

**KAJIAN FARMAKOLOGI OBAT PADA  
ANAK DAN ORANG DEWASA**  
(Kajian *Literature Review*)



*Diajukan kepada Universitas Hasanuddin Untuk Melengkapi  
Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

**Nama** : Mayang Eria Tangkeallo  
**NIM** : J011181345  
**Pembimbing** : Prof. Dr. Fajriani, drg., M.Si

**DEPARTEMEN KEDOKTERAN GIGI ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**KAJIAN FARMAKOLOGI OBAT PADA ANAK DAN ORANG DEWASA**

**SKRIPSI**

*Diajukan kepada Universitas Hasanuddin Untuk Melengkapi  
Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

**Mayang Eria Tangkeallo**

**J011181345**

**DEPARTEMEN KEDOKTERAN GIGI ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

### HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Kajian Farmakologi Obat Pada Anak dan Orang Dewasa

Oleh : Mayang Eria Tangkeallo

Telah Diperiksa dan Disahkan

Oleh :

**Pembimbing**



**Prof. Dr. drg. Fajriani, M.Si**

**NIP. 196911301999032001**

**Mengetahui**

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi**

**Universitas Hasanuddin**



**drg. Muhammad Ruslin, M. Kes., Ph.D., Sp.BM(K)**

**NIP. 19730702 200112 1 001**

## **SURAT PERNYATAAN**

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum dibawah ini :

Nama : Mayang Eria Tangkeallo

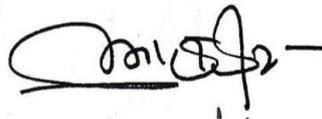
NIM : J011181345

Judul : Kajian Farmakologi Obat pada Anak dan Orang Dewasa

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 28 Juni 2021

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

## PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mayang Eria Tangkeallo

NIM : J011181345

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “KAJIAN FARMAKOLOGI OBAT PADA ANAK DAN ORANG DEWASA” adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari orang lain.

Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar 10 Agustus 2021



MAYANG E TANGKEALLO  
NIM J011181345

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat **Tuhan Yang Maha Esa** karena hanya dengan berkat, kekuatan, kasih dan rahmat-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan *Literature Review* yang berjudul “**Kajian Farmakologi Obat pada Anak dan Orang Dewasa**”.

Semoga dengan terselesaikannya penelitian ini dapat memberikan manfaat kepada kita semua, dan penyusun sangat mengharapkan adanya saran dan kritik dari para pembaca untuk dijadikan sebagai bahan acuan untuk penyusunan selanjutnya.

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan skripsi ini, walaupun pada penyusunan penelitian ini masih terdapat kekurangan, namun sekiranya dapat memberikan informasi kepada pembaca terkait perbedaan perawatan farmakologi pada anak dan orang dewasa dalam bidang kedokteran gigi. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati saya sebagai penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Orang tua saya yaitu ayah tercinta **Drs. Marten Nelmon Tangkeallo, M,Si** dan ibu saya **Dra. Yakolina Patiung** serta saudara saya **Sergine Tangkeallo** dan **Virgilio Tangkeallo** atas motivasi, semangat dan perhatian yang sangat besar kepada penulis.
2. Kepada **Prof. Dr. Drg. Fajriani, M.si** sebagai pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, mengingatkan, dan memotivasi kepada penulis sehingga literatur review ini dapat berjalan dan terselesaikan dengan waktu yang ditentukan.
3. Kepada sahabat-sahabat seperjuangan saya di Fakultas Kedokteran Gigi **Alex, Elisie, Iven, Chelsi, Andi Aishya Febrianti, Nyili Timo, Sri bulan** dan sahabat saya diluar fakultas **Meivy, Anggun, Jasty, Tasya, Vitha, Gina, Grace, Yanto**.
4. Kepada **Saul Sagita Tangirerung Selang** yang terus membantu, memotivasi dan mendoakan saya untuk menyelesaikan pembuatan skripsi.
5. Keluarga besar Cingulum 2018 atas dukungan dan motivasi yang diberikan

kepada penulis selama 3 tahun.

6. Dan pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semoga semua bantuan dan semangat yang diberikan kepada penulis bernilai di mata Tuhan Yang Maha Esa. Semoga literature review ini dapat memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu kedokteran gigi berikutnya.

Toraja Utara, 14 Agustus 2020

Hormat Kami

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. M. A.', written over a faint circular stamp.

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>SURAT PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vii
<b>ABSTRAK</b> .....	xi
<b>ABSTRACT</b> .....	xii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	3
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Pengertian farmakologi, farmakodinamik dan farmakokinetik. ....	5
2.1.1 Pengertian farmakologi obat. ....	5
2.1.2 Pengertian farmakodinamik obat. ....	6
2.1.3 Pengertian farmakokinetik obat. ....	6
2.2 Perbedaan pemberian obat antibiotik pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik. ....	7
2.2.1 Pengertian Antibiotik. ....	7
2.2.2 Farmakodinamik Antibiotik. ....	7
2.3 Perbedaan pemberian obat anti nyeri pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik. ....	7
2.3.1 Pengertian Nyeri. ....	12
2.3.2 Patofisiologi Nyeri secara Umum. ....	13
2.3.3 Farmakodinamik obat NSAID. ....	15
2.4 Perbedaan pemberian obat kortikosteroid pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik. ....	16
2.4.1 Pengertian Obat Kortikosteroid.....	16
2.4.2 Fisiologis dan Farmakologis Kortikosteroid.....	18

2.5 Pemberian dosis obat pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik. ....	18
2.6 Penggunaan Rasional Obat. ....	20
<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP</b> .....	22
3.1 Kerangka Teori.....	22
<b>BAB IV METODELOGI PENULISAN</b> .....	23
4.1 Jenis Penulisan. ....	23
4.2 Sumber Penulisan.....	23
4.2.1 Telusur Literature.....	23
4.2.2 Validasi Sumber Penulisan. ....	23
4.2.3 Kompilasi Data.....	23
4.3 Alur Penulisan. ....	24
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	25
5.1 Analisa Sintetis Jurnal.....	25
5.2 Pembahasan.....	31
5.2.1 Siklus Sistemik Farmakokinetik Obat.....	43
<b>BAB VI KESIMPULAN</b> .....	47
6.1 Kesimpulan. ....	47
6.3 Saran.....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	48

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Perbedaan Pemberian Obat Analgesik pada Anak dan Orang Dewasa .....	15
<b>Tabel 2.</b> Tabel Sintesis Jurnal.....	25

# **KAJIAN FARMAKOLOGI OBAT PADA ANAK DAN ORANG DEWASA**

**Mayang Eria Tangkeallo<sup>1</sup>, Prof. Dr. drg. Fajriani, M.Si<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin, Makassar

## **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Farmakologi obat didefinisikan sebagai zat yang berinteraksi melalui proses kimia, biasanya zat ini dapat berinteraksi dengan cara mengaktifkan atau menghambat zat dari bahan kimia. Interaksi obat dan tubuh dibagi menjadi dua kelas, tindakan obat pada tubuh disebut proses farmakodinamik yaitu ketika obat telah mencapai tempat kerjanya maka obat tersebut akan memiliki efek farmakologis yang akan bertanggung jawab untuk memberi efek terapeutik juga efek samping, sedangkan proses farmakokinetik mengatur proses absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat dan sangat penting dalam pemilihan dan pemberian obat tertentu misalnya pasien dengan gangguan fungsi ginjal. **Tujuan:** Untuk melihat perbedaan farmakologi obat pada anak dan orang dewasa. **Pembahasan:** Perbedaan dari segi fisiologis antara pasien anak dan pasien dewasa berhubungan langsung dengan proses farmakokinetik dan farmakodinamik, faktor yang berperan penting adalah pH pada lambung karena interaksi dapat terjadi ketika pH obat pertama dapat menaikkan atau menurunkan absorpsi obat, motilitas saluran cerna karena pemberian obat yang mempengaruhi motilitas saluran cerna dapat mempengaruhi absorpsi obat lain yang diminum, proses penyerapan obat pada usus, imaturitas pada proses sekresi, aktivitas pada kantong empedu, dan juga sistem pankreas **Kesimpulan:** Perbedaan pemberian obat pada anak dan orang dewasa dapat kita lihat dari proses farmakokinetik yang berbeda mulai obat itu diabsorpsi, didistribusi, dimetabolisme dan diekskresi.

