Collina, S., 2019. DHFR Inhibitors: Reading the Past for Discovering Novel Anticancer Agents. *Molecules*, 24(6), p.1140. <https://doi.org/10.3390/molecules24061140>.
- Robert, A., 2024. Understanding the Main Causes of Cancer: A Comprehensive Overview. *Oncology and Cancer Case Report*, 10(02),
- Sawyers, C., 2004. Targeted cancer therapy. *Nature*, 432(7015), pp.294–297.
- Schneider, F., Pan, L., Ottenbruch, M., List, T. and Gaich, T., 2021. The Chemistry of Nonclassical Taxane Diterpene. *Accounts of Chemical Research*, 54(10), pp.2347–2360. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00873>.
- Smith, R., 2004. Cancer Diagnostics: Current and Future Trends. In: *The Lancet Oncology*. [online] p.765. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01656-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01656-0).
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz, L.A. and Kinzler, K.W., 2013. Cancer genome landscapes. *Science*, 339(6127), pp.1546–1558. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>.
- Weber, G.F., 2014. DNA Damaging Drugs. *Molecular Therapies of Cancer*, pp.9–112. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13278-5_2.
- World Health organization, 2023. *Cancer*. [online] Available at: <<https://www.who.int/health-topics/cancer>>.
- Yu, Z., Yan, B., Gao, L., Dong, C., Zhong, J., D Ortenzio, M., Nguyen, B., Seong Lee, S., Hu, X. and Liang, F., 2016. Targeted Delivery of Bleomycin: A Comprehensive Anticancer Review. *Current*

Cancer Drug Targets, 16(6), pp.509–521.
<https://doi.org/10.2174/15680096166666151130213910>.

Zhu, L. and Chen, L., 2019. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 24, p.40. <https://doi.org/10.1186/s11658-019-0164-y>.

BIODATA PENULIS



Apt. Lilik Septiana, S.Farm., M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah

Penulis lahir di Desa Giri Sako 10 September 1991. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah.

Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi (S.Farm) di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, kemudian penulis melanjutkan pendidikan profesi apoteker (apt) di Universitas Tjut Nyak Dhien Medan selanjutnya Penulis melanjutkan pendidikan Magister Farmasi (M.Farm) di Universitas Sumatera Utara.

Dalam kegiatan akademik, penulis aktif dalam bidang pendidikan, penelitian dan pengabdian kepada Masyarakat khususnya yang berkaitan dengan ilmu farmakologi, farmasi klinis dan farmakoterapi. Penulis juga terlibat dalam berbagai kegiatan ilmiah, baik sebagai peserta maupun contributor dalam publikasi ilmiah.

BIODATA PENULIS



Apt. Reza Laila Najmi, S.Farm., M.S.Farm

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau

Penulis lahir di Pekanbaru pada tanggal 19 Juli 1998. Penulis merupakan anak bungsu dari enam bersaudara. Saat ini penulis berprofesi sebagai dosen tetap pada Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Riau (UMRI) sejak tahun 2024 hingga sekarang. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi (S.Farm) di Universitas Padjadjaran, kemudian melanjutkan pendidikan profesi Apoteker (apt.) pada institusi yang sama. Untuk memperdalam kompetensi di bidang pelayanan kesehatan, penulis melanjutkan studi dan memperoleh gelar Magister Farmasi Klinis (M.S.Farm) di Institut Teknologi Bandung (ITB). Ketertarikan penulis terhadap dunia kesehatan serta kegemaran dalam menulis menjadi motivasi dalam menekuni bidang kefarmasian, khususnya farmasi klinis. Penulis bekerja sebagai tenaga pendidik sejak 2024 hingga saat ini, penulis aktif dalam kegiatan akademik, pengembangan pembelajaran, serta penulisan ilmiah. Dedikasi tersebut mendorong penulis untuk terus berkontribusi dalam pengembangan ilmu kefarmasian dan peningkatan kualitas pendidikan di Indonesia.

BIODATA PENULIS



apt. Syilvi Rinda Sari S. Farm., M. Farm.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah

Penulis lahir di Medan pada tanggal 20 Juni 1993. Saat ini, penulis merupakan Dosen Tetap pada Program Studi S1 Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi, melanjutkan pendidikan profesi Apoteker, serta pendidikan Magister Ilmu Farmasi di Universitas Sumatera Utara (USU).

