

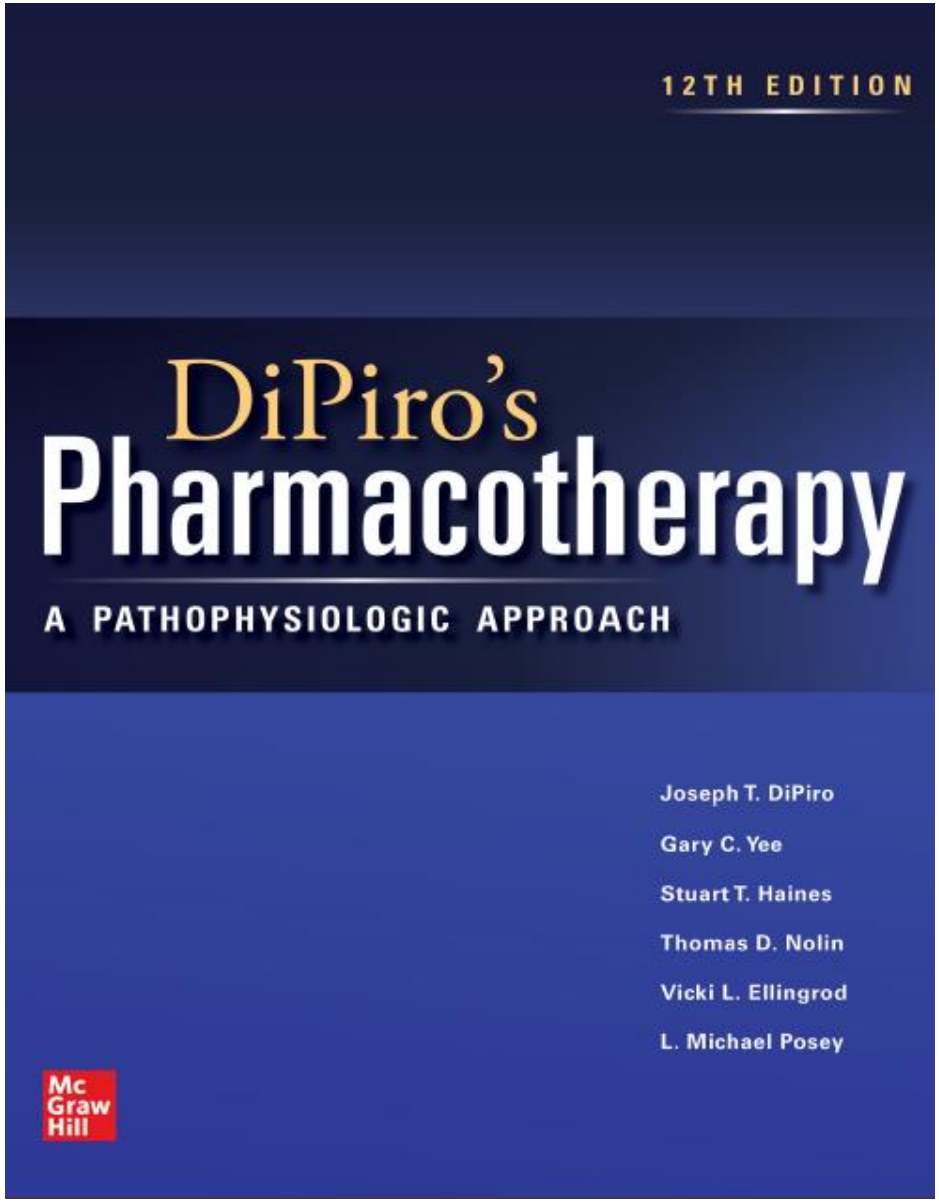
FARMAKOTERAPI POPULASI KHUSUS

P-1
OVERVIEW TUMOR DAN KANKER

Prodi Sarjana Farmasi
Semester Genap
2025/2026

27 Februari 2026

Disajikan oleh: apt. Nova Ermawati, M.Farm


12TH EDITION
DiPiro's
Pharmacotherapy
A PATHOPHYSIOLOGIC APPROACH
Joseph T. DiPiro
Gary C. Yee
Stuart T. Haines
Thomas D. Nolin
Vicki L. Ellingrod
L. Michael Posey
Mc Graw Hill

Cancer: The Disease and Treatment

149

Lisa M. Cordes and Sandra Cuellar

KEY CONCEPTS

1. Carcinogenesis is a multistep process that includes initiation, promotion, conversion, and progression.
2. Cancer cells demonstrate unique traits that distinguish them from normal cells. Cancer cells can stimulate their own growth, resist inhibitory signals, avoid programmed cell death, grow new blood vessels (angiogenesis), invade local tissues, and spread to distant sites (ie, metastases).
3. Screening programs are designed to detect cancers in asymptomatic people who are at risk of a specific cancer.
4. Diagnosis and staging inform the treatment goals and help select the most appropriate anticancer therapy. The treatment goal may be cure, control, or palliation. The therapy may include a combination of surgery, radiation therapy, or systemic anticancer agents. Systemic anticancer agents include chemotherapy, targeted agents, and immunotherapy.
5. Chemotherapy inhibits cancer growth by killing rapidly proliferating cells. These agents can be categorized as either cell-cycle phase-specific, targeting one specific phase of the cell cycle, or cell-cycle phase-nonspecific, targeting all proliferating cells regardless of their place in the cell cycle. Cell-cycle phase-specific chemotherapy is generally administered more frequently or as a continuous infusion, and cell-cycle phase-nonspecific chemotherapy is usually administered less frequently.
6. Small-molecule targeted agents inhibit kinases or enzymes responsible for activating various proteins involved in intracellular signaling cascades. These agents treat cancer by correcting a dysregulated signaling pathway.
7. A monoclonal antibody (mAb) is a type of targeted therapy that recognizes an antigen preferentially expressed on cancer cells or immune cells or that targets growth factors responsible for cancer growth. These antibodies can also be used to deliver drugs, radioisotopes, or toxins to the antigen-expressing cells.
8. Immunotherapies are anticancer treatments that simulate or restore the immune system to recognize and eliminate cancer cells. Immune checkpoint inhibitors, cytokines, therapeutic vaccines, and chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies are types of immunotherapies.
9. Various factors can affect the response and adverse drug reactions a patient may experience with anticancer therapy. When determining the optimal therapy, the health professional should carefully consider patient-specific factors, tumor-specific factors, and treatment goals.

STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA

APA ITU KANKER?

Definisi

- Kanker adalah penyakit akibat **pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkontrol**
- Sel kanker:
  - Tidak mengikuti regulasi normal siklus sel
  - Mampu menginvasi jaringan sekitar
  - Dapat menyebar ke organ lain (metastasis)

Karakteristik Umum

- Proliferasi berlebihan
- Menghindari apoptosis
- Stimulasi angiogenesis
- Invasi & metastasis

Proses Terjadinya Kanker (Karsinogenesis)

Proses multistep dalam **pembentukan kanker** meliputi **4 tahap:**

1 Initiation



Mutasi genetik permanen

Dipicu karsinogen, terjadi mutasi irreversibel pada proto-onkogen/ supresor tumor

2 Promotion



Proliferasi sel mutan

Sel mutan berproliferasi tanpa terjadinya mutasi genetik baru (reversibel)

3 Conversion



Sel premaligna menjadi ganas

Akumulasi mutasi tambahan menyebabkan transformasi ganas

4 Progression



Tumor menjadi invasif

Terdapat instabilitas gengtik, terjadi angiogenesis, dan metastasis

Conversion menjembatani fase promosi menuju keganasan penuh.

CIRI KHAS SEL KANKER

Sel kanker berbeda dari sel normal karena mampu:

- Menstimulasi pertumbuhan sendiri
- Resisten terhadap sinyal penghambat pertumbuhan
- Menghindari kematian sel terprogram (apoptosis)
- Membentuk pembuluh darah baru (angiogenesis)
- Menginvasi jaringan
- Bermetastasis ke organ jauh

Deteksi dan Staging

Screening

- ❖Bertujuan mendeteksi kanker pada pasien asimtomatik
- ❖Contoh: pap smear, mammografi

Diagnosis & Staging

- ❖Menentukan:
  - Tingkat penyebaran
  - Prognosis
  - Strategi terapi
- ❖Staging menentukan apakah terapi bersifat:
- ✓Kuratif
- ✓Kontrol
- ✓Paliatif

Modalitas Terapi Kanker

Terapi dapat berupa kombinasi:

1.Bedah

2.Radioterapi

3.Kemoterapi

4.Targeted therapy

5.Imunoterapi

Pendekatan bersifat multimodal dan individualisasi pasien.

Kemoterapi

Mekanisme Umum

Membunuh sel yang berproliferasi cepat

Klasifikasi:

1.Cell cycle–specific

1. Bekerja pada fase tertentu siklus sel

2.Cell cycle–nonspecific

1. Bekerja pada semua fase

⚠ Efek samping terjadi karena juga menyerang sel normal yang cepat membelah (sumsum tulang, mukosa GI, folikel rambut)

Targeted Therapy

Small Molecule Inhibitors

- Menghambat kinase atau enzim sinyal intraseluler
- Contoh: inhibitor tirosin kinase

Monoclonal Antibody (mAb)

- Menargetkan antigen spesifik pada sel kanker
- Dapat dikombinasikan dengan:
  - Obat sitotoksik
  - Radioisotop
  - Toksin

🎯 Prinsip: terapi lebih selektif dibanding kemoterapi konvensional

Imunoterapi

Konsep:

- Menstimulasi sistem imun untuk mengenali & menghancurkan sel kanker

- Jenis:
  - Immune checkpoint inhibitors
  - Cytokines
  - Therapeutic vaccines
  - CAR-T cell therapy

 Merupakan era terapi kanker modern

Faktor yang Mempengaruhi Respons Terapi

Respon pasien dipengaruhi oleh:

- Faktor pasien (usia, komorbid, fungsi organ)
- Faktor tumor (jenis, mutasi, stadium)
- Tujuan terapi

🎯 Terapi kanker harus bersifat individualisasi.

OVERVIEW OF CANCER AND AND ITS TREATMENT

OBJECTIVES

- What is cancer?
- Different types of cancer
- Treatment of cancer
- Side effects of cancer treatment
- Oncological emergencies
- The Cancer pharmacist's role
- Further Information
- Suggested reading

I. WHAT IS CANCER?

- Cancer is a disease in which cells of an organ or tissue of the body become *abnormal*, *failing to respond* to normal control mechanisms, *growing* and *multiplying* out of control
- Tumour is the mass of out of control cells – benign or malignant
- Malignant – invade and destroy surrounding tissue and *spread* to distant locations- metastases
- Metastases occur when malignant cells become *detached* from the original primary tumour and *travel in blood or lymphatic system* and establish themselves at a new site

II. CANCER IN INDONESIA

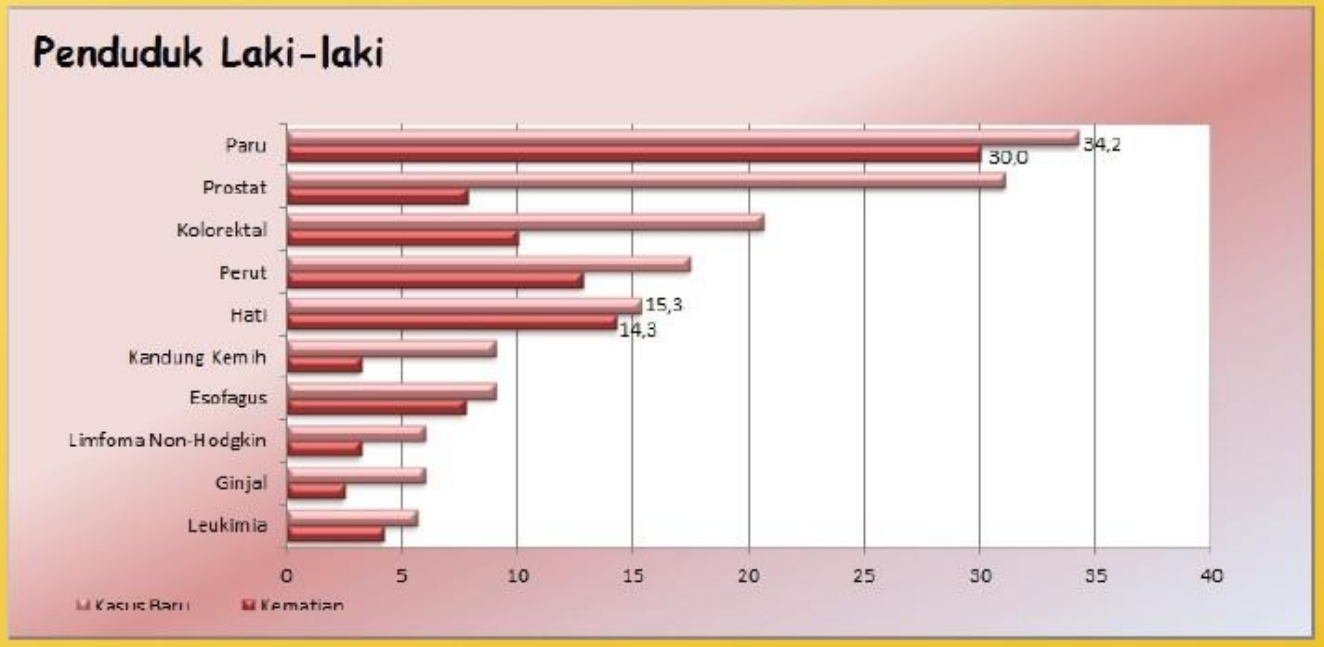
Per 31 Januari 2019 > peringkat kanker di Indonesia menempati urutan *kedelapan* di Asia Tenggara dan 23 di Asia

Prevalence > Meningkat dari 1,4 per seribu penduduk di 2013 menjadi 1,79 per seribu penduduk di 2018.

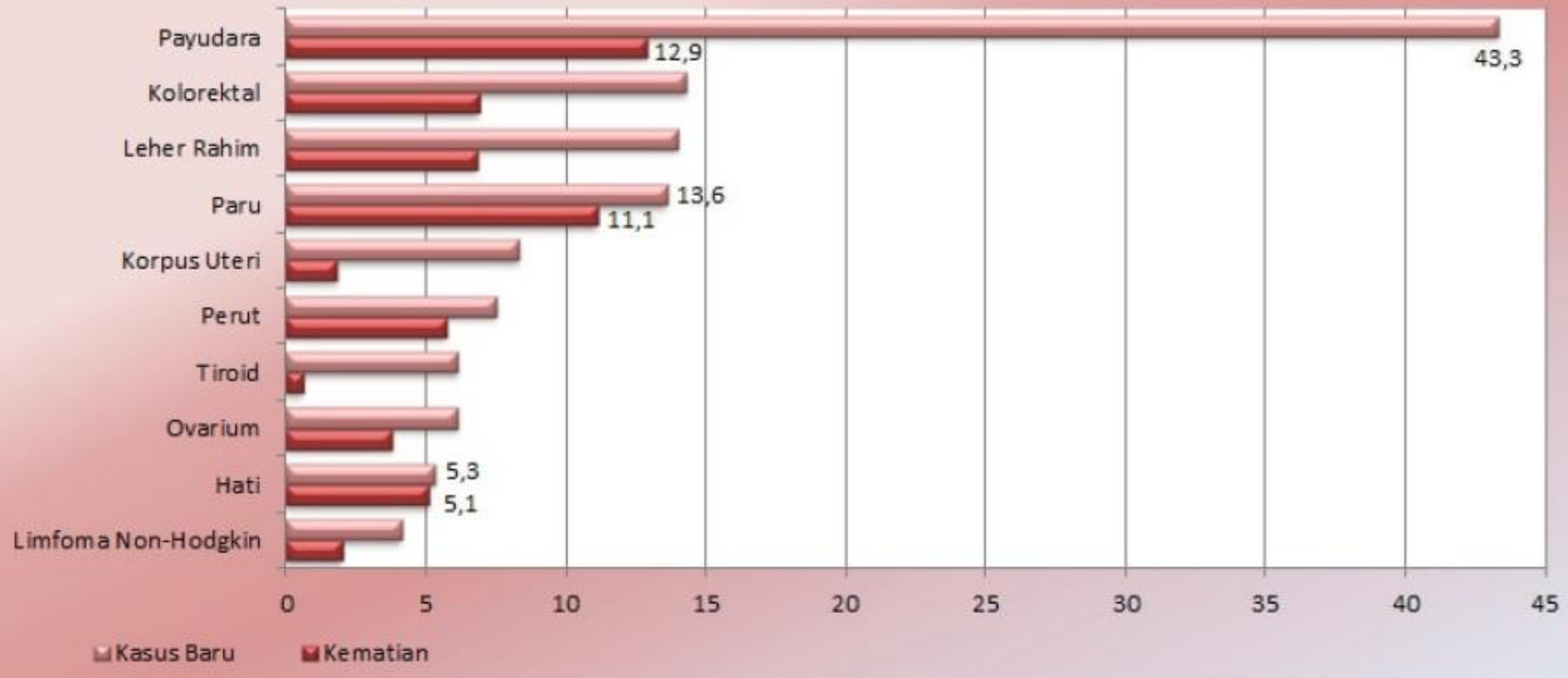
(Riset Kesehatan Dasar 2018 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia)

Cancer Incidence Based on Gender

Gambar 1. Estimasi Persentase Kasus Baru dan Kematian Akibat Kanker pada Penduduk Laki-laki dan Perempuan di Dunia Tahun 2012



Penduduk Perempuan



Sumber : *GLOBOCAN, IARC*, 2012

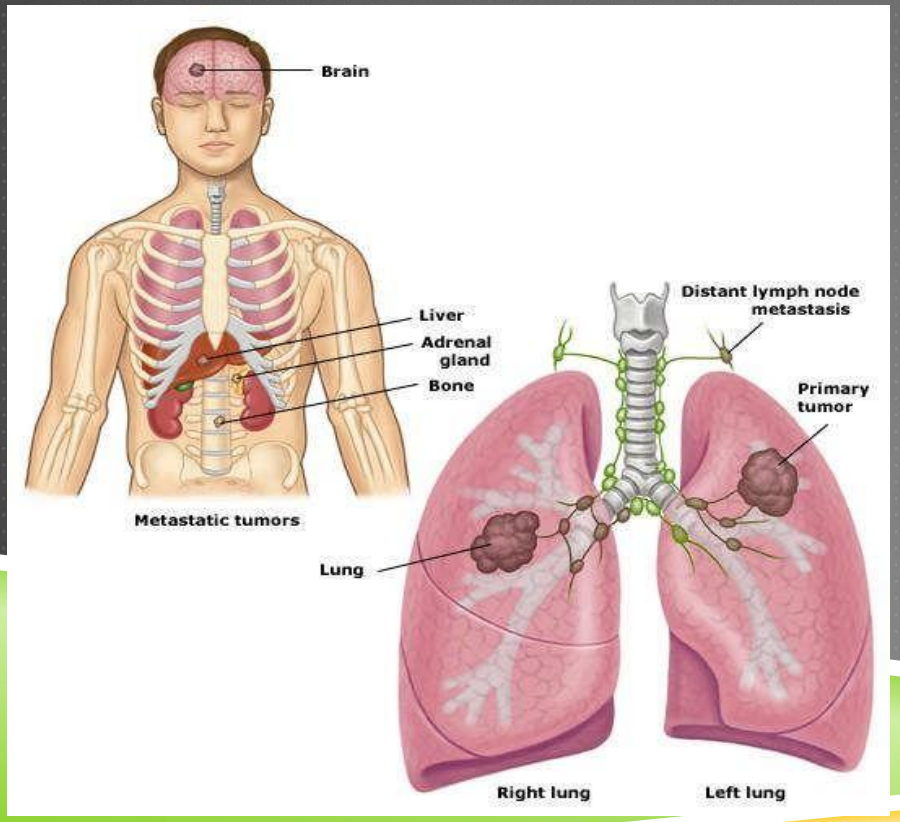
III. CANCER IN THE UK

- **Some statistics**
  - More than 200 types of cancer
  - 356,860 new cases diagnosed in 2014 in UK
  - 163,444 people died from cancer in 2014 in UK
  - 50% survive 10+ years as of 2010-11
  - 42% preventable

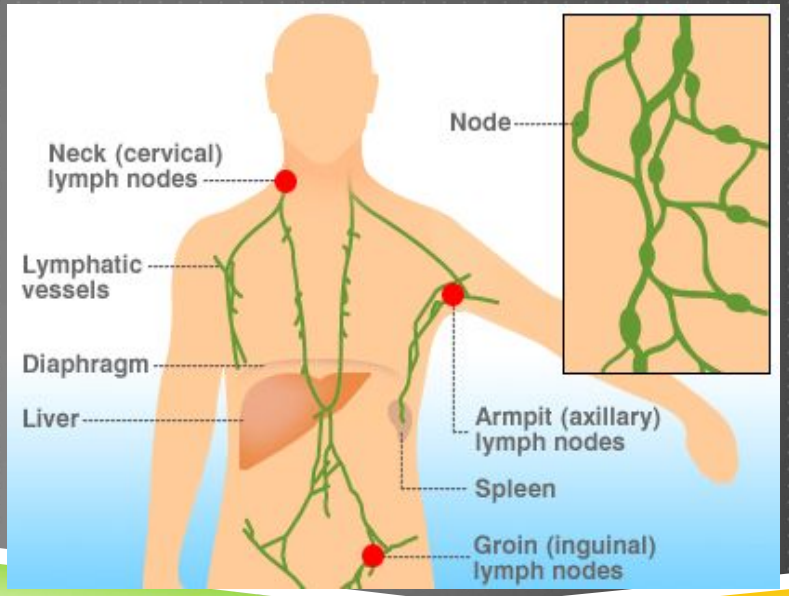
    Reference: Cancer Research UK 2016
- **Government tackling cancer**
  - Cancer Reform Strategy 2011, Five Year Forward View 2014
  - NICE guidance and technology appraisals
  - Cancer Drug Fund since 2011
    - New structure for CDF in July 2016 - £340m/yr (no overspend)

IV. DIFFERENT TYPES OF CANCER

- Solid Tumours
  - Eg colorectal, breast, lung, brain



- Haematological malignancy
  - Leukaemia, lymphoma, myeloma



DIFFERENT TYPES OF CANCER (Cont)

- Solid Tumours (Tumor Padat)
  - Carcinoma
  - Sarcoma
  - Melanoma
- Haematological malignancy (keganasan di darah)
  - Leukaemia,
  - lymphoma,
  - myeloma

DIFFERENT TYPES OF CANCER (Cont)

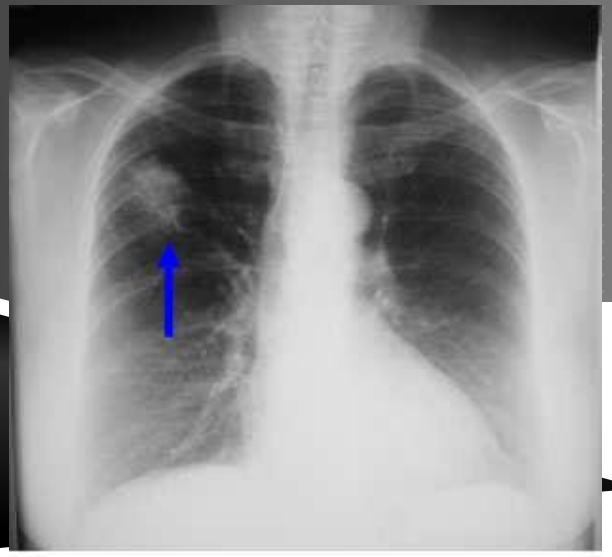
- **Solid Tumours**
- **Carcinoma**
  - Kanker yg berasal dr lapisan kulit terluar or jaringan yg melapisi or menutupi organ internal (jaringan epitel)
  - Kanker Nasofaring, Kanker kulit (melanoma), kanker paru, kanker ovarium, kanker usus besar, kanker prostat, kanker pancreas
- **Sarcoma**
  - Kanker dari mesotel (jaringan tengah atau ikat), misal jar. Tulang, tulang rawan, lemak, otot, pembuluh darah, jaringan ikat atau penyokong lainnya)
  - Kanker tulang, osteosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, lipoma, synovial sarcoma

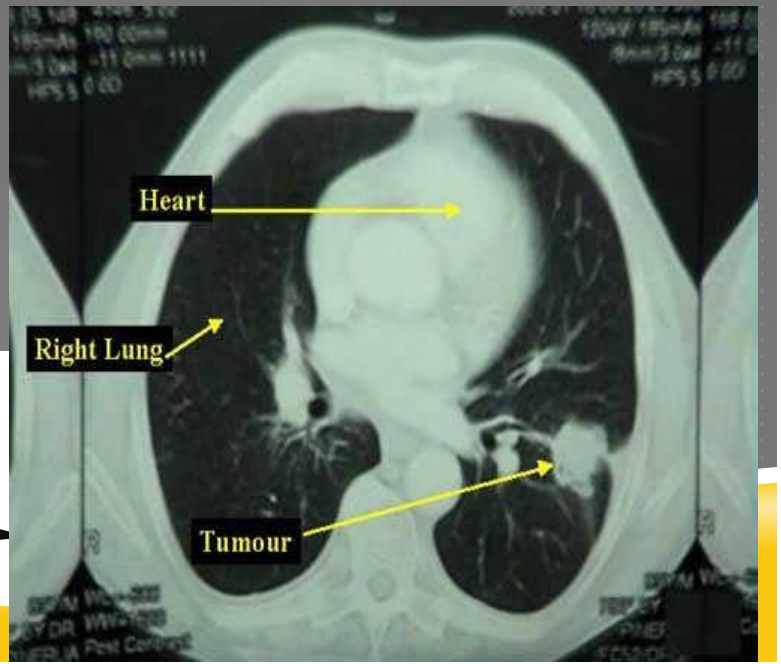
DIFFERENT TYPES OF CANCER (Cont)

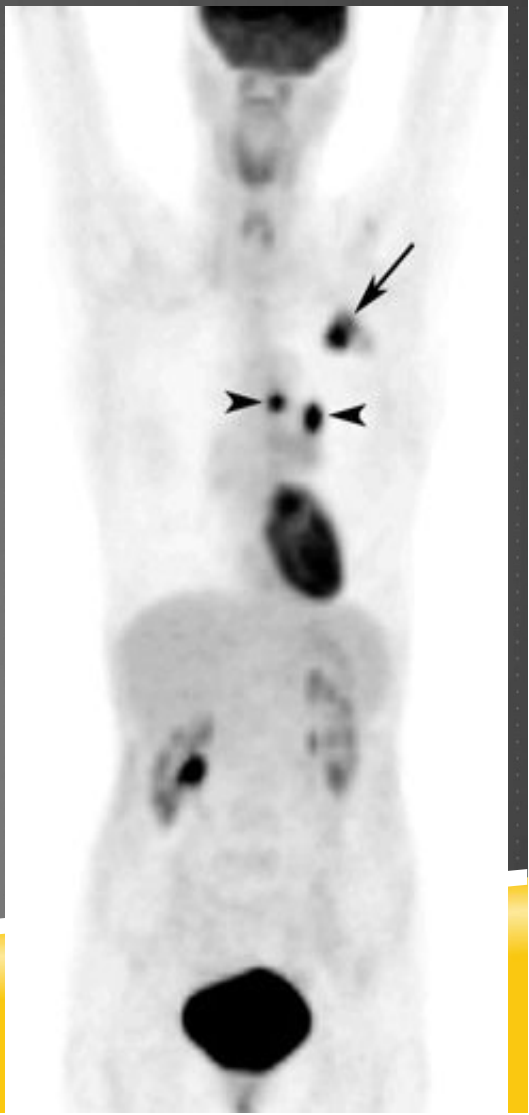
- **Haematological malignancy**
  - **Leukemia**
    - Kanker yg berasal dari jaringan pembentuk darah, seperti sumsum tulang
    - ALL (Acute Leukemia Lymphoblastic) & CLL (Chronic Leukemia Lymphoblastic)
    - AML (Acute Leukemia Myelogenous) & CML (Chronic Leukemia Myelogenous)
  - **Lymphoma**
    - Kanker Limfosit (kanker yg terbentuk dr sel2x system imun or system limfatik)
    - Limfoma sel-T, Limfoma Sel B, Limfoma Hodgkin, Limfoma Non Hodgkin
  - **Myeloma**
    - Kanker yang berasal dari sel plasma dari sumsum tulang
    - Sel2x plasma ini menghasilkan protein yg dapat ditemukan dalam darah

V. DIAGNOSIS

- Impairment, change in normal function
  - X-ray – shows lesion
  - CT scan – shows lesion
  - PET scan – shows area of activity







VI. DIAGNOSIS - SYMPTOMS

- **Colorectal cancer**
  - blood in stools = darah di tinja
  - a change in normal bowel habit (BAB) (diarrhoea or constipation) for no obvious reason, lasting longer than six weeks
  - *pain* in the *abdomen* or *rectum*
  - a feeling of not havisng emptied the bowel properly after a bowel motion
  - unexplained *weight loss/tiredness*

DIAGNOSIS - SYMPTOMS

- **Lung Cancer**
  - a continuing cough, or change in a long-standing cough
  - a chest infection that doesn't improve
  - increasing breathlessness = sesak nafas and wheezing = mengi
  - blood-stained sputum = dahak bernoda darah
  - hoarse voice = suara serak
  - dull ache = nyeri tumpul, or a sharp pain = nyeri tajam, when you cough or take a deep breath
  - loss of appetite and weight loss
  - difficulty swallowing
  - excessive fatigue = lelah and lethargy = lesu

DIAGNOSIS - SYMPTOMS

- **Breast**
  - lump (benjolan) in the breast
  - change in the size or shape of the breast
  - dimpling (lesung) of the skin or thickening (penebalan) in the breast tissue
  - inverted nipple (puting menonjol ke dalam)
  - rash (kemerahan) on the nipple
  - discharge (cairan berbau) from the nipple
  - Swelling (bengkak) or a lump (benjolan) in the armpit (ketiak)

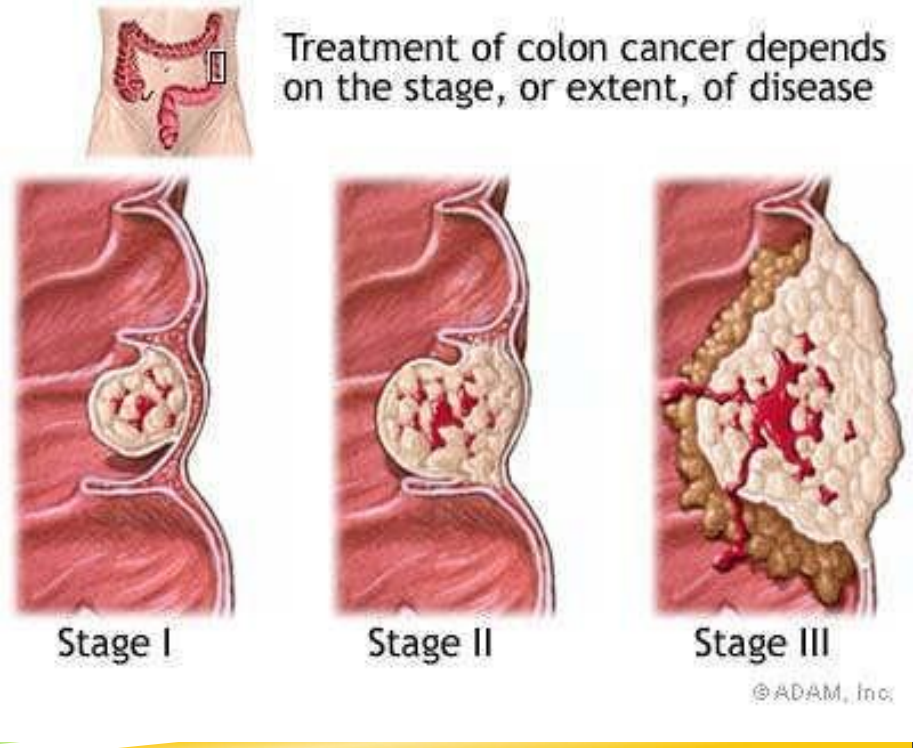
DIAGNOSIS - SYMPTOMS

- **Prostate**
  - Similar for cancer and BPH (Benign Prostatic Hyperplasia)
  - difficulty passing urine
  - passing urine more frequently than usual, especially at night
  - pain when passing urine
  - blood in the urine (this is not common).
  - (Advanced) Nagging ache in bones (terasa ada sensasi nyeri di tulang)

DIAGNOSIS - GENERAL

- Blood/urine- raised tumour markers eg PSA, CEA
- Biopsy – section of tissue viewed under microscope for malignant cells

- Staging - TNM
  - Tumour – size of lump
  - Node – how many nodes are affected (yg terpengaruh)
  - Metastases – if there are any or not



VII. TREATMENT OPTIONS

- A. Surgery – if small enough or debulk (pengurangan volume tumor)
- B. Radiotherapy
  - External beam (EBRT)
  - Radioactive implants – brachytherapy (internal)
- C. Systemic Anticancer Therapy (SACT)
  - 1. Chemotherapy – oral, intravenous, intrathecal etc.
    - Curative – aggressive treatment
    - Neoadjuvant – given before surgery to decrease tumour size
    - Adjuvant – given after surgery to 'mop up' any cancer cells
    - Palliative – given to prolong life (months), reduce symptoms
  - 2. Chemoradiotherapy
  - 3. Targeted therapies – mAbs, TKIs

1. RADIOTHERAPY

- Use of high energy radiation to shrink tumours
- Radiation damages DNA in the cells beyond repair so cells stop dividing or die
- Takes several days/weeks to have full effect
- Either external beam radiotherapy (EBRT) or radioactive material being placed inside the body (brachytherapy).
- Used for both curative intent and palliation

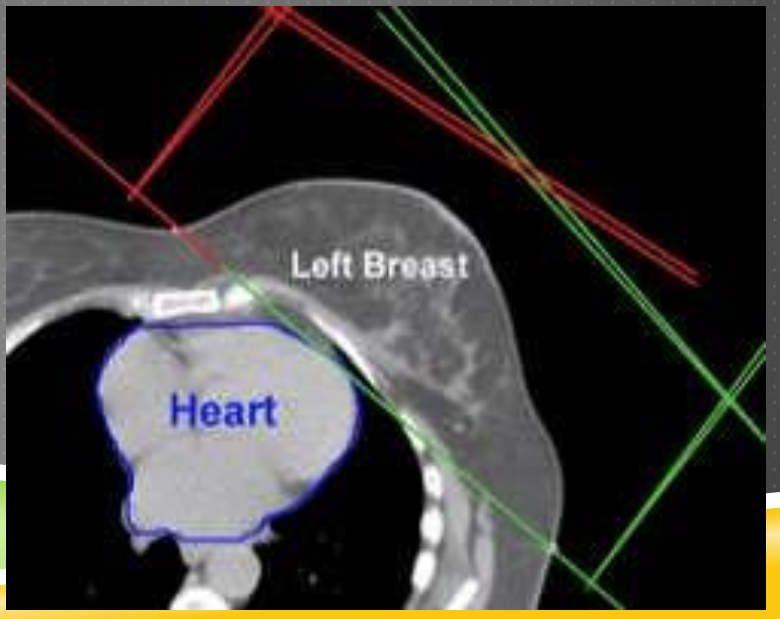


RADIOTHERAPY

- Different tissues require different levels of radiation – each can only be treated once in a lifetime. Treated to maximum dose.
- Given in fractions, usually daily (Monday to Friday)



Photo showing a mesh plastic mask used for radiotherapy for the head and neck area
Copyright © CancerHelp UK



RADIOTHERAPY – SIDE EFFECTS

- Fatigue (kelelahan) – can last 12 months
- Hair loss (at site only, eg. Exit site)
- Nausea and vomiting (brain or gut/usus RT)
- Diarrhoea
- Skin changes (avoid sun, use high SPF)
- Sore mouth (mulut terasa nyeri/sakit)

2. CHEMOTHERAPY

- Treatment of cancer with the use of cytotoxic drugs
- Different modes of action, act at different stages in the cell cycle (men target DNA/RNA)
  Most currently-used drugs :
  - inhibit DNA synthesis and/or cell division,
  - Inducing apoptosis
- Monotherapy or combination chemo
- Dose intensity - dose and interval
  - Cycles, courses

CHEMOTHERAPY

- **Systemic Chemo**:

  given orally, IV, SC, IM with aim of maximal therapeutic cytotoxic effect

- **Regional:**

  aimed at delivering chemo drugs directly into blood vessel supplying tumor
  or the cavity in which the tumor is located (e.g. Intrathecal/ruang subarachnoid spinal, intravesical/kandung kemih) therefore minimizing side effects.

