

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pediatri

2.1.1 Definisi

Menurut *American Academy of Pediatrics* (AAP), pediatrik adalah spesialisasi ilmu kedokteran yang berkaitan dengan fisik, mental dan sosial kesehatan anak sejak lahir sampai dewasa muda. Pediatrik juga merupakan disiplin ilmu yang berhubungan dengan pengaruh biologis, sosial, lingkungan dan dampak penyakit pada perkembangan anak. Anak-anak berbeda dari orang dewasa secara anatomis, fisiologis, imunologis, psikologis, perkembangan dan metabolisme (AAP, 2012).

2.1.2 Klasifikasi Populasi Pediatrik

Secara internasional populasi pediatrik dikelompokkan menjadi:

- a. Preterm newborn Infants (bayi premature yang baru lahir).
- b. Term newborn infants (bayi yang baru lahir umur 0-28 hari).
- c. Infants and toddlers (bayi dan anak kecil yang baru belajar berjalan umur >28 hari sampai 23 bulan).
- d. Children (anak-anak umur 2-11 tahun).
- e. Adolescents (anak remaja umur 12 sampai 16 sampai 18 tahun).

2.1.3 Fisiologi dan kinetik pada pediatrik

Pada pediatrik, secara fisiologi beberapa organ penting belum matang seperti halnya orang dewasa. Oleh karena itu akan mempengaruhi proses farmakokinetik-farmakodinamik obat dan perubahan akan terjadi sejalan dengan pendewasaan, sehingga mempengaruhi efikasi atau toksisitas obat (Departemen Kesehatan, 2009).

2.1.3.1 Farmakokinetika-farmakodinamika

Kinetika obat dalam tubuh anak-anak berbeda dengan dewasa sesuai dengan pertambahan usianya. Beberapa perubahan farmakokinetika terjadi selama periode perkembangan dari masa anak-anak sampai masa dewasa yang menjadi pertimbangan dalam penetapan dosis untuk pediatri :

a. Absorpsi

Absorpsi obat melalui rute oral dan parenteral pada anak sebanding dengan pasien dewasa. Pada bayi dan anak sekresi asam lambung belum sebanyak pada dewasa, sehingga pH lambung menjadi lebih alkalis. Hal tersebut akan menurunkan absorpsi obat – obat yang bersifat asam lemah seperti fenobarbital dan fenitoin, sebaliknya akan meningkatkan absorpsi obat–obat yang bersifat basa lemah seperti penisilin dan eritromisin. Waktu pengosongan dan pH lambung akan mencapai tahap normal pada usia sekitar tiga tahun. Waktu pengosongan lambung pada bayi baru lahir yaitu 6-8 jam sedangkan dewasa 3-4 jam. Oleh karena itu harus diperhatikan pada pemberian obat yang di absorpsi di lambung.

Peristaltik pada neonatus tidak beraturan dan mungkin lebih lambat karena itu absorpsi obat di usus halus sulit di prediksi. Absorpsi perkutan meningkat pada bayi dan anak-anak terutama pada bayi prematur karena kulitnya lebih tipis, lebih lembab, dan lebih besar dalam ratio luas permukaan tubuh per kilogram berat badan. Sebagai contoh terjadinya peningkatan absorpsi obat melalui kulit, terjadi pada penggunaan

steroid, asam borat, heksaklorofen, iodium, asam salisilat dan alcohol.

Absorpsi obat pada pemberian secara intramuskular bervariasi dan sulit diperkirakan. Perbedaan masa otot, ketidakstabilan vasomotor perifer, kontraksi otot dan perfusi darah yang relatif lebih kecil dari dewasa, kecuali persentase air dalam otot bayi lebih besar dibandingkan dewasa. Efek total dari faktor-faktor ini sulit diperkirakan, misalnya fenobarbital akan diabsorpsi secara cepat sedang absorpsi diazepam memerlukan waktu lebih lama. Oleh karena itu, pemberian secara intramuskular jarang dilakukan pada neonatus kecuali pada keadaan darurat atau tidak dimungkinkannya pemberian secara intra vena.