**Kata Kunci:** Kajian, Farmakologi, Anak, Dewasa

# STUDY OF DRUG PHARMACOLOGY IN CHILDREN AND ADULTS

Mayang Eria Tangkeallo<sup>1</sup>, Prof. Dr. drg. Fajriani, M.Si<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Undergraduate Student at Hasanuddin University, Faculty of Dentistry, Makassar

<sup>2</sup>Departement of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry,  
Hasanuddin University, Makassar

## ABSTRACT

**Background:** Pharmacology is defined as substances that interact through chemical processes, usually these substances can activate or activate chemical. There are two drug interaction in the body, the action of a drug on the body is called a pharmacodynamic process, when the drug has reached the site of action, the drug will have a pharmacological effect which will be responsible in addition to providing a therapeutic effect as well as an effect, while the pharmacokinetic process regulates the absorption, distribution, and elimination of the drug. This is very important in the selection and administration of certain drugs, for example, patients with impaired kidney function. **Objective:** To see differences in drug pharmacology in children and adults. **Discussion:** Physiological differences between pediatric patients and adult patients are directly related to pharmacokinetic and pharmacodynamic processes, a factor that plays an important role is pH in the stomach because interactions can occur when the pH of the first drug can increase or decrease drug absorption, gastrointestinal motility due to drug administration that affects motility. The gastrointestinal tract can affect the absorption of other drugs taken by mouth, the process of drug absorption in the intestine, immaturity in the secretory process, activity in the gallbladder, and also the pancreatic system. **Conclusion:** Differences in drug administration in children and adults can be seen from the different pharmacokinetic processes starting from the drug being ab- sorbed, distributed, metabolized and excreted.

**Keywords:** Study, Pharmacology, Children, Adults

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Farmakologi obat didefinisikan sebagai zat yang berinteraksi melalui proses kimia, biasanya zat ini dapat berinteraksi dengan cara mengaktifkan atau menghambat zat dari bahan kimia untuk mencapai efek terapeutik yang menguntungkan pada beberapa pasien atau bahkan berefek sebagai toksik yang dapat menyebabkan infeksi pada pasien. Ada juga istilah toksikologi yang merupakan cabang dari farmakologi yang berhubungan dengan efek bahan kimia yang tidak diinginkan pasien. Interaksi obat dan tubuh dibagi menjadi dua kelas, tindakan obat pada tubuh disebut proses farmakodinamik yaitu ketika obat telah mencapai tempat kerjanya maka obat tersebut akan memiliki efek farmakologis yang akan bertanggung jawab untuk memberi efek terapeutik juga efek samping, sedangkan proses farmakokinetik mengatur proses absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat dan sangat penting dalam pemilihan dan pemberian obat tertentu misalnya pasien dengan gangguan fungsi ginjal.<sup>1,3</sup>

Perbedaan dari segi fisiologis antara pasien anak dan pasien dewasa berhubungan langsung dengan proses farmakokinetik dan farmakodinamik, faktor yang berperan penting adalah pada proses farmakokinetik yaitu pH pada lambung karena interaksi dapat terjadi ketika pH obat pertama dapat menaikkan atau menurunkan absorpsi obat, motilitas saluran cerna karena pemberian obat yang mempengaruhi motilitas saluran cerna dapat mempengaruhi absorpsi obat lain yang diminum, proses penyerapan obat pada usus yang dipengaruhi imaturitas pada proses sekresi, aktivitas pada kantong empedu, dan juga sistem pankreas. Perbedaan struktur anatomis dan perbedaan sistem fisiologi serta karakteristik biomekanik pada anak dan juga dewasa juga sangat mempengaruhi seluruh proses farmakodinamik dan farmakokinetik setiap obat yang diberikan sebagai terapi. Pada proses pendistribusian obat faktor utama yang menjelaskan perbedaan antara pasien dewasa dan pada pasien anak adalah permeabilitas membran, ikatan protein plasma dan jumlah keseluruhan cairan. Kemudian perbedaan proses ekskresi obat pada pasien anak dan pasien dewasa pada sistem filtrasi glomerulus, sekresi tubulus renalis dan reabsorpsi pada sistem tubuler.<sup>1</sup>

Menurut penelitian (Corsonello A,dkk. 2010) pada pasien anak ada beberapa faktor yang harus diperhatikan dalam pemberian obat secara kuantitatif dimana kerja obat ditingkatkan atau dikurangi dan secara kualitatif dimana jenis respon obat yang diubah. Faktor pertama adanya perbedaan pada usia anak yaitu pada bayi sistem hati dan ginjal belum matang selama minggu-minggu pertama sehingga cenderung meningkatkan akumulasi obat. Selain itu, ada beberapa obat yang akan distribusikan ke dalam sistem saraf pusat (SSP). Namun, kontras untuk anak-anak karena memiliki sawar darah otak yang juga belum matang. Sehingga, anak-anak dan bayi yang berusia lebih dari enam bulan seringkali membutuhkan waktu yang lebih lama dan dosis obat miligram per kilogram berat badan selama terapi. Penyesuaian dosis lebih didasarkan pada luas permukaan berat badan secara empiris merupakan strategi yang berguna dalam mengoreksi perbedaan eliminasi terkait usia. Pada anak-anak yang baru lahir laju filtrasi glomerulus dan transport tubular belum matang dan membutuhkan waktu 5-7 bulan untuk matang. Selain itu kapasitas metabolisme hati juga tidak memadai sehingga pada beberapa kasus kloramfenikol dapat menyebabkan Reye sindrom, dan juga karena permeabilitas otak anak-anak yang lebih tinggi dan ada beberapa obat yang mencapai konsentrasi tinggi di sistem saraf pusat sehingga dari semua faktor diatas dosis obat untuk anak seringkali dihitung dari dosis dewasa. Pada pasien neonatus dan bayi terdapat juga ketidakmatangan sistem sekresi dan aktivitas empedu dan cairan pankreas yang menyebabkan pencernaan lemak terganggu pada beberapa bulan pertama, contohnya pada penyerapan vitamin yang larut dalam lemak (vitamin D dan E) berkurang karena garam empedu yang tidak memadai di ileum sehingga penyesuaian dosis harus dilakukan. Jadi, pasien anak-anak umumnya tidak dapat diberikan obat sama dengan dosis dewasa karena ukuran tubuh mereka yang lebih kecil bahkan dengan perbedaan ukuran yang diperhitungkan pasien neonatus menunjukkan hiperreaktivitas yang tidak biasa terhadap obat.<sup>2,3,4</sup>