2A. CYTOTOXIC DRUGS

- Alkylating agents – bond with DNA
- Antimetabolites – inhibit enzymes that form DNA
- Cytotoxic antibiotics – intercalating with DNA
- Antimitotic agents – bind to microtubules prevent mitosis
- Topoisomerase inhibitors – prevent DNA synthesis

2A. CYTOTOXIC DRUGS

- Alkylating agents – merusak DNA
  Ex : Cyclophosphamide, Cisplatin

- Antimetabolites – Menghambat pertumbuhan DNA dan RNA dengan memblok pembentukan DNA dan RNA
  Ex : 5-fluorouracil (5-FU), 6-merkaptopurin (6 -MP), Capecitabine (Xeloda®)

- Cytotoxic antibiotics – Mengganggu *enzymes involved* dalam replikasi DNA
  Ex : Anthracycline : Daunorubicin, Doxorubicin
  Non anthracycline : Bleomycin, Mitomycin – C

- Antimitotic agents – Menghentikan mitosis atau menghambat enzim untuk membentuk protein yang dibutuhkan dalam reproduksi sel.
  Ex : Taxanes: Paclitaxel (Taxol ®) dan Docetaxel (Taxotere ®)
  Epothilones: Ixabepilone (Ixempra ®)
  Vinca Alkaloid: Vinblastine (Velban ®), Vincristine (Oncovin ®),

- Topoisomerase inhibitors – Mengganggu enzim yang disebut topoisomerase, enzim yang membantu pemisahan rantai DNA sehingga dapat terbentuk 2 rantai DNA baru yang sama
  Ex : Penghambat Topoisomerase I, meliputi: Topotecan dan Irinotecan (CPT –11).
  Penghambat Topoisomerase II, meliputi: Etoposid (VP – 16) dan Teniposide.

2B. REGIMENS

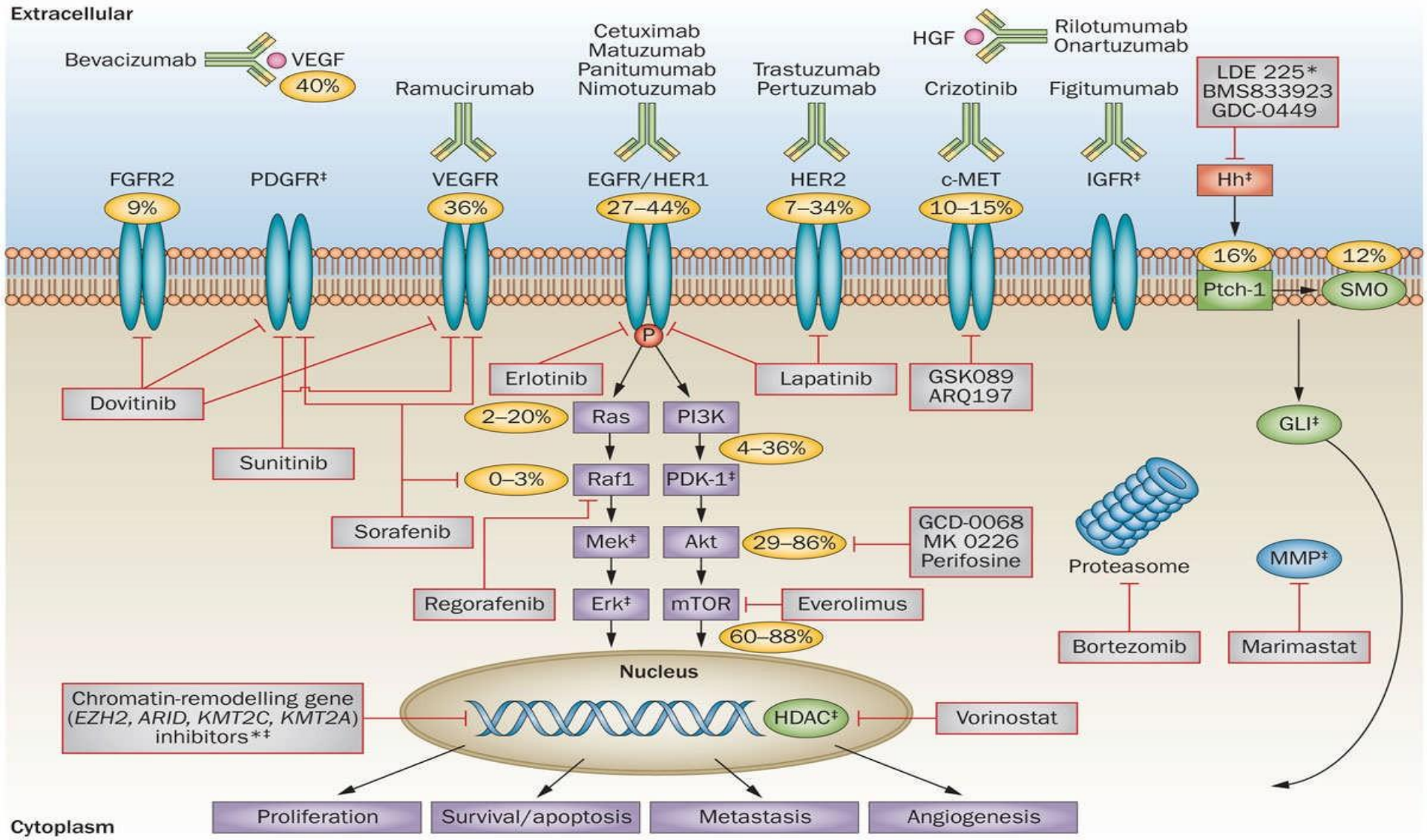
- Combinations of drugs for maximum cytotoxic effect
- Doses usually based on body surface area

- FEC
  - Fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide
- CHOP
  - Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone
- ECX
  - Epirubicin, cisplatin, capecitabin

3. TARGETED THERAPY

- 3A. Monoclonal antibodies
  - Eg trastuzumab, cetuximab
- 3B. Protein kinase inhibitors
  - E.g. everolimus, afatinib, erlotinib
- 3C. Immunotherapy
  - E.g.pembrolizumab, nivolumab

TARGETED THERAPY



- Wadhwa, R. et al. (2013) Gastric Cancer – Molecular and clinical dimensions. Nat. Rev. Oncol. Doi:10.1038/nrclinonc.2013.170

TARGETED THERAPY

- Small molecules eg tyrosine kinase inhibitors
- Eg erlotinib, sunitinib
- Oral
- Long term therapy – different models of care required
- Side effects
  - Due to inhibition of proteins on normal cells eg. EGFR
- Interactions
  - Due to metabolism by cytochrome P450 (mainly 3A4)

IMMUNOTHERAPY

- Rapidly growing area in cancer management
- Acts by 'waking up' the body's own immune system
- Includes pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab and more
- Already approved for use in:
  - Metastatic melanoma
  - Renal Cell carcinoma
  - NSCLC (Non-small-cell lung carcinoma)
- Being tested in many tumour types including brain
- Different toxicities to conventional chemotherapy

VIII. SIDE EFFECTS OF SACT

VIIIA. COMMON SIDE EFFECTS OF CHEMOTHERAPY

- General to all chemotherapy
  - nausea and vomiting, myelosupression, fatigue
- Specific toxicity of drug
  - Mucositis, renal impairment, diarrhoea, palmar- plantar syndrome (hand foot syndrome)

1. FATIGUE = kelelahan

- One of most common symptoms
- Under reported
- Massive impact on QoL
- Not very well managed/addressed by healthcare professionals
  - anaemia correction
  - exercise
  - support

2. LOSS OF APPETITE

- Contributing factors can be: constipation, pain, nausea, depression and anxiety
- Choose foods that will provide the most calories per serving
- Drink high calorie beverage
- Eating small, frequent meals
- Serving small portions and using smaller dishes
- Dietician involvement
- TX = Use of steroids – stimulate appetite

  Use of TPN and NG feeds > Expected mucositis

3. NAUSEA AND VOMITING

- Chemotherapy agents stimulate the brain's vomiting centre and chemoreceptor trigger zone - different abilities to do so
- For any drug that causes severe or moderate emesis antiemetics should always be prescribed on a regular basis

NAUSEA AND VOMITING CONT.

- Acute
- Delayed
- Anticipatory

4. EMETOGENIC RISK = faktor resiko terjadinya mual muntah

- Treatment related
  - Dependent on chemotherapy agent
  - or combination
  - Dosage used
- Patient factors eg.
  - Gender
  - age
  - Previous motion or pregnancy sickness
  - Alcohol intake

ACUTE Nausea and Vomiting: SUMMARY

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS
High Non-AC	**5-HT$_3$** + **DEX** + **NK$_1$**
High AC	**5-HT$_3$** + **DEX** + **NK$_1$**
Carboplatin	**5-HT$_3$** + **DEX** + **NK$_1$**
Moderate (other than carboplatin)	**5-HT$_3$** + **DEX**
Low	**5-HT$_3$** or **DEX** or **DOP**
Minimal	No routine prophylaxis

5-HT$_3$ = serotonin$_3$ receptor antagonist

DEX = DEXAMETHASONE

NK$_1$ = neurokinin$_1$ receptor antagonist such as APREPITANT or FOSAPREPITANT or ROLAPITANT or NEPA (combination of netupitant and palonosetron)

DOP = dopamine receptor antagonist

NOTE: If the NK$_1$ receptor antagonist is not available for AC chemotherapy, palonosetron is the preferred 5-HT$_3$ receptor antagonist.
AC = Anthracyclines & Cyclophosphamide

DELAYED Nausea and Vomiting: SUMMARY

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS
High Non-AC	**DEX** or (if APR 125mg for acute: (**MCP** + **DEX**) or **APR**)
High AC	None or (if APR 125mg for acute: **DEX** or **APR**)
Carboplatin	None or (if APR 125mg for acute: **APR**)
Oxaliplatin, or anthracycline, or cyclophosphamide	**DEX** can be considered
Moderate (other)	No routine prophylaxis
Low and Minimal	No routine prophylaxis

DEX = DEXAMETHASONE | **MCP** = METOCLOPRAMIDE | **APR** = APREPITANT

5. ALOPECIA

- Hair almost always grows back but can have a colour and/or texture change
- Patients should be prepared for hair loss and given practical advice on coping (wigs)
- TX : Hair loss can be minimized through scalp cooling
  - theory that constricting blood vessels of hair follicles restricts agent from reaching follicle (PD folikel rambut dibatasi shg agen chemo tdk sampai ke akar rambut)
- Unpleasant and only effective for drugs with short half life of about 30 mins eg. Doxorubicin



6. MUCOSITIS

- Mucositis can range in severity from a red, sore mouth and/or gums to open sores that can cause a patient to be unable to eat
- Can effect the lining of the entire GIT
- Management :
  - Rationalize regime - spacing between different products eg benzydamine (NSAID/pain reliever),chlorhexidine (antibacterial/antiseptic)
  - Interaction chlorhexidine/ nystatin (antijamur)- separate by half an hour

7. NEUTROPENIA AND SEPSIS

- ↑ risk: Neutrophils <0.5 x 10^9/l and temp > 38 °C,
- treat immediately
- First line treatment:

  Tazocin 4.5g tds IV (care if penicillin allergy)

  +/- Amikacin 15mg/kg od (aim for pre-dose below 5mg/l)
- Vancomycin if line infection
- avoid regular paracetamol
- G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) not routine

8. THROMBOCYTOPENIA

- Platelets <100 x 10^9/l
- Management :
- Avoid NSAIDs – resiko bleeding
- Avoid IM preparations – resiko bleeding
- Avoid heparin (antikoagulan/pengencer darah) – resiko bleeding
- Avoid rectal preparations and examination

9. ORGAN TOXICITIES

- Pulmonary toxicity, neurotoxicity and cardiotoxicity
- Are more drug specific and they may not be reversible
  - Vinca alkaloids -
  - Anthracyclines (max cumulative lifetime dose) -
  - Cisplatin -
  - Irinotecan -

- Neurotoxicity
- cardiac toxicity
- renal toxicity
- cholinergic effects

10. REPRODUCTION

- Effects on reproduction
- May not be apparent for months or years after treatment
- Patients with potentially curable cancers should be offered sperm banking and females oocyte collection/IVF/embryo cryopreservation
- Goserelin to preserve ovarian function

11. EXTRAVASATION

The leakage of chemotherapy agents from blood vessel or tube into the tissue surrounding the intravenous or intra-arterial administration site.

Potentially disastrous- permanent tissue damage

- might need plastic surgeons involvement
- Eg. Anthracyclines, vinca-alkaloids
- TX : Ensure right treatment eg heat pack or cold pack

AN EXTRAVASATION



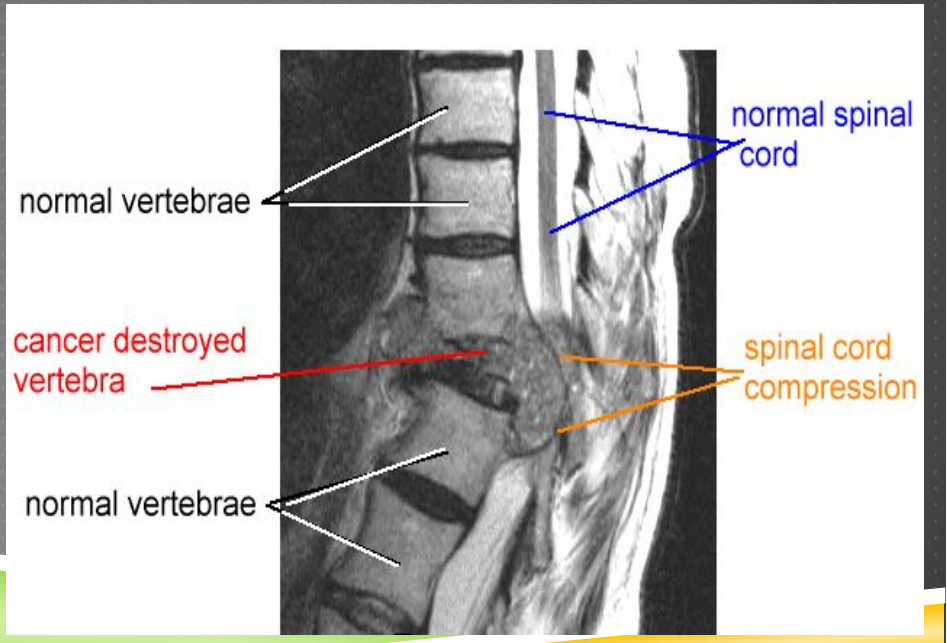
VIIIB. SIDE EFFECTS OF TARGETED AGENTS

- Monoclonal antibodies
  - Hypersensitivity reactions, Cardiac dysfunction, Rash
- Tyrosine kinase inhibitors
  - Rash/skin toxicity, Diarrhoea, Nausea/vomiting, Hypertension, Proteinuria/kidney dysfunction, Arrythmias, Pneumonitis
- Immunotherapy
  - Colitis (radang pd usus besar), Hepatotoxicity, Endocrinopathies, Pneumonitis

IX. ONCOLOGICAL EMERGENCIES

1. SPINAL CORD COMPRESSION

- Tumour pressing on spinal cord (saraf tulang belakang)
- Paralysis – permanent if not treated straight away
- TX : High dose
  dexamethasone
  Radiotherapy to tumour
  Sometimes Surgery or Chemotherapy



2. OTHERS

- Superior Vena Cava obstruction (SVCO)
  - Restriction of blood flow
  - High dose dexamethasone
  - radiotherapy
- Hypercalcaemia
  - Bony metastases ??
  - Hydration 3-5 litres 24 hours
  - bisphosphonate

X. THE CANCER PHARMACIST'S ROLE

XA. GENERAL ROLES

- Clinical service to oncology wards
- Educate other staff:
  - Doctors – e-prescribing system, prescribing chemotherapy/dose reductions, Prescribing CD's/other supportive meds
  - Nurses – guidance on chemotherapy/drug administration
  - Pharmacists/Pre-registration pharmacists – screening/overview, management of inpatients on SACT
  - Patients – counselling on SACT
- Maintain registers of competent staff
  - Prescribers, pharmacists, dispensers, administration
- Ensure drugs correctly funded
  - CDF, IFR, NICE, Trust Protocols
- Update guidelines/validate e-prescriptions
- Prescribing SACT/Assessing patients

XB. VERIFICATION ROLES

- SACT prescriptions
- Oral and IV – same procedures
- Check correct
  - patient
  - protocol
  - BSA
  - doses for renal, hepatic function
  - dose modifications
  - administration
  - Interval
  - interactions



XC. PATIENT INFORMATION EDUCATION

- Ensure patient has been informed of rationale and possible side effects
- How to manage side effects
- How to take oral chemotherapy – duration of course
- Any problems with adminstration eg. Difficulty swallowing
- Macmillan information leaflet (UK)
- Grey card, red chemotherapy book (UK)

XI. FURTHER INFORMATION

- Macmillan/Cancer Backup – general info
  - www.macmillan.org.uk
- Cancer Research UK – general info
  - www.cancerresearchuk.org
  - Cancer Reform Strategy – DH
- National Chemotherapy Advisory Group Report
- British Oncology Pharmacy Association
- NICE - www.nice.org.uk
- LCA - www.londoncanceralliance.nhs.uk/

XII. SUGGESTED READING

- Greene and Harris (2008) 'Neoplastic disease' in *Pathology and Therapeutics for Pharmacists*, Cambridge: Pharmaceutical Press pp.645-704
- Neal,A. Hoskin, P (2009) *Clinical Oncology-Basic Principles and Practice*. Oxford:Arnold
- Pharmaceutical Journal – series on cancer



OVERVIEW KANKER PARU

Prodi Sarjana Farmasi
Semester Genap
2025/2026

12 Februari 2026

Lung Cancer: Overview

Lung Cancer (Kanker Paru)

- Merupakan **penyebab kematian akibat kanker paling tinggi** pada pria dan wanita.
- **5-year survival rate sekitar 22%** secara keseluruhan.
- Mayoritas pasien terdiagnosis pada **stadium lanjut**, sehingga prognosis buruk.
- Penatalaksanaan bergantung pada:
  - **Jenis histologi tumor**
  - **Stadium penyakit**
  - **Biomarker molekuler**
  - **Kondisi pasien** (performance status, komorbid)

Faktor Risiko Kanker Paru

Faktor Risiko Utama

1.Merokok (cigarette smoking)

1. Penyebab sekitar **80% kasus kanker paru**.

2.Paparan asap rokok pasif (environmental tobacco smoke)

3.Paparan lingkungan

1. asbestos
2. benzene
3. arsenic

4.Faktor genetik dan penyakit paru kronis

1. COPD
2. asma
3. riwayat keluarga kanker paru.

Estimated New Cases

Males				Females		
Prostate	268,490	27%		Breast	287,850	31%
Lung & bronchus	117,910	12%		Lung & bronchus	118,830	13%
Colon & rectum	80,690	8%		Colon & rectum	70,340	8%
Urinary bladder	61,700	6%		Uterine corpus	65,950	7%
Melanoma of the skin	57,180	6%		Melanoma of the skin	42,600	5%
Kidney & renal pelvis	50,290	5%		Non-Hodgkin lymphoma	36,350	4%
Non-Hodgkin lymphoma	44,120	4%		Thyroid	31,940	3%
Oral cavity & pharynx	38,700	4%		Pancreas	29,240	3%
Leukemia	35,810	4%		Kidney & renal pelvis	28,710	3%
Pancreas	32,970	3%		Leukemia	24,840	3%
All sites	**983,160**	**100%**		**All sites**	**934,870**	**100%**

Estimated Deaths

	Males			Females	
Lung & bronchus	68,820	21%		Lung & bronchus	61,360	21%
Prostate	34,500	11%		Breast	43,250	15%
Colon & rectum	28,400	9%		Colon & rectum	24,180	8%
Pancreas	25,970	8%		Pancreas	23,860	8%
Liver & intrahepatic bile duct	20,420	6%		Ovary	12,810	4%
Leukemia	14,020	4%		Uterine corpus	12,550	4%
Esophagus	13,250	4%		Liver & intrahepatic bile duct	10,100	4%
Urinary bladder	12,120	4%		Leukemia	9,980	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,700	4%		Non-Hodgkin lymphoma	8,550	3%
Brain & other nervous system	10,710	3%		Brain & other nervous system	7,570	3%
All sites	**322,090**	**100%**		**All sites**	**287,270**	**100%**

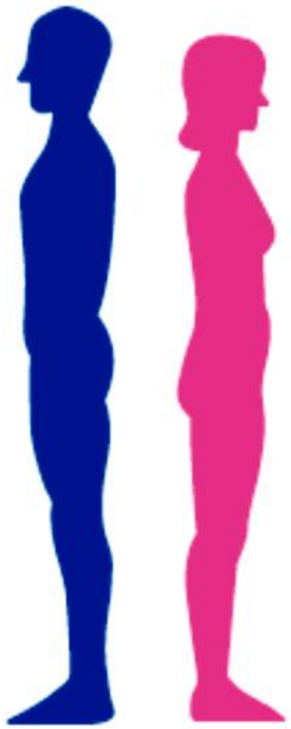


FIGURE 149-1 Estimated 2022 cancer incidences (top) and deaths (bottom) in the United States for males and females. Estimates are rounded to the nearest 10 and exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder. *(Reprinted, with permission, from Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7-33.)*

Klasifikasi Histologis Lung Cancer

Kanker paru diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama:

1. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

- **± 80% kasus kanker paru**
- Pertumbuhan **lebih lambat** dibanding SCLC
- Subtipe utama:
  - **Adenokarsinoma**
  - **Squamous cell carcinoma**
  - **Large cell carcinoma**

2. Small Cell Lung Cancer (SCLC)

- **± 15% kasus**
- **Sangat agresif dan cepat bermetastasis**
- Sering muncul dengan **penyakit luas saat diagnosis**.

Patogenesis dan Mutasi Molekuler

Kanker paru terjadi akibat **perubahan genetik pada sel epitel bronkus**.

Perubahan molekuler meliputi:

- **Aktivasi proto-oncogen**
- **Inaktivasi tumor suppressor genes**
- Produksi **growth factors autocrine**

Mutasi penting pada NSCLC:

- ✓ **EGFR**
- ✓ **ALK**
- ✓ **KRAS**
- ✓ **BRAF**
- ✓ **MET**
- ✓ **RET**
- ✓ **ROS1**
- ✓ **NTRK**

Mutasi ini menjadi **target terapi targeted therapy modern**.

Manifestasi Klinis Lung Cancer

Gejala lokal paling sering:
- Batuk kronis
- Dyspnea
- Nyeri dada
- Hemoptisis

Gejala sistemik:
- Penurunan berat badan
- Anoreksia
- Fatigue

Gejala akibat metastasis:
- Nyeri tulang
- Defisit neurologis (metastasis otak)
- Gangguan fungsi hati

Paraneoplastic Syndromes

Kanker paru sering menyebabkan **paraneoplastic syndrome**, yaitu gejala yang tidak disebabkan langsung oleh tumor.
Contoh:
- **SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH secretion)**
- **Cushing syndrome**
- **Hypercalcemia**
- **Lambert-Eaton myasthenic syndrome**
- Clubbing dan osteoarthropathy
- Lebih sering terjadi pada **Small Cell Lung Cancer (SCLC)**

Screening Lung Cancer

Screening dilakukan pada **individu berisiko tinggi** menggunakan:
Low-Dose CT Scan (LDCT)
Kriteria skrining:

- Usia **50–80 tahun**
- Riwayat merokok **≥20 pack-years**
- Masih merokok atau berhenti <15 tahun

Manfaat utama:
Deteksi dini kanker paru

- Meningkatkan peluang **kuratif melalui operasi**.

Tujuan Terapi Lung Cancer

Tujuan terapi bergantung pada stadium penyakit.

1.Early stage

1. Tujuan: **cure**

2.Advanced stage

1. Tujuan:
    1. memperpanjang survival
    2. mengontrol gejala
    3. meningkatkan kualitas hidup

Modalitas terapi:

- **Surgery**
- **Radiotherapy**
- **Chemotherapy**
- **Targeted therapy**
- **Immunotherapy**.

Prinsip Terapi NSCLC

Terapi NSCLC ditentukan oleh:

1.Stadium penyakit
2.Histologi tumor
3.Mutasi molekuler
4.Ekspresi PD-L1

Contoh strategi:

- **Targeted therapy** → jika terdapat mutasi EGFR, ALK, dll.
- **Immunotherapy (anti-PD-1 / PD-L1)** → tumor PD-L1 positif
- **Platinum-based chemotherapy** → tanpa mutasi target.

Prinsip Terapi SCLC

Pendekatan terapi SCLC berbeda karena tumor sangat agresif.

Limited Stage

- Kombinasi:
  - **Chemotherapy + thoracic radiation**
- Regimen utama:
  - **etoposide + cisplatin**

Extensive Stage

- Chemotherapy ± immunotherapy

Jika relaps:

- **Topotecan**
- **Lurbinectedin**

Peran Farmasis Klinis

Farmasis berperan dalam:

- Pemilihan regimen kemoterapi
- Monitoring **adverse drug reactions**
- Penyesuaian dosis (renal/hepatic)
- Edukasi pasien
- Monitoring interaksi obat
- Supportive care (antiemetik, profilaksis infeksi).

Manajemen efek samping sangat penting karena dapat:

- menyebabkan **delay terapi**
- meningkatkan morbiditas
- menyebabkan **kegagalan terapi**.


Collect
Assess
Plan
Implement
Follow-up: Monitor and Evaluate
Collaborate • Communicate • Document •
Patient-Centered Care

Patient Care Process for Lung Cancer

Collect

- Patient characteristics (eg, age, ancestry)
- Patient history (past medical, family, social—dietary habits, tobacco use)
- Current medications and any prior anticancer therapy
- Symptoms of pain, pain score, pain management
- Clinical and objective evaluation of tumor status
- Objective data
  - BP, HR, height, weight, respiratory rate
  - Labs (eg, serum electrolytes, complete blood count, Scr, BUN)
  - Imaging scans (CT scan, endobrachial ultrasound)
  - Biopsy to obtain histology (Table 152-1) and biomarkers (PD-1, EGFR, ALK, etc.)

Assess

- Type of and response to any prior treatments
- Stage of tumor (Table 152-2)
- Anticancer treatment options based on the cancer's histology, stage, and biomarkers
- Need for any dose adjustments (renal/hepatic function, drug interaction)
- Adverse drug reactions from current anticancer regimen if this is second dose or second cycle
- Barriers to adherence for oral anticancer regimens
- Emotional status (eg, presence of anxiety, depression)

Plan*

- Goals of treatment (curative or palliative)
- Drug therapy regimen including drugs, dose, route, frequency, and duration (Tables 152-3 to 152-7)
- Supportive care plan (eg, antiemetics, premedications, infection prophylaxis, and medications for specific drugs [eg, folic acid and vitamin B_{12} for pemetrexed])
- Patient education (eg, treatment plan and schedule, adverse drug reactions and how to manage them)
- Provide tools to support adherence to anticancer treatments and supportive care medications
- Encourage use of a diary to track pain medication and diarrhea/constipation medications

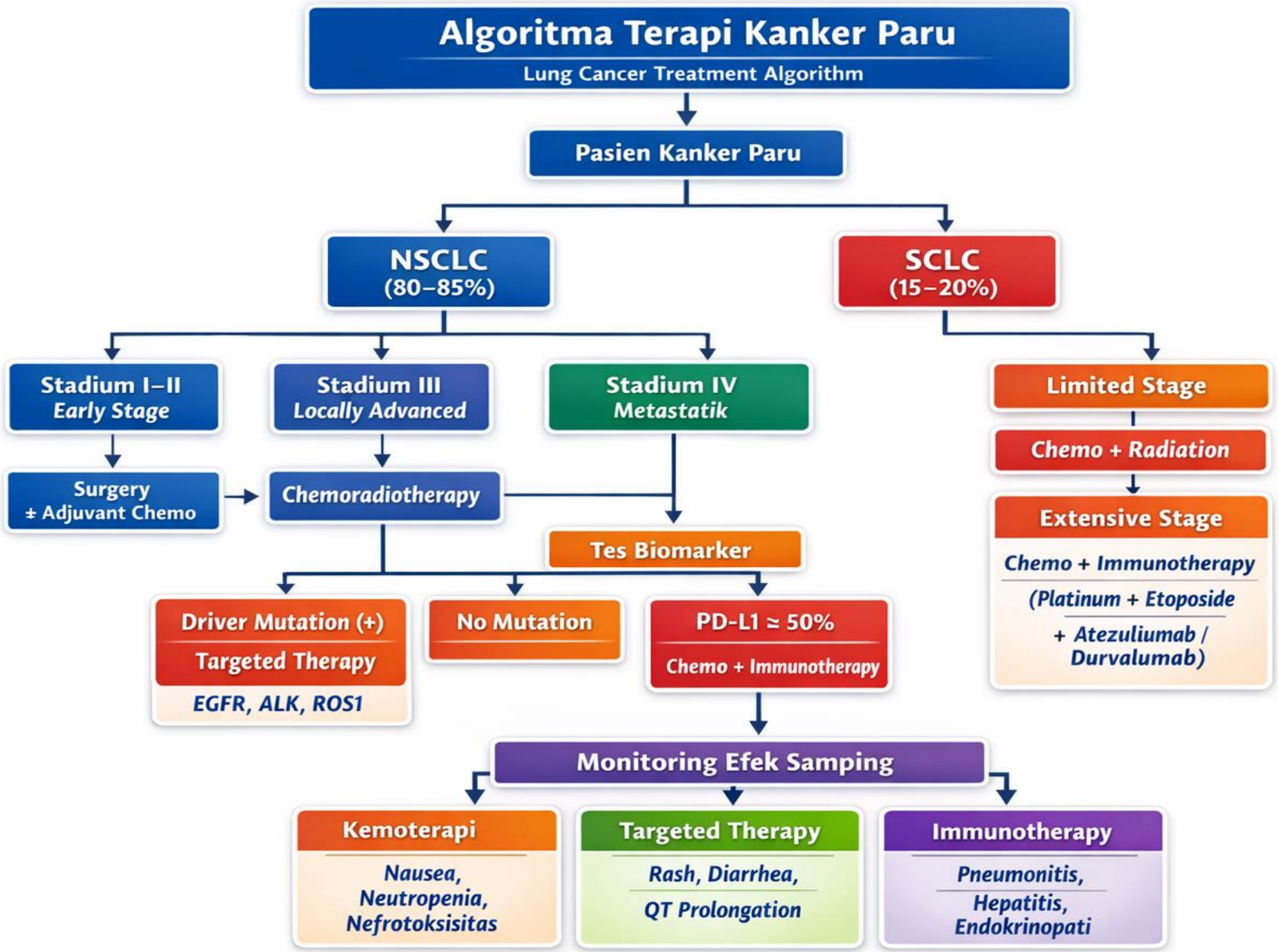
Implement*

- Provide patient education regarding all elements of the treatment plan
- Use motivational interviewing and coaching strategies to maximize adherence
- Schedule follow-up for assessment of adverse drug reactions and timing of next cycle

Follow-up: Monitor and Evaluate

- Presence of adverse drug reactions
- Measure appropriate laboratory values to determine the presence of serious adverse drug reactions that warrant dose adjustments, delays, or discontinuation at the next cycle
- Assess for signs/symptoms of infection
- Inquire about pain symptoms
- Verify patient adherence to the treatment plan

**Collaborate with patient, caregivers, and other healthcare professionals.*


Algoritma Terapi Kanker Paru
Lung Cancer Treatment Algorithm
Pasien Kanker Paru
NSCLC
(80–85%)
SCLC
(15–20%)
Stadium I–II
Early Stage
Stadium III
Locally Advanced
Stadium IV
Metastatik
Limited Stage
Chemo + Radiation
Extensive Stage
Chemo + Immunotherapy
(Platinum + Etoposide
+ Atezuliumab /
Durvalumab)
Surgery
± Adjuvant Chemo
Chemoradiotherapy
Tes Biomarker
Driver Mutation (+)
Targeted Therapy
EGFR, ALK, ROS1
No Mutation
PD-L1 ≈ 50%
Chemo + Immunotherapy
Monitoring Efek Samping
Kemoterapi
Nausea,
Neutropenia,
Nefrotoksisitas
Targeted Therapy
Rash, Diarrhea,
QT Prolongation
Immunotherapy
Pneumonitis,
Hepatitis,
Endokrinopati

KASUS 1

Anda adalah **farmasis klinis di tim onkologi rumah sakit**.