Pemberian obat secara rektal umumnya berguna untuk bayi dan anak yang tidak memungkinkan menggunakan sediaan oral seperti pada kondisi muntah, kejang. Namun demikian, seperti halnya pada pasien dewasa, ada kemungkinan terjadinya variasi individu pada suplai darah ke rektum yang menyebabkan variasi dalam kecepatan dan derajat absorpsi pada pemberian secara rektal.

b. Distribusi

Distribusi obat pada bayi dan anak berbeda dengan orang dewasa, karena adanya perbedaan volume cairan ekstraseluler, total air tubuh, komposisi jaringan lemak, dan ikatan protein. Volume cairan ekstraseluler relatif lebih tinggi dibandingkan orang-

orang dewasa, volume ini akan terus menurun seiring bertambahnya usia; pada neonatus 50%, pada bayi berusia 4-6 bulan 35%, pada usia satu tahun 25% sedangkan pada orang dewasa sebanyak 20-25% dari total berat badan. Hal lain yang lebih penting adalah total cairan dalam tubuh akan lebih tinggi pada bayi yang dilahirkan secara prematur (80-85% dari total berat badan) dibandingkan pada bayi normal (75% dari total berat badan) dan pada bayi usia 3 bulan 60% dan pada orang dewasa (55% dari total berat badan). Besarnya volume cairan ekstra sel dan total air tubuh akan menyebabkan volume distribusi dari obat-obat yang larut dalam air contoh fenobarbital Na, penisillin dan aminoglikosida, akan meningkat sehingga dosis mg/kg BB harus diturunkan.

Hal sebaliknya terjadi berupa lebih sedikitnya jaringan lemak pada bayi dibandingkan pada orang dewasa. Pada bayi prematur 1-2% sedangkan pada bayi lahir cukup bulan 15% sedangkan pada orang dewasa sekitar 20%. Sebagai konsekuensinya volume distribusi obat yang larut lemak pada bayi dan anak lebih kecil dibandingkan dengan orang dewasa sehingga diperlukan penurunan dosis dan/atau penyesuaian interval. Afinitas ikatan obat dengan protein plasma pada bayi dan anak lebih rendah dibandingkan dengan orang dewasa, hal ini ditambah pula dengan terjadinya kompetisi untuk tempat ikatan obat tertentu oleh senyawa endogen tertentu seperti bilirubin. Ikatan protein plasma seperti fenobarbital, salisilat dan fenitoin pada neonatus lebih kecil

daripada orang dewasa sehingga diperlukan dosis yang lebih kecil atau interval yang lebih panjang.

Afinitas ikatan obat dengan protein akan sama dengan orang dewasa pada usia 10-12 bulan. Sebagai contoh, dosis gentamisin pada neonatus usia 0-7 hari 5 mg/kg BB setiap 48 jam, bayi usia 1 - 4 minggu tiap 36 jam, lebih dari 1 bulan setiap 24 jam. Pada anak usia 7-8 bulan 4 mg/kgBB setiap 24 jam.

c. Metabolisme

Rendahnya metabolisme obat di hati pada neonatus disebabkan oleh rendahnya aliran darah ke hati, asupan obat oleh sel hati, kapasitas enzim hati dan ekskresi empedu. Sistem enzim di hati pada neonatus dan bayi belum sempurna, terutama pada proses oksidasi dan glukoronidase, sebaliknya pada jalur konjugasi dengan asam sulfat berlangsung sempurna.