Penulis memiliki pengalaman sebagai asisten laboratorium, tenaga pengajar di beberapa institusi pendidikan tinggi, serta sebagai apoteker penanggung jawab di fasilitas pelayanan kefarmasian. Selain itu, penulis juga aktif dalam organisasi profesi dan berbagai kegiatan pengembangan keilmuan di bidang farmasi.

Dalam bidang akademik, penulis memiliki fokus keilmuan pada farmakologi dan farmasi klinis. Bidang kajiannya meliputi pemahaman mekanisme kerja obat, evaluasi terapi berbasis bukti (*evidence-based pharmacotherapy*), serta optimalisasi penggunaan obat dalam praktik klinis. Penulis juga aktif dalam kegiatan pendidikan, penelitian, dan pengabdian kepada masyarakat, khususnya dalam upaya meningkatkan kualitas penggunaan obat yang aman, efektif, dan rasional.

BIODATA PENULIS



Apt. Genialita Fadhilla, M.Si

Dosen Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Garut

Penulis lahir di Bandung tanggal 27 September 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut. Menyelesaikan pendidikan secara menyeluruh di Institut Teknologi Bandung (ITB). Penulis mengambil S1 Farmasi dengan Jurusan Farmasi Klinik dan Komunitas tahun 2012-2016, melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Klinik tahun 2016-2017, dan melanjutkan profesi apoteker tahun 2017-2018. Penulis menekuni bidang farmakologi dan farmasi klinik terutama membuat bahan ajar, artikel ilmiah, dan buku di bidang tersebut serta materi-materi edukasi pada program pengabdian masyarakat yang terkait dengan bidang kefarmasian dan kesehatan.

BIODATA PENULIS



Apt. Nelly Kurniawati, S.Farm., M.Farm.Klin.
Dosen Program Studi D3 Farmasi
Akademi Farmasi Santo Fransiskus Xaverius

Penulis lahir di Jember tanggal 03 Maret 1987. Penulis merupakan apoteker dan dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi Akademi Farmasi Santo Fransiskus Xaverius Maumere. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi, Profesi Apoteker, dan Magister Farmasi Klinis di Universitas Airlangga. Bidang keilmuan yang ditekuni meliputi farmakologi, farmasi klinis, farmasi komunitas, farmasi digital, serta metode dan statistik penelitian kesehatan. Penulis aktif dalam kegiatan penelitian, publikasi ilmiah, serta sebagai pembicara seminar nasional di bidang farmasi klinis dan pelayanan kefarmasian. Selain itu, penulis juga berkontribusi dalam penulisan berbagai buku ilmiah, khususnya terkait farmasi klinis, swamedikasi, dan metode penelitian kesehatan.

BIODATA PENULIS



apt. Utami Budhi Fadilla, M. Farm

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir di Padang tanggal 11 Februari 1999. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi, melanjutkan studi apoteker dan melanjutkan S2 pada Jurusan farmasi sains di Universitas Andalas. Penulis aktif dalam menulis terutama dalam bidang farmakologi dan klinis.

Penulis memiliki pengalaman kerja pada tahun 2021-2025 sebagai praktisi apoteker pada sebuah rumah sakit khusus bedah tulang di Kota Padang. Pada tahun 2025 hingga saat ini penulis melanjutkan karir menjadi salah satu dosen tetap dibidang farmakologi dan klinis STIFARM Padang.

BIODATA PENULIS



apt. Sri Wahyuni, M.Farm

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah

Penulis lahir di Batusangkar pada tanggal 18 Oktober 1990. Saat ini, penulis merupakan dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah.

Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi (S.Farm) serta pendidikan profesi Apoteker (apt.) di Universitas Andalas. Selanjutnya, penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang Magister Farmasi (M.Farm) di Universitas Sumatera Utara.