Seorang **dokter spesialis paru** sedang mendiskusikan terapi pasien yang baru terdiagnosis kanker paru dan meminta pendapat Anda mengenai **strategi farmakoterapi yang tepat**.

Tugas Anda adalah **menganalisis data pasien dan memberikan rekomendasi terapi berbasis farmakoterapi** kepada dokter

Menurut Anda sebagai farmasis klinis:

1. Apa tujuan terapi pada pasien ini?
2. Apakah pasien ini memerlukan kemoterapi?
3. Apa rekomendasi terapi terbaik?”

KASUS 2

Anda adalah **farmasis klinis di unit onkologi**.

Seorang dokter paru ingin mendiskusikan terapi lanjutan pasien yang telah menjalani operasi kanker paru.

Menurut Anda sebagai farmasis klinis:

1. Apakah pasien memerlukan terapi adjuvan?
2. Regimen kemoterapi apa yang paling tepat?
3. Apa efek samping utama yang harus dimonitor?”

KASUS 3

Dokter ingin mendiskusikan terapi pasien dengan kanker paru stadium lanjut lokal.

Sebagai farmasis klinis:

1. Apa strategi terapi yang tepat?
2. Regimen kemoterapi apa yang bisa digunakan?
3. Apa Drug Therapy Problems yang perlu diperhatikan?”

KASUS 4

Dokter meminta rekomendasi terapi pasien dengan mutasi molekuler tertentu.

Sebagai farmasis klinis:

1. Apa terapi lini pertama yang direkomendasikan?
2. Apa mekanisme obat tersebut?
3. Apa efek samping penting yang perlu dimonitor?”

KASUS 5

Dokter mendiskusikan terapi pasien metastatik tanpa mutasi target.

Sebagai farmasis klinis:

1. Apa terapi lini pertama yang Anda sarankan?
2. Apa mekanisme obat tersebut?
3. Efek samping apa yang harus dimonitor?”

KASUS 6

Dokter ingin mendiskusikan terapi pasien dengan **Small Cell Lung Cancer**.

Sebagai farmasis klinis:

1. Regimen kemoterapi apa yang direkomendasikan?
2. Apa efek samping utama yang perlu dimonitor?
3. Apa peran farmasis dalam terapi pasien ini?”

FARMAKOTERAPI POPULASI KHUSUS



BREAST CANCER

Prodi Sarjana Farmasi
Semester Genap
2025/2026
16 Maret 2026

SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
STIKES

2023. Dipiro et al. Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach. McGraw Hill. Hal 2266-2291

Epidemiology & Early Detection

Breast Cancer Overview

- Kanker payudara sering **terdiagnosis pada tahap awal**, sehingga peluang penyembuhan tinggi.
- **Screening mammografi** berperan penting dalam menurunkan mortalitas.
  - ❑ Wanita **50–74 tahun**: mammografi setiap 1–2 tahun terbukti menurunkan kematian akibat kanker payudara.
  - ❑ Screening pada usia **<50 tahun** masih kontroversial tetapi tetap memberikan manfaat.
- Sebagian besar kanker payudara ditemukan pada **stadium awal dengan tumor kecil dan lokal**.

💡 **Take home message:**
Deteksi dini melalui **screening mammografi** meningkatkan peluang **kuratif**.

Local Therapy & Early-Stage Treatment

Terapi Lokal Kanker Payudara Stadium Awal

Pilihan terapi lokal utama:

1. **Modified Radical Mastectomy**
2. **Breast Conserving Therapy (BCT)**
   terdiri dari:
   a) Lumpektomi
   b) Evaluasi kelenjar limfa
   c) Radioterapi

Manajemen kelenjar limfa aksila:

- **Sentinel lymph node biopsy**
- **Axillary lymph node dissection (level I/II)**

💡 **Tujuan terapi lokal:**
menghilangkan tumor primer dan mengontrol penyakit lokal.

Systemic Therapy & Metastatic Disease

Terapi Sistemik Kanker Payudara

1. **Adjuvant & Neoadjuvant Therapy**
- Tujuan utama: **kuratif**
- Digunakan pada kanker payudara stadium awal.

2. **Endocrine Therapy**
- Mengurangi **relapse dan kematian** pada kanker **hormone-receptor positive**.

3. **Chemotherapy**
- Mengurangi risiko relapse pada semua pasien kanker payudara stadium awal.

4. **Metastatic Breast Cancer (MBC)**
- Tujuan terapi: **paliatif**
- ±55% pasien merespons kemoterapi.
- Regimen paling aktif:
  - **Anthracycline**
  - **Taxane**

5. **Targeted Therapy**
- Terapi target **HER2**
- Agen biologik lain:
  - CDK inhibitors
  - Everolimus

💡 **Prinsip utama:**
- Stadium awal → **kuratif**
- Stadium metastasis → **kontrol penyakit & paliatif**

Epidemiology of Breast Cancer

Breast Cancer Epidemiology

- ❑ Kanker payudara merupakan **kanker paling sering pada wanita** dan penyebab kematian kanker **kedua setelah kanker paru**.
- ❑ Tahun 2021 diperkirakan:
  - **284.200 kasus baru kanker payudara invasif**
  - **44.130 kematian** akibat kanker payudara.

Karakteristik epidemiologi

- ❑ **Median usia diagnosis:** 62 tahun.
- ❑ Risiko meningkat seiring **bertambahnya usia**.
- ❑ Sekitar **1 dari 8 wanita** akan mengalami kanker payudara sepanjang hidupnya.

Variasi insidensi

Insidensi berbeda antar ras/etnis:

- ➢ White women: ~130.8 /100.000
- ➢ Black women: ~126.7 /100.000
- ➢ Hispanic women: ~93.7 /100.000
- ➢ Asian/Pacific Islander: ~93.2 /100.000

Tren epidemiologi

- Mortalitas menurun sejak **1990** karena:
  - deteksi dini
  - perbaikan terapi.

💡 **Key message:**

Kanker payudara merupakan **masalah kesehatan global dengan insidensi tinggi tetapi prognosis membaik karena deteksi dini.**

Dua faktor paling kuat yang berhubungan dengan kejadian kanker payudara:

- **Jenis kelamin (perempuan)**
- **Usia yang meningkat**

1. Endocrine / Reproductive Factors
Berhubungan dengan **durasi paparan estrogen**.

Meningkatkan risiko:

- ❑ Menarche dini (<11 tahun)
- ❑ Menopause terlambat (>55 tahun)
- ❑ Nulliparity
- ❑ Kehamilan pertama usia ≥30 tahun
- ❑ Hormone replacement therapy (HRT)

Menurunkan risiko:

- ❑ Ooforektomi sebelum usia 45 tahun

2. Genetic Factors
Sekitar **10% kanker payudara terkait faktor genetik**.
Mutasi gen utama: **BRCA1**; **BRCA2**
Risiko kanker payudara pada carrier mutasi dapat mencapai **≈70% hingga usia 80 tahun**.
Gen lain yang terkait: TP53; CHEK2; PALB2; PTEN; ATM

3. Environmental & Lifestyle Factors
Faktor yang meningkatkan risiko:

- ❑ konsumsi alkohol
- ❑ merokok
- ❑ paparan radiasi
- ❑ obesitas (postmenopause)

Faktor protektif:

- ❑ aktivitas fisik
- ❑ konsumsi buah dan sayur.

💡 **Key message:**
Etiologi kanker payudara bersifat **multifaktorial: hormonal, genetik, dan lingkungan.**

Etiology & Risk Factors

TABLE 151-1 Environmental and Lifestyle Factors

Factor	Comments
Elevated Risk	
Alcohol consumption	Some evidence that consumption before first pregnancy may affect risk; women who have 2-3 alcoholic drinks per day have a 20% higher risk compared to non-drinkers
Tobacco	Slight increase, notably in long-term, heavy smokers who started smoking before first pregnancy
Radiation exposure	Exposure particularly if before 10-30 years of age, eg, Hodgkin lymphoma
Reduced Risk	
Diet: Fruit and vegetable intake	Limited but increased evidence
Physical activity	Has protective effect independent of BMI
No Association	
Diet: Fat intake	No association based on recent meta-analysis
Mixed Results	
Diet: Soy	Reduced risk in Asian women but not the case with Western populations
Excess body weight/ weight gain	Reduced risk in premenopausal women but elevated risk in postmenopausal women

Data from Reference 2.

Risk factors for breast cancer



Older age



Dense breasts



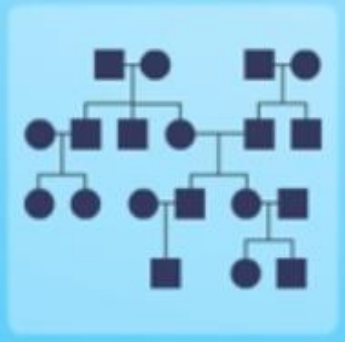
Having breast cancer before



Parent or sibling with breast cancer



Inherited gene mutations (BRCA1 & BRCA2)



Ashkenazi Jewish ancestry



Alcohol use



Overweight or obesity

Screening for breast cancer



Breast self-exam



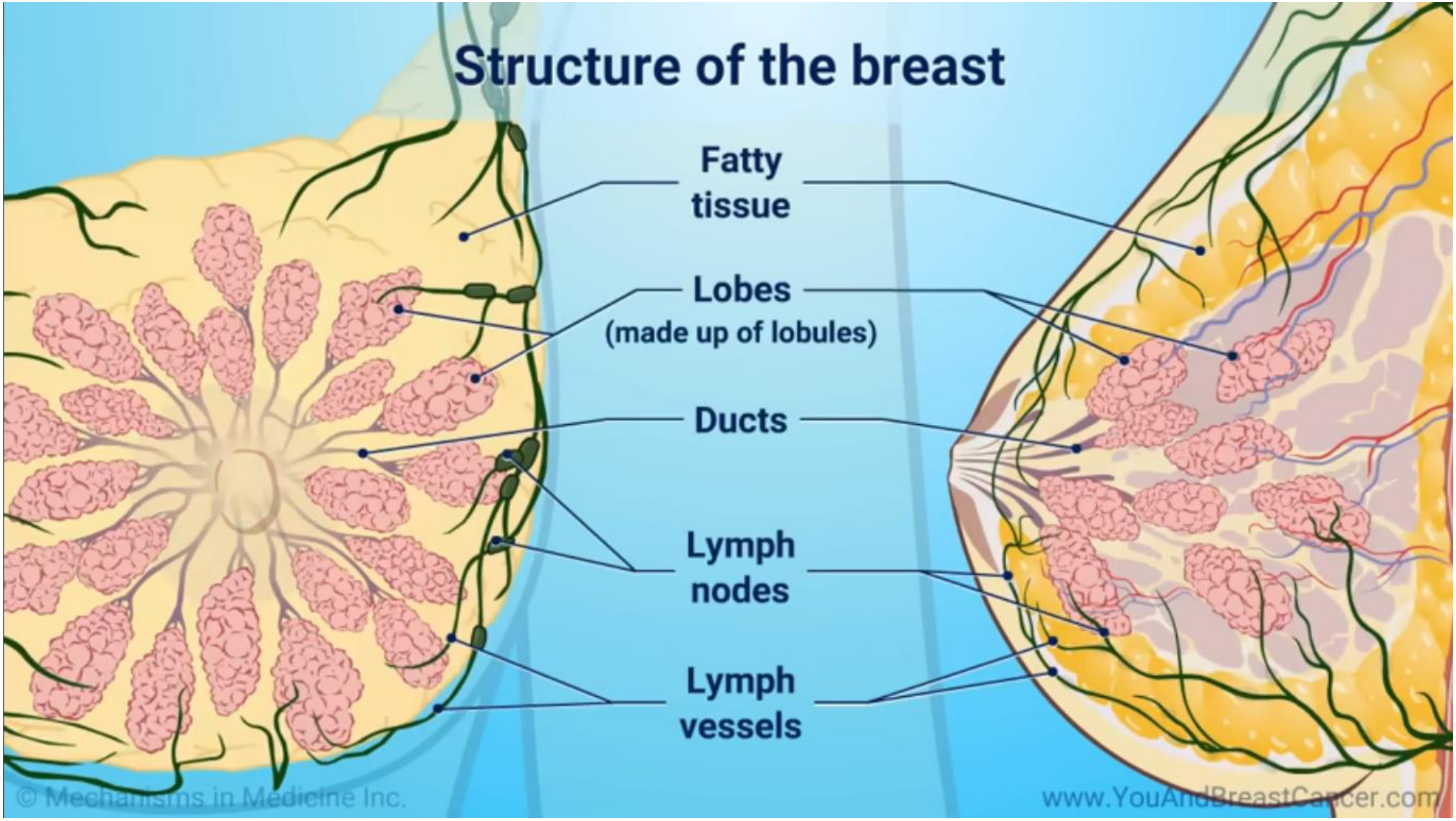
Clinical breast exam by your healthcare provider

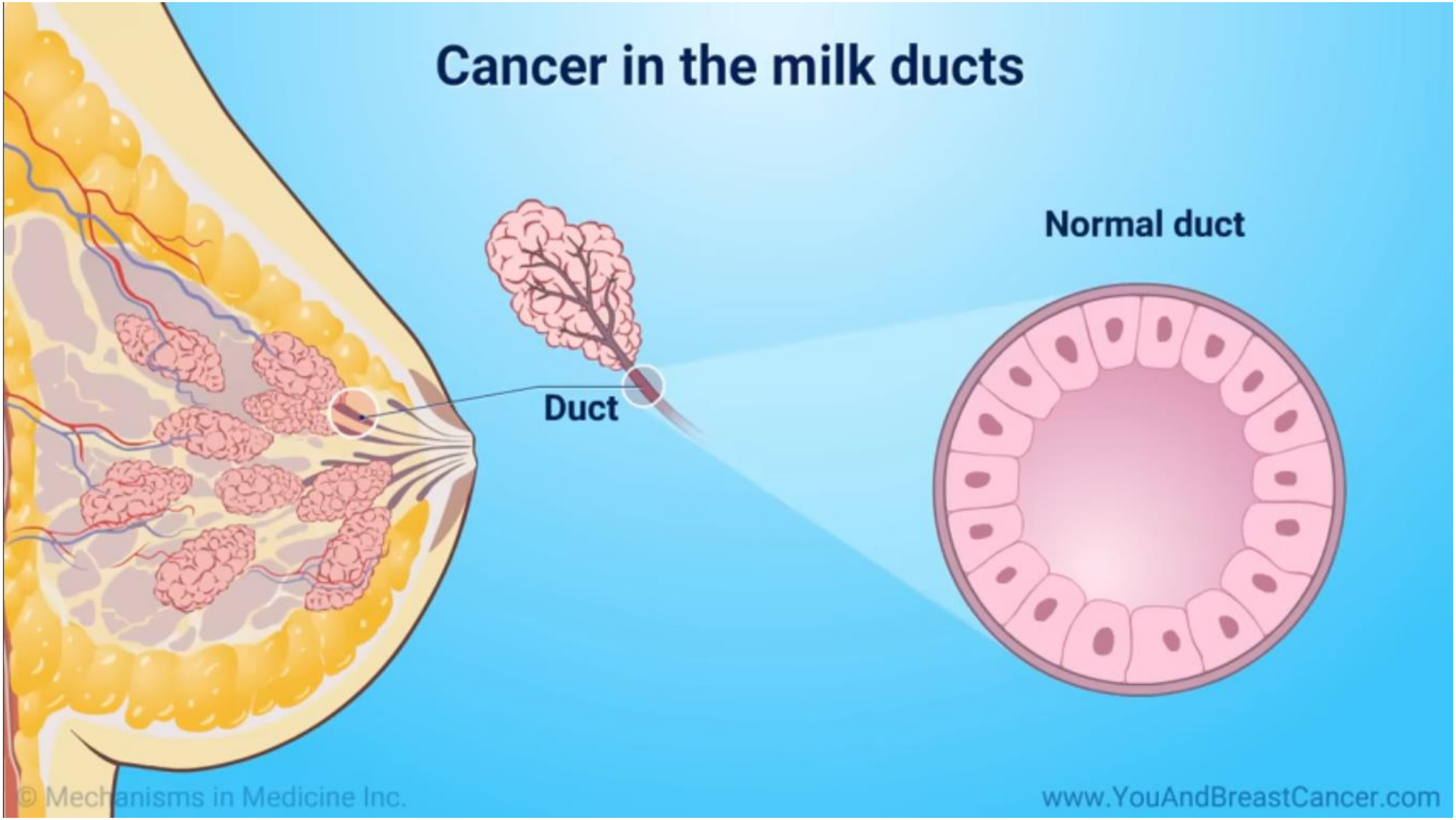


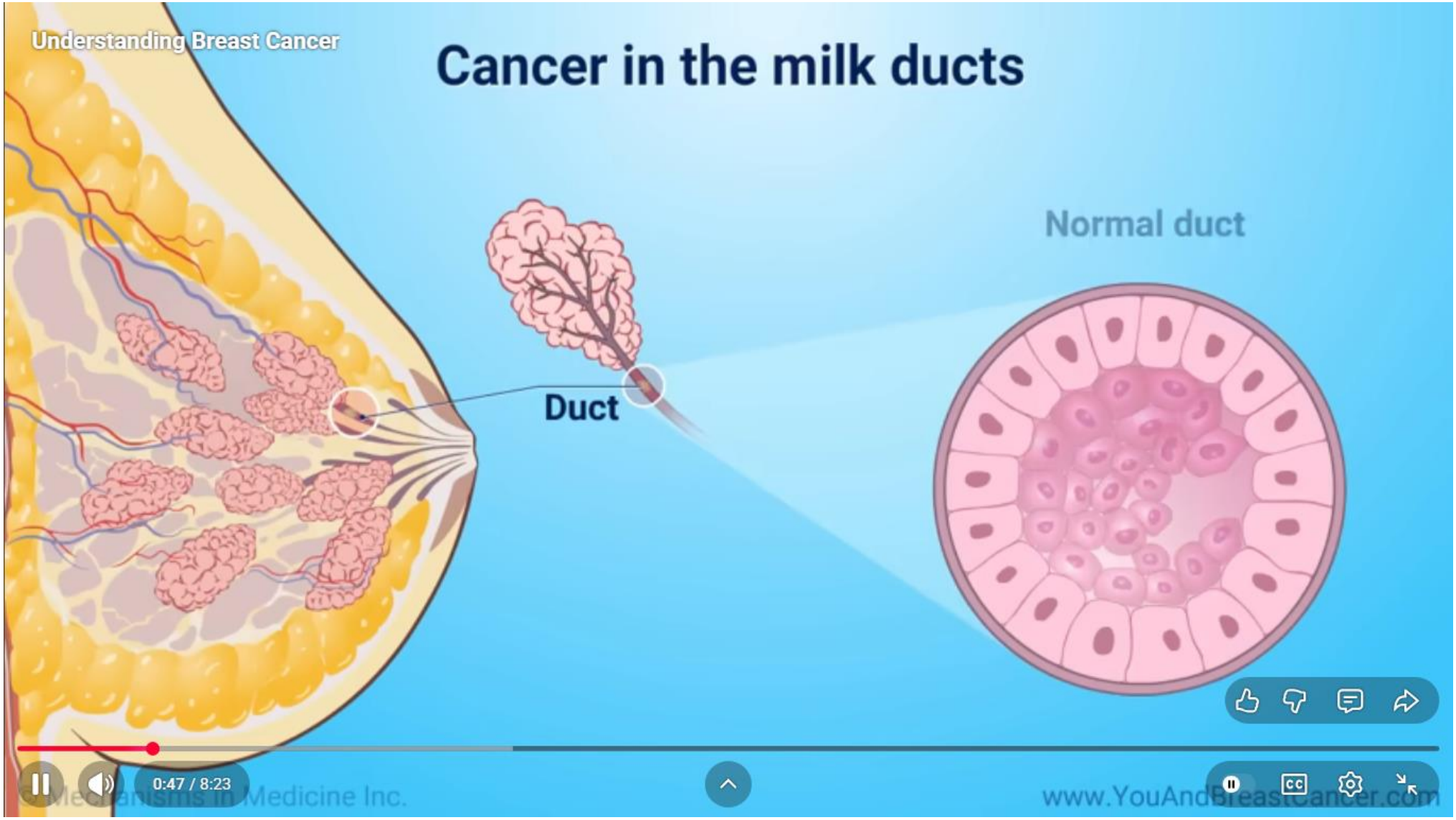
Screening mammogram

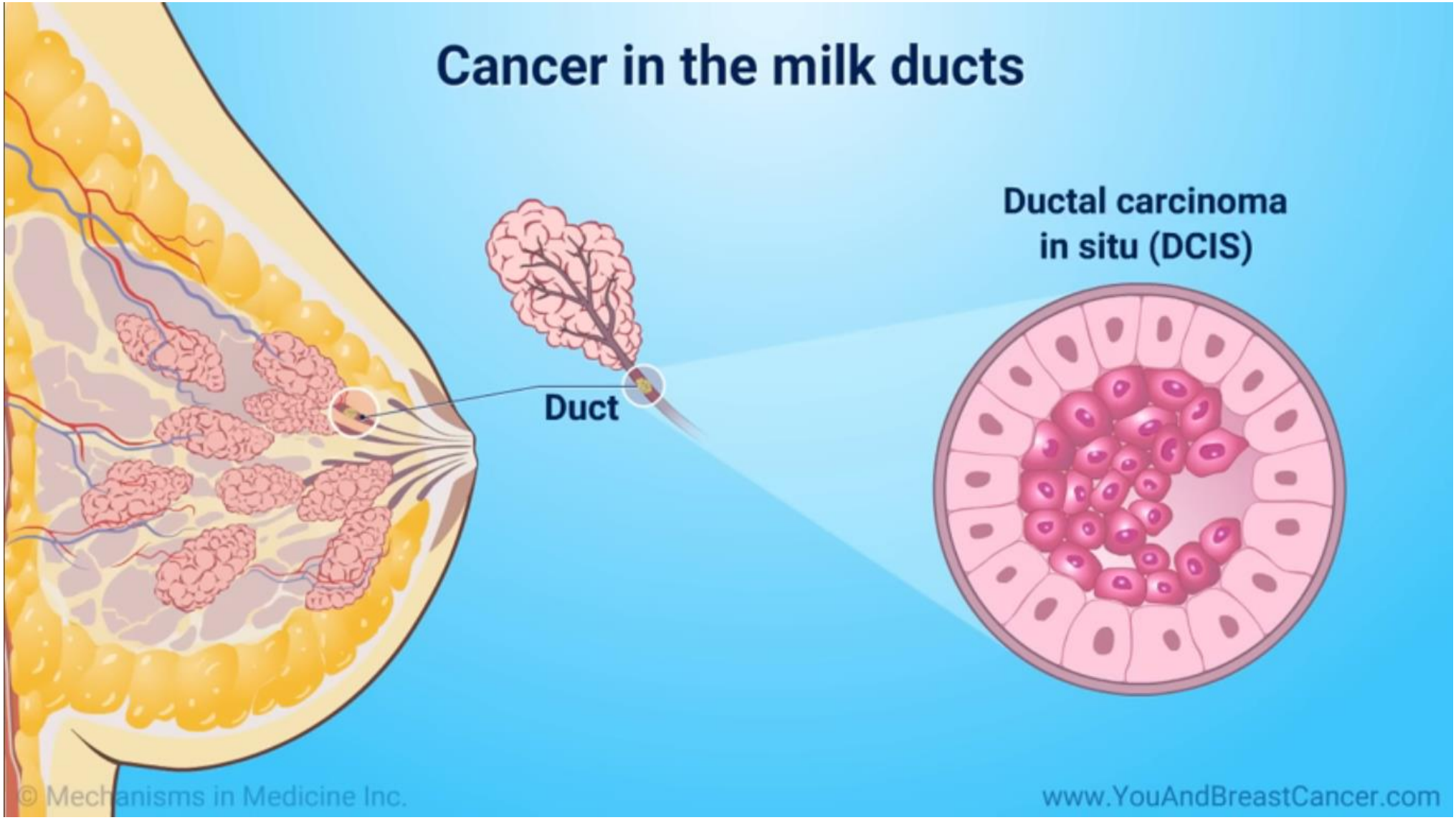
TABLE 151-2 Breast Cancer Screening Guidelines

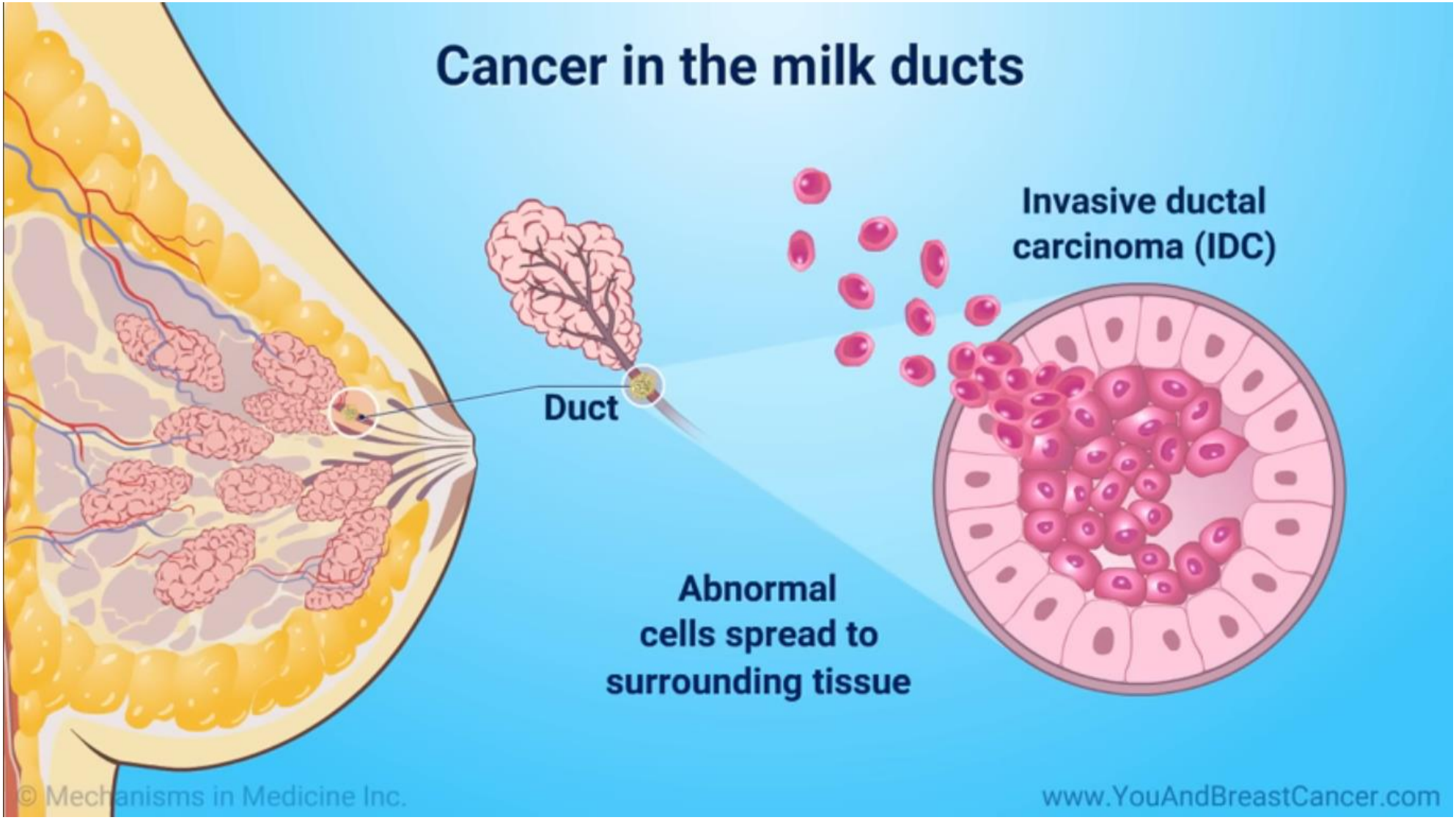
Risk Category	ACS	USPSTF	NCCN
Average Risk			
BSE	Not recommended but encourages breast awareness	Not recommended	Age ≥25 years: breast awareness
CBE	Evidence does not support	Insufficient evidence	Age ≥25-39 years: every 1-3 years
			Age ≥40 years: annually
Mammography	Age 40-44 years: opportunity annually	Age 40-50 years: individualized decision	Age ≥40 years: annually; consider tomosynthesis
	Age 45-54 years: annually	Age 50-74 years: biennial	
	Age ≥55 years: biennially or opportunity annually (as long as in good health and at least 10-year life expectancy)	Age >75 years: insufficient evidence	
High Risk[a,b]			
BSE	NA	NA	All ages: breast awareness
CBE	NA	NA	All ages: every 6-12 months
Mammography	Age ≥30 years: annually with MRI	NA	Prior RT or strong family history or genetic predisposition, age ≥25 years: annually (+ CBE); consider tomosynthesis
			All other categories: annually (+ CBE); consider tomosynthesis
Breast MRI	Age ≥30 years: annually with mammogram	NA	Annually with mammogram + CBE for (a) prior RT, age ≥25 years; (b) lifetime risk >20%; (c) consider MRI if history of LCIS or ADH/ALH and lifetime risk >20%

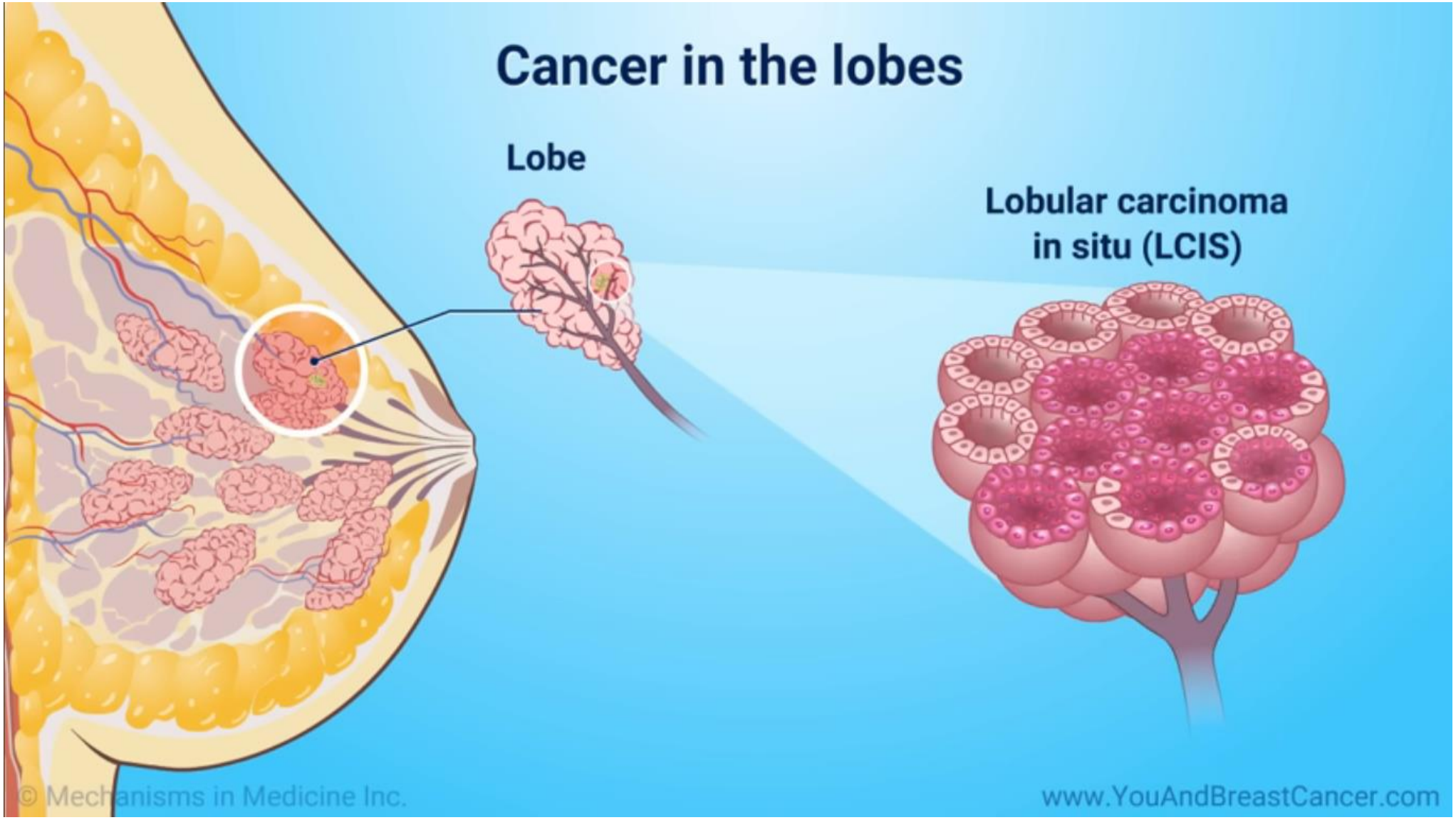

Structure of the breast
Fatty tissue
Lobes
(made up of lobules)
Ducts
Lymph nodes
Lymph vessels
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com