Berbeda hal dengan pasien geriatri, penuaan dikaitkan dengan sistem ginjal, massa ginjal dan aliran plasma akan menurun seiring bertambahnya usia. Perubahan utama pasien lanjut usia pada sistem gastrointestinal melibatkan sekresi asam klorida dan pepsin hal ini dikarenakan oleh perubahan sel dan organ

yang mensekresikan enzim atau perubahan regulasi hormonal dan saraf. Pada pasien usia lanjut juga telah terjadi penurunan kemampuan penyerapan beberapa zat seperti gula, kalsium, dan zat besi. Berdasarkan penelitian bahwa organ usus besar pada lansia memiliki waktu transit kolon yang lebih lambat dibandingkan pasien muda. Pada organ pankreas usia lanjut dikaitkan dengan penurunan progresif volume hati dan aliran darah ke hati. Jadi proses penuaan tubuh ditandai dengan perubahan struktural dan fungsional yang mempengaruhi semua sistem organ yang mengakibatkan berkurangnya kapasitas homeostatis. Perubahan komposisi tubuh, fungsi hati dan ginjal bertanggung jawab dalam distribusi obat yang larut dalam lemak. Semua perubahan ini menyebabkan perpanjangan waktu paruh dari eliminasi plasma. Oleh karena itu pemilihan obat dan dosis yang cermat diperlukan terutama obat dengan keamanan rendah. Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik untuk melihat apa faktor yang menyebabkan perbedaan pemberian obat pada sampel anak dan juga orang dewasa (non geriatri).<sup>5</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan maka dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah pengertian farmakologi, farmakodinamik dan farmakokinetik obat
2. Apakah perbedaan pemberian obat antibiotik pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik.
3. Apakah perbedaan pemberian obat anti nyeri pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik
4. Apakah perbedaan pemberian obat kortikosteroid pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik
5. Bagaimana pemberian dosis obat pada pasien anak dan pasien dewasa.

## **1.3 Tujuan Penulisan**

Untuk mengetahui perbedaan dalam pemberian obat antibiotik, anti nyeri dan kortikosteroid pada pasien anak dan pada pasien dewasa terutama dari segi farmakologi dan farmakodinamik obat.

#### **1.4 Manfaat Penulisan**

1. Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh wawasan mengenai perbedaan pemberian obat pada pasien anak dan pasien dewasa
2. Lebih memahami aspek farmakologi dan farmakodinamik obat
3. Memahami pemberian resep obat yang tepat pada pasien anak dan orang dewasa.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pengertian Farmakologi, Farmakodinamik dan Farmakokinetik obat**

##### **2.1.1 Pengertian Farmakologi Obat**

Farmakologi berasal dari kata *pharmacon* (obat) dan *logos* (ilmu pengetahuan) jadi farmakologi merupakan ilmu pengetahuan yang mempelajari obat dan pengaruhnya terhadap makhluk hidup. Farmakologi klinik adalah ilmu farmakologi yang mempelajari pengaruh kondisi klinis pasien terhadap efikasi obat, misalnya pada kondisi hamil dan menyusui, neonatus dan anak, geriatrik, inefisiensi ginjal dan hepar. Farmakologi terapi atau sering disebut farmakoterapi adalah ilmu yang mempelajari pemanfaatan obat untuk tujuan terapi. Toksikologi adalah pemahaman mengenai pengaruh-pengaruh bahan kimia yang merugikan bagi organisme hidup. Sekitar 80% obat diberikan melalui mulut oleh karena itu, farmasetik (disolusi) adalah fase pertama dari kerja obat. Dalam saluran gastrointestinal, obat-obatan perlu dilarutkan agar dapat diabsorpsi. Obat dalam bentuk padat (tablet atau pil) harus didisintegrasi menjadi partikel-partikel kecil supaya dapat larut ke dalam cairan, dan proses ini dikenal sebagai disolusi. Pada umumnya, obat-obatan berdisintegrasi lebih cepat dan diabsorpsi lebih cepat dalam cairan asam yang mempunyai pH 1 atau 2 dari pada cairan basa. Orang muda dan orang tua mempunyai keasaman lambung yang lebih rendah, sehingga pada umumnya absorpsi obat lebih lambat untuk obat-obat yang diabsorpsi terutama melalui lambung.<sup>3,4</sup>

Obat-obatan dengan *enteric-coated* (selaput enterik) tidak dapat didisintegrasi oleh asam lambung, sehingga disintegrasinya baru terjadi jika berada dalam suasana basa didalam usus halus. Tablet *enteric-coated* dapat

bertahan di dalam lambung untuk jangka waktu lama, oleh karena itu obat-obat yang demikian kurang efektif. Makanan dalam saluran gastrointestinal dapat mengganggu pengenceran dan absorpsi obat-obat tertentu. Namun, beberapa obat mengiritasi mukosa lambung, sehingga cairan atau makanan diperlukan untuk mengencerkan konsentrasi obat.<sup>6</sup>

### 2.1.2 Pengertian Farmakodinamik Obat

Farmakodinamik obat adalah tentang efek obat baik itu secara biokimia dan fisiologis dan juga mekanisme kerjanya. Ketika obat mencapai targetnya maka obat tersebut akan memiliki efek farmakologis yang bertanggung jawab atas efek terapeutik dan juga efek samping serta beberapa efek lainnya yang tidak penting secara klinis. Seringkali obat-obatan seperti antibiotik, antasida, dan banyak obat lainnya bekerja secara sistemik. Lokalisasi yang tepat dari tempat kerja obat dapat ditentukan secara farmakologis. Ketika seseorang mengonsumsi obat skrining akan memberikan gambaran tentang tempat dan mekanisme kerja obat, misalnya jika ada obat bersifat antihipertensi dan memblokir tindakan ini dengan pemberian antihistaminik sebelumnya, hal itu akan memberikan gambaran bahwa obat tersebut dapat bekerja ditempat mekanisme yang sama seperti sebelumnya.<sup>3</sup>

### 2.1.3 Pengertian Farmakokinetik Obat

Farmakokinetik adalah ilmu yang menggambarkan perjalanan waktu dari konsentrasi obat dalam tubuh dengan pemberian dosis tertentu. Ada dua jalur umum pemberian obat yaitu injeksi intravena dan peroral ekstrasvaskular. Farmakokinetik obat merupakan gabungan dari berbagai proses yang berkelanjutan yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi. Pada aspek kuantitatif farmakokinetik, ada dua pendekatan yang paling umum yaitu kompartemen dan farmakokinetik berbasis fisiologis. Semua pendekatan berbasis model ini menggambarkan distribusi obat dalam tubuh. Dalam kompartemen, tubuh direpresentasikan sebagai rangkaian yang saling berhubungan yang disusun paralel satu sama lain. Jaringan tubuh dengan karakteristik distribusi obat yang serupa disatukan sebagai satu kompartemen. Kompartemen utama termasuk darah dan organ serta jaringan yang sangat perfusi seperti jantung, otak, paru-paru, hati, dan ginjal. Di organ-organ ini obat yang diberikan biasanya seimbang dengan

cepat. Kompartemen perifer termasuk organ-organ yang perfusinya kurang baik seperti adiposa dan otot rangka, oleh karena itu pemberian obat lebih lambat seimbang pada organ-organ ini, pendekatan farmakokinetik menganggap tubuh sebagai gabungan dari organ fisiologis nyata dan kinetika.<sup>25</sup>

Pada aspek kualitatif, farmakokinetik merupakan proses fisiologis yaitu penyerapan, distribusi, metabolisme dan eliminasi. Penyerapan obat adalah proses dimana obat memasuki sirkulasi sistemik dari tempat pemberian, kemudian didistribusikan lebih lanjut ke organ utama lainnya dan akhirnya ke tempat kerjanya. Proses absorpsi ini adalah langkah pertama dalam proses farmakokinetik untuk rute administrasi ekstrasvaskuler. Faktor utama yang mempengaruhi absorpsi obat melalui jalur oral adalah faktor biologis yaitu permeabilitas membran, adanya pH garam empedu, adanya makanan dalam usus, waktu transit, volume cairan tubuh, metabolisme di hati, pengikatan protein obat. Faktor obat yaitu kelarutan obat, jenis bentuk sediaan, bahan pengisi, proses pembuatan obat.