Meskipun metabolisme asetaminofen melalui jalur glukoronidase pada anak masih belum sempurna dibandingkan pada orang dewasa, sebagian kecil dari bagian ini dikompensasi melalui jalur konjugasi dengan asam sulfat. Jalur metabolisme ini mungkin berhubungan langsung dengan usia dan mungkin memerlukan waktu selama beberapa bulan sampai satu tahun agar berkembang sempurna. Hal ini terlihat dari peningkatan klirens pada usia setelah satu tahun. Dosis beberapa jenis antiepilepsi dan teofilin untuk bayi lebih besar daripada dosis dewasa agar tercapai konsentrasi plasma terapeutik. Hal ini disebabkan bayi belum mampu melakukan

metabolisme senyawa tersebut menjadi bentuk metabolit aktifnya.

d. Eliminasi melalui ginjal

Filtrasi glomerulus, sekresi tubulus, reabsorpsi tubulus menurun dan bersihan (*clearance*) obat tidak dapat di prediksi, tergantung cara eliminasi obat tersebut di ginjal. Pada umumnya obat dan metabolitnya dieliminasi melalui ginjal. Kecepatan filtrasi glomerulus pada neonatus adalah 0,6–0,8 mL/menit per 1,73 m² dan pada bayi adalah 2-4 mL/menit per 1,73 m². Proses filtrasi glomerulus, sekresi tubuler dan reabsorpsi tubuler akan menunjukkan efisiensi ekskresi ginjal. Proses perkembangan proses ini akan berlangsung sekitar beberapa minggu sampai satu tahun setelah kelahiran.

2.1.3.2 Efikasi dan toksisitas obat

Selain adanya perbedaan farmakokinetik antara pasien pediatri dan pasien dewasa, faktor yang berhubungan dengan efikasi dan toksisitas obat harus dipertimbangkan dalam perencanaan terapi untuk pasien pediatri. Perubahan patofisiologi yang spesifik berlangsung pada pasien pediatri yang mempunyai penyakit tertentu. Contoh terjadinya perubahan patofisiologik dan farmakodinamik pada pasien yang menderita asma kronik. Manifestasi klinik asma kronik pada anak berbeda dengan dewasa. Anak-anak menunjukkan tipe asma ekstrinsik yang bersifat reversibel, sedangkan dewasa berupa asma non atopik bronkial iritabilitas.

Selain adanya perbedaan farmakokinetik antara pasien pediatri dan pasien dewasa, faktor yang berhubungan dengan efikasi dan toksisitas obat harus dipertimbangkan dalam perencanaan terapi untuk pasien pediatri. Perubahan patofisiologi yang spesifik berlangsung pada pasien pediatri yang mempunyai penyakit tertentu. Contoh terjadinya perubahan patofisiologik dan farmakodinamik pada pasien yang menderita asma kronik. Manifestasi klinik asma kronik pada anak berbeda dengan dewasa. Anak-anak menunjukkan tipe asma ekstrinsik yang bersifat reversibel, sedangkan dewasa berupa asma non atopik bronkial iritabilitas. Hal ini tampak dengan diperlukannya terapi hiposensitisasi *adjunctive* pada pasien pediatri dengan asma ekstrinsik.

Beberapa efek samping yang pasti terjadi pada neonatus telah diketahui, dimana efek samping toksik lain dapat menjadi perhatian untuk beberapa tahun selama masa anak-anak. Toksisitas kloramfenikol meningkat pada neonatus karena metabolisme yang belum sempurna dan tingginya bioavailabilitas. Mirip dengan kloramfenikol, propilen glikol – yang ditambahkan kepada beberapa sediaan injeksi seperti fenitoin, fenobarbital, digoksin, diazepam, vitamin D dan hidralazin- dapat menyebabkan hiperosmolalitas pada bayi.