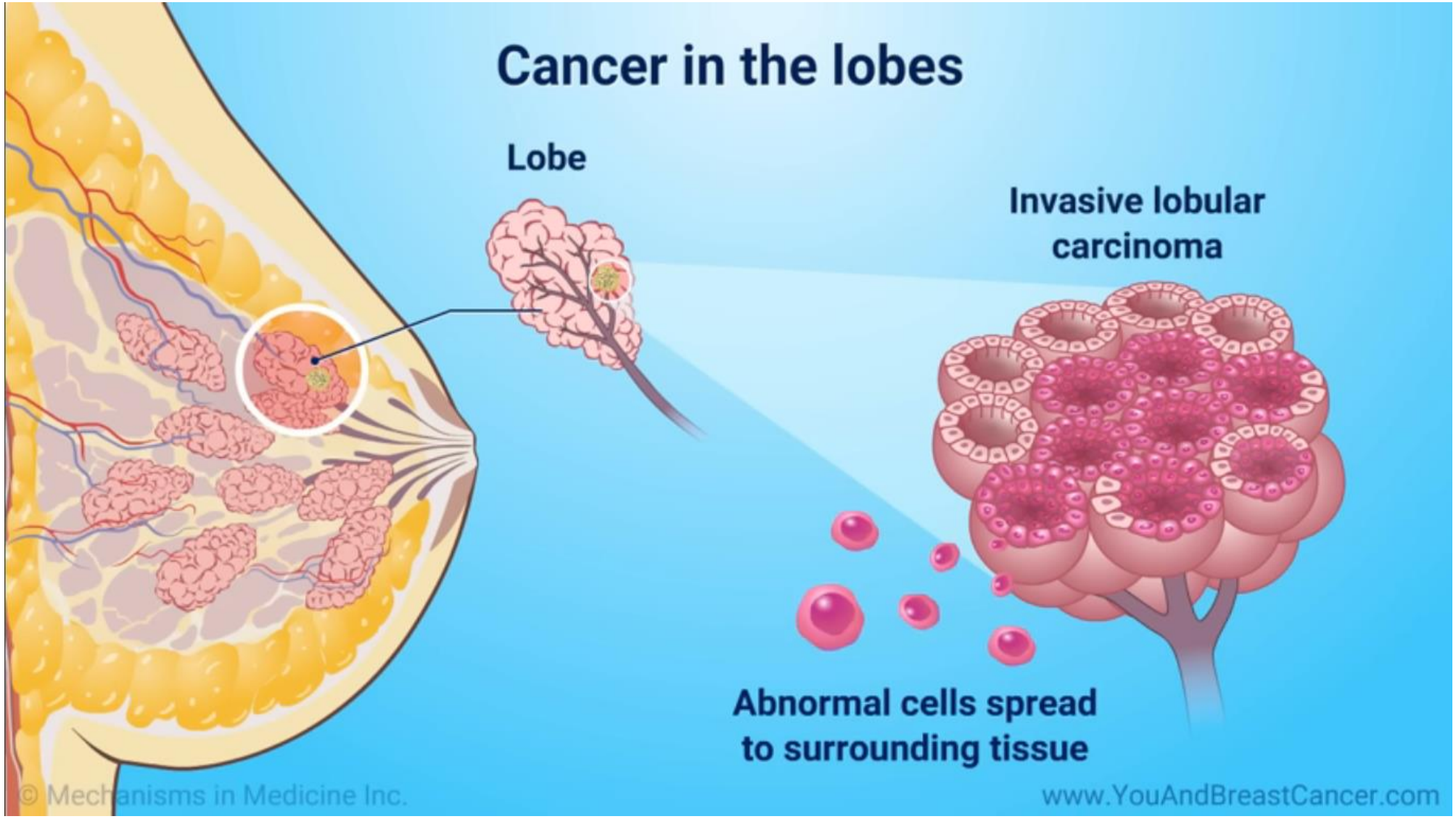

Cancer in the milk ducts
Normal duct
Duct
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com


Understanding Breast Cancer
Cancer in the milk ducts
Normal duct
Duct
0:47 / 8:23
Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com


Cancer in the milk ducts
Ductal carcinoma in situ (DCIS)
Duct
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com


Cancer in the milk ducts
Invasive ductal carcinoma (IDC)
Duct
Abnormal cells spread to surrounding tissue
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com


Cancer in the lobes
Lobe
Lobular carcinoma in situ (LCIS)
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com


Cancer in the lobes
Lobe
Invasive lobular carcinoma
Abnormal cells spread to surrounding tissue
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com

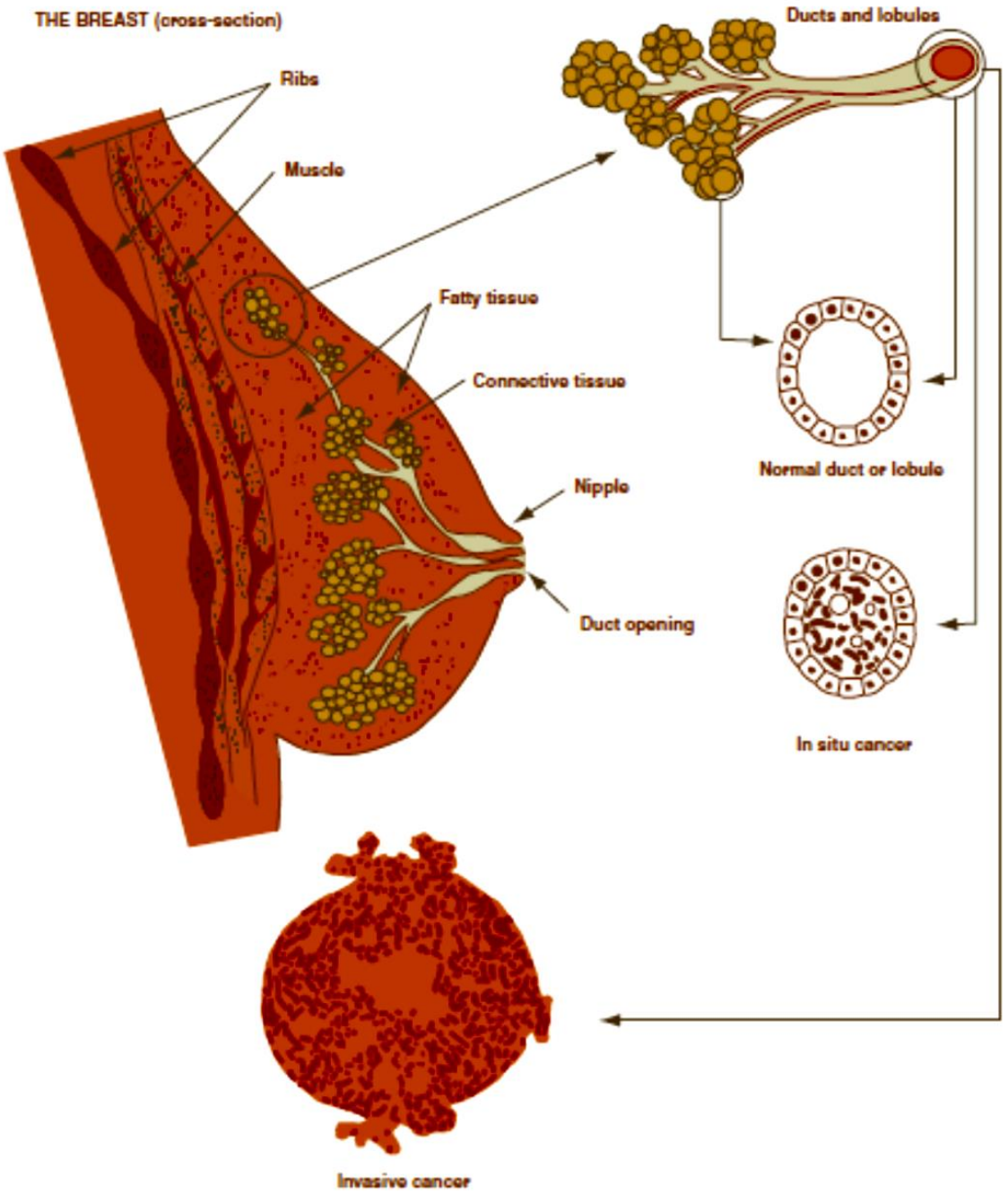


FIGURE 151-1 Breast anatomy. An illustration shows the cross-section of the breast. The breast lies posterior to the ribs and muscles and consists of fatty tissues and connective tissues. The ducts in the breast lead to the opening in the nipple. A normal duct or lobule is hollow, while the one with cancer is blocked.

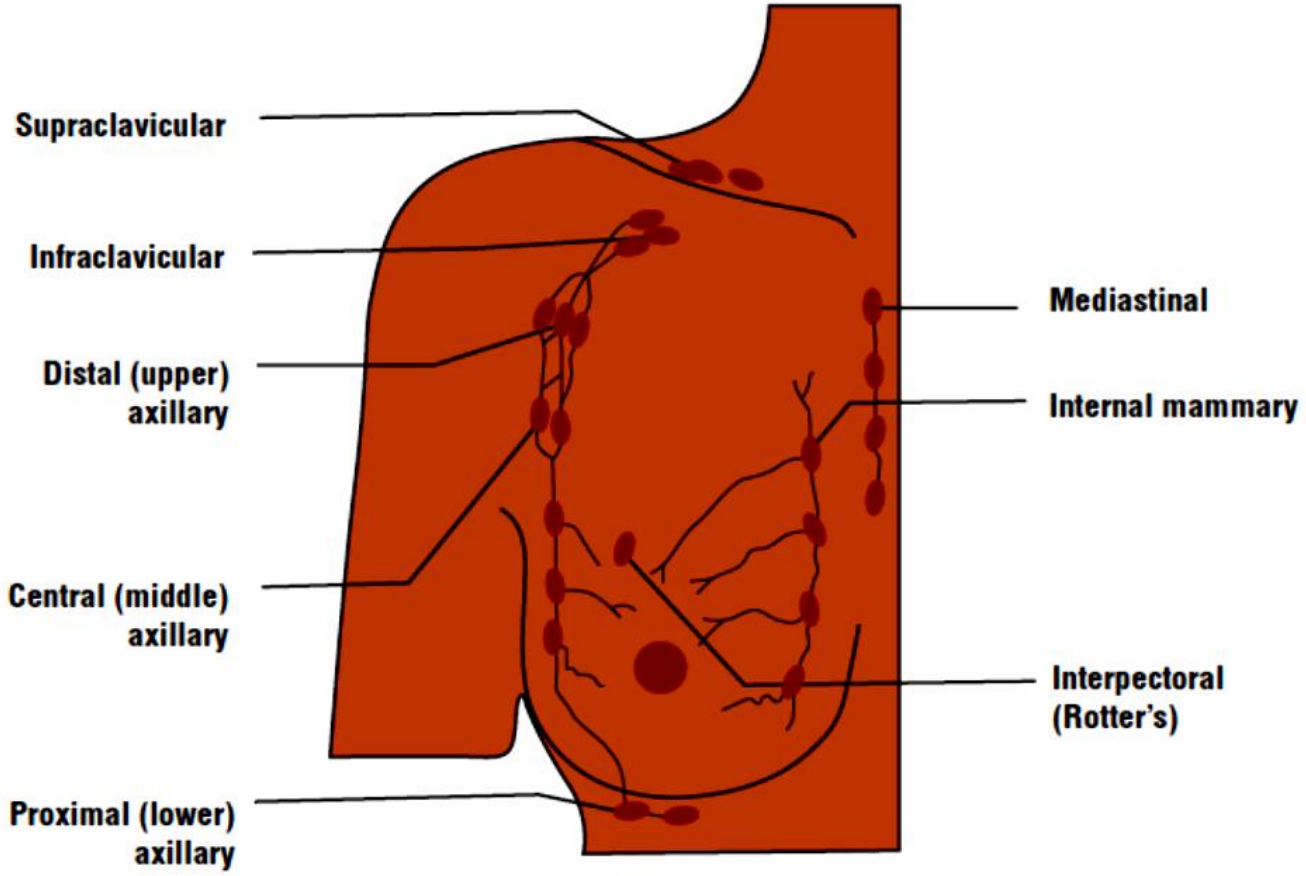
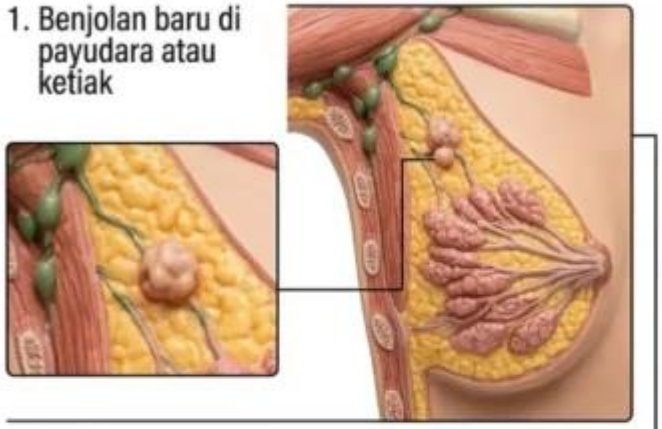


FIGURE 151-2 Lymph node anatomy. An illustration shows that the position of nodes as follows: supraclavicular, mediastinal, internal mammary, interpectoral or Rotter's, proximal or lower axillary, central or middle axillary, distal or upper axillary, and supraclavicular.

CIRI KANKER PAYUDARA STADIUM AWAL

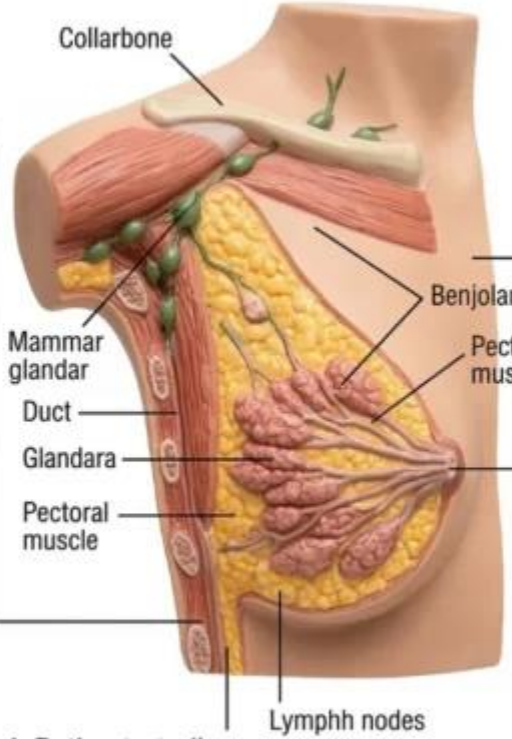
1. Benjolan baru di payudara atau ketiak



2. Pembengkakan seluruh/sebagian payudara (meski tanpa benjolan jelas)



3. Kulit berlesung/*dimpling* atau tampak seperti kulit jeruk



4. Puting tertarik ke dalam atau puting berubah



6. Cairan dari puting (bukan ASI), terutama bila berdarah

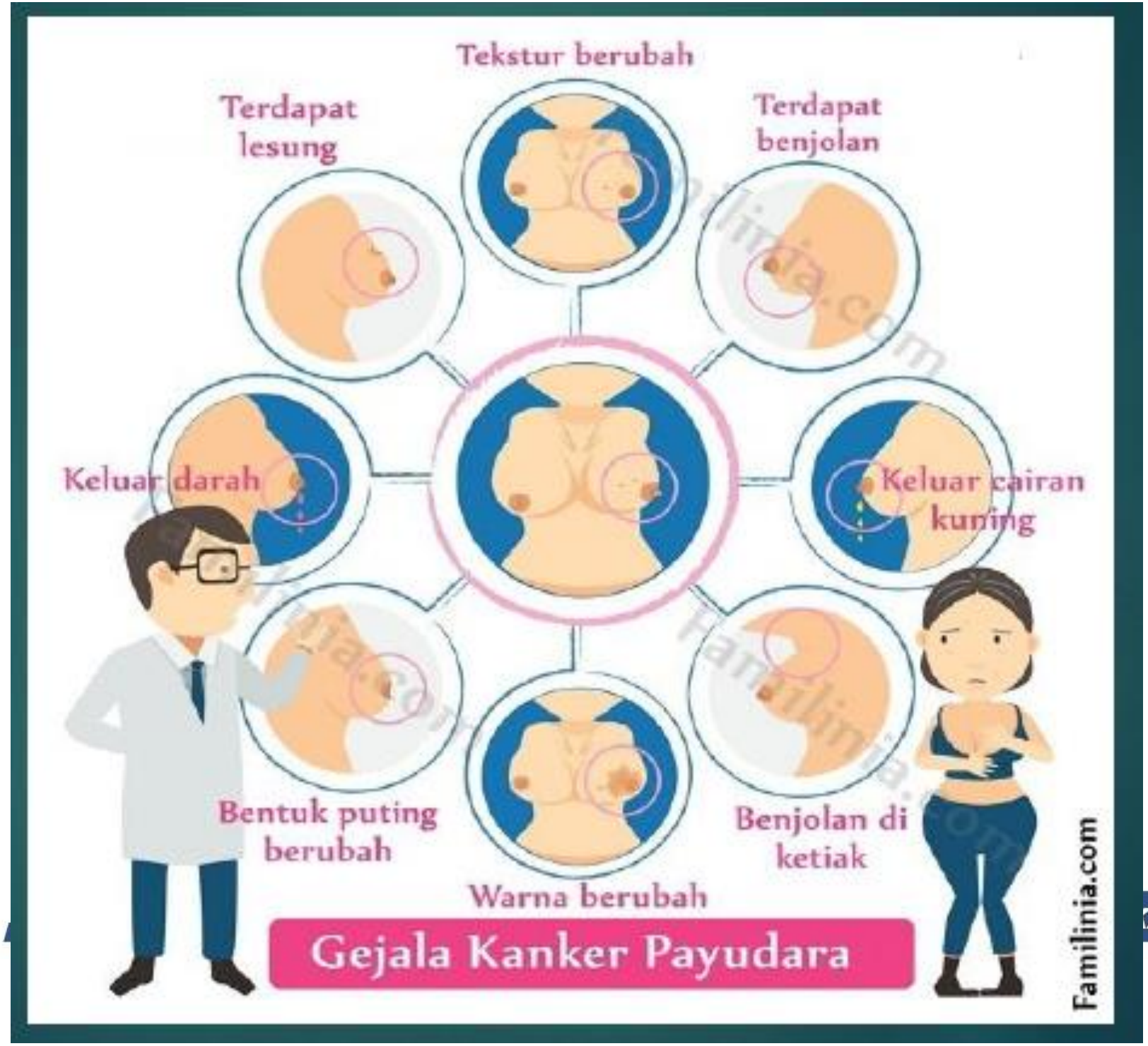


4. Puting tertarik ke dalam atau bentuk arah puting berubah





7. Pembesaran kelenjar di ketiak atau dekat tulang selangka


Tekstur berubah
Terdapat lesung
Terdapat benjolan
Keluar darah
Keluar cairan kuning
Bentuk puting berubah
Benjolan di ketiak
Warna berubah
Gejala Kanker Payudara
Familinia.com

Signs of breast cancer



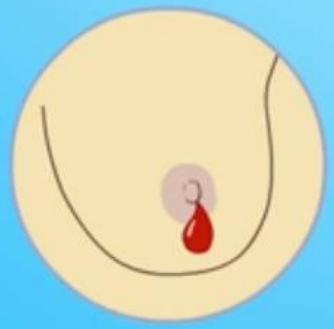
Lump



Change in shape or size



Nipple changes
(caved in/pulled in)



Nipple discharge
(clear or bloody)



Skin changes
(red or inflamed)



Skin changes
(skin dimpling)

© Mechanisms in Medicine Inc.

www.YouAndBreastCancer.com

CLINICAL PRESENTATION

Breast Cancer

General

- The patient may not have any symptoms because breast cancer may be detected in asymptomatic patients through routine screening mammography.

Local Signs and Symptoms

- A painless, palpable lump is most common.
- Less common: pain; nipple discharge, retraction, or dimpling; skin edema, redness, or warmth.
- Palpable local–regional lymph nodes may also be present.

Signs and Symptoms of Systemic Metastases

- Varies depending on the site of metastases, but may include bone pain, difficulty breathing, abdominal pain or enlargement, jaundice, or mental status changes.

Laboratory Tests

- Tumor markers such as cancer antigen 15-3, or CA 15-3, or carcinoembryonic antigen, or CEA, may be elevated in patients with metastatic disease.
- Alkaline phosphatase or liver function test results may be elevated in patients with metastatic disease.

Other Diagnostic Tests

- Mammography (with or without ultrasonography, breast MRI, or both).
- Biopsy for pathology review and determination of tumor ER, progesterone receptor (PR), and *HER2* status.
- Systemic staging tests may include chest radiography, chest computed tomography (CT), bone scan, abdominal CT or ultrasonography, or MRI.

Diagnosis of Breast Cancer (1)

1. Clinical Evaluation

- **Anamnesis dan pemeriksaan fisik payudara**
- Identifikasi massa payudara atau gejala mencurigakan.

2. Imaging Studies

Pemeriksaan pencitraan untuk mendeteksi kelainan:

- **Mammography** (pemeriksaan utama)
- **Ultrasonography**
- **Breast MRI** (pada kondisi tertentu)

Temuan pada mammografi dapat berupa:

- massa tumor
- cluster mikro-kalsifikasi.

3. Biopsy (Definitive Diagnosis)

Metode biopsi:

- **Fine Needle Aspiration (FNA)**
- **Core Needle Biopsy** → metode yang paling sering digunakan
- **Excisional Biopsy** (pengangkatan jaringan secara lengkap)

Biopsi diperlukan untuk:

- konfirmasi **keganasan**
- menentukan **subtipe tumor**

Diagnosis of Breast Cancer (2)

4. Tumor Biomarker Evaluation

Pemeriksaan molekuler penting untuk terapi:

- **Estrogen receptor (ER)**
- **Progesterone receptor (PR)**
- **HER2 status**

5. Staging Evaluation

Pemeriksaan tambahan untuk metastasis:

- **Chest X-ray / CT scan**
- **Bone scan**
- **Abdominal imaging**

Diagnosing breast cancer



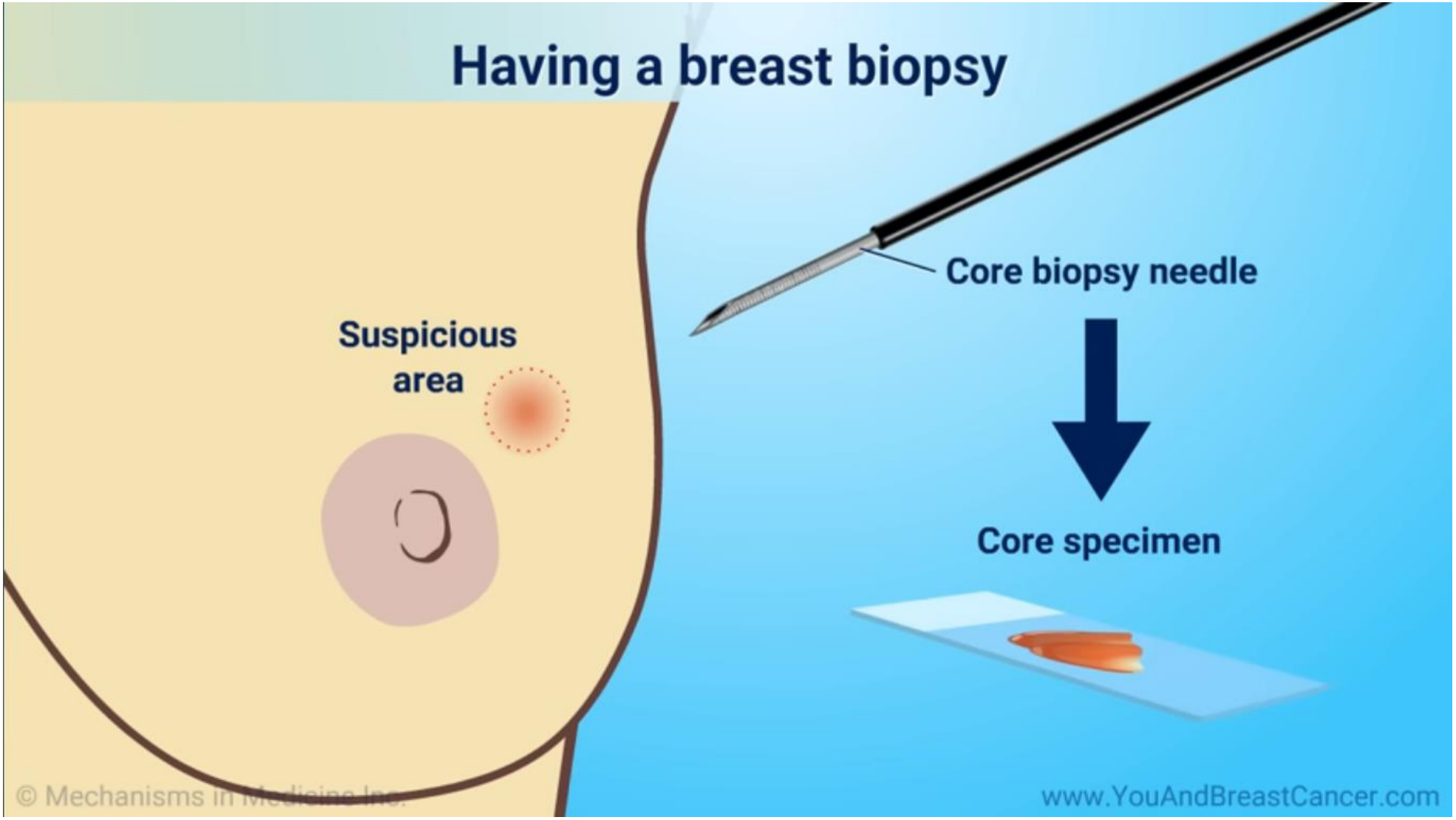
Diagnostic mammogram

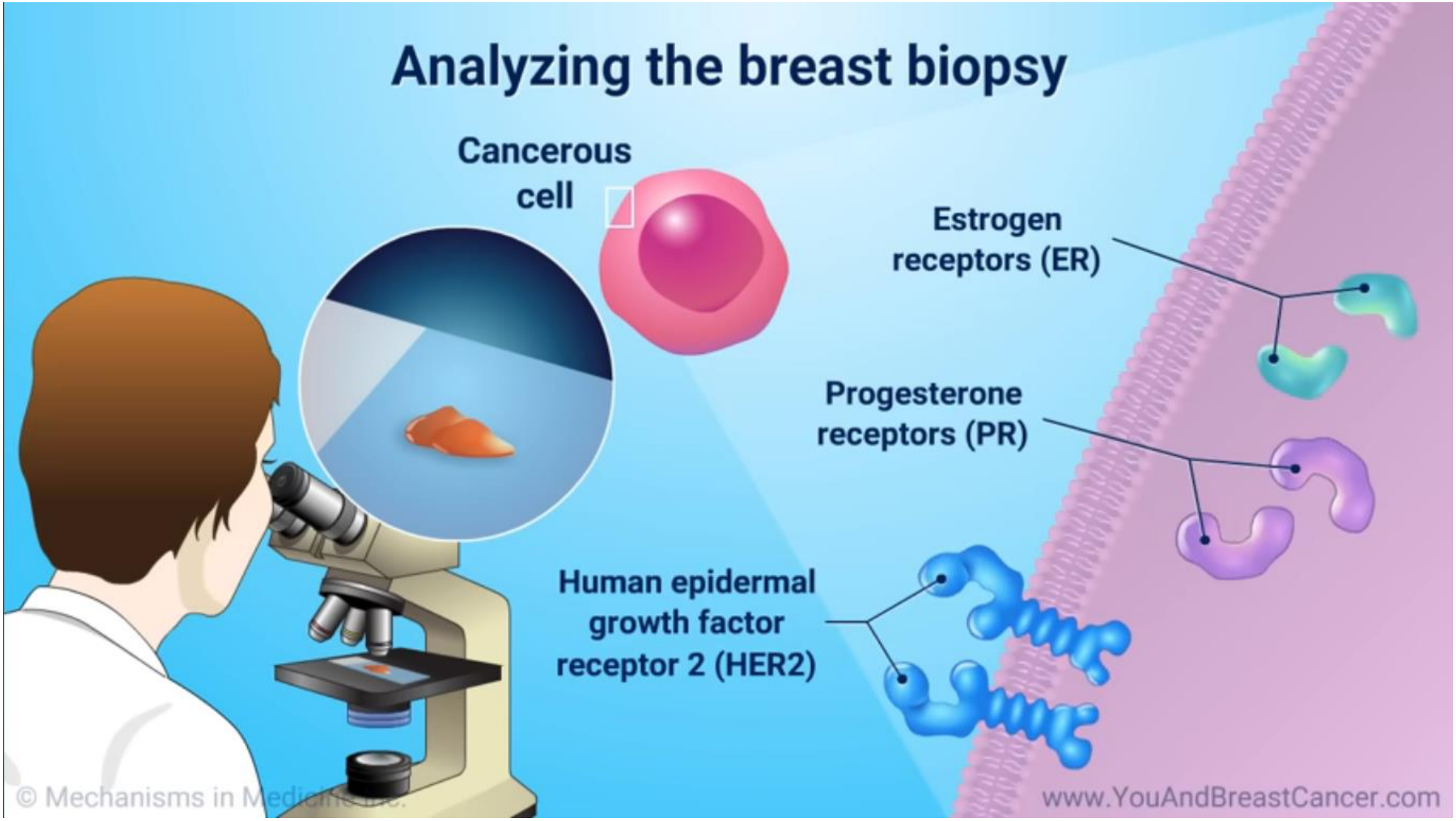


Breast ultrasound



Breast MRI


Having a breast biopsy
Core biopsy needle
Suspicious area
Core specimen
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com


Analyzing the breast biopsy
Cancerous cell
Estrogen receptors (ER)
Progesterone receptors (PR)
Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com

Pathophysiology of Breast Cancer (1)

Proses Perkembangan Kanker Payudara

- Kanker payudara berkembang melalui **proses multistep transformasi sel epitel payudara**.
- Mutasi genetik menyebabkan:
  - ❑ proliferasi sel tidak terkendali
  - ❑ gangguan mekanisme apoptosis
  - ❑ kemampuan invasi jaringan.

Tahapan perkembangan tumor

1 **Normal epithelial cells**

↓ terjadi perubahan genetic

2 **Carcinoma in situ (DCIS)**

- Sel kanker masih **terbatas pada duktus/lobulus**
- **Basement membrane masih utuh**

3 **Invasive carcinoma**

- Sel kanker menembus **basement membrane**
- Dapat menyebar ke jaringan sekitar.

💡 **Key concept:**

Kanker payudara biasanya berkembang dari **lesi noninvasif → invasif → metastasis**.

Pathophysiology of Breast Cancer (2)

Jenis Histologis Kanker Payudara Invasif

1. Invasive Ductal Carcinoma (IDC)
- **±75% dari semua kanker payudara**.
- Berasal dari **duktus payudara**
- Sering menyebar ke **kelenjar limfa aksila**.

2. Invasive Lobular Carcinoma (ILC)
- **±15% kasus kanker payudara**.
- Berasal dari **lobulus payudara**
- Lebih sulit terdeteksi pada mammografi.

3. Tipe khusus (lebih jarang)
Contoh:
- mucinous carcinoma
- tubular carcinoma
- papillary carcinoma
- cribriform carcinoma.