25

Metabolisme obat adalah konversi obat yang dikatalisis oleh enzim menjadi metabolitnya. Metabolisme adalah fenomena fisiologis alami dimana xenobiotik obat diubah menjadi produk yang lebih polar dan larut dalam air, sehingga memfasilitasi ekskresinya oleh ginjal. Modifikasi kimiawi obat umumnya mengakibatkan penghentian aktivitas biologis meskipun afinitasnya menurun terhadap reseptor. Dalam beberapa kasus, metabolisme dapat menghasilkan metabolit yang reaktif secara kimiawi yang mampu mengikat secara permanen ke makromolekul sel seperti protein dan asam nukleat. Hati adalah organ utama yang bertanggung jawab untuk biotransformasi sebagian besar obat, tetapi enzim memetabolisme obat ditemukan di banyak jaringan lain termasuk usus, ginjal, otak, paru-paru, dan kulit.<sup>25</sup>

Proses yang terakhir yaitu ekskresi yang merupakan eliminasi akhir obat dari tubuh yang membuat tabulasi berbagai jalur ekskresi yang tersedia untuk obat-obatan. Obat-obatan dan metabolitnya banyak diekskresikan melalui penghalang biologis oleh jenis protein khusus yang disebut transporter dan meminta beberapa protein transporter utama bersama dengan contoh obat yang mereka transpor.<sup>25</sup>

## 2.2 Perbedaan pemberian obat antibiotik pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik.

### 2.2.1 Pengertian Obat Antibiotik

Antibiotik adalah bahan kimia yang diturunkan dari mikroorganisme (umumnya ragi dan jamur) dan digunakan untuk menghambat mikroorganisme lainnya. Hampir semua obat antibakteri secara klinis berasal dari entitas yang terjadi secara alami, namun hanya sedikit yang diproduksi secara sintetis (sulfonamid, fluoroquinolones, dan oxazolidinones). Antibiotik yang paling banyak digunakan di bidang kedokteran gigi saat ini adalah amoksisilin, penisilin, dan metronidazol. Beberapa studi telah menggambarkan resistensi terhadap amoksisilin dari beberapa kuman dalam rongga mulut. Amoksisilin memperlihatkan angka resistensi hingga 30–80% terhadap *Prevotella* dan *Porphyromonas*. Munculnya resistensi bakteri terhadap golongan penisilin ini menyebabkan meningkatnya penggunaan antibiotik golongan makrolid (seperti klindamisin) untuk melawan infeksi orofasial karena memiliki efikasi yang cukup baik, timbulnya resistensi rendah dan memiliki toleransi yang tinggi. Penanggulangan antibiotik dapat dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya melakukan sikling antibiotik, penghentian salah satu jenis antibiotik di rumah sakit atau pusat kesehatan sebaiknya dilakukan selama beberapa bulan yang ditentukan dan kemudian dapat digunakan kembali, membatasi penggunaan antibiotik generasi baru, menggunakan antibiotika secara tepat dan sesuai dengan range terapi (dosis, jenis, frekuensi, dan lama penggunaan obat).<sup>6,11</sup>

### 2.2.3 Farmakodinamik Obat Antibiotik

Terdapat 5 kemampuan kerja antibiotik yang dapat mempengaruhi kemampuan hidup dari mikroorganisme yaitu :<sup>7</sup>

- 1.) Menghambat sintesis dinding sel, pemeran utama pada proses inhibisi atau penghambat dalam sintesis dinding sel adalah *B-laktam* dan juga glikopeptida. Dinding sel bakteri terbentuk dari *alternating peptidoglycan* (murein) yang merupakan bagian dari *N-acetyl-D-glucosamine* dan *N-acetylmuramicacid* yang membentuk dinding sel yang rigid. Berbagai macam enzim pada bakteri (transglukosilase, transpeptidase, karboksipeptidase,

endopeptidase) mengkatalisasi pembentukan dinding sel yang rigid tersebut dengan memasukkan peptidoglikan yang baru kedalam peptidoglikan yang sudah ada pada dinding sel dengan proses reaksi *cross-link*. Reaksi yang diakibatkan oleh antibiotik jenis beta lactam dan glikopeptida adalah dengan mempengaruhi tekanan osmosis yang terjadi pada bagian internal dari bakteri sehingga terjadi reaksi lisis pada dinding sel bakteri sehingga mengakibatkan penurunan efektivitas dinding sel sebagai barrier atau penghalang. Selain itu, pada beberapa jenis organisme, antibiotik memiliki kemampuan untuk menghambat proses pembentukan endogen bacterial autolysin (*N-acetylmuramic acid*) yang diketahui sebagai bagian penting dari dinding sel bakteri.

- 2.) Merubah komponen membrane sel, antibiotic dapat mengganggu kemampuan bertahan hidup dan integritas dari dinding sel mikroorganisme dengan cara mengganti  $Ca^{2+}$  dan  $Mg^{+}$  dari fosfolipid yang diketahui merupakan penyusun dari membrane sel. Antimikroba peptide kationik diketahui merupakan salah satu komponen bawaan pada sistem imun makhluk hidup termasuk manusia yang terdapat pada sistem integument dan juga mukosa memiliki kemampuan yang dapat merusak kemampuan bertahan dari membran sel bakteri atau mikroorganisme terutama pada jenis-jenis bakteri gram negative yang memiliki komponen lipopolisakarida dengan cara membuat lubang pada membrane sel tersebut.
- 3.) Menghambat Sintesis protein pada ribosom, antibiotik dapat menghambat sub unit ribosom yaitu 30s dan 50s. rRNA (ribosomal nukleat acid) merupakan komponen utama penyusun ribosom itu sendiri yang terdiri dari komponen besar dan kecil, 30s mewakili komponen kecil dan 50s komponen besar dari rRNA. Ketika terjadi proses penghambatan yang diakibatkan oleh antibiotik pada komponen rRNA tadi maka tidak terjadi sintesis protein, inhibisi peptidil transferase, dan ekstruksi atau penggambungan dari komponen ribosom tadi sehingga menyebabkan kesalahan bakteri dalam membaca rangkaian mRNA dan mekanisme lainnya yang dibawa oleh RNA sehingga mengakibatkan hilangnya kemampuan hidup dari sebuah mikroorganisme.