Beberapa obat berkurang toksisitasnya pada pasien pediatri dibanding pasien dewasa. Aminoglikosida lebih rendah toksisitasnya pada bayi dibandingkan pada orang dewasa. Pada pasien dewasa, toksisitas aminoglikosida berhubungan langsung dengan akumulasi pada

kompartemen perifer dan sensitifitas pasien yang bersifat permanen terhadap konsentrasi aminoglikosida di jaringan. Meskipun jaringan kompartemen perifer neonatus untuk gentamisin telah dilaporkan mempunyai ciri yang mendekati dengan kondisi pada pasien dewasa dengan fungsi ginjal yang sama, gentamisin jarang bersifat nefrotoksik untuk bayi. Perbedaan insiden nefrotoksik tersebut menunjukkan bahwa neonatus mempunyai sensitifitas jaringan yang permanen dan lebih rendah terhadap toksisitas dibandingkan pada pasien dewasa.

Perbedaan efikasi, toksisitas dan ikatan protein obat pada pasien pediatri dan pasien dewasa menimbulkan pertanyaan penting tentang rentang terapeutik pada anak yang dapat diterima. Contoh yang lain terjadinya sindroma Reye, merupakan penyakit fatal yang menyebabkan efek kerusakan pada banyak organ, khususnya otak dan hati. Hal ini dapat terjadi berkaitan dengan penggunaan aspirin oleh pasien pediatri yang sedang menderita penyakit karena virus misalnya cacar air. Penyakit ini dapat menyebabkan *fatty liver* dengan inflamasi minimal, dan ensefalopati parah (dengan pembesaran otak). Hati sedikit membengkak dan kencang, dan tampak perubahan pada ginjal. Biasanya tidak terjadi *jaundice*. Diagnosis awal merupakan hal penting, karena jika tidak dapat terjadi kerusakan otak atau kematian. Perhatian juga perlu pada penggunaan tetrasiklin dan fluorokinolon.

2.2 Interaksi Obat

2.2.1 Definisi

Interaksi obat didefinisikan ketika obat bersaing satu dengan yang lainnya, atau yang terjadi ketika satu obat hadir bersama dengan obat yang lainnya (Stockley, 2008). Interaksi obat-obat dapat didefinisikan sebagai respon farmakologis atau klinis terhadap kombinasi obat berbeda ketika obat-obat tersebut diberikan tunggal (Tatro, 2009). Dua atau lebih obat yang diberikan pada waktu yang bersamaan dapat menghasilkan efeknya secara bebas atau dapat berinteraksi. Interaksinya bisa bersifat potensiasi atau antagonis dari satu obat oleh obat lainnya, atau adakalanya beberapa efek lainnya (BNF, 2014).

2.2.2 Mekanisme Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat adalah bagaimana interaksi itu muncul. Ada dua macam mekanisme interaksi obat yakni interaksi farmakokinetik dan interaksi farmakodinamik.

2.2.2.1 Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik adalah ketika obat diberi bersamaan obat yang satu mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat lain. Hal ini paling sering diukur dengan perubahan dalam satu atau lebih parameter kinetik, seperti konsentrasi serum puncak, area di bawah kurva, konsentrasi waktu paruh, jumlah total obat yang diekskresikan dalam urin (Tatro, 2009). interaksi farmakokinetik terdiri dari beberapa tipe :

a. Interaksi pada absorpsi obat

1) Efek perubahan pH gastrointestinal

Obat melintasi membran mukosa dengan difusi pasif tergantung pada apakah obat terdapat dalam bentuk terlarut lemak yang tidak terionkan. Absorpsi ditentukan oleh

kelarutannya dalam lemak, pH isi usus dan sejumlah parameter yang terkait dengan formulasi obat. Sebagai contoh adalah absorpsi asam salisilat oleh lambung lebih besar terjadi pada pH rendah daripada pada pH tinggi (Stockley, 2008).

2) Adsorpsi, khelasi dan mekanisme pembentukan kompleks

Arang aktif dimaksudkan bertindak sebagai agen penyerap di dalam usus untuk pengobatan overdosis obat atau untuk menghilangkan bahan beracun lainnya, tetapi dapat mempengaruhi penyerapan obat yang diberikan dalam dosis terapeutik. Antasida juga dapat menyerap sejumlah besar obat-obatan. Sebagai contoh, antibakteri tetrasiklin dengan kalsium, bismut aluminium, dan besi, membentuk kompleks yang kurang diserap sehingga mengurangi efek antibakteri (Stockley, 2008).