Dalam kegiatan akademik, penulis aktif dalam bidang pendidikan, penelitian, dan pengabdian kepada masyarakat, khususnya yang berkaitan dengan farmasi klinis, farmakoterapi, serta peningkatan pengetahuan dan kepatuhan pasien. Penulis juga terlibat dalam berbagai kegiatan ilmiah, baik sebagai peserta maupun kontributor dalam publikasi ilmiah.

BIODATA PENULIS



apt. Diki Aprianto A., S.Farm., M.Clin.Pharm., FISQua.
Dosen Program Studi S1 Farmasi dan Profesi Apoteker

Penulis lahir di Bengkulu pada 19 April 1996. Penulis tercatat sebagai lulusan Magister Farmasi Klinik Universitas Gadjah Mada. Seorang apoteker dan akademisi di bidang keahlian Farmakoterapi, Farmakologi dan Farmasi Klinik. Pada tahun 2025, penulis telah meraih gelar Fellow of the International Society for Quality in Health Care (FISQua).

BIODATA PENULIS



apt. Ziza Putri Aisyia Fauzi, S.Farm., M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah

Penulis lahir di Medan tanggal 29 November 1996. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi (S-1) pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah (2014-2018) dan melanjutkan Magister Farmasi (S-2) pada Program Magister Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara (2021-2023) dengan fokus pada Farmakologi Farmasi. Sebagai upaya mengembangkan kompetensi profesional, penulis juga menyelesaikan studi Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana pada tahun 2019-2020. Dengan latar belakang akademik yang solid dan pengalaman mengajar, penulis fokus pada pengembangan ilmu farmasi, terutama dalam farmakologi-toksikologi farmasi, serta berkomitmen untuk memberikan kontribusi dalam pendidikan, penelitian, dan kemajuan ilmu farmasi yang bermanfaat bagi masyarakat.

BIODATA PENULIS



apt. Arya Dibyo Adisaputra, M.Farm.

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas MIPA, Universitas Tadulako

Penulis lahir di Palu pada tanggal 10 Mei 1992. Saat ini, penulis merupakan dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana (S1) pada Jurusan Farmasi, FMIPA Universitas Tadulako, kemudian melanjutkan pendidikan Magister (S2) di bidang Farmasi Klinis pada Program Pascasarjana Universitas Ahmad Dahlan. Selain itu, penulis juga telah menyelesaikan pendidikan profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Karier akademik penulis dimulai sebagai dosen dengan status BLU pada tahun 2020, kemudian resmi diangkat sebagai Pegawai Negeri Sipil (PNS) di Universitas Tadulako pada tahun 2022. Dalam aktivitas akademiknya, penulis memiliki minat yang besar dalam bidang kepenulisan ilmiah serta pengembangan karya tulis di bidang farmasi klinis. Saat ini, selain sebagai dosen penulis juga bekerja sebagai apoteker penanggung jawab di salah satu apotek di Kota Palu, Sulawesi Tengah.

BIODATA PENULIS



Apt. Wa Ode Salfia, M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Pattimura

Penulis lahir di Kambara 06 Agustus 1995. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi P Program Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Pattimura Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Halu Oleo dan melanjutkan Profesi Apoteker di Universitas Jenderal Achmad Yani, serta menyelesaikan S2 di Universitas Muhammadiyah Purwokerto Penulis menekuni bidang Menulis. Penulis aktif dalam penyusunan karya ilmiah di bidang farmasi klinis, khususnya terkait farmakoterapi penyakit kronis. Buku ini disusun sebagai kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan serta sebagai referensi bagi mahasiswa dan tenaga kesehatan.

BIODATA PENULIS



apt. Kiki Rawitri, S.Farm., M.Farm.

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah

Penulis lahir di Desa Kolam, Kecamatan Percut Sei Tuan, Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara tanggal 26 September 1992. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah, Medan. Penulis menempuh jenjang Pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Sumatera Utara (2010-2014) dan selanjutnya menempuh Pendidikan Profesi Apoteker Universitas Sumatera Utara (2015-2016), serta Magister Ilmu Farmasi bidang Farmakologi dan Farmasi Klinis Universitas Sumatera Utara (2019-2021). Penulis aktif menulis buku referensi, artikel ilmiah, serta publikasi di jurnal nasional dan internasional sebagai kontribusi terhadap pengembangan ilmu farmasi.