- 4.) Menghambat sintesis asam nukleat, Asam deoksiribonukleat sendiri merupakan komponen penting dalam reaksi molekuler yang memiliki kemampuan untuk menyimpan, mereplikasi, dan mentranskripsi informasi genetika. Oleh sebab itu salah satu kemampuan dari antibiotik adalah menghambat proses sintesis dari asam nukleat itu sendiri sehingga mengakibatkan kacanya proses genetika pada mikroorganismenya untuk berkembang biak. Secara spesifik proses penghambatan itu terjadi di DNA girase dan topoisomerase yang akan berakibat langsung pada DNA itu sendiri. Karena DNA girase sendiri memiliki peran yang sangat penting dalam fungsi replikasi dari DNA.
- 5.) Menghambat sintesis *folic acid*, proses yang terakhir dari kemampuan mekanisme antibiotik adalah inhibisi sintesis asam folat pada mikroorganismenya. Jenis antibiotik yang punya kemampuan ini adalah sulfonamide dan trimethoprim. Karena asam folat sendiri merupakan komponen yang memiliki peran penting dalam berbagai macam proses sintesis di dalam DNA.

Secara klinik memang sangat sulit memastikan bakteri penyebab infeksi yang tepat tanpa menunggu hasil pemeriksaan mikrobiologi. Sebagai dokter tidak boleh memberikan terapi secara sembarangan tanpa mempertimbangkan indikasi atau malah menunda pemberian antibiotika pada kasus infeksi yang sudah tegak diagnosanya secara klinis meskipun tanpa hasil pemeriksaan mikrobiologi. Berdasarkan ditemukannya kuman atau tidak, maka terapi antibiotika dapat dibagi dua, yakni terapi empiris dan terapi definitif. Terapi empiris adalah terapi yang diberikan berdasar diagnosa klinis dengan pendekatan ilmiah dari klinisi, sedangkan terapi definitif dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologis yang sudah pasti jenis kuman dan spektrum kepekaan antibiotikanya. Untuk menentukan penggunaan antibiotika dalam menangani penyakit infeksi, secara garis besar dapat dipakai strategi penggunaan antibiotik dibawah ini :<sup>9,10</sup>

1. Penegakan diagnosis infeksi. Hal ini bisa dikerjakan secara klinis berdasarkan kriteria diagnosa ataupun pemeriksaan-pemeriksaan tambahan lain yang diperlukan. Gejala panas sama sekali bukan kriteria untuk diagnosis adanya infeksi.

2. Kemungkinan kuman penyebabnya, dipertimbangkan dengan perkiraan ilmiah berdasarkan pengalaman setempat yang layak dipercaya atau epidemiologi setempat atau dari informasi-informasi ilmiah lain ini disebut sebagai terapi empiris.
3. Apabila antibiotika benar-benar diperlukan oleh pasien. Sebagian infeksi mungkin tidak memerlukan terapi antibiotika misalnya infeksi virus saluran pernafasan atas, keracunan makanan karena kontaminasi kuman-kuman enterik. Jika tidak perlu antibiotika, terapi alternatif yang diberi adalah simptomatik terapi.
4. Jika diperlukan antibiotika, pemilihan antibiotika yang sesuai berdasarkan spektrum antikuman, sifat farmakokinetika, ada tidak adanya kontraindikasi pada pasien, ada tidaknya interaksi yang merugikan, bukti akan adanya manfaat klinik dari masing-masing antibiotik untuk infeksi yang bersangkutan berdasarkan informasi ilmiah yang layak dipercaya. Dari sisi bakteri, pertimbangkan *site of infection and most likely colonizing*, berdasarkan pengalaman atau *evidence based* sebelumnya bakteri apa yang paling sering, pola kepekaan antibiotika yg beredar lokal.
5. Penentuan dosis, cara pemberian, lama pemberian berdasarkan sifat-sifat kinetika masing-masing antibiotika dan fungsi fisiologis sistem tubuh (misalnya fungsi ginjal, fungsi hepar dan lain-lain). Perlu dipertimbangkan dengan cermat pemberian antibiotika misalnya pada ibu hamil dan menyusui, anak-anak, dan orang tua.
6. Evaluasi efek obat. Apakah obat bermanfaat, kapan dinilai, kapan harus diganti atau dihentikan dan adakah efek samping yang terjadi.

Paparan infeksi bakteri pada anak-anak lebih tinggi daripada pada orang dewasa, karena sistem kekebalan tubuh belum sepenuhnya berkembang di masa kanak-kanak dan anak-anak cenderung lebih terpapar bakteri penyebab penyakit melalui aktivitas sehari-hari seperti pengasuhan anak dan perilaku mulut, terutama di antara bayi. Pilihan pengobatan terbatas pada masa kanak-kanak, tetapi penggunaan agen antibakteri yang tidak tepat dapat mendorong munculnya bakteri yang kebal antibiotik. Penggunaan antibiotik yang bijaksana pada anak-anak bergantung pada pemilihan agen, dosis dan durasi yang tepat untuk

memaksimalkan efek farmakologi dan meminimalkan toksisitas. Untuk optimasi dosis harus mengetahui farmakologi dan farmakokinetik dari obat itu.<sup>9</sup>

Terdapat contoh kasus pemberian antibiotik pada penyakit infeksi odontogenik pada orang dewasa dan anak-anak yang di paparkan pada literatur review oleh *Caviglia Ines* dan kawan- kawan. Pilihan utama pada kasus infeksi odontogenic adalah Amoxicilin atau asam klavulanic. Namun terdapat perbedaan dari segi dosis dan waktu pemberian bagi orang dewasa dan anak. Pada anak-anak diberikan 20-50 mg/kg/hari sedangkan pada dewasa 500 mg/8 jam. Perbedaan pemberian dosis dan waktu pemberian itu disebabkan oleh beberapa faktor. Karakteristik anatomi dan fisiologi antara dewasa dan anak yang menjadi faktor penting pada munculnya variasi dan perbedaan dosis pemberian antibiotik pada orang dewasa dan anak. Contoh presentase air dan lemak tubuh, enzim yang bekerja pada organ vital, sistem gastrointestinal yang belum matang dan berhubungan dengan proses penyerapan antibiotik, lalu sistem ginjal dan hepar yang berfungsi sebagai filter bagi proses metabolisme pada saat antibiotika diberikan. Oleh sebab itu butuh perhatian khusus dan kontrol yang baik pada pasien anak dibanding dewasa dalam pemberian terapi antibiotik. Contoh akibat yang ditimbulkan pada pemberian sulfonamid dapat menimbulkan kernikterus pada anak, kloramfenikol menyebabkan terjadinya grey syndrome (sindrom abu-abu), sedangkan aminoglikosida seperti gentamisin dapat menyebabkan gangguan filtrasi glomerulus ginjal.<sup>9,10,11</sup>

## **2.3 Perbedaan pemberian obat anti nyeri pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik.**

### **2.3.1 Pengertian Nyeri**

Menurut penelitian (Meliala,2004) Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Nyeri adalah suatu pengalaman sensorik yang multidimensional. Fenomena ini dapat berbeda dalam intensitas (ringan, sedang, berat), kualitas (tumpul, seperti terbakar, tajam), durasi (transien, intermiten, persisten), dan penyebaran (superfisial atau dalam, terlokalisir atau difus). Meskipun nyeri adalah suatu

sensasi, nyeri memiliki komponen kognitif dan emosional, yang digambarkan dalam suatu bentuk penderitaan. Nyeri berbeda dengan stimulus panca indera, karena stimulus nyeri merupakan suatu hal yang berasal dari kerusakan jaringan atau yang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan .<sup>12</sup>