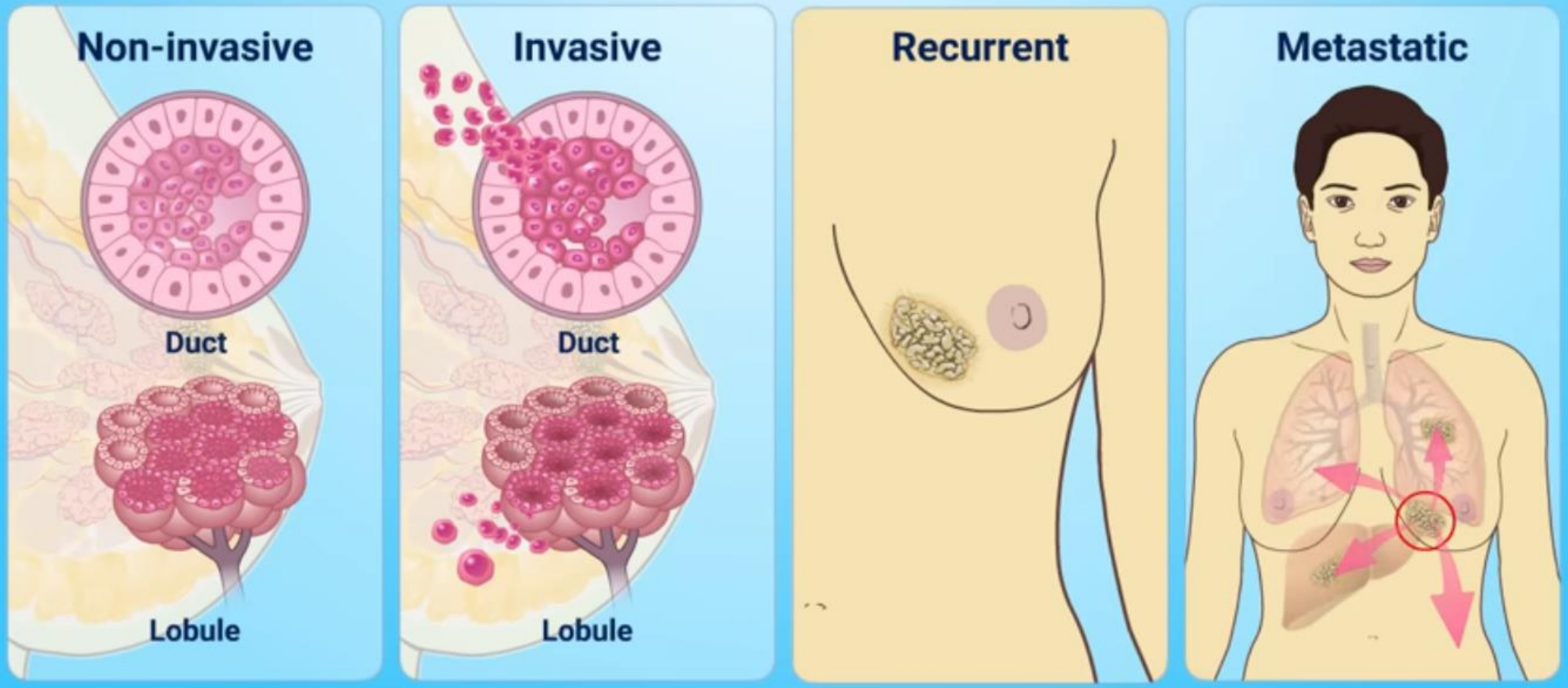
Beberapa tipe memiliki **prognosis lebih baik** dibanding ductal carcinoma.

Pola Metastasis
Kanker payudara dapat menyebar melalui:
- **kontiguitas jaringan**
- **sistem limfatik**
- **peredaran darah**

Lokasi metastasis yang sering: tulang; hati; paru; otak; kelenjar limfa.

Kanker payudara berkembang melalui **transformasi genetik sel epitel** → **carcinoma in situ** → **invasive carcinoma** → **metastasis**.

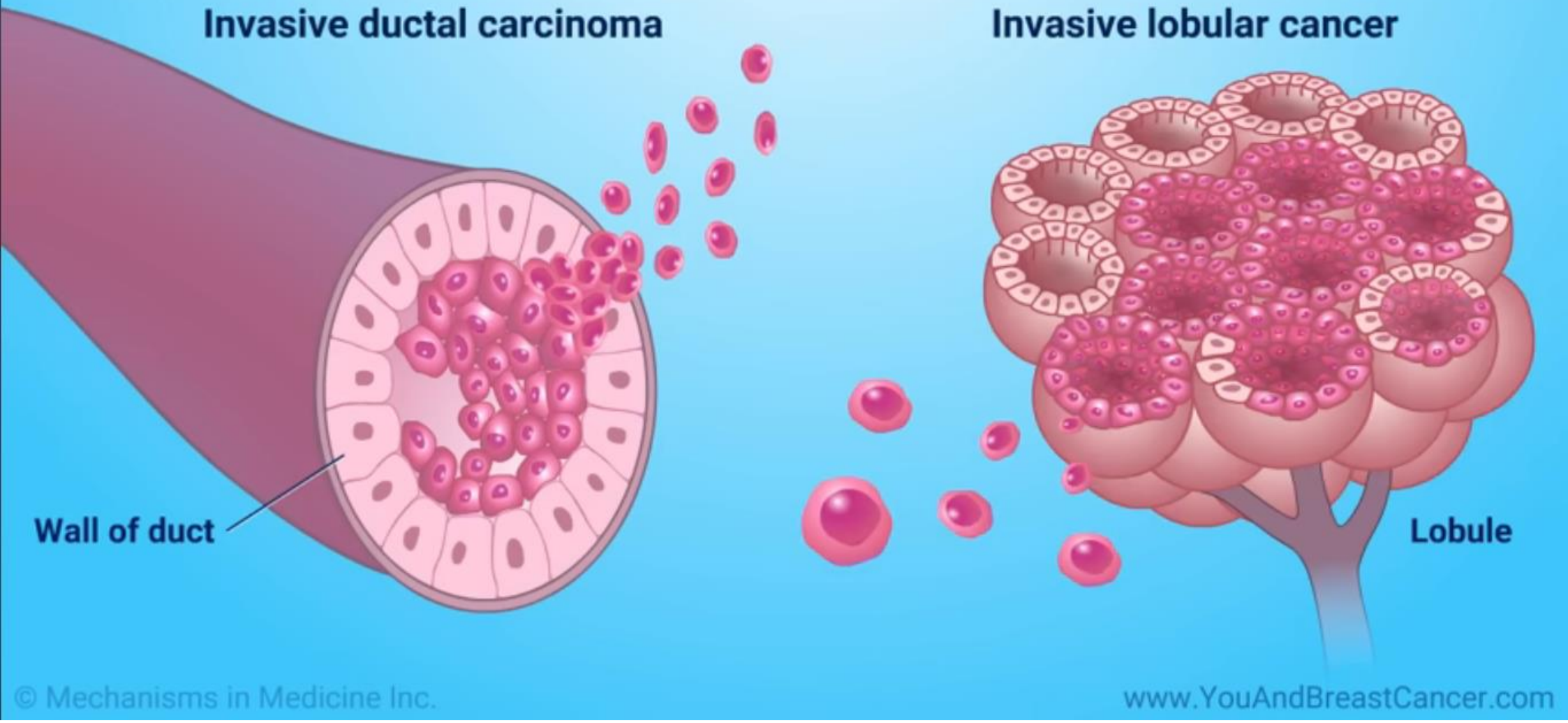
Understanding the behavior of breast cancer



© Mechanisms in Medicine Inc.

www.YouAndBreastCancer.com

Types of breast cancer



© Mechanisms in Medicine Inc.

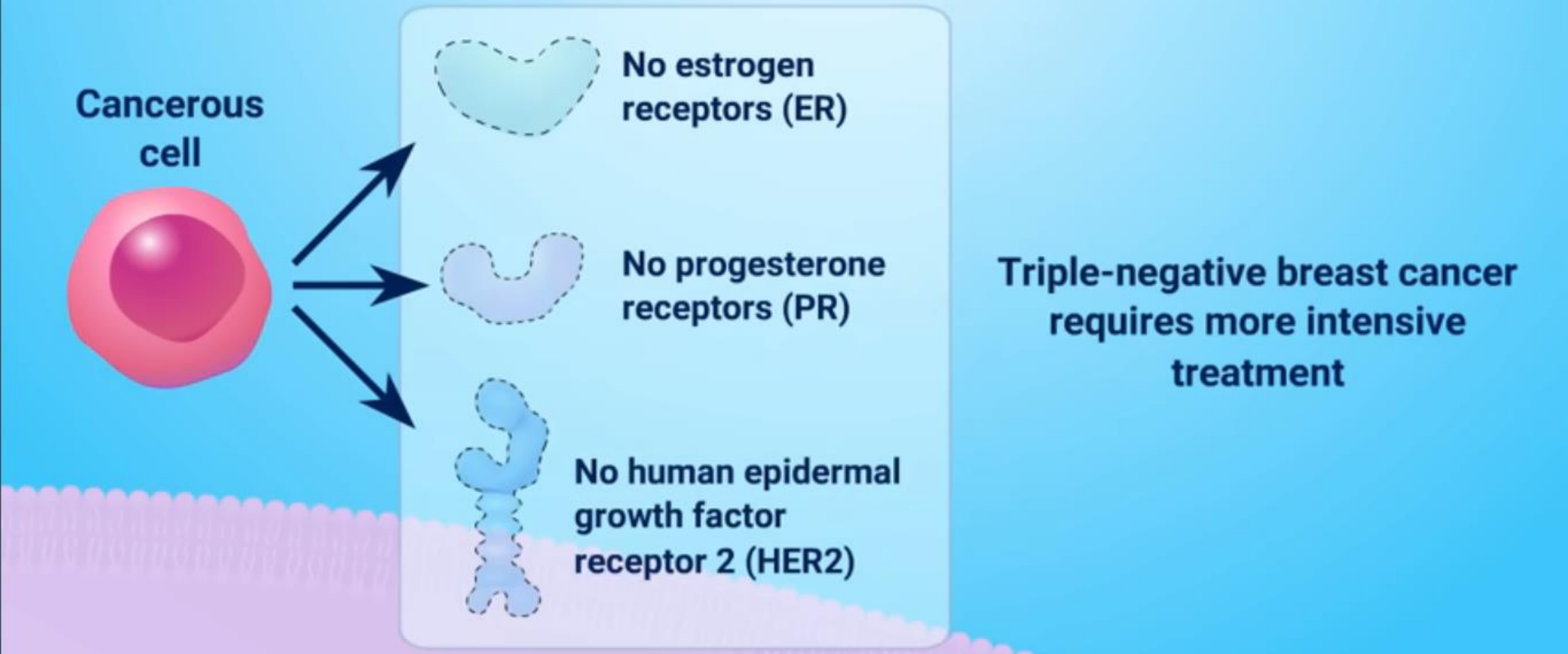
Types of breast cancer

Less common types of breast cancer include:



- Inflammatory breast cancer
- Tubular breast cancer
- Colloid breast cancer
- Metaplastic breast cancer

What is triple-negative breast cancer?



Triple-negative breast cancer requires more intensive treatment

© Mechanisms in Medicine Inc.

How is breast cancer treated?



Surgery



Radiation therapy



Chemotherapy



Hormone therapy



Targeted therapy



Combination treatments

Medicine Inc.
www.YouAndB

Surgery to remove the tumor



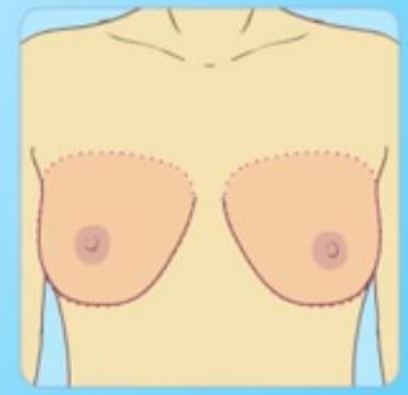
Lumpectomy



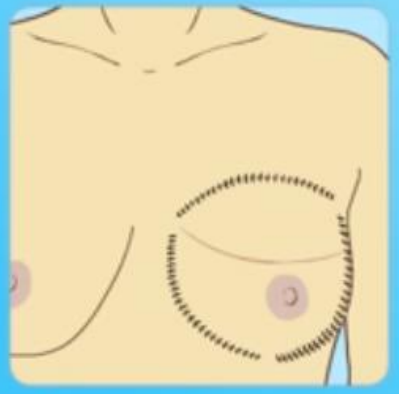
Simple mastectomy



Modified radical mastectomy



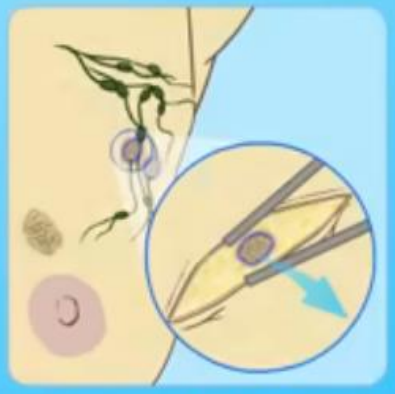
Prophylactic mastectomy



Mastectomy with reconstruction



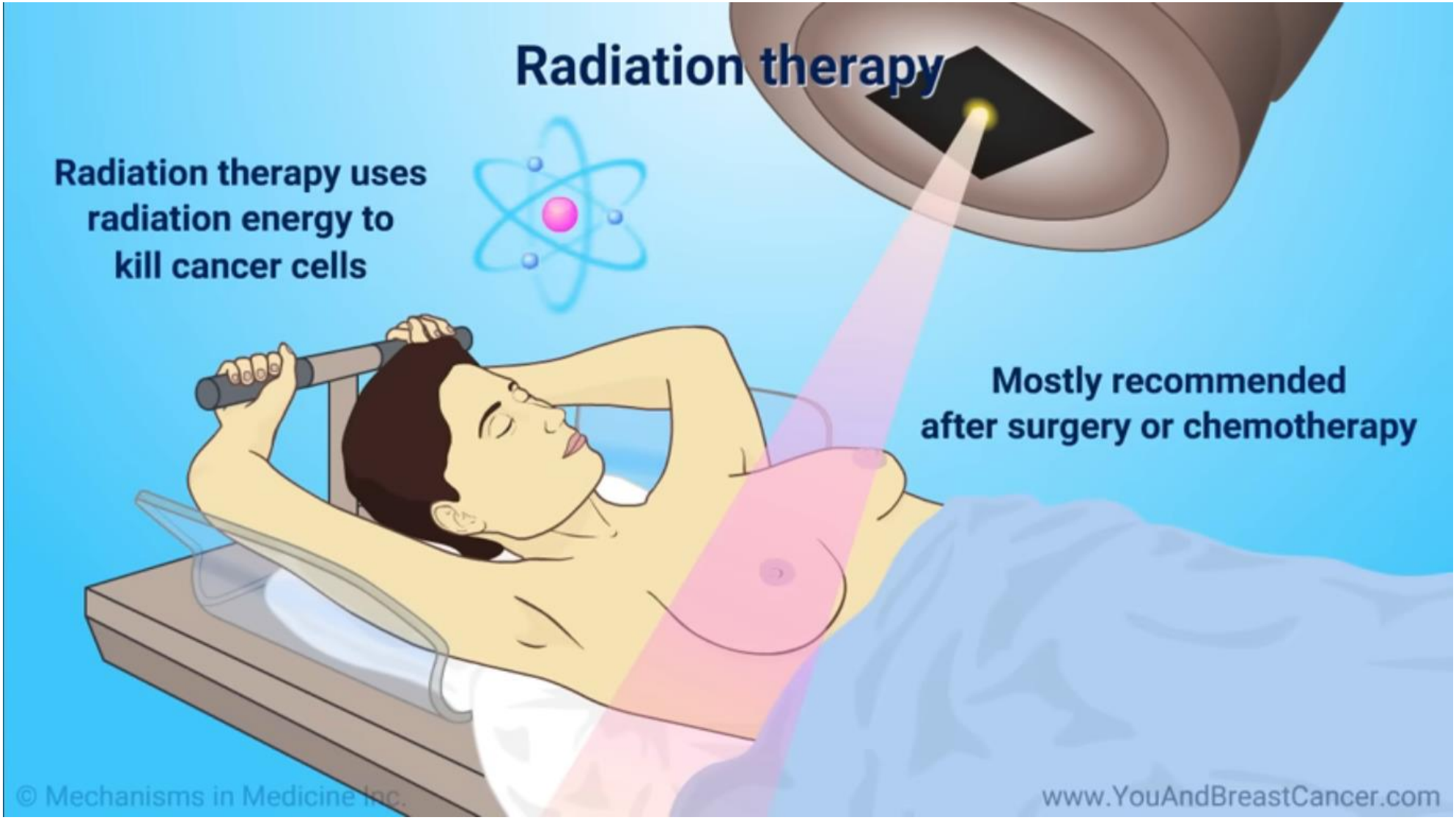
Sentinel lymph node biopsy



Axillary node dissection

chanisms in Medicine Inc.

www.YouAndBreastCancer


Radiation therapy
Radiation therapy uses radiation energy to kill cancer cells
Mostly recommended after surgery or chemotherapy
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com

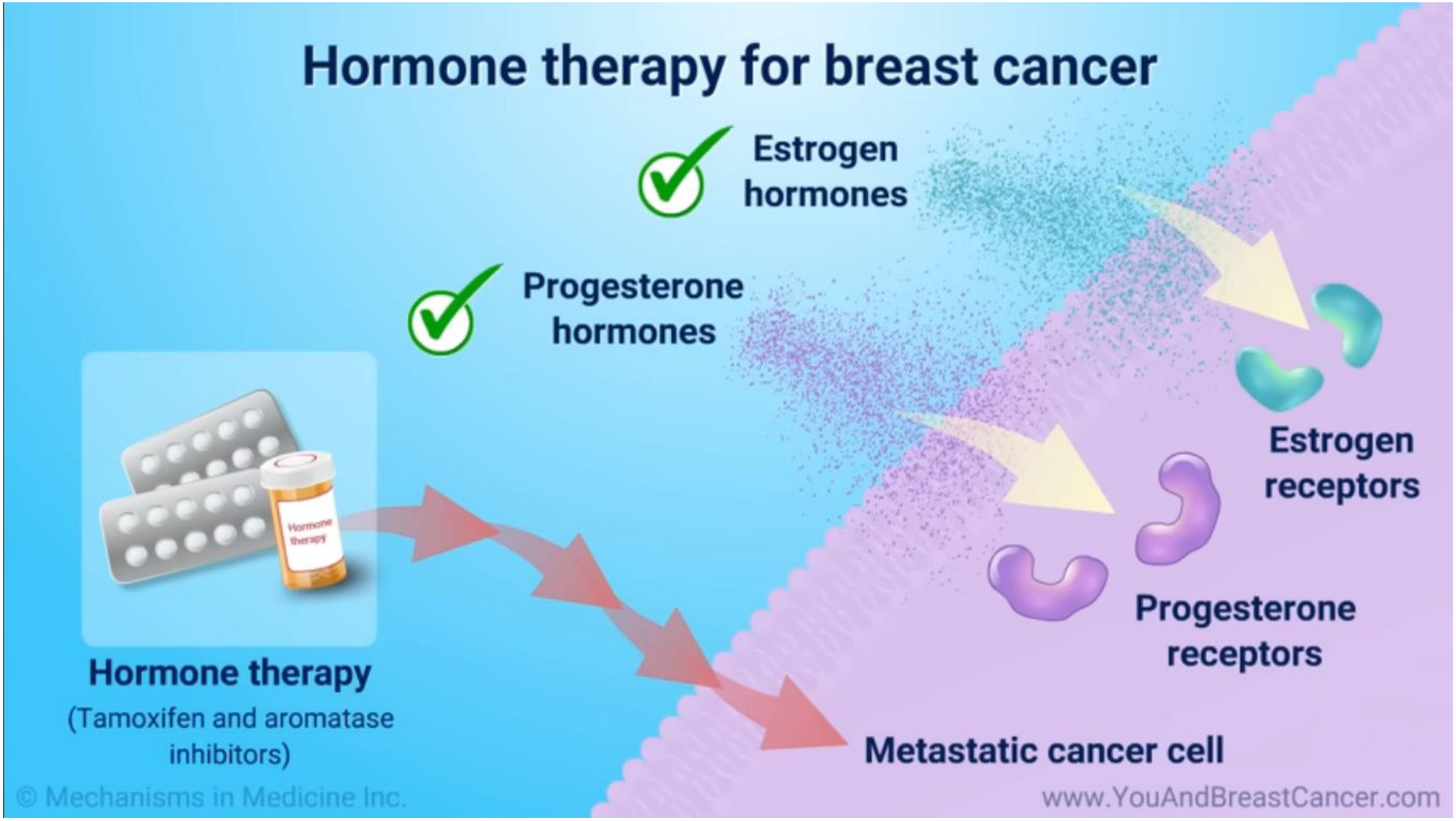
Chemotherapy

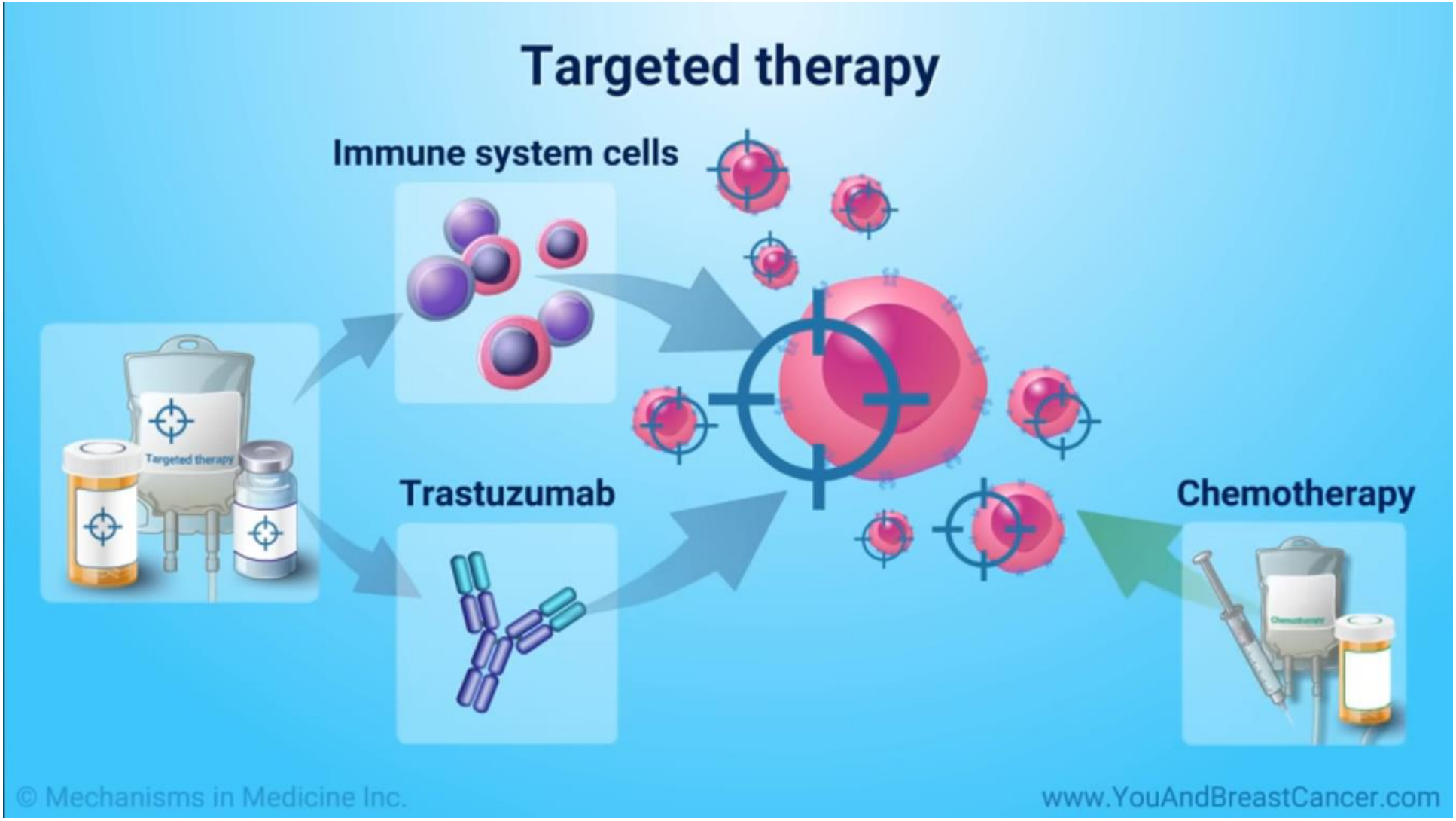


Neoadjuvant chemotherapy

Adjuvant therapy

Palliative chemotherapy


Hormone therapy for breast cancer
Estrogen hormones
Progesterone hormones
Estrogen receptors
Progesterone receptors
Hormone therapy
(Tamoxifen and aromatase inhibitors)
Metastatic cancer cell
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com


Targeted therapy
Immune system cells
Trastuzumab
Chemotherapy
Targeted therapy
© Mechanisms in Medicine Inc.
www.YouAndBreastCancer.com

The Clinical Pathway Blueprint



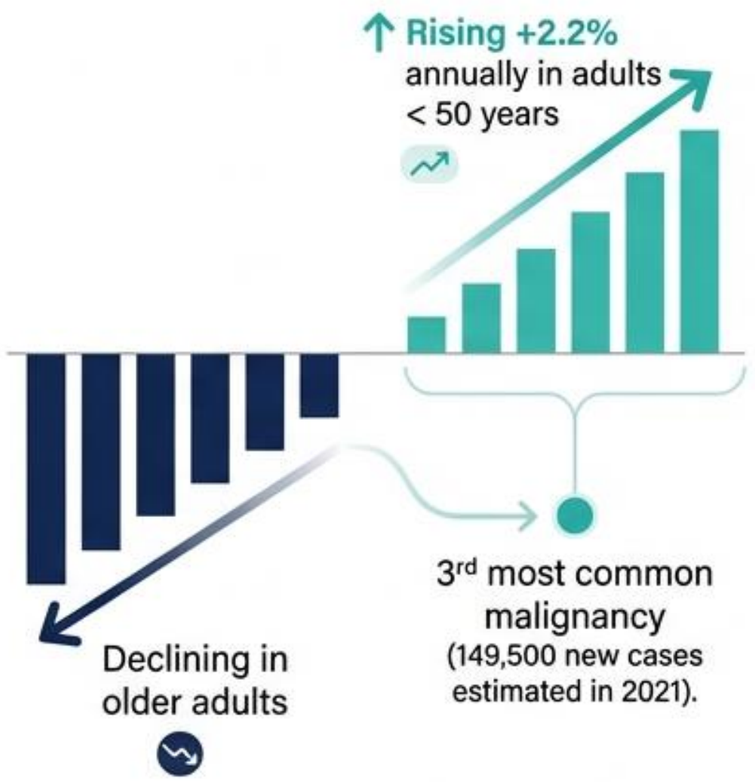
Colorectal Cancer (CRC): Pathophysiology, Biomarkers, & Pharmacotherapy

A Comprehensive Clinical Overview of Risk, Staging, Biomarkers, and Treatment Algorithms

NotebookLM

The Epidemiological Landscape and Survival Cliff

Incidence Trends

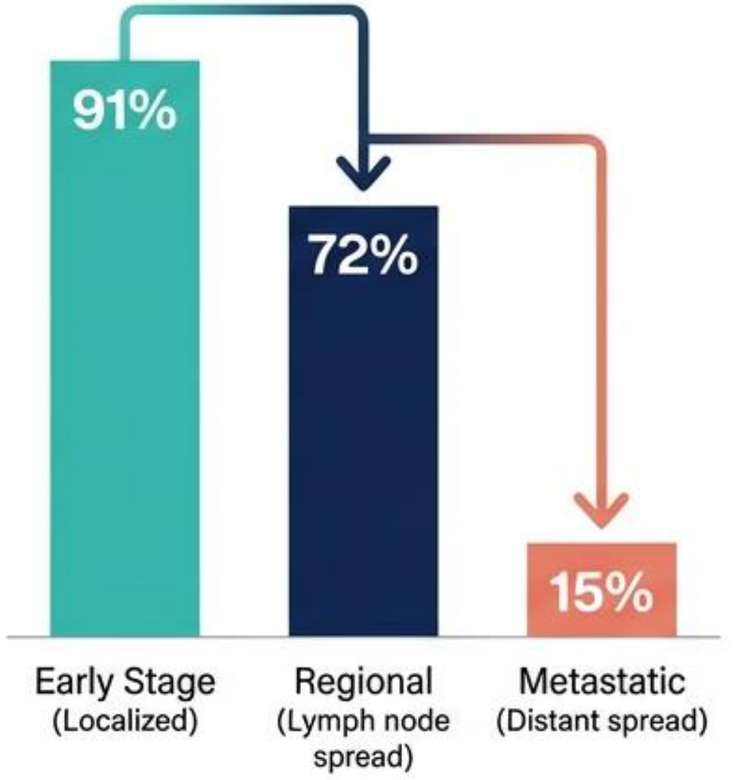


Mortality Disparities

Overall mortality is ↓ decreasing due to screening and polyp removal.

However, the highest ↑ mortality rates persist in non-Hispanic Black and American Indian/Alaska Native populations.

The Survival Cliff

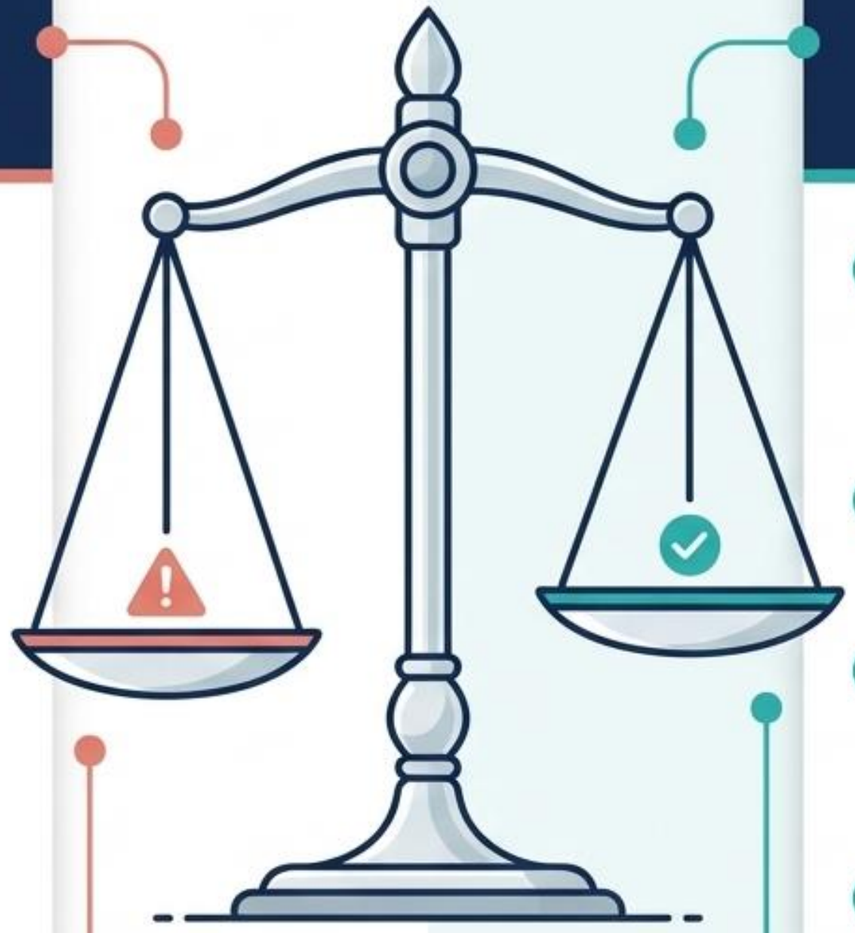


NotebookLM

Promoters and Protectors of Colorectal Tumorigenesis

Elevated Risk

- Age > 50
- Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis/Crohn's)
- Type 2 Diabetes
- Physical Inactivity & Obesity
- Dietary Factors: Red/Processed Meats, Alcohol, Smoking



Reduced Risk

- Regular Aspirin/NSAID use
  - COX-2 inhibition downregulates PI3K
- Calcium & Vitamin D supplementation
- Postmenopausal hormone use
  - **Note:** Not recommended solely for prevention due to other risks
- High-fiber diets

NotebookLM

Germline Mutations Drive Hereditary CRC Syndromes

Familial Adenomatous Polyposis (FAP)



- **Gene:** APC gene mutation (Autosomal dominant).



- **Phenotype:** Hundreds to thousands of tiny sessile polyps carpeting the colon, typically arising in adolescence.



- **Cancer Risk:** 100% lifetime risk if untreated.



- **Management:** Requires prophylactic colectomy.

Lynch Syndrome (HNPCC)



- **Gene:** DNA Mismatch-Repair (MMR) genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) or EpCAM.



- **Phenotype:** Fewer polyps, but rapid progression to cancer. Early onset (mean age 44-61).