3) Perubahan motilitas gastrointestinal

Karena kebanyakan obat sebagian besar diserap di bagian atas usus kecil, obat-obatan yang mengubah laju pengosongan lambung dapat mempengaruhi absorpsi. Misalnya metoklopramid mempercepat pengosongan lambung sehingga meningkatkan penyerapan parasetamol (asetaminofen) (Stockley, 2008).

4) Malabsorpsi dikarenakan obat

Neomisin menyebabkan sindrom malabsorpsi dan dapat mengganggu penyerapan sejumlah

obat-obatan termasuk digoksin dan metotreksat (Stockley, 2008).

b. Interaksi pada distribusi obat

1) Interaksi ikatan protein

Setelah absorpsi, obat dengan cepat didistribusikan ke seluruh tubuh oleh sirkulasi. Beberapa obat secara total terlarut dalam cairan plasma, banyak yang lainnya diangkut oleh beberapa proporsi molekul dalam larutan dan sisanya terikat dengan protein plasma, terutama albumin. Ikatan obat dengan protein plasma bersifat reversibel, kesetimbangan dibentuk antara molekul-molekul yang terikat dan yang tidak. Hanya molekul tidak terikat yang tetap bebas dan aktif secara farmakologi (Stockley, 2008).

2) Interaksi dan inhibisi protein transport obat

Distribusi obat ke otak, dan beberapa organ lain seperti testis, dibatasi oleh aksi protein transporter obat seperti P-glikoprotein. Protein ini secara aktif membawa obat keluar dari sel ketika obat berdifusi secara pasif. Obat yang termasuk inhibitor transporter dapat meningkatkan penyerapan substrat obat ke dalam otak, yang dapat meningkatkan efek samping *Central Nervous System* (CNS) (Stockley, 2008).

c. Interaksi pada metabolisme obat

1) Perubahan pada metabolisme fase pertama

Meskipun beberapa obat dikeluarkan dari tubuh dalam bentuk tidak berubah dalam urin, banyak

diantaranya secara kimia diubah menjadi yang lebih mudah diekskresikan oleh ginjal. Jika tidak demikian, banyak obat yang akan bertahan dalam tubuh dan terus memberikan efeknya untuk waktu yang lama. Perubahan kimia ini disebut metabolisme, biotransformasi, degradasi biokimia, atau kadang-kadang detoksifikasi. Beberapa metabolisme obat terjadi di dalam serum, ginjal, kulit dan usus, tetapi proporsi terbesar dilakukan oleh enzim yang ditemukan di membran retikulum endoplasma sel-sel hati. Ada dua jenis reaksi utama metabolisme obat. Yang pertama, reaksi tahap I (melibatkan oksidasi, reduksi atau hidrolisis) obat-obatan menjadi senyawa yang lebih polar. Sedangkan, reaksi tahap II melibatkan terikatnya obat dengan zat lain (misalnya asam glukuronat, yang dikenal sebagai glukuronidasi) untuk membuat senyawa yang tidak aktif. Mayoritas reaksi oksidasi fase I dilakukan oleh enzim sitokrom P450 (Stockley, 2008).

2) Induksi enzim

Ketika barbiturat secara luas digunakan sebagai hipnotik, perlu terus dilakukan peningkatan dosis seiring waktu untuk mencapai efek hipnotik yang sama, alasannya bahwa barbiturat meningkatkan aktivitas enzim mikrosom sehingga meningkatkan laju metabolisme dan ekskresinya (Stockley, 2008).