### 2.3.2 Patofisiologi Nyeri secara Umum

Rangsangan nyeri diterima oleh nociceptor pada kulit bisa intensitas tinggi maupun rendah seperti perenggangan dan suhu serta oleh lesi jaringan. Sel yang mengalami nekrotik akan merilis  $K^+$  dan protein intraseluler. Peningkatan kadar  $K^+$  ekstraseluler akan menyebabkan depolarisasi nociceptor, sedangkan protein pada beberapa keadaan akan menginfiltrasi mikroorganisme sehingga menyebabkan peradangan atau inflamasi. Akibatnya mediator nyeri dilepaskan seperti leukotrien, prostaglandin E2 dan histamin yang akan merangsang nosiseptor sehingga rangsangan berbahaya dan tidak berbahaya dapat menyebabkan nyeri (hiperalgesia atau allodynia). Selain itu lesi juga mengaktifkan faktor pembekuan darah sehingga bradikinin dan serotonin akan terstimulasi dan merangsang nosiseptor. Jika terjadi oklusi pembuluh darah maka akan terjadi iskemia yang akan menyebabkan akumulasi  $K^+$  ekstraseluler dan  $H^+$  yang selanjutnya mengaktifkan nosiseptor. Histamin, bradikinin, dan prostaglandin E2 memiliki efek vasodilator dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan edema lokal.<sup>12</sup>

Analgesik nonopioid termasuk NSAID memiliki mekanisme kerja biasanya melibatkan penghambatan satu atau lebih komponen respon inflamasi. Nyeri akut, yang biasanya menyertai cedera jaringan dan peradangan, hasil dari berbagai prosedur gigi dan seringkali dapat dikontrol dengan penggunaan analgesik nonopioid seperti asetaminofen atau ibuprofen. Selain itu, NSAID juga berperan penting dalam meredakan gejala peradangan dan nyeri yang menyertai nyeri orofasial kronis dan rematik dengan rasa sakit. Namun, tidak dapat menghilangkan atau mengurangi penyebab yang mendasari gangguan kronis tersebut, dan kerusakan sendi dapat terus berlanjut meskipun penggunaan obat ini dalam jangka panjang. Analgesik dikategorikan berdasarkan formulasi (oral, injeksi, transdermal, rektal atau nasal). Administrasi obat analgesik yang paling umum adalah parasetamol (37,2%), propoksifen (18,2%), hydrocodone (6,8%),

dan tramadol (5,4%), parasetamol merupakan obat analgesik yang cenderung aman dikonsumsi karena memiliki efek samping yang rendah pada fungsi lambung dan ginjal.<sup>13,14</sup>

Jenis NSAID yang paling sering digunakan dalam bidang kedokteran gigi untuk mengurangi nyeri pasca pencabutan atau tindakan bedah mulut ialah asam mefenamat, natrium diklofenak, ibuprofen, atau gabungan dari pemberian parasetamol dan jenis analgetik opioid yang memiliki kemampuan menghambat aktivitas COX, dengan demikian mencegah sintesis dan pelepasan produk COX, yang paling menonjol adalah prostaglandin. Asam mefenamat dan natrium diklofenak memiliki waktu awal kerja yang relatif hampir sama yaitu satu sampai satu setengah jam setelah pemberian oral dan memiliki durasi efek analgesik sekitar dua sampai empat jam. Asam mefenamat secara umum diresepkan untuk mengatasi nyeri akut yang dirasakan setelah efek anestesi mulai berkurang pada pasien pasca pencabutan, namun tidak memiliki efek signifikan dalam meredakan inflamasi yang terjadi di sekitar area soket gigi yang dicabut. Efek samping yang sering dilaporkan yaitu mual, muntah, atau gangguan ringan pada sistem pencernaan.<sup>14</sup>

Pemilihan obat NSAID pada anak yang sudah diuji penggunaannya yaitu aspirin, naproksen atau tolmetin, kecuali untuk pemberian aspirin pada anak kemungkinan dapat terjadi *Reye's Syndrome*, akan tetapi untuk menurunkan panas atau demam pada anak aspirin dapat diganti dengan asetaminofen, parasetamol juga dianggap suatu pilihan yang tepat, akan tetapi tetap harus mempertimbangkan kemungkinan efek samping terhadap kondisi tubuh anak. Belakangan ini ibuprofen turut menjadi pilihan dan terbukti aman untuk anak-anak. Pertimbangan pemilihan obat AINS pada anak ini tentunya didasarkan pada hasil penelitian para ahli yang telah diuji keamanannya. Hal yang harus menjadi perhatian penting adalah pemberian obat secara rasional dan pemahaman dasar gambaran farmakokinetik dan farmakodinamik obat.<sup>15</sup>

Biasanya dosis yang dianjurkan untuk menggunakan parasetamol (dosis bayi 10-15 mg/kg/ dosis setiap 6-8 jam, dosis oral pediatrik 10–15 mg/kg/dosis setiap 4 jam), ibuprofen (10 mg/kg/dosis setiap 6 jam) dan diklofenak (1 mg/ kg/ tds atau 1,5 mg/kg, dosis harian maksimum adalah 3 mg/kg). Sedangkan naproxen

(untuk anak 2 tahun atau lebih diberi 5 mg/kg per oral dua kali sehari; 12 tahun atau lebih diberi 220 mg per oral setiap 8-12 jam) diindikasikan lebih banyak pada penyakit inflamasi. Dalam modalitas kombinasi terapi analgesik dan dosis analgesik individu diturunkan. Ada juga salah satu contoh kasus pemberian obat analgesik antara populasi orang dewasa dan anak-anak : <sup>1 6</sup>

**Tabel 1.** Perbedaan pemberian obat analgesik pada anak dan orang dewasa

Populasi	Obat Analgesik	Dosis
Tua	Acetaminophen (Pilihan pertama pada nyeri ringan hingga sedang)	500-1000 mg setiap 8 jam (maksimum 3 g) (kurangi dosis maksimum 50-70% untuk orang dewasa dengan penurunan fungsi hati atau penggunaan alkohol)
Anak-anak	Acetaminophen, Ibuprofen (usia 2-12), Naproxen (usia 2-12)	10-15 mg / kg setiap 4-6 jam, 5-7 mg/kg setiap 8-12 jam, 5-10 g/kg setiap 8-12 jam.