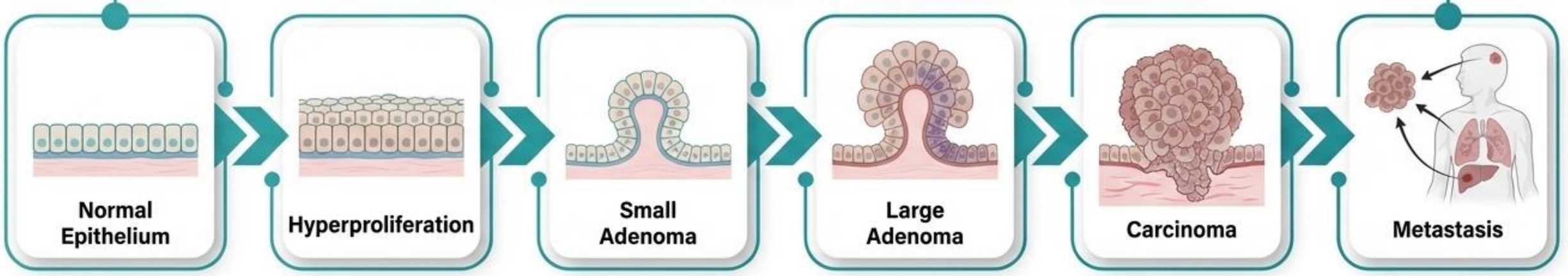


- **Cancer Risk:** 13–57% lifetime risk for CRC, plus high predisposition for endometrial, ovarian, and gastric cancers.

NotebookLM

The Adenoma-Carcinoma Sequence Maps the Accumulation of Genetic Hits

Immune Note: Emerging tumors are initially eliminated by immune surveillance but eventually escape via an immunosuppressive microenvironment.



Phase 1: Normal to Hyperproliferation

- *APC* gene inactivation leads to Wnt signaling activation.
- COX-2 is overexpressed.

Phase 2: Small to Large Adenoma

- *KRAS/BRAF* oncogene mutations activate the MAPK pathway.
- Loss of *SMAD4* and TGF-β signaling removes normal antiproliferative responses.

Phase 3: Carcinoma to Metastasis

- Mutational loss of *TP53* (loss of G1 arrest/apoptosis).
- *PIK3CA* activation.

NotebookLM

Modalities for Early Detection and Cancer Prevention

Target: Average risk starting at age 45 (up to 75)

Structural Tests (Visual)

Colonoscopy

The Gold Standard.

Every 10 years.

Both diagnostic and therapeutic (polyp removal).

Flexible Sigmoidoscopy

Every 5 years.

Does not require sedation or full bowel prep, but misses the proximal colon. ⚠

CT Colonography

Every 5 years.

"Virtual" scan requiring full prep.

Fecal/Molecular Tests (Blood/DNA)

FIT

Annually.

Specific for lower GI globin; no diet restrictions.

gFOBT

Annually.

Detects heme; requires dietary restriction (no red meat/NSAIDs/Vit C). ⚠

mt-sDNA (Combined FIT-DNA)

Every 3 years.

Detects both occult blood and markers of Microsatellite Instability (MSI) and DNA mutations.

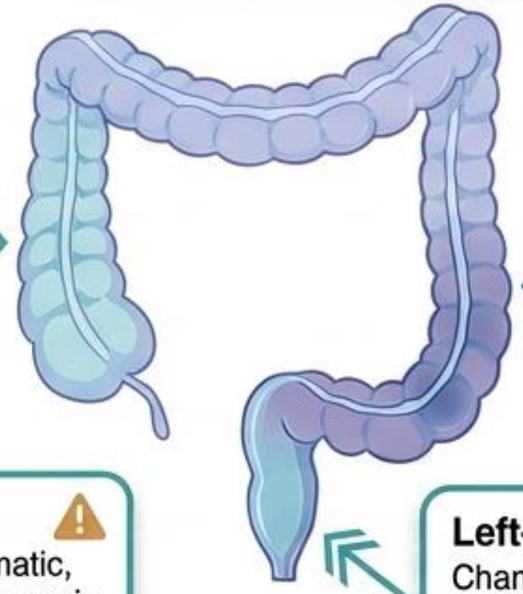
NotebookLM

Clinical Presentation and TNM Staging Define Disease Severity

CLINICAL PRESENTATION



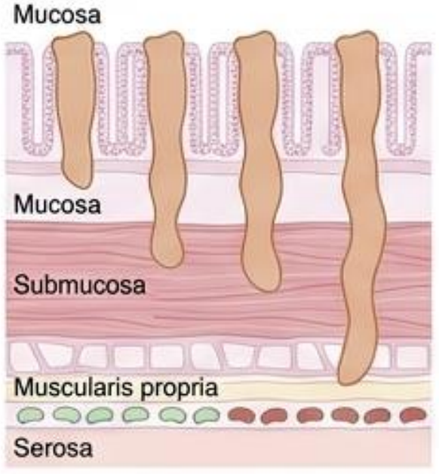
Metastasis:
Liver is the most common site (25% at presentation).

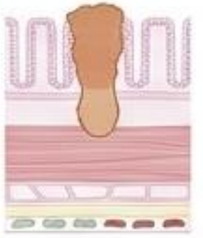


Right-sided:
Often asymptomatic, iron-deficiency anemia, occult blood.

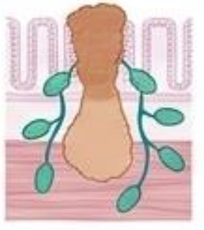
Left-sided/Rectal:
Change in bowel habits, obstruction, tenesmus, bright red blood.

TNM STAGING

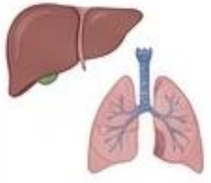




Stage I/II:
Tumor penetrates into or through the bowel wall.
No lymph node involvement.



Stage III:
Regional lymph node involvement (N ≥ 1).



Stage IV:
Distant metastases present (M1).

NotebookLM

The Cytotoxic Chemotherapy Arsenal and Signature Toxicities

Fluoropyrimidines (5-FU IV / Capecitabine PO)

Mechanism

Thymidylate synthase (TS) inhibition. Modulated by Leucovorin.

Signature Toxicity

Hand-foot syndrome (Palmar-plantar erythrodysesthesia), stomatitis, diarrhea.

Pharmacogenomics

DPYD deficiency causes severe, fatal toxicity. ⚠

Oxaliplatin (The 'OX' in FOLFOX)

Mechanism

Platinum-based alkylating agent.

Signature Toxicity

Acute (cold-induced) and persistent cumulative peripheral neuropathy. Minimal renal toxicity compared to other platinums.

Irinotecan (The 'IRI' in FOLFIRI)

Mechanism

Topoisomerase I inhibitor.

Signature Toxicity

Early/Late severe diarrhea ("I ran to the can") and neutropenia.

Pharmacogenomics

UGT1A1*28 polymorphism significantly increases severe toxicity risk. ⚠

NotebookLM

Curative Intent in Operable Disease Follows Distinct Pathways

Global Goal: **CURE.** Surgery (resection + evaluation of ≥12 lymph nodes) is the primary intervention.

COLON CANCER PATHWAY

- **Stage I** → Surgery alone
- **Stage II** → Surgery → Adjuvant chemo only considered for high-risk features. (Critical Note: dMMR/MSI-H tumors do not benefit from 5-FU here)
- **Stage III** → Surgery → 3-6 months of Adjuvant Chemotherapy (FOLFOX or CAPEOX)

RECTAL CANCER PATHWAY

- **Stage II/III**
- Because of high pelvic recurrence risk, requires Neoadjuvant chemoradiation
- Surgery
- Adjuvant chemotherapy

NotebookLM

The Clinical Pathway Blueprint

Tumor Genetics Act as Gatekeepers for Metastatic Targeted Therapies

Gate 1 — **RAS (KRAS/NRAS) & BRAF Status**

Must be Wild-Type (unmutated) to use EGFR inhibitors. Mutant tumors are **resistant** to Cetuximab/Panitumumab.

Gate 2 — **Tumor Sidedness**

EGFR inhibitors only provide survival benefit in **Left-sided primary tumors**. Right-sided tumors do not respond.

Gate 3 — **MMR/MSI Status**

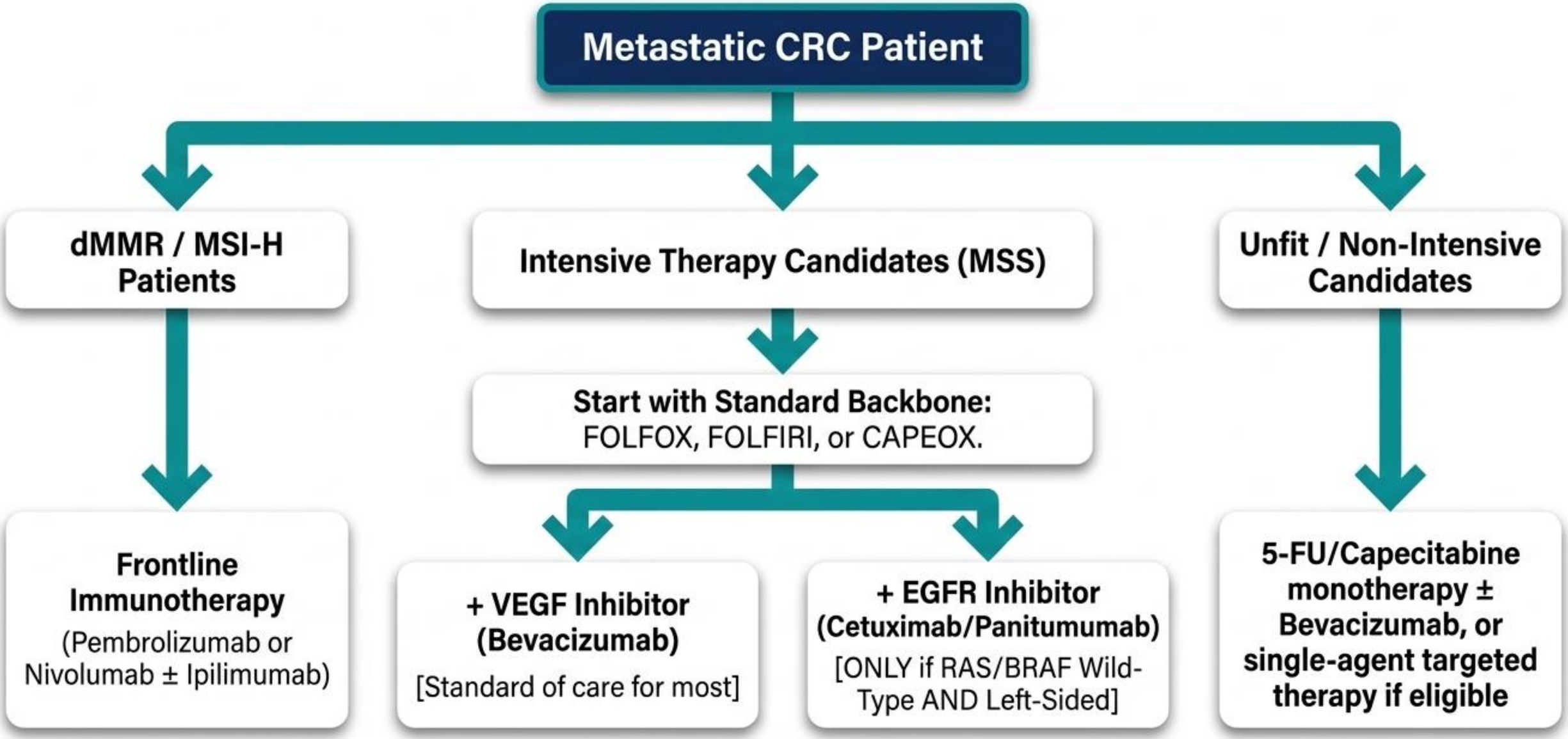
Deficient MMR (dMMR) or MSI-High tumors are highly immunogenic and responsive to Immune Checkpoint Inhibitors (PD-1 inhibitors like Pembrolizumab).

Gate 4 — **HER2 Amplification**

An actionable target (Trastuzumab + Pertuzumab/Lapatinib) primarily if RAS and BRAF are wild-type.

NotebookLM

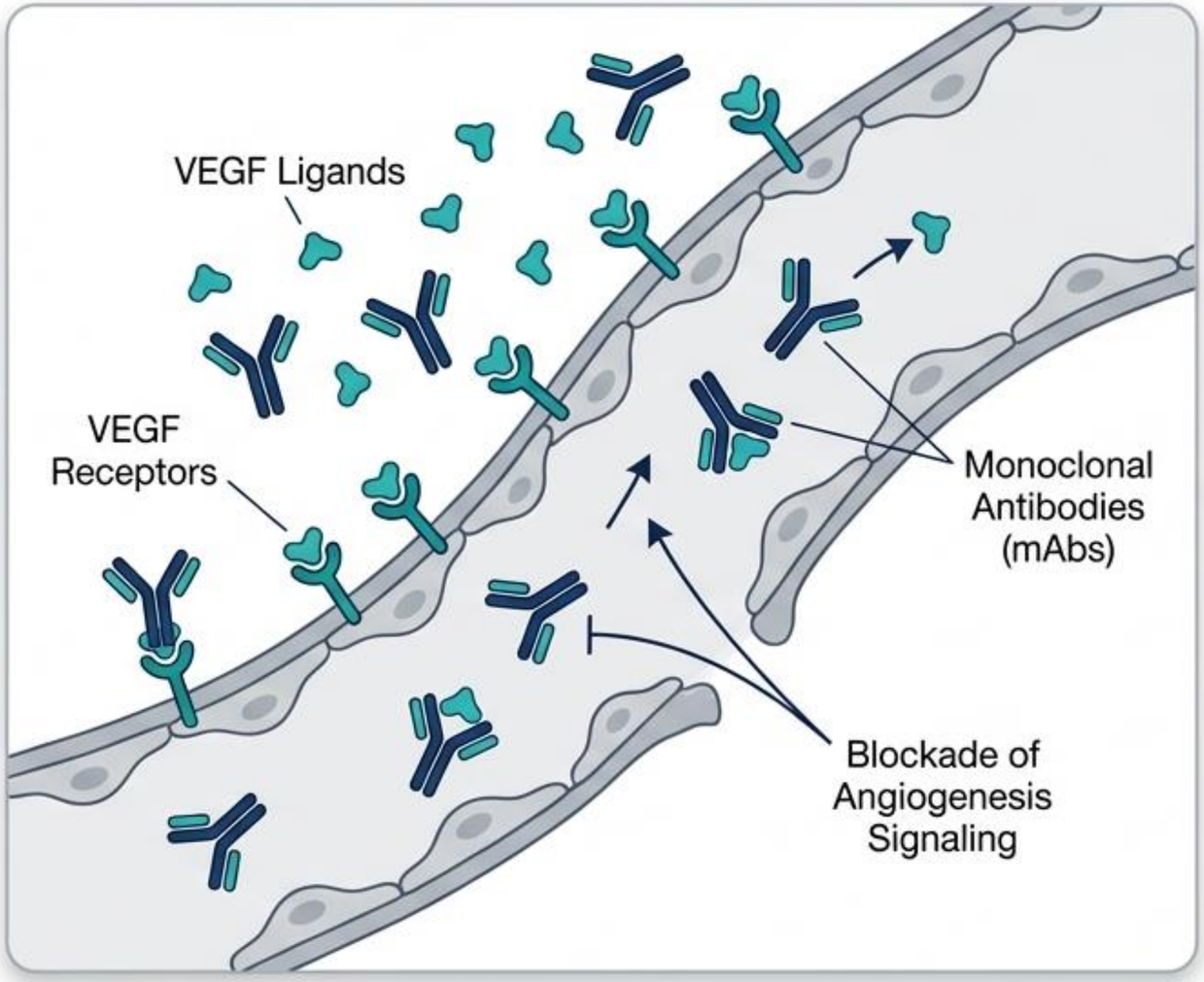
First-Line Metastatic Treatment Algorithm



NotebookLM

The Clinical Pathway Blueprint

Targeting Angiogenesis to Starve Tumor Vasculature



The Agents

- Bevacizumab (Targets VEGF-A ligand)
- Ziv-aflibercept (VEGF Trap)
- Ramucirumab (Targets VEGFR-2 receptor)
- Regorafenib (Oral multikinase inhibitor)

Clinical Pearls

Provides a survival benefit when added to a chemo backbone. Continuation of Bevacizumab past first progression is beneficial.

⚠ Class Toxicities

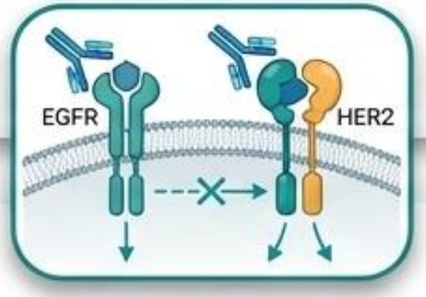
Hypertension (manage with oral agents), Proteinuria, Impaired wound healing (must hold 6-8 weeks perioperatively), and rare but fatal Hemorrhage/GI Perforation.

NotebookLM

The Clinical Pathway Blueprint
Inhibiting Growth Factors via EGFR and HER2 Blockade

EGFR Inhibitors (Cetuximab, Panitumumab)

- **Usage:** Left-sided, RAS/BRAF Wild-Type only.
  - **Signature Toxicity:** Papulopustular acneiform skin rash. **Crucial Pearl:** Rash severity correlates with clinical efficacy! Requires proactive management with topical steroids, moisturizer, and oral doxycycline.
  - ⚠ **Other Toxicities:** Hypomagnesemia, severe infusion reactions (anaphylaxis possible with Cetuximab).



HER2 Inhibitors (Trastuzumab + Pertuzumab/Lapatinib, fam-trastuzumab deruxtecan)

- **Usage:** Subsequent therapy for HER2-amplified, RAS/BRAF Wild-Type tumors.
  - ⚠ **Signature Toxicity:** Watch for drop in left ventricular ejection fraction; pulmonary toxicity (pneumonitis with deruxtecan).

NotebookLM

The Clinical Pathway Blueprint

Switching Gears in Salvage and Subsequent-Line Therapies

The Golden Rule:
Overall survival improves significantly when patients are exposed to all active cytotoxic agents (5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan) over their disease course.

Sequential Logic

Progression on FOLFOX
→ Switch to FOLFIRI + Bevacizumab (or Ziv-aflibercept/Ramucirumab).

Progression on FOLFIRI
→ Switch to FOLFOX.

Refractory / Mutant Pathways

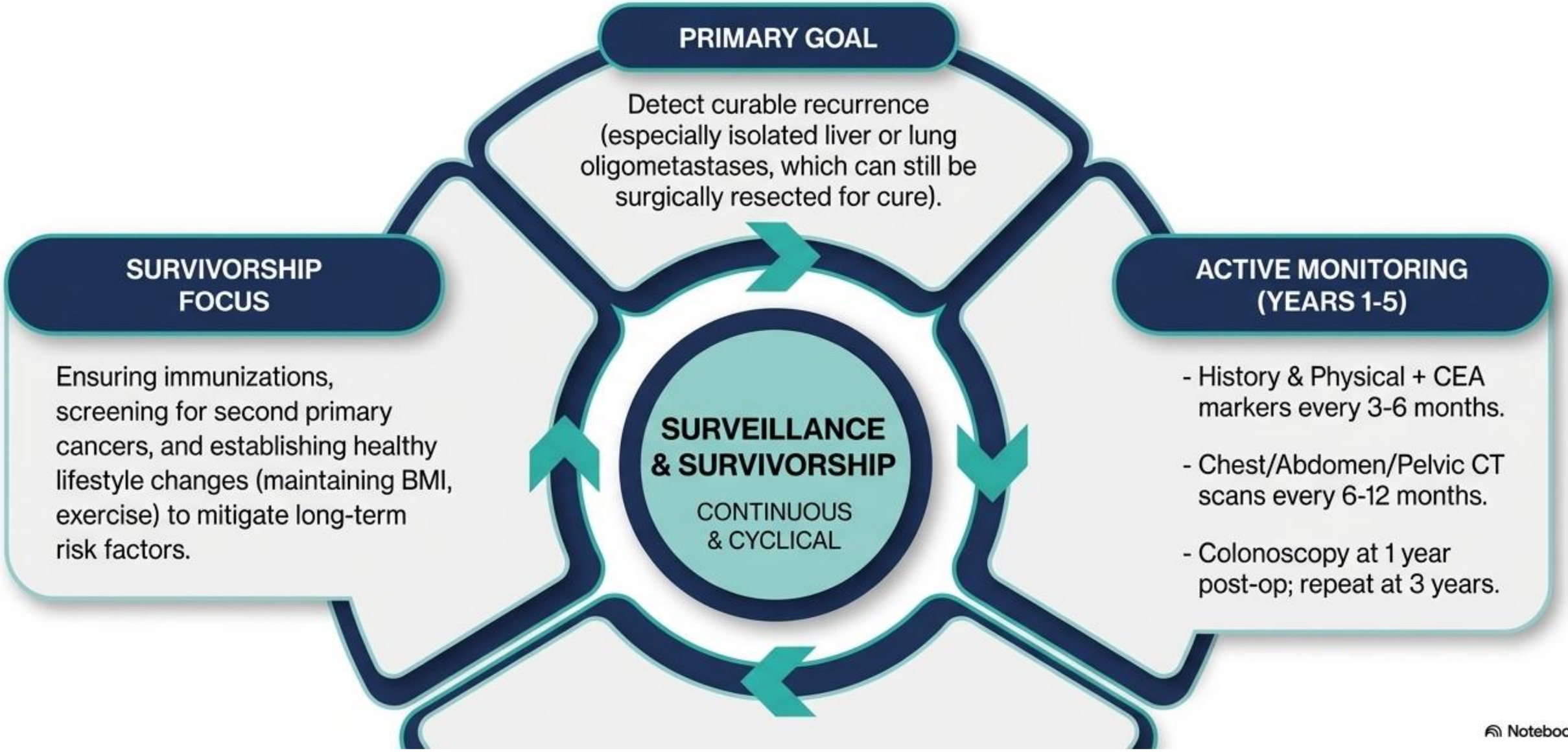
BRAF V600E Mutation
→ Switch to Encorafenib (BRAF inhibitor) + Cetuximab.

Heavily Pretreated Refractory
→ Trifluridine/tipiracil (oral nucleoside analog + thymidine phosphorylase inhibitor) or Regorafenib.

NotebookLM

The Clinical Pathway Blueprint

The Continuum of Care Focuses on Surveillance and Survivorship



NotebookLM

THANK YOU

LINK VIDEO PENUNJANG

https://youtu.be/f8m4L41yEFA?si=J-4oiKXHASvOItju

https://youtu.be/tk-AsYx3DUQ?si=SJ9rd1P5vgd7Wwq2

https://youtu.be/tbQzUbmKVc8?si=473m5NL-SMdl74iu

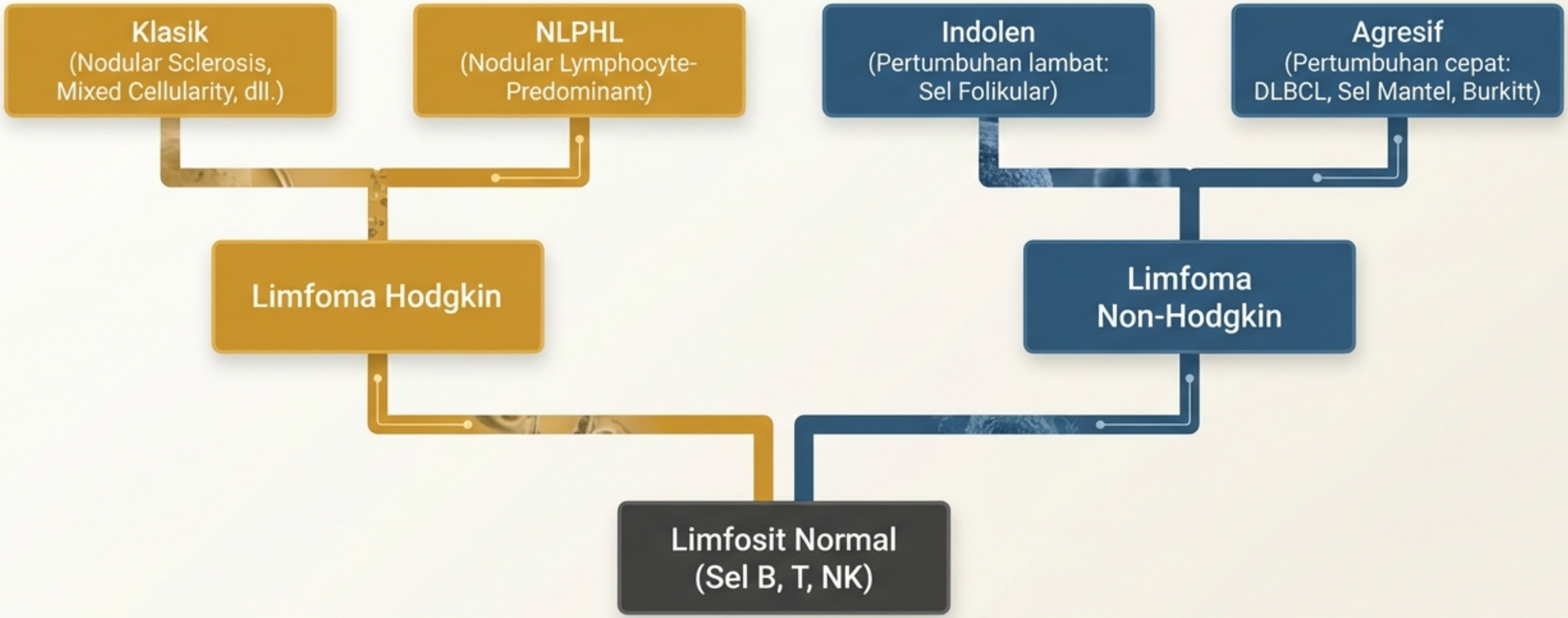


Dua Wajah Limfoma: Tinjauan Komprehensif Hodgkin & Non-Hodgkin

Pemetaan Patofisiologi, Gambaran Klinis, dan Paradigma Pengobatan Terkini

NotebookLM

Akar yang Sama, Percabangan yang Berbeda (Klasifikasi WHO 2016)



NotebookLM

Epidemiologi: Siapa yang Paling Berisiko?

Limfoma Hodgkin

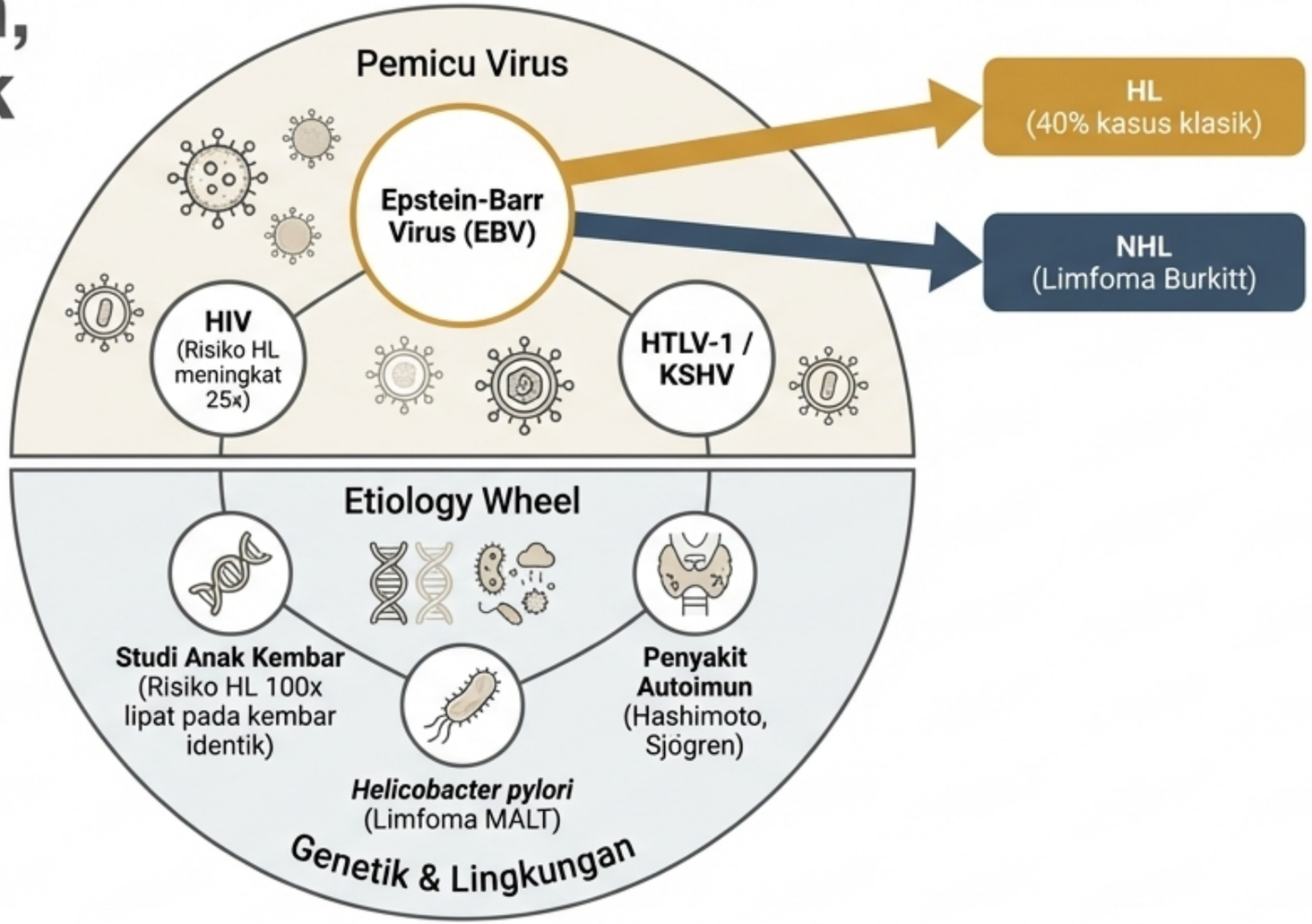


Limfoma Non-Hodgkin



NotebookLM

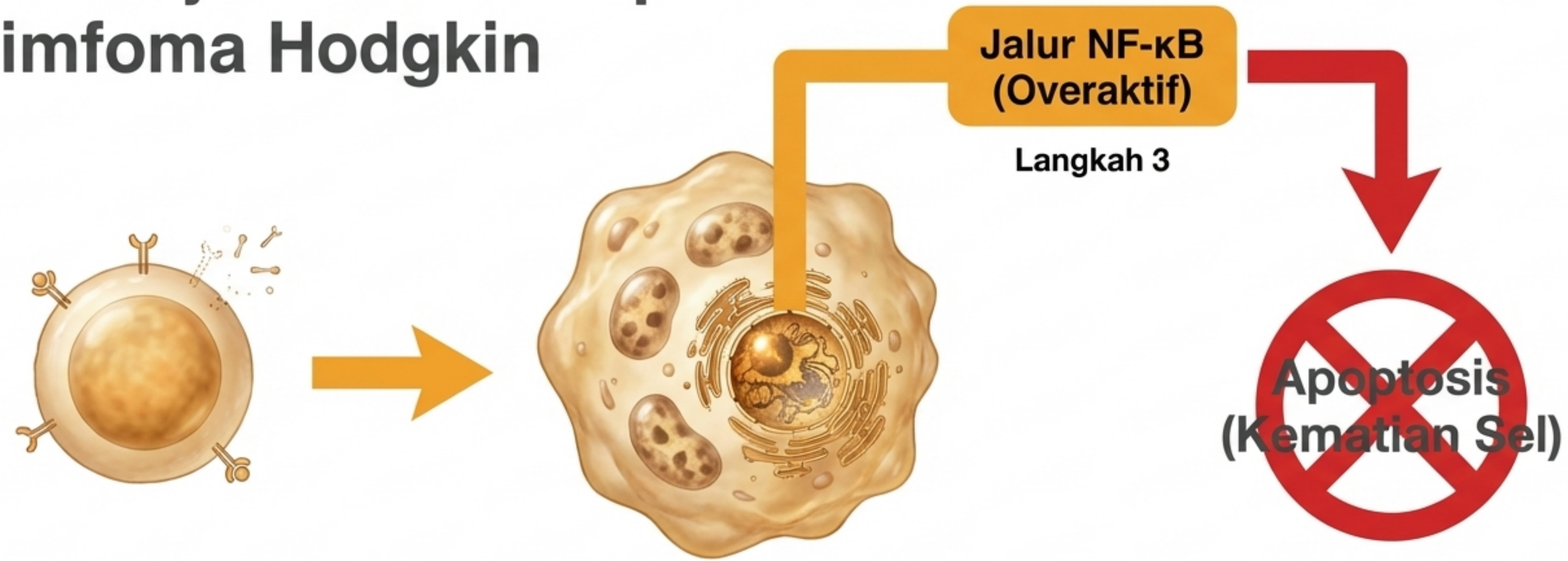
Pemicu Seluler: Disregulasi Imun, Infeksi & Genetik



Kelemahan atau stimulasi kronis pada sistem imun menciptakan lingkungan yang mendukung transformasi seluler ganas.

NotebookLM

Pembajakan Seluler pada Limfoma Hodgkin



Langkah 1: Sel B normal kehilangan penanda permukaannya.

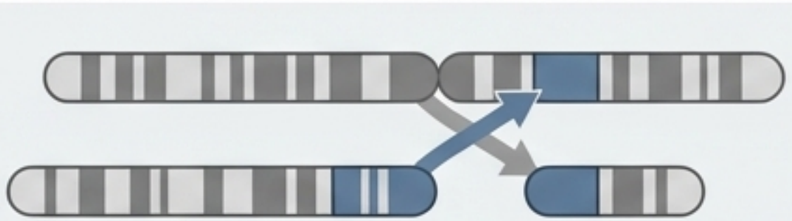
Langkah 2: Transformasi menjadi Sel Reed-Sternberg raksasa.

Langkah 4

Sel Reed-Sternberg mengekspresikan NF-κB secara berlebihan, menciptakan sinyal anti-apoptosis yang kuat sehingga sel terus bertahan dan berkembang biak meski cacat.