3) Inhibisi enzim

Inhibisi enzim menyebabkan berkurangnya metabolisme obat, sehingga obat terakumulasi di dalam tubuh. Jalur metabolisme yang paling sering dihambat adalah fase oksidasi oleh isoenzim sitokrom P450. Signifikansi klinis dari banyak interaksi inhibisi enzim tergantung pada sejauh mana tingkat kenaikan serum obat. Jika serum tetap berada dalam kisaran terapeutik interaksi tidak penting secara klinis (Stockley, 2008).

4) Interaksi isoenzim sitokrom P450 dan obat yang diprediksi

Siklosporin dimetabolisme oleh CYP3A4, rifampisin menginduksi isoenzim ini, sehingga tidak mengherankan bahwa rifampisin mengurangi efek siklosporin (Stockley, 2008).

d. Interaksi pada ekskresi obat

1) Perubahan pH urine

Pada nilai pH tinggi (basa), obat yang bersifat asam lemah (pK_a 3-7,5) sebagian besar terdapat sebagai molekul terionisasi, yang tidak dapat berdifusi ke dalam sel tubulus maka akan tetap dalam urin dan dikeluarkan dari tubuh. Sebaliknya, basa lemah dengan nilai pK_a 7,5 sampai 10,5. Dengan demikian, perubahan pH yang meningkatkan jumlah obat dalam bentuk terionisasi, meningkatkan hilangnya obat (Stockley, 2008).

2) Perubahan ekskresi aktif tubular renal

Obat yang menggunakan sistem transportasi aktif yang sama ditubulus ginjal dapat bersaing satu sama lain dalam hal ekskresi. Sebagai contoh, probenesid mengurangi ekskresi penisilin dan obat lainnya. (Stockley, 2008).

3) Perubahan aliran darah renal

Aliran darah melalui ginjal dikendalikan oleh produksi vasodilator prostaglandin ginjal. Jika sintesis prostaglandin ini dihambat, ekskresi beberapa obat dari ginjal dapat berkurang (Stockley, 2008).

2.2.2.2 Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang mana satu obat menginduksi perubahan respon pasien terhadap obat tanpa mengubah farmakokinetik objek obat. Artinya, seseorang dapat melihat perubahan kerja obat tanpa perubahan konsentrasi plasma. Interaksi farmakologis yaitu penggunaan bersamaan dari dua atau lebih obat dengan aksi farmakologis yang sama atau berbeda, misalnya penggunaan alkohol dengan obat anti ansietas dan hipnotik atau antihistamin. Beberapa dokter mengatakan bahwa reaksi tersebut bukan interaksi obat dan memang sebagian besar tanpa kecuali reaksi yang dilaporkan merugikan (Tatro, 2009).

a. Interaksi aditif atau sinergis

Jika dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersamaan efeknya bisa bersifat aditif. Sebagai contoh, alkohol menekan SSP, jika diberikan dalam jumlah sedang dosis terapi normal

sejumlah besar obat (misalnya ansiolitik, hipnotik, dan lain-lain), dapat menyebabkan mengantuk berlebihan. Kadang-kadang efek aditif menyebabkan toksik (misalnya aditif ototoksisitas, nefrotoksisitas dan depresi sumsum tulang (Stockley, 2008).

b. Interaksi antagonis atau berlawanan

Berbeda dengan interaksi aditif, ada beberapa pasang obat dengan aktivitas yang bertentangan satu sama lain. Misalnya efek penurunan glukosa dari antidiabetes akan ditentang oleh kortikosteroid dengan aktivitas glukokortikoid (hiperglikemik) dan hiperglikemia yang signifikan telah terlihat dengan kortikosteroid sistemik. Contohnya adalah penggunaan dosis tinggi fluticasone inhalasi dengan glibenklamid dan metformin (Stockley, 2008).

2.2.3 Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Potensi keparahan interaksi sangat penting dalam menilai risiko vs manfaat terapi alternatif. Dengan penyesuaian dosis yang tepat atau modifikasi jadwal penggunaan obat, efek negatif dari kebanyakan interaksi dapat dihindari. Tiga derajat keparahan didefinisikan sebagai:

2.2.3.1 Keparahan *minor*

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan *minor* jika efek biasanya ringan; konsekuensi mungkin mengganggu atau tidak terlalu mencolok tapi tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi. Pengobatan tambahan biasanya tidak diperlukan (Tatro, 2009).