### 2.3.3 Farmakodinamik Obat NSAID

NSAID umumnya diindikasikan pada nyeri inflamasi. Disisi lain, analgesik opioid diindikasikan untuk nyeri viseral. Aktivitas NSAID dimediasi melalui penghambatan biosintesis prostaglandin. NSAID memiliki aksi mekanisme tambahan termasuk penghambatan kemotaksis, penurunan regulasi produksi IL-1, penurunan produksi radikal bebas dan superoksida, dan terjadi gangguan pada intraseluler yang dimediasi oleh kalsium. Aspirin mengasetilasi dan memblok platelet COX secara ireversile, sedangkan NSAID non-selektif COX merupakan inhibitor reversible. Selektivitas COX-1 versus COX-2 bervariasi, tetapi inhibitor COX-2 telah disintesis. Obat senyawa selektif Inhibitor COX-2 tidak mempengaruhi fungsi platelet pada dosis biasanya. NSAID berfungsi sebagai antipiretik, anti inflamasi dan bersifat analgesik dan semua menghambat agregasi platelet kecuali agen selektif COX-2 dan non-asetilasi salisilat.<sup>1</sup>

## **2.4 Perbedaan pemberian obat kortikosteroid pada pasien anak dan orang dewasa secara farmakologi dan farmakodinamik.**

### 2.4.1 Pengertian obat Kortikosteroid

Kortikosteroid adalah terapi utama untuk banyak penyakit pada anak dan dewasa bahkan terkadang berfungsi sebagai penyelamat pada kondisi penyakit yang berat sekalipun. Kortikosteroid termasuk dalam bahan kimia yang mencakup hormon steroid yang diproduksi secara alami di korteks adrenal, obat ini banyak digunakan dalam mengobati berbagai penyakit mulut karena efek anti-inflamasi dan imunodulator yang sangat baik. Produksi kortikosteroid sangat terkotak-kotak di korteks adrenal. Glukokortikoid diproduksi oleh lapisan tengah (zona fasciculata) dari korteks adrenal. Kortikosteroid endogen disintesis dalam korteks adrenal kemudian disekresikan ke dalam darah untuk mengatur spektrum sistem fisiologis yang luas. Semua hormon steroid disintesis dari kolesterol dan pada manusia sekresi utamanya pada korteks adrenal yaitu kortisol (glukokortikoid) dan aldosteron (mineralokortikoid). Glukokortikoid mengatur metabolisme lipid, glukosa dan protein, memberikan tindakan anti-inflamasi/imunosupresif, dan efek vasokonstriksi, sedangkan mineralokortikoid adalah pengatur utama elektrolit dan keseimbangan air. Glukokortikoid tidak disimpan di kelenjar adrenal tetapi disimpan terus menerus disintesis dan disekresikan. Total produksi harian glukokortikoid utama, kortisol biasanya 20-25mg. Produksi semua kortikosteroid diatur langsung oleh darah konsentrasi hormon adrenokortikotropik (ACTH) yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior. Kortikosteroid yang bersirkulasi bekerja di hipotalamus dan hipofisis anterior untuk menekan pelepasan ACTH dan menyelesaikan loop kontrol yang menghubungkan hipofisis dan korteks adrenal. Setiap hari kelenjar adrenal menghasilkan 24-30 mg kortisol, tetapi dapat juga menghasilkan hingga 300 mg ketika dalam stress hebat. Kortikosteroid memiliki aktivitas yang luas seperti pemeliharaan elektrolit cairan, homeostatis substrat kardiovaskular dan energi serta status fungsional otot rangka dan sistem saraf. Mereka pada dasarnya mempersiapkan diri untuk menahan segala jenis stres. Tindakan kortikosteroid secara luas terbagi atas dua yaitu glukokortikoid untuk mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak, dan yang

kedua mineralokortikoid yaitu mempengaruhi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dan keseimbangan cairan. Obat kortikosteroid ini menyebabkan kelenjar adrenal memperlambat atau menghentikan produksi kortisol, oleh karena itu mereka tidak dapat dihentikan secara tiba-tiba. Kelenjar adrenal membutuhkan waktu untuk mulai memproduksi kortisol lagi. Mengurangi dosis kortikosteroid secara bertahap dapat memungkinkan tubuh untuk mulai memproduksi kortisolnya sendiri.<sup>17</sup>

Salah satu contoh kasus penyakit dermatomiositis pada pasien dewasa biasanya terjadi pada usia 40-60 tahun sehingga dilakukan pemberian obat kortikosteroid yang di berikan secara sistemik adalah prednison 40 mg/hari selama satu minggu. Terapi awal prednison sistemik (0,5-1,0 mg/hari) atau dengan methylprednisolone (1 mg/kg selama 3 hari) akan menunjukkan hasil yang efektif. sedangkan, pada kasus yang sama untuk pasien anak diberikan terapi obat metilprednisolon dengan dosis 20-30 mg/ kg/ hari) dengan dosis maksimal 1 g per hari, dan dianjurkan diikuti dengan kortikosteroid dosis rendah prednison  $\leq 0,2$  mg/ kg/ hari.<sup>17,18</sup>

Regimen dosis untuk kortikosteroid harus digunakan untuk meminimalkan risiko penekanan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Risiko dikaitkan dengan dosis harian kortikosteroid, jumlah dosis harian, waktu pemberian, durasi terapi, dan agen spesifik yang digunakan (berdasarkan durasi aksi pendek, sedang, atau panjang). Secara umum, strategi pemberian dosis harus dirancang untuk meminimalkan penekanan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal. Beberapa dosis harian kortikosteroid untuk efek farmakologis umumnya hanya diperlukan dalam situasi intensif akut. Ketika dosis harian yang sama digunakan, dosis ganda memiliki risiko lebih tinggi untuk penekanan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (misalnya 10 mg tiga kali sehari memiliki risiko lebih besar dari 15 mg dua kali sehari, yang memiliki risiko lebih besar dari 30 mg harian). Dosis harian yang diberikan pada waktu selain pagi hari memiliki risiko lebih tinggi untuk penekanan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (misalnya, 20 mg prednison pada siang hari atau jam 3 sore memiliki risiko lebih tinggi daripada jam 6). Durasi terapi yang lebih lama menghadirkan risiko yang lebih tinggi dari penekanan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal dibandingkan dengan durasi yang lebih pendek. Hal ini dapat dikaitkan dengan penampilan wajah yang berubah seperti

moon face, penambahan berat badan, redistribusi lemak sentripetal, pengecilan otot, jerawat, memar, penipisan kulit, dan stretch mark pada anak-anak dapat menyebabkan penekanan masa pertumbuhannya.<sup>19</sup>

#### 2.4.2 Fisiologi dan Farmakologis Kortikosteroid

Efek fisiologis dan farmakologis kortikosteroid dimediasi melalui pengikatan ke reseptor glukokortikoid (GR), protein yang termasuk dalam superfamili reseptor hormon nuklir (ID gen: NR3C1). Karakteristik utama dari reseptor hormon nuklir ini adalah bahwa mereka merupakan faktor transkripsi yaitu setelah pengikatan ligan, mereka bermigrasi ke inti dan berinteraksi dengan motif DNA tertentu untuk memodulasi transkripsi gen. Memang reseptor glukokortikoid pada pengikatan ligan berpindah tempat ke inti sel dan mengatur transkripsi ribuan gen, sehingga memberikan tindakan yang dapat diringkas sebagai anti-inflamasi dan immunosupresif, metabolik, dan toksik. Tindakan anti-inflamasi dan immunosupresif kortikosteroid terutama disebabkan oleh transkripsi, atau represi, gen yang diekspresikan dalam sel kekebalan. Paparan kortikosteroid pada kenyataannya mendorong perubahan dalam perdagangan leukosit (ke dalam, melalui dan keluar dari kompartemen stroma sumsum tulang, timus, dan jaringan perifer), aktivasi sel kekebalan, proliferasi dan apoptosis, dan penghambatan mediator peradangan. Meskipun efek antiinflamasi dan immunosupresif diinginkan, efek metabolik dan toksiknya tidak, karena mereka bertanggung jawab atas efek samping.<sup>19</sup>