NotebookLM

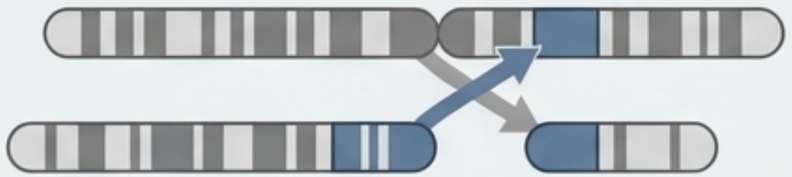
Papan Sakelar Genetik pada Limfoma Non-Hodgkin



t(8;14) → Onkogen c-MYC → Memicu Limfoma Burkitt (Sangat Agresif)



t(14;18) → Onkogen BCL-2 (Anti-apoptosis) → Memicu Limfoma Folikular (Indolen)



t(11;14) → Onkogen BCL-1 → Memicu Limfoma Sel Mantel

Kromosom normal bertukar tempat (translokasi), menempatkan onkogen secara keliru di bawah kendali reseptor imunoglobulin yang sangat aktif.

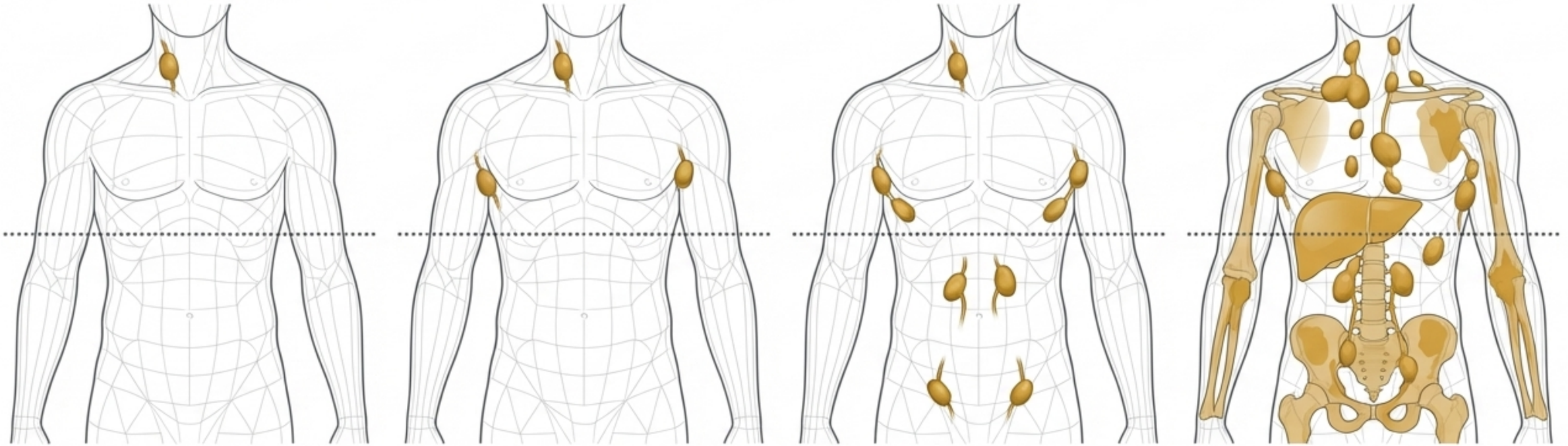
NotebookLM

Matriks Klinis: Terlokalisasi vs. Sistemik

	Limfoma Hodgkin	Limfoma Non-Hodgkin
Pola Penyebaran	Berdampingan, menyebar secara berurutan dan dapat diprediksi.	Tidak berdampingan, acak, penyebaran hematogen.
Kelenjar Getah Bening	Sering di aksial: Supradiafragma, Servikal, Mediastinal.	Tersebar luas, nodus perifer, sering ekstranodal.
Keterlibatan Ekstranodal	Sangat jarang.	Sering melibatkan Saluran Cerna, Sumsum Tulang, SSP (10-35%).
Gejala B (Demam, Keringat Malam, Penurunan BB)	Sangat umum (25-50% pada kasus lanjut).	Lebih bervariasi (~40% secara keseluruhan).

NotebookLM

Pemetaan Penyakit: Sistem Staging Ann Arbor

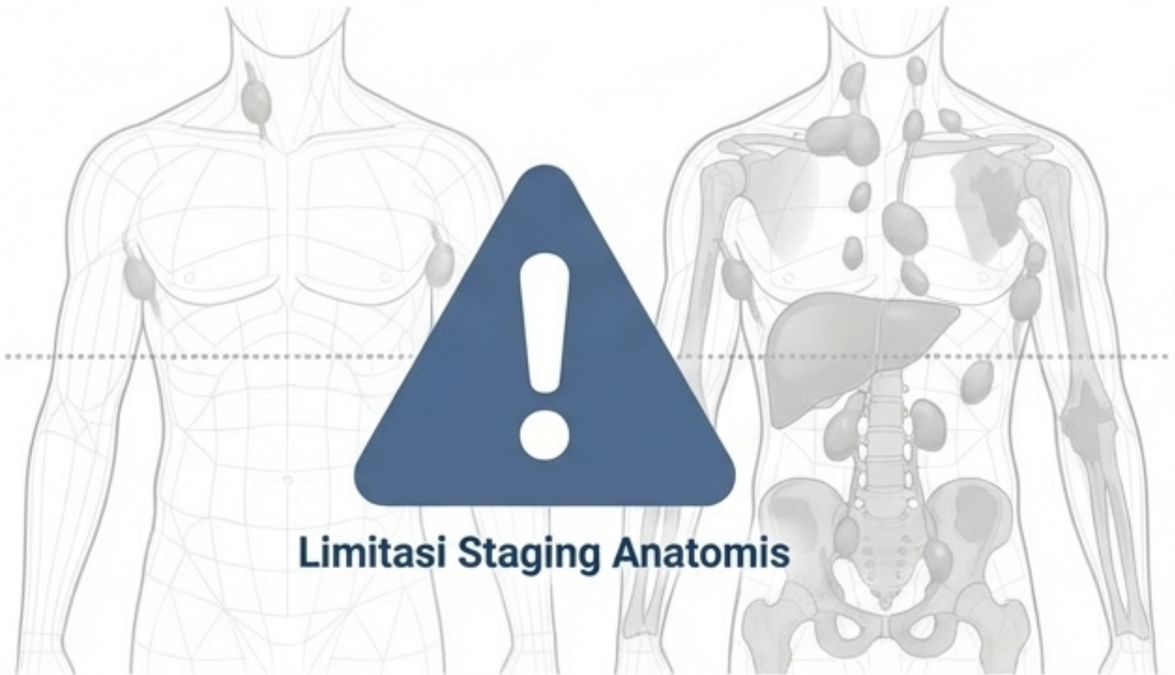


Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV

Diagnostik wajib melalui Biopsi Eksisi (bukan jarum) dan pencitraan standar emas PET-CT.
Pengubah (Modifiers): A (Tanpa Gejala), B (Gejala B), X (Penyakit Bulky), E (Ekstranodal).

NotebookLM

Melampaui Anatomi: Limitasi Staging pada NHL



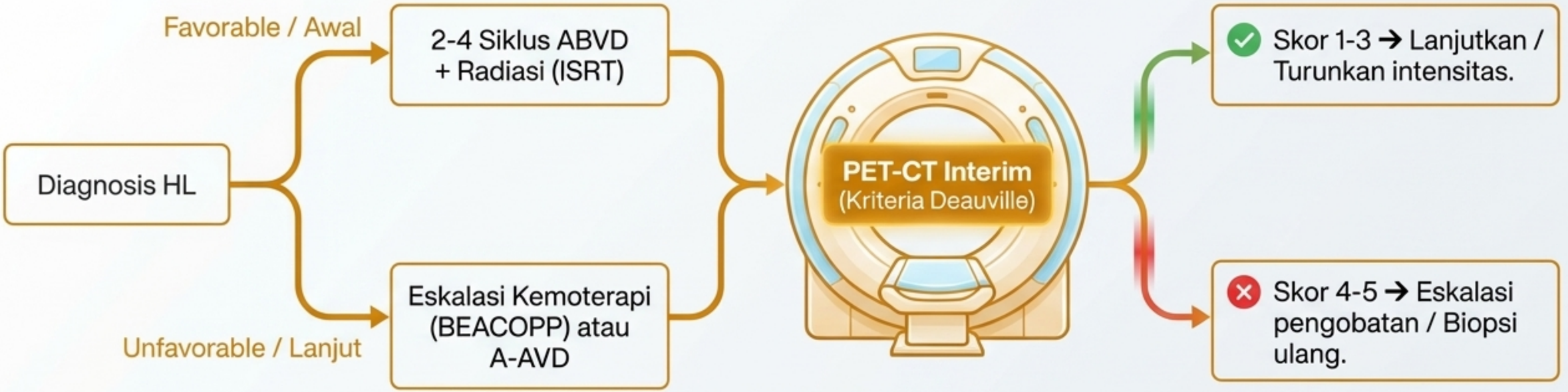
IPI (International Prognostic Index) untuk NHL Agresif / DLBCL	
☐	• Usia >60
☐	• LDH Abnormal
☐	• Status Kinerja ≥2
☐	• Stadium Ann Arbor III/IV
☐	• Ekstranodal >1

FLIPI (Follicular Lymphoma IPI) untuk NHL Indolen	
☐	• Usia >60
☐	• Stadium III/IV
☐	• >4 Area Nodus
☐	• LDH Abnormal
☐	• Hemoglobin <12 g/dL

Karena penyebaran NHL tidak terprediksi, onkolog bergantung pada penanda fisiologis dan demografis untuk memprediksi prognosis, bukan sekadar letak anatomis.

NotebookLM

Strategi Pengobatan Hodgkin: Kurasi & Presisi (PET-Adapted)



> Regimen ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) tetap menjadi standar emas, menyeimbangkan tingkat kesembuhan tinggi dengan minimisasi toksisitas jangka panjang.

NotebookLM

Paradoks Pengobatan Non-Hodgkin: Agresif vs. Indolen

Indolen (Contoh: Folikular)

Tidak dapat disembuhkan total, tetapi tumbuh sangat lambat.

Strategi: Watch-and-wait (Observasi), Bendamustine, R-CVP. Sering mengalami relaps berulang.



Agresif (Contoh: DLBCL)

Mematikan dalam hitungan bulan, tetapi memiliki potensi sembuh total.

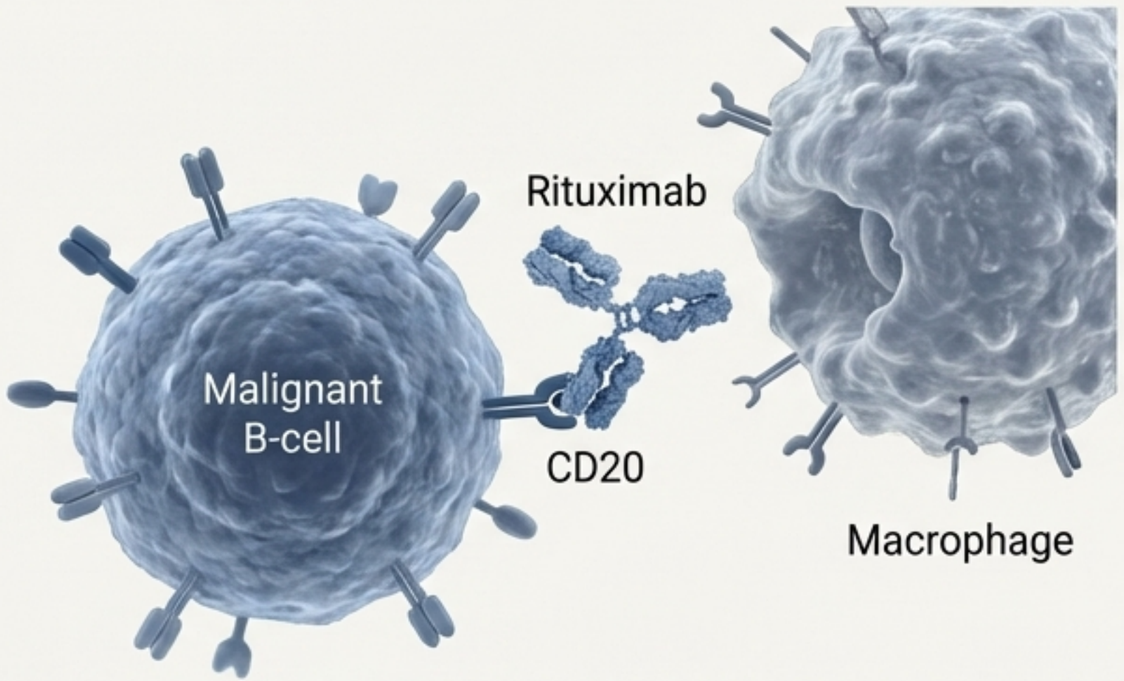
Strategi: Pukulan keras dan kuratif dengan kemoimunoterapi R-CHOP.

R-CHOP = Rituximab + Cyclophosphamide + Hydroxydaunorubicin + Oncovin + Prednisone

NotebookLM

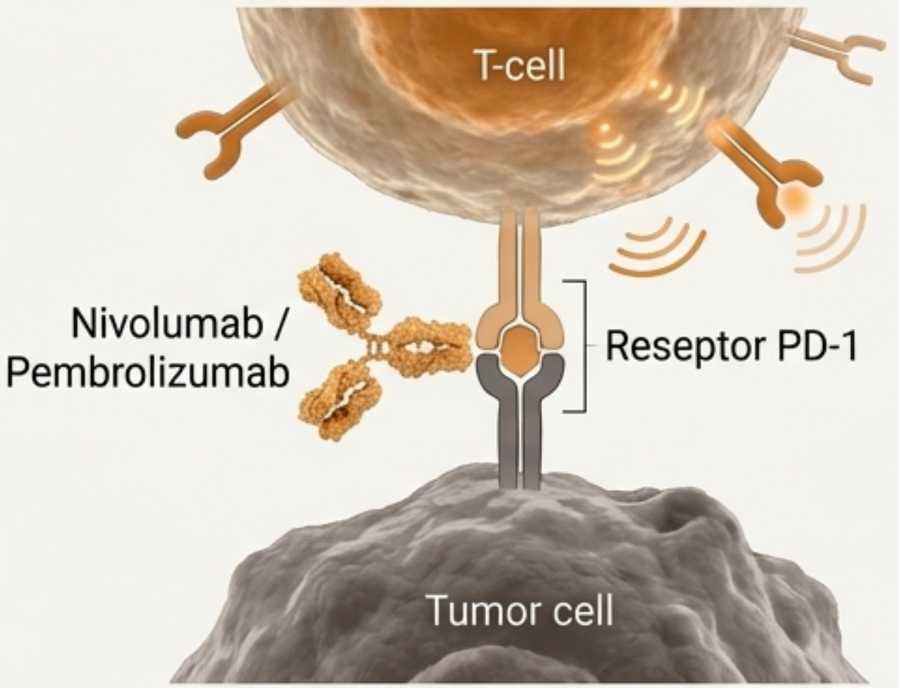
Era Baru: Terapi Bertarget & Inhibitor Pos Pemeriksaan (Checkpoint)

Slate Blue (NHL)



Penghancuran yang dimediasi antibodi.

Medical Amber (HL)



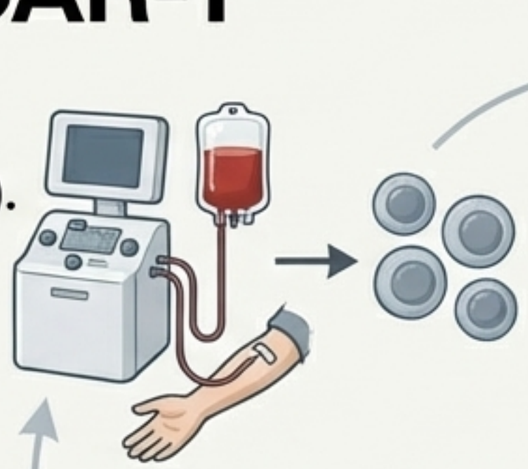
Melepaskan rem sistem imun.

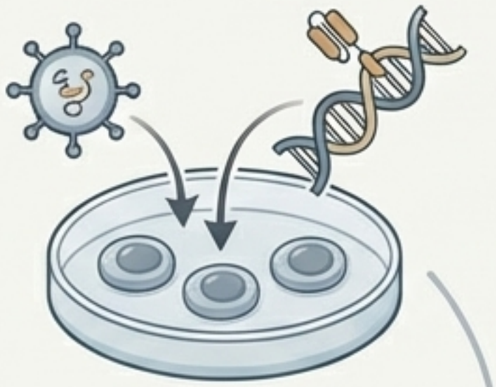
Pergeseran paradigma dari penghancuran sel yang tidak spesifik (kemoterapi) ke penargetan presisi yang memanfaatkan sistem imun pasien sendiri.

NotebookLM

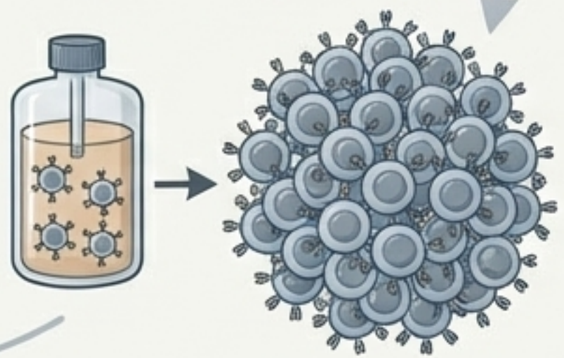
Revolusi Obat Hidup: Terapi Sel CAR-T

1. Koleksi (Leukapheresis). Sel T ditarik dari tubuh pasien.

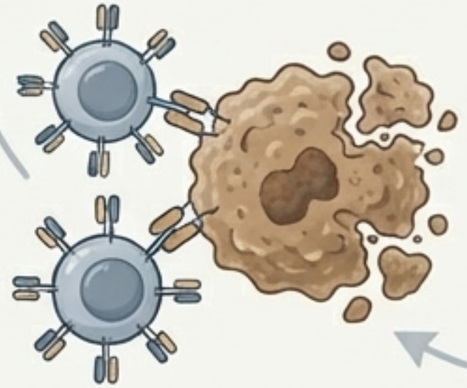




2. Rekayasa Genetik. Menambahkan Chimeric Antigen Receptor (CAR) di laboratorium.



3. Multiplikasi. Satu sel berkembang menjadi jutaan sel petarung.



4. Infus & Serang. Sel diinfus kembali untuk aktif melacak Limfoma.

Indikasi: Relaps/Refrakter setelah ≥2 lini terapi (Tisagenlecleucel, Axicabtagene ciloleucel).
Peringatan Klinis: Risiko Cytokine Release Syndrome (CRS) dan neurotoksisitas.

NotebookLM

Matriks Paradigma Pengobatan Terkini

	Tulang Punggung Kemoterapi	Terapi Bertarget / Imunoterapi	Terapi Penyelamatan (Relaps)
Limfoma Hodgkin	ABVD, BEACOPP	PD-1 Inhibitors, Brentuximab vedotin (Anti-CD30)	Kemo Salvage + Autologous HSCT
Limfoma Non-Hodgkin	R-CHOP, Bendamustine	Rituximab/Obinutuzumab (Anti-CD20), PI3K Inhibitors, BTK Inhibitors	CAR-T Cell Therapy, Autologous/Allogeneic HSCT

NotebookLM

Kesimpulan: Dari Deteksi Anatomi ke Presisi Genetik

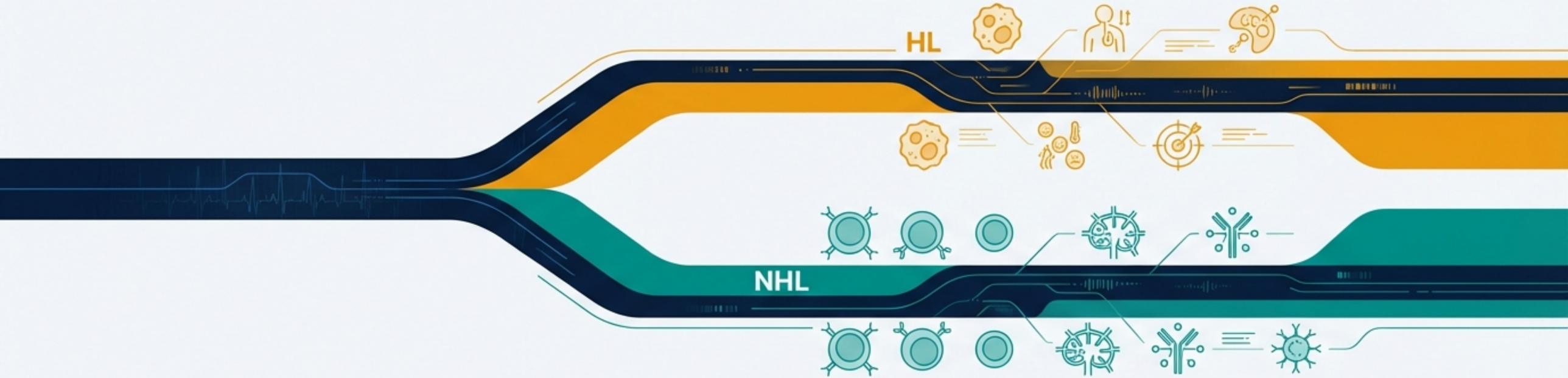


- **Diagnosis Berbasis Biologi:** Heterogenitas NHL dan ciri unik seluler HL menuntut pemetaan genetik dan molekuler (PET-CT, Panel Genetik), melampaui staging anatomi tradisional.
- **Personalisasi Pengobatan:** Penggunaan penanda biologis (interim PET-CT, skor FLIPI/IPI) memungkinkan modifikasi terapi secara dinamis—meminimalkan toksisitas sambil memaksimalkan kurasi.
- **Kemenangan Imunoterapi:** Evolusi dari kemoterapi toksik ke terapi seluler spesifik (CAR-T, antibodi monoklonal) mewakili salah satu kisah sukses terbesar dalam onkologi modern.

NotebookLM

The Lymphoma Clinical Dashboard

Navigating the Heterogeneous Divide: Staging, Prognosis, and Targeted Therapeutics



A Visual Synthesis of the 2023 Pharmacotherapy Standards

NotebookLM

The Universal Lymphoma Care Framework

Collect

- Ejection fraction (ECHO)
- Pulmonary function (DLCO)
- Immunophenotyping (CD20, CD30)

Assess

- Tumor Lysis Syndrome risk
- Organ dysfunction
- Fertility preservation



Plan

- Treatment logistics
- Toxicity monitoring
- Clinical trial eligibility

Follow-up

- Restaging PET-CTs
- Survivorship tracking
- Late-toxicity monitoring

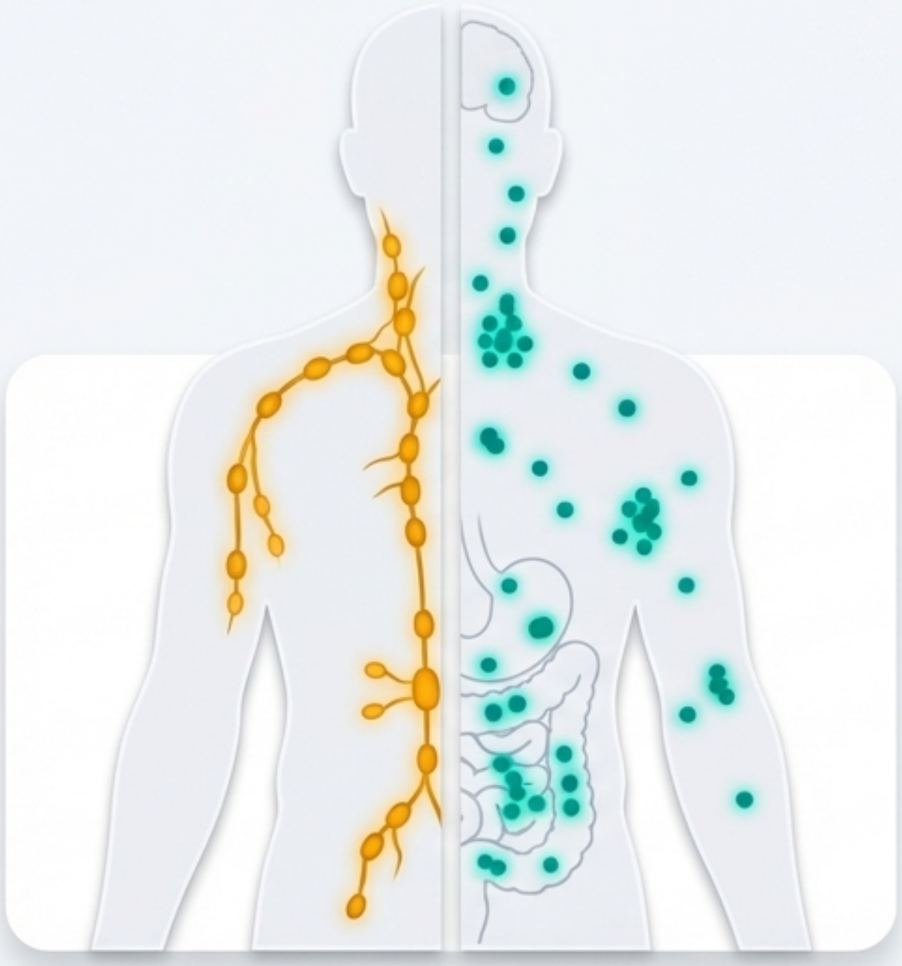
Implement

- Regimen dosing
- Hypersensitivity prophylaxis
- Adherence coaching

NotebookLM

The Grand Dichotomy: HL vs. NHL

The Spread Metaphor Map



	Hodgkin Lymphoma	Non-Hodgkin Lymphoma
Cell of Origin	Reed-Sternberg	B/T-Cell Lymphocytes
Spread Pattern	Contiguous / Predictable	Non-Contiguous / Erratic
Extranodal Disease	Rare	Common (GI, CNS, Testes)
Clinical Behavior	Highly Curable	Massive Heterogeneity

NotebookLM

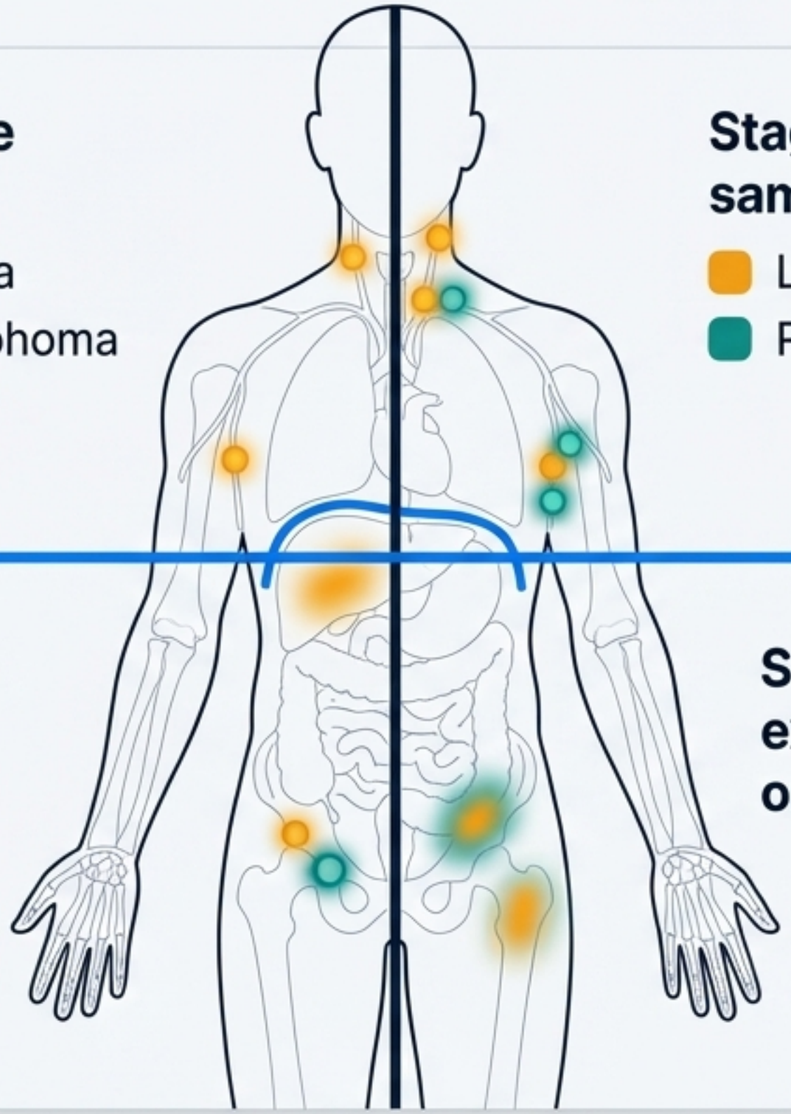
Ann Arbor Staging Matrix

Stage I: Single node region

- Hodgkin Lymphoma
- Non-Hodgkin Lymphoma

Stage II: 2+ nodes, same side of diaphragm

- Lymph node
- Right armpit



Stage III: Nodes on both sides of diaphragm

Stage IV: Diffuse extralymphatic organ involvement

A vs B Modifiers

A: Asymptomatic

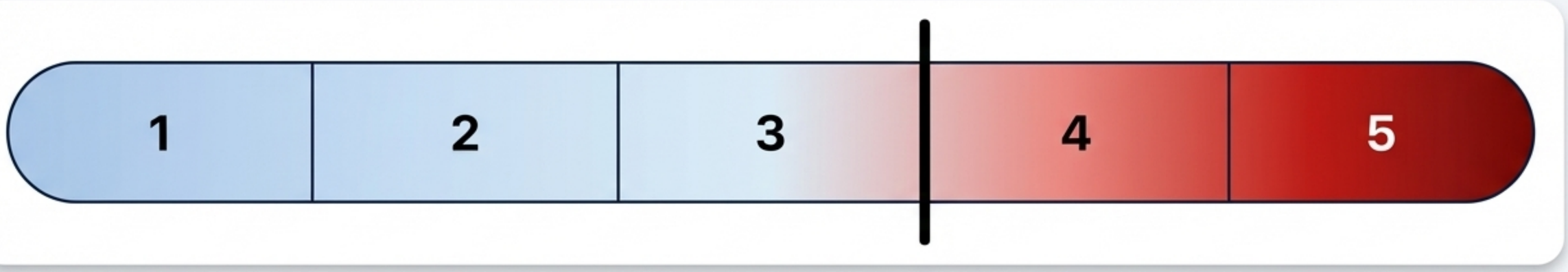
B: Constitutional Symptoms

- Fever >38°C
- Drenching night sweats
- Weight loss >10% in 6 months

NotebookLM

The Restaging Engine: PET-CT & Deauville Criteria

Timing: Administered at 8 to 12 weeks of initial chemotherapy.



Scores 1-3 (Cool Zone)

Complete Response. Uptake ≤ liver.
Action: De-escalate therapy or transition to involved-site radiation (ISRT).

Scores 4-5 (Hot Zone)

Partial Response / Refractory.
Action: Escalate chemotherapy or mandate a tissue biopsy to confirm refractory disease.

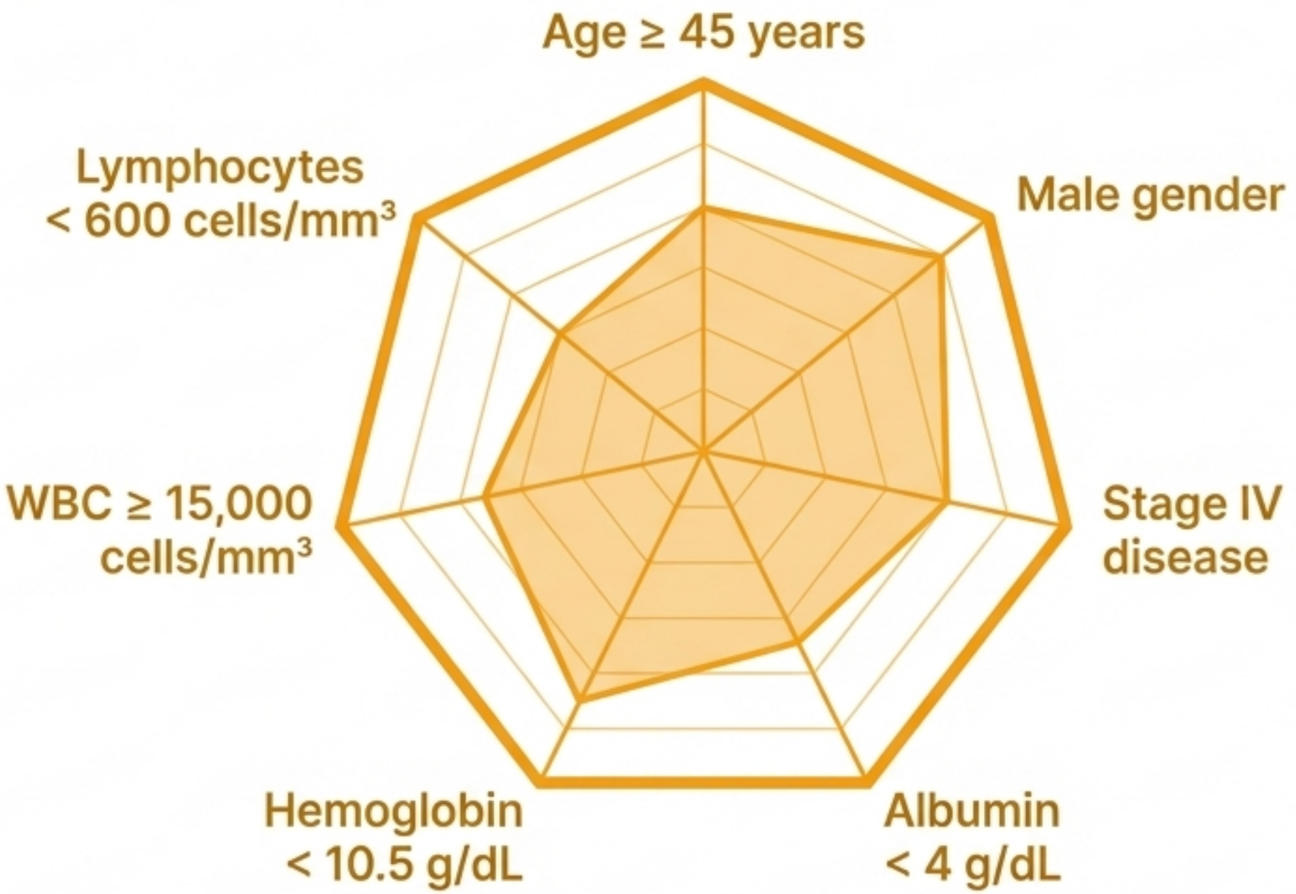
NotebookLM

Hodgkin Lymphoma: The Curable Challenge

Demographic Profile

- Bimodal age distribution (young adults + >50 years).
- EBV association in ~40% of cases.
- Goal: Maximize cure, minimize long-term toxicity.

The IPS Dashboard (1 point per factor)



NotebookLM

HL Therapy Recipe Cards

ABVD (The Standard)



SF Pro Text: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine

Toxicity Alert: Bleomycin pulmonary toxicity.

Escalated BEACOPP (The Aggressive Option)



SF Pro Text: Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone.

Indication: Advanced/unfavorable IPS.

Toxicity Alert: High secondary leukemia/sterility risk.

A-AVD (The Targeted Evolution)



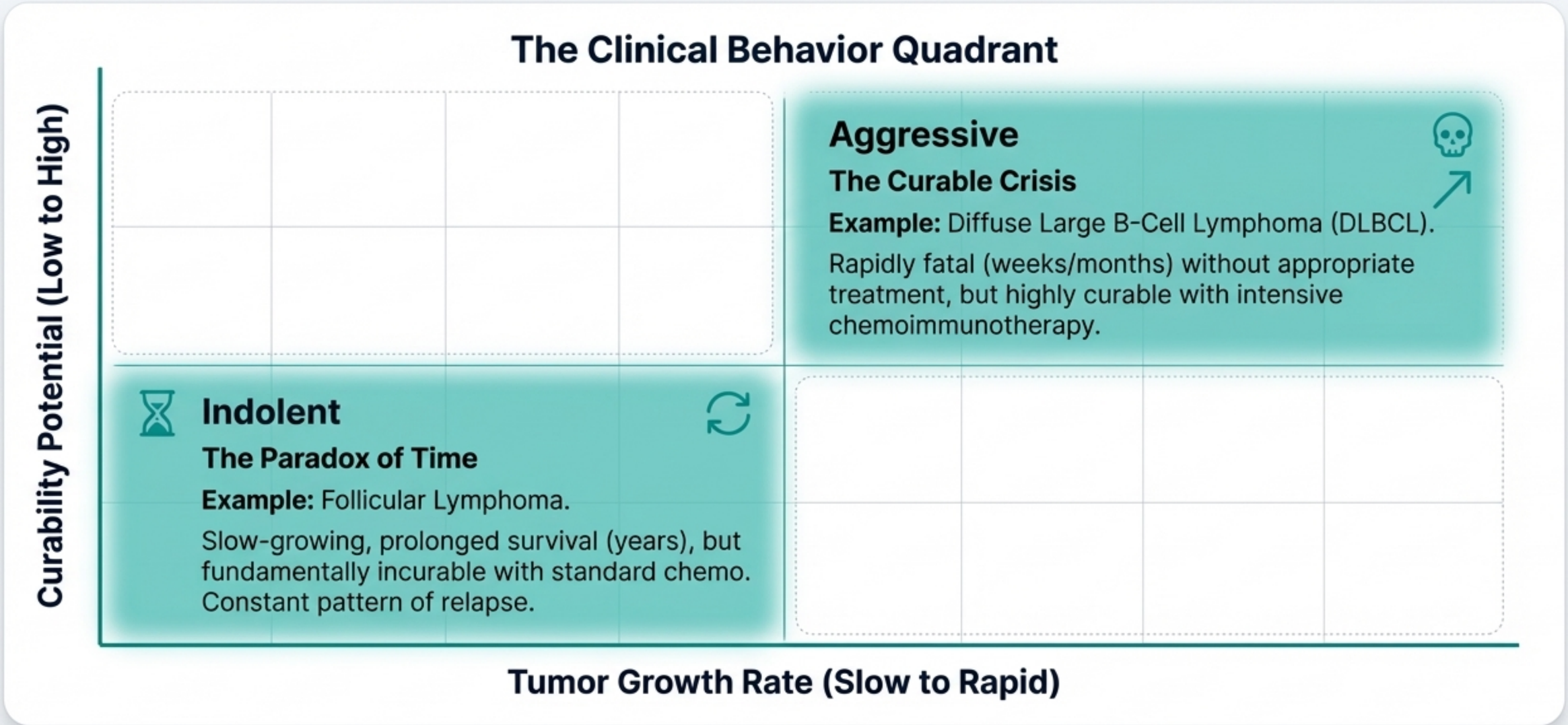
SF Pro Text: Brentuximab vedotin replaces Bleomycin.

Mechanism: CD30-directed antibody-drug conjugate.

Toxicity Alert: Peripheral neuropathy & neutropenia.

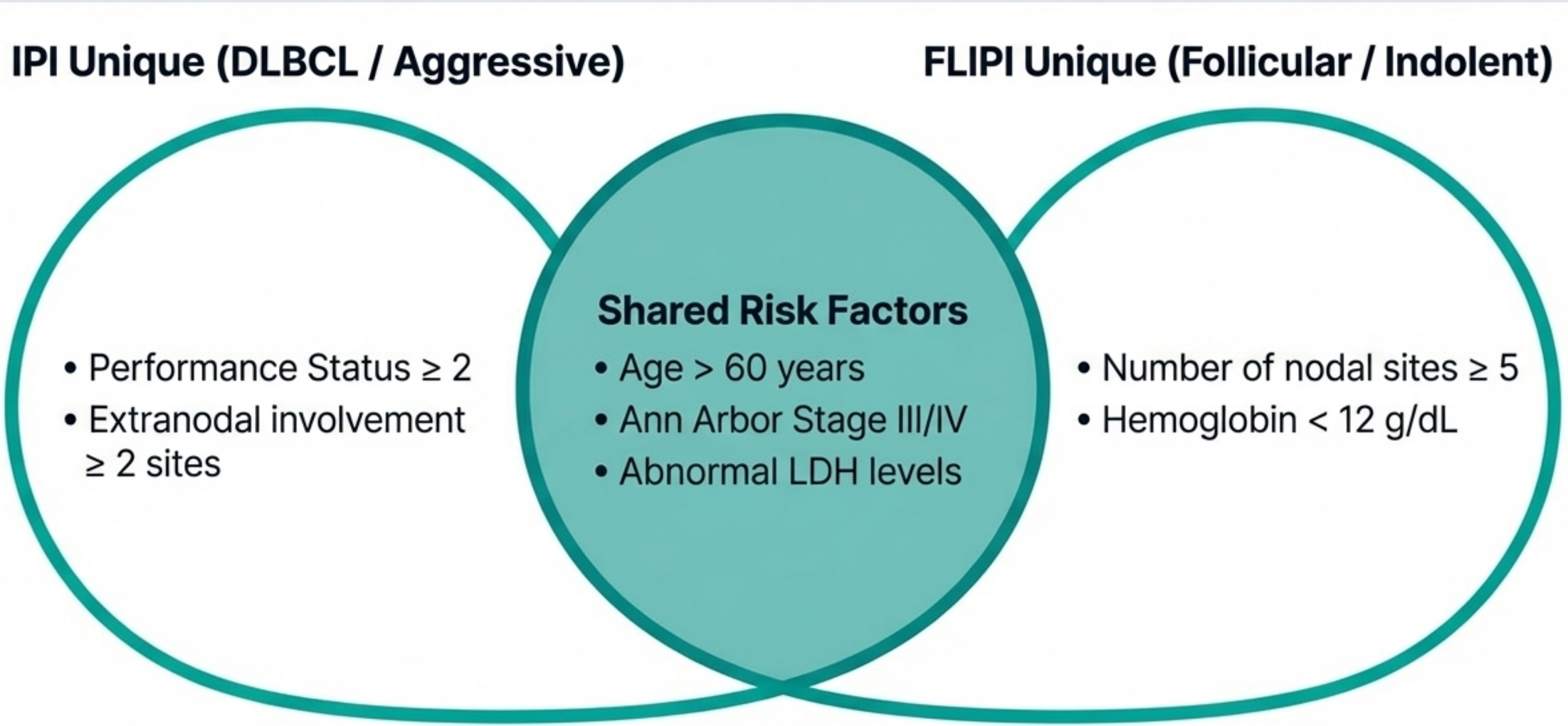
NotebookLM

Non-Hodgkin Lymphoma: The Heterogeneous Web



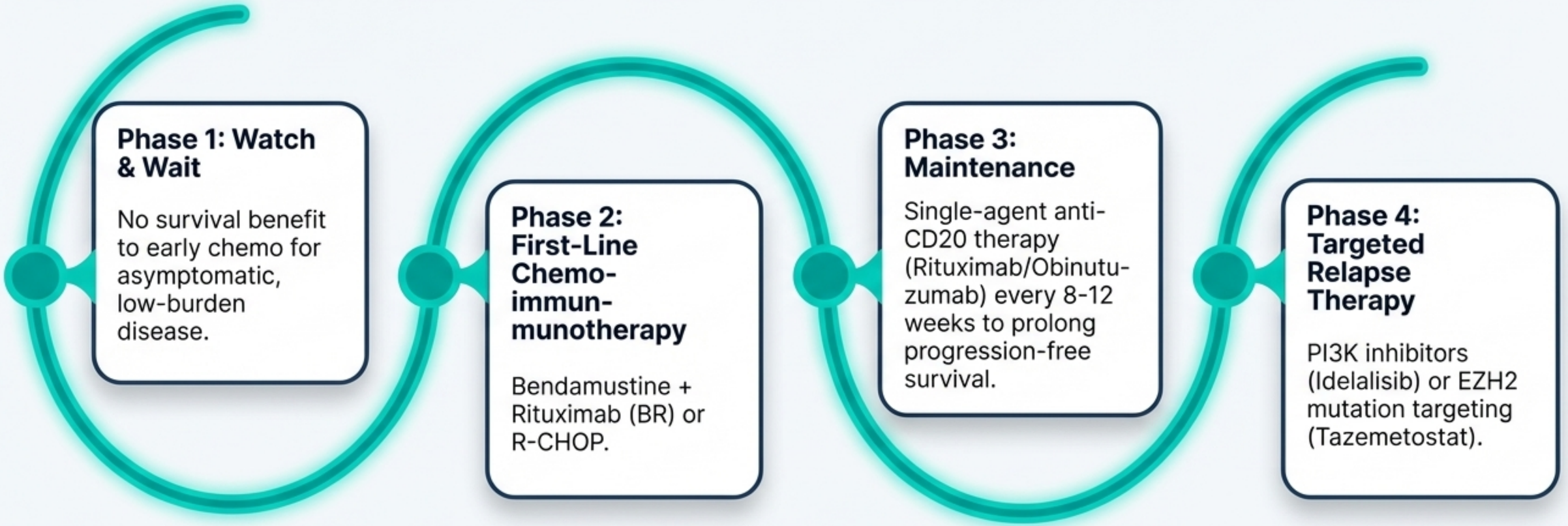
NotebookLM

NHL Prognostic Dashboard



NotebookLM

The Indolent Pathway: Follicular Lymphoma

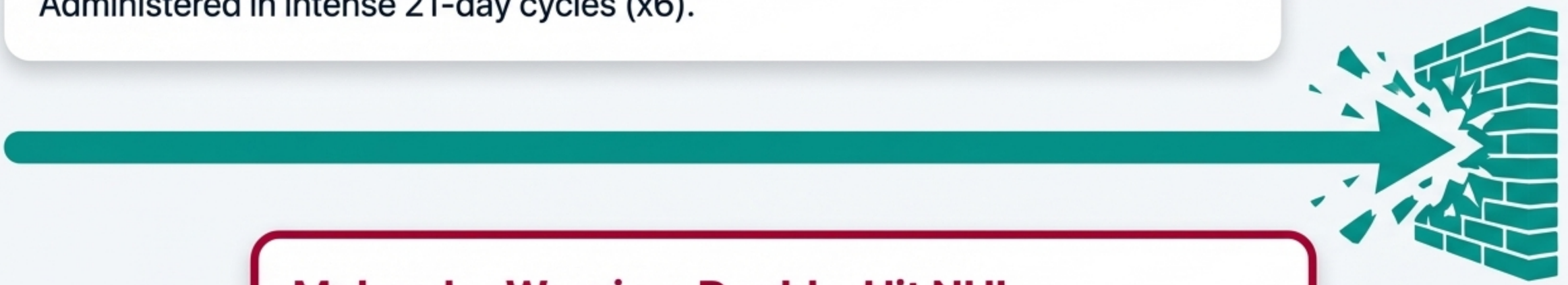


NotebookLM

The Aggressive Pathway: Diffuse Large B-Cell Lymphoma

The Universal Blueprint

R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone). Administered in intense 21-day cycles (x6).



Molecular Warning: Double-Hit NHL

- MYC gene rearrangement + BCL2/BCL6 translocations.
- Extremely poor prognosis (4-6 months OS).
- Mandates dose-intensive regimens beyond standard R-CHOP.

NotebookLM

The Hybrid Challenge: Mantle Cell Lymphoma



Molecular Driver: Chromosomal translocation t(11;14) involving BCL-1.

The Profile

SF Pro Text: Moderately aggressive, frequent extranodal involvement, uncurable with standard chemotherapy.

Intensive Induction

SF Pro Text: VR-CAP (Bortezomib replaces Vincristine) or hyperCVAD.

Consolidation

SF Pro Text: Autologous HSCT in younger/fit patients.

Targeted Relapse

SF Pro Text: Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors (Ibrutinib, Zanubrutinib).

NotebookLM

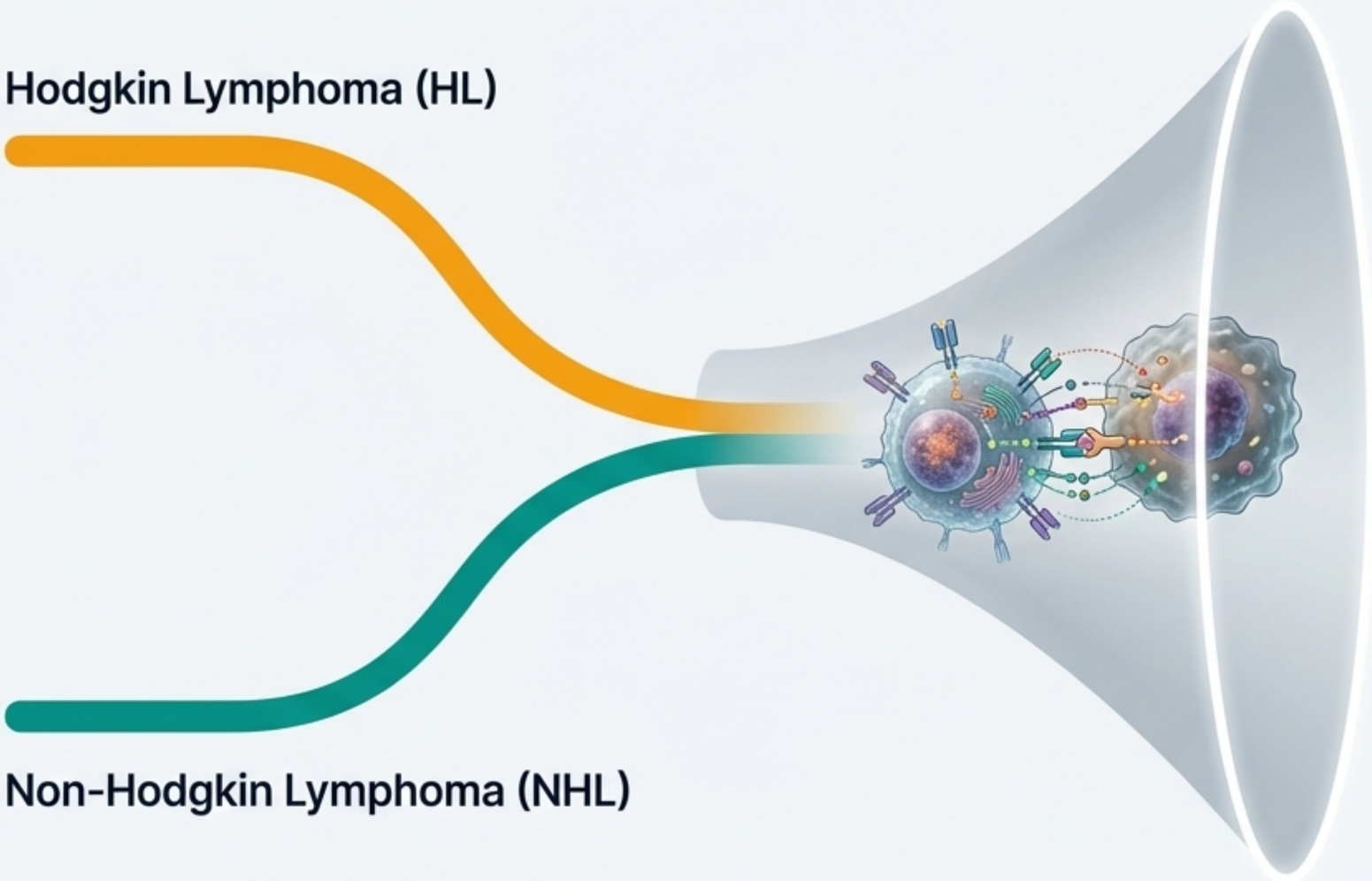
The Chemo-Immunotherapy Matrix

Regimen	Primary Indication	Target / Mechanism	Key Toxicity
ABVD	HL	DNA / Microtubules	Bleomycin-induced pulmonary toxicity
R-CHOP	DLBCL	CD20 B-cells + DNA	Doxorubicin cardiotoxicity
BR (Bendamustine-Rituximab)	Follicular / Mantle	CD20 + Unique Alkylator	Dermatological / Hypersensitivity
A-AVD	Advanced HL	CD30 via Brentuximab	Severe neutropenia / Neuropathy

NotebookLM

The Convergence: Salvage & Cellular Therapy

Hodgkin Lymphoma (HL)



Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)

Autologous HSCT

High-dose chemotherapy followed by stem cell rescue. The gold standard for chemotherapy-sensitive relapses.

CAR T-Cell Therapy

(Axicabtagene ciloleucel, Tisagenlecleucel). Reprogramming the patient's own T-cells.

Toxicity Alert:
High risk of Cytokine Release Syndrome (requires tocillzumab) and severe neurotoxicity.

Checkpoint Inhibitors

PD-1 blockade (Nivolumab, Pembrolizumab) highly effective in heavily pre-treated classical HL.

NotebookLM

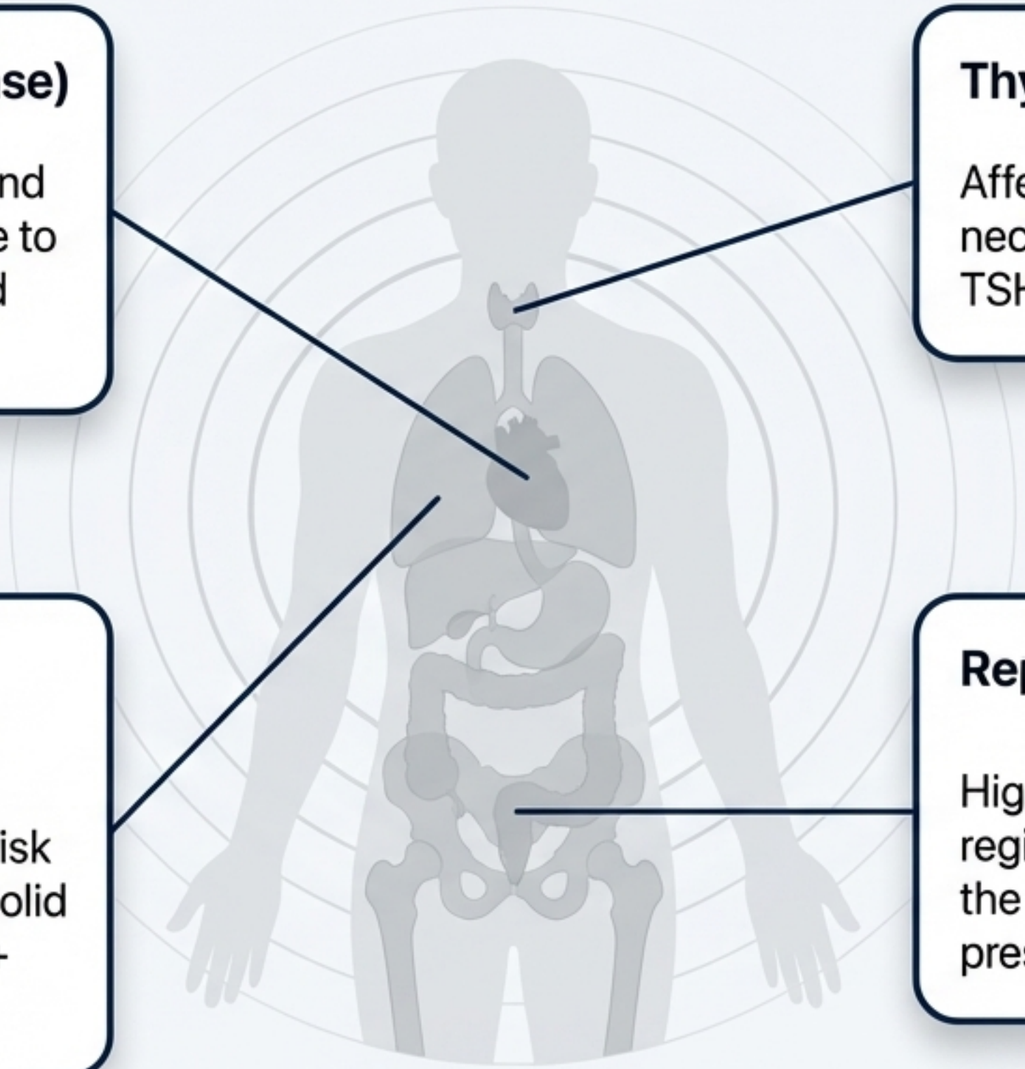
Survivorship: The Long-Term Cost of the Cure

Heart (Cardiovascular Disease)

Requires annual BP monitoring and aggressive risk management due to anthracyclines (Doxorubicin) and mediastinal radiation.

Thyroid (Hypothyroidism)

Affects ~50% of survivors receiving neck irradiation. Requires annual TSH tests.



Lungs / Breast / Blood (Secondary Malignancies)

3-fold increased risk. Leukemia risk highest from alkylating agents. Solid tumors (breast/lung) emerge 10+ years post-radiation.

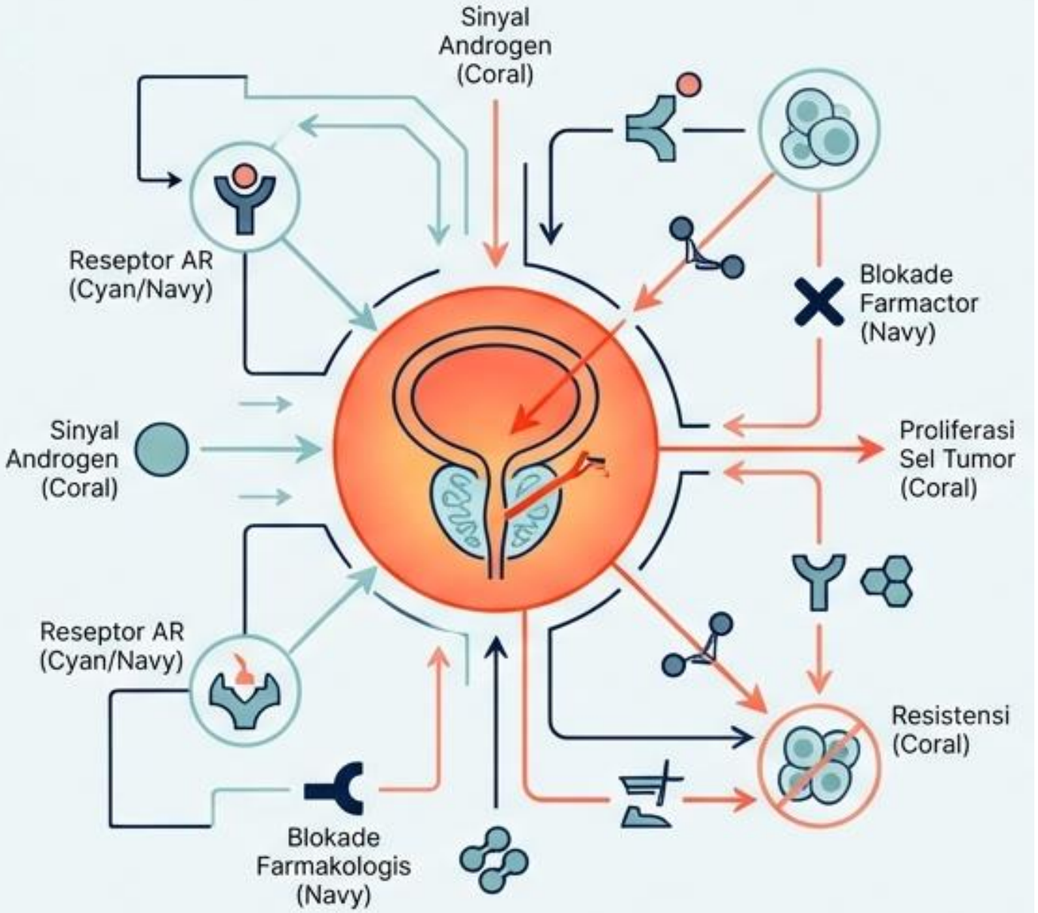
Reproductive (Sterility)

High risk with alkylator-heavy regimens (e.g., BEACOPP). ABVD is the preferred alternative for fertility preservation.

NotebookLM

Farmakoterapi Kanker Prostat: Memutus Sirkuit Androgen

Perjalanan Klinis, Target Reseptor, dan Manajemen Resistensi pada Praktik Kefarmasian.



Realita Klinis dan Faktor Risiko Kanker Prostat

Kanker prostat adalah keganasan paling umum pada pria, dengan risiko yang meningkat secara eksponensial akibat paparan kumulatif seumur hidup terhadap testosteron.



Usia & Demografi

>70% kasus didiagnosis pada **usia >65 tahun**. Risiko tertinggi pada individu kulit hitam (mortalitas **>2x lipat**).



Genetik

Pewarisan dominan autosomal. Polimorfisme sekuens CAG repeat pendek pada gen **AR** (Androgen Receptor) meningkatkan aktivasi reseptor. Mutasi gen repair DNA: **BRCA1**, **BRCA2**, **HOXB13**.



Gaya Hidup

Konsumsi daging merah dan lemak tinggi **meningkatkan risiko**. Diet Mediterania memiliki asosiasi protektif.

NotebookLM

Parameter Skrining dan Diagnosis Klasik

Pendekatan diagnosis tidak hanya mengonfirmasi keberadaan tumor, tetapi menentukan derajat agresivitas untuk panduan terapi.

1. Biomarker Darah (PSA)



Prostate-Specific Antigen (PSA). Serin protease pencair semen. Spesifik untuk prostat, namun tidak spesifik untuk kanker (meningkat juga pada BPH/prostatitis). **Rentang abu-abu: 4.1 - 10 ng/mL**.

2. Pemeriksaan Fisik (DRE)



Digital Rectal Examination. Mendeteksi nodul atau asimetri pada kelenjar prostat.

3. Biopsi & Histopatologi



Sistem grading dari 1 (well differentiated) hingga 5 (poorly differentiated). Dua pola paling dominan dijumlahkan (contoh: 3+4 atau 4+3) untuk menentukan **Gleason Group**.

NotebookLM

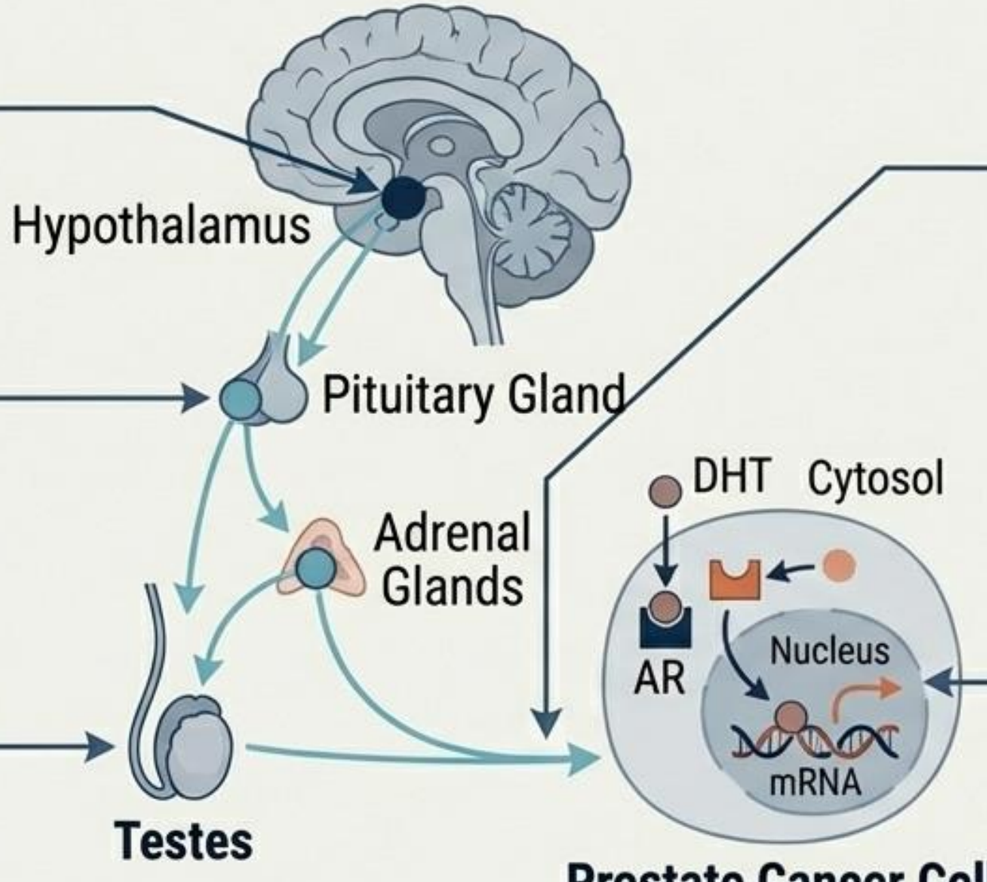
Aksis HPG: Sirkuit Utama Regulasi Androgen

Pertumbuhan dan diferensiasi sel prostat bergantung pada Dihydrotestosterone (DHT).
Tumor prostat tahap awal memanfaatkan sirkuit fisiologis ini untuk proliferasi.

1. **Hipotalamus** melepas **LHRH**.

2. **Kelenjar Pituitari** melepas LH & FSH.

3. **Testis** (dan Kelenjar Adrenal) memproduksi **Testosteron** (95% dari Testis).



4. Enzim **5α-reductase** mengonversi **Testosteron** menjadi **DHT** (bentuk lebih aktif).

5. **DHT** berikatan dengan **Reseptor Androgen (AR)**, bertranslokasi ke nukleus, dan memicu transkripsi DNA.

NotebookLM

Strategi Terapi: Kuratif vs. Paliatif

Pemilihan modalitas terapi sangat bergantung pada stadium penyakit, ekspektasi harapan hidup, dan risiko rekurensi (Gleason Score & PSA).

Localized Disease (T1-T2)	Advanced & Metastatic Disease (T3-T4, N1, M1)
Karakteristik: Tumor terbatas pada prostat. Asimtomatik.	**Karakteristik:** Keterlibatan kelenjar getah bening atau metastasis jauh (tulang).
Tujuan: Kuratif (Survival rate 5-tahun >99%).	**Tujuan:** Paliatif, memperlambat progresivitas, meredakan gejala.
Modalitas Primer: Observasi/Active Surveillance, Pembedahan (Radical Prostatectomy), Radioterapi.	**Modalitas Primer:** Terapi Sistemik - Androgen Deprivation Therapy (ADT) sebagai tulang punggung utama.

NotebookLM

Androgen Deprivation Therapy (ADT): Memutus Suplai Daya

Manipulasi hormonal untuk menurunkan kadar testosteron sirkulasi hingga mencapai tingkat kastrasi (castrate level).

Target Klinis: Testosteron serum <50 ng/dL (1.7 nmol/L).



OFF

Metode Bedah



Orkiektomi bilateral. Efek sangat cepat, disukai pada ancaman kompresi tulang belakang, namun memiliki dampak psikologis.

Metode Farmakologis