2.2.3.2 Keparahan *major*

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan *major* jika terdapat probabilitas yang tinggi, berpotensi mengancam

jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen (Tatro, 2009).

2.2.3.3 Keparahan *moderate*

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan *moderate* jika efek yang terjadi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Pengobatan tambahan, rawat inap, atau diperpanjang dirawat di rumah sakit mungkin diperlukan (Tatro, 2009).

2.2.4 Faktor yang Mempengaruhi Interaksi Obat

Dalam studi tentang interaksi obat, merupakan suatu yang umum terjadi jika ditemukan banyaknya variasi respon pasien terhadap regimen obat yang sama. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi variasi respon diantaranya:

a. Faktor usia

1) Bayi dan balita

Proses metabolik belum sempurna atau efek obat lain.

2) Orang lanjut usia

Orang lanjut usia relatif lebih sering berobat, lebih sering menderita penyakit kronis seperti hipertensi, kardiovaskuler, diabetes, arthritis. Orang lanjut usia seringkali fungsi ginjal menurun, sehingga ekskresi obat terganggu kemungkinan fungsi hati juga terganggu, dan diet pada lanjut usia sering tidak memadai.

b. Penyakit yang diderita

Pemberian obat yang merupakan kontra-indikasi untuk penyakit tertentu.

c. Fungsi hati penderita

Fungsi hati yang terganggu akan menyebabkan metabolisme obat terganggu karena biotransformasi obat sebagian besar terjadi di hati.

d. Fungsi ginjal penderita

Fungsi ginjal terganggu akan mengakibatkan sekresi obat terganggu. Ini akan mempengaruhi kadar obat dalam darah, juga dapat memperpanjang waktu paruh biologis ($t_{1/2}$) obat dalam hal ini ada 3 yang dilakukan, yaitu:

- 1) Dosis obat dikurangi
- 2) Interval waktu antara pemberian obat diperpanjang, atau
- 3) Kombinasi dari kedua hal diatas

e. Kadar protein dalam darah/serum penderita

Bila kadar protein dalam darah penderita dibawah normal, maka akan berbahaya terhadap pemberian obat yang ikatan proteinnya tinggi.

f. pH urine penderita

pH urin dapat mempengaruhi ekskresi obat di dalam tubuh.

2.3 Resep

2.3.1 Definisi

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 35 Tahun 2016, pengertian resep adalah permintaan tertulis dari dokter atau dokter gigi, kepada apoteker, baik dalam bentuk *paper* maupun *electronic* untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan yang berlaku.

Secara definisi dan teknis, resep artinya pemberian obat secara tidak langsung, ditulis jelas dengan tinta, tulisan tangan pada kop resmi kepada pasien, format dan kaidah penulisan sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku yang mana permintaan tersebut disampaikan kepada farmasi atau apoteker di apotek agar diberikan obat dalam bentuk sediaan dan jumlah tertentu sesuai permintaan kepada pasien yang berhak.

2.3.2 Tujuan Penulisan Resep

Menurut Jas (2009), penulisan resep bertujuan untuk memudahkan dokter dalam pelayanan kesehatan di bidang farmasi sekaligus meminimalkan kesalahan dalam pemberian obat. Umumnya, rentang waktu buka instalasi farmasi atau apotek dalam pelayanan farmasi jauh lebih panjang dari pada praktik dokter, sehingga dengan penulisan resep diharapkan akan memudahkan pasien dalam mengakses obat-obatan yang diperlukan sesuai dengan penyakitnya. Melalui penulisan resep pula, peran, tanggung jawab dokter dalam pengawasan distribusi obat kepada masyarakat dapat ditingkatkan karena tidak semua golongan obat dapat diserahkan kepada masyarakat secara bebas. Selain itu, dengan adanya penulisan resep, pemberian obat lebih rasional dibandingkan *dispensing* (obat diberikan sendiri oleh dokter), dokter bebas memilih obat secara tepat, ilmiah, selektif. Penulisan resep juga dapat membentuk pelayan berorientasi kepada pasien (*patient oriented*), resep itu sendiri dapat menjadi *medical record* yang dapat dipertanggung jawabkan sifatnya rahasia (Ariyanti, 2017).

2.4 Medscape

Medscape diluncurkan pada Mei 1995 oleh SCP Communications, di bawah arahan CEO Peter Frishauf. Pada tahun 1999, George D. Lundberg menjadi pemimpin redaksi Medscape. Selama tujuh belas tahun sebelum bergabung dengan Medscape, ia pernah menjabat sebagai Editor Journal of American Medical Association. Pada bulan September tahun itu, Medscape terjun ke publik dan mulai melakukan perdagangan di NASDAQ di bawah simbol MSCP. Medscape bergabung dengan MedicaLogic, perusahaan publik lain. MedicaLogic mengajukan kebangkrutan dalam waktu 18 bulan dan menjual Medscape ke WebMD pada Desember 2001. Pada tahun 2008, Lundberg diakhiri oleh WebMD. Tahun berikutnya Medscape Journal of Medicine berhenti mempublikasikan. Pada tahun 2009, WebMD merilis aplikasi iOS dari Medscape CME, diikuti oleh versi Android dua tahun kemudian. Pada Juli

2013, Lundberg kembali ke Medscape sebagai Editor-di Large (Pfrishauf, 2018).

Medscape adalah tujuan global online terkemuka untuk dokter dan profesional kesehatan di seluruh dunia, menawarkan berita medis terbaru dan perspektif ahli, informasi obat dan penyakit penting, dan pendidikan profesional yang relevan dan CME (Continuing Medical Education).

Medscape juga memiliki misi, yaitu memperbaiki perawatan pasien dengan informasi dan sumber klinis yang komprehensif yang penting bagi dokter dan profesional kesehatan.

Di dalam aplikasi Medscape terdapat monograf obat, monograf obat bebas, termasuk herbal dan suplemen. Artikel penyakit dan kondisi, 7600+ penyakit, kondisi, dan prosedur yang ditingkatkan dengan gambar dan video selangkah demi selangkah. Alat referensi penting, termasuk memeriksa interaksi obat, kalkulator medis, dan pengenalan pil (Medscape, 2018).

2.5 Rawat Inap

Instalasi rawat inap merupakan unit pelayanan non struktural yang menyediakan fasilitas dan menyelenggarakan kegiatan pelayanan kesehatan perorangan yang meliputi observasi, diagnosa, pengobatan, keperawatan dan rehabilitasi medik. Rawat inap adalah pemeliharaan kesehatan rumah sakit dimana penderita tinggal mondok sedikitnya satu hari berdasarkan rujukan dari pelaksanaan pelayanan kesehatan atau rumah sakit pelaksanaan pelayanan kesehatan lain (Patria Jati, 2009). Rawat inap menurut Crosby dalam Nasution (2005) adalah kegiatan penderita yang berkelanjutan ke rumah sakit untuk memperoleh pelayanan kesehatan yang berlangsung lebih dari 24 jam. Secara khusus pelayanan rawat inap ditujukan untuk penderita atau pasien yang memerlukan asuhan keperawatan secara terus menerus (Continuous Nursing Care) hingga terjadi penyembuhan.

2.6 Kerangka Konsep

Kerangka konsep adalah suatu uraian dan visualisasi tentang hubungan atau kaitan antara konsep-konsep atau variabel-variabel yang akan diamati atau diukur melalui penelitian yang akan dilakukan (Notoatmodjo, 2010). Kerangka konsep pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Skema 1. Kerangka Konsep