#### 2.5 Pemberian dosis pada anak dan orang dewasa

Tinggi dan berat badan adalah metrik penting untuk menentukan ukuran tubuh secara umum. Tinggi dan berat badan diubah menjadi indeks massa tubuh (BMI) untuk mengklasifikasikan individu sebagai berat badan kurang ( $< 18,5 \text{ kg / m}^2$ ), berat badan normal ( $18,5\text{-}24, 99 \text{ kg / m}^2$ ), kelebihan berat badan ( $25 - 29,99 \text{ kg / m}^2$ ), dan obesitas ( $>30 \text{ kg/m}^2$ ), Ini deskriptor alternatif untuk menentukan dosis obat dengan tujuan meningkatkan efektivitas dan pengurangan toksisitas pada pasien di bagian ekstrem tubuh.<sup>20</sup>

Contoh perhitungan dosis seorang pasien berumur 7 tahun berat badanya 20 kg menderita demam, nafsu makanya berkurang, sesak nafas dan batuk. Untuk penyelesaian kita harus menentukan jenis penyakitnya terlebih dahulu, jika sudah

diketahui jenis penyakitnya maka akan muncul jenis obat yang akan diberikan seperti amoksisilin 500 mg, ambroxol 30 mg dan ctm 4 mg. Selanjutnya kali ini akan menghitung dosis berdasarkan rumus Augeberger: <sup>21,22</sup>

$$F(x) : \frac{1\frac{1}{2} \times BB + 10}{100} \times DD$$

$$\text{Amoksisilin} : \left( \frac{1\frac{1}{2} \times 20 + 10}{100} \right) \times 500 \text{ mg} = 200 \text{ mg}$$

$$\text{Paracetamol} : \left( \frac{1\frac{1}{2} \times 20 + 10}{100} \right) \times 500 \text{ mg} = 200 \text{ mg}$$

$$\text{Ambroxol} : \left( \frac{1\frac{1}{2} \times 20 + 10}{100} \right) \times 30 \text{ mg} = 120 \text{ mg}$$

$$\text{CTM} : \left( \frac{1\frac{1}{2} \times 20 + 10}{100} \right) \times 4 \text{ mg} = 1,6 \text{ mg}$$

Jadi, dosis maksimum untuk pasien jika berdasarkan berat badan adalah 200 mg paracetamol, 200 mg amoksisilin, 12 mg ambroxol dan 1,6 mg ambroxol sekali minum. DM (dosis maksimum) adalah dosis maksimum untuk orang dewasa yang menggunakan oral, subkutan dan dubur. <sup>21,22</sup>

Dosis berdasarkan berat badan, rata-rata dosis untuk pasien dewasa di ambil berdasarkan tubuh dengan berat badan yang sedang dengan rumus : <sup>22,23,24</sup>

$$\text{Adult dose} \times \frac{\text{Weight}(kg)}{70}$$

Dapat juga dihitung berdasarkan luas permukaan tubuh dengan rumus : <sup>22,23,24</sup>

$$\text{Individual dose} : \frac{\text{BSA}(m^2)}{1,7} \times \text{Average adults dose}$$

Untuk pasien pediatri perhitungan dosis adalah sebagai berikut :

- a. Fried and Clark Formula (Untuk anak kurang dari satu tahun)

$$\frac{\text{age (mounth)}}{150} \times \text{DM Adult}$$

- b. Young Formula ( untuk anak usia 1-8 tahun)

$$\frac{\text{age (year)}}{\text{age (year)} + 12} \times \text{DM Adult}$$

- c. Dilling Formula (untuk anak usia 8-20 tahun)

$$\frac{\text{age (year)}}{20} \times \text{DM Adult}$$

- d. Thermic Formula (dari berat)

$$\frac{\text{Body weight}}{70} \times \text{DM Adult}$$

## **2.6 Penggunaan Rasional Obat**

Penggunaan obat dikatakan rasional menurut WHO apabila pasien menerima obat yang tepat untuk kebutuhan klinis, dalam dosis yang memenuhi kebutuhan untuk jangka waktu yang cukup, dan dengan biaya yang terjangkau baik untuk individu maupun masyarakat. Konsep tersebut berlaku sejak pertama pasien datang kepada tenaga kesehatan, yang meliputi ketepatan penilaian kondisi pasien, tepat diagnosis, tepat indikasi, tepat jenis obat, tepat dosis, tepat cara dan lama pemberian, tepat informasi, dengan memperhatikan keterjangkauan harga, kepatuhan pasien, dan waspada efek samping. Pasien berhak mempertanyakan hal-hal itu kepada tenaga kesehatan. Oleh karena itu, penggunaan obat rasional meliputi dua aspek pelayanan yaitu pelayanan medik oleh dokter dan pelayanan farmasi klinik oleh apoteker. Untuk itu perlu sekali adanya kolaborasi yang sinergis antara dokter dan apoteker untuk menjamin keselamatan pasien melalui penggunaan obat rasional. Pemakaian obat yang tidak rasional merupakan salah satu masalah pada pusat pelayanan kesehatan di Indonesia. Menurut Kementerian Kesehatan tahun 2011, kriteria penggunaan obat yang rasional antara lain tepat diagnosis, tepat indikasi penyakit, tepat memilih obat, tepat dosis, tepat penilaian kondisi pasien, waspada terhadap efek samping, efektif, aman, mutu terjamin, harga terjangkau, tersedia setiap saat, tepat tindak lanjut, tepat dispensing (penyerahan obat). Namun algoritma dalam peresepan yang rasional ini tidak selalu berjalan dengan baik sehingga dapat memicu terjadinya resep yang tidak rasional (irasional). Dalam praktiknya tidak semua dokter menulis resep secara rasional. Pada tahun 1993, peresepan di Indonesia masih dikategorikan tidak rasional. Masalah yang terjadi adalah tingginya tingkat polifarmasi (3-5 obat per pasien), penggunaan antibiotik yang berlebihan (43%), serta injeksi yang tidak tepat dan berlebihan (10-80%). Dampak dari resep yang tidak rasional salah satunya adalah medication error. Medication error adalah suatu kesalahan dalam proses pengobatan yang masih berada dalam pengawasan dan tanggung jawab profesi kesehatan, pasien atau konsumen, dan yang seharusnya dapat dicegah. Penyebab utama dari terjadinya medication error adalah resep yang tidak rasional, penyebab lain resep tidak rasional karena kesalahan frekuensi pemberian dan

rute pemberian. Frekuensi pemberian dan interval pemberian akan mempengaruhi kepatuhan pasien dalam minum obat. Kesalahan dalam rute pemberian akan mempengaruhi farmakokinetik obat dalam tubuh pasien dan meningkatkan kejadian *medication error*. Karena salah satu penyebab medication error karena pemberian obat yang salah, dosis yang tidak rasional (dosis lebih atau kurang), kesalahan rute penggunaan obat, serta penulisan aturan pakai yang tidak lengkap sehingga hal-hal demikian harus diperhatikan. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah strain spesifik dari bakteri *Staphylococcus aureus* yang membentuk resistensi terhadap antibiotika semua turunan penicillin dan juga methicillin, dan spektrum luas  $\beta$ -lactamase-resistant penicillin antibiotics (methicillin, oxacillin, nafcillin) dan cephalosporin. Infeksi nosokomial yang disebabkan oleh *S. aureus* telah resisten terhadap antibiotik metisilin (MRSA) merupakan masalah besar. MRSA mendapat perhatian yang lebih besar dibanding *S. aureus* sensitif terhadap metisilin, karena MRSA sebagai penyebab infeksi nosokomial yang kasusnya terus meningkat di dunia.<sup>36</sup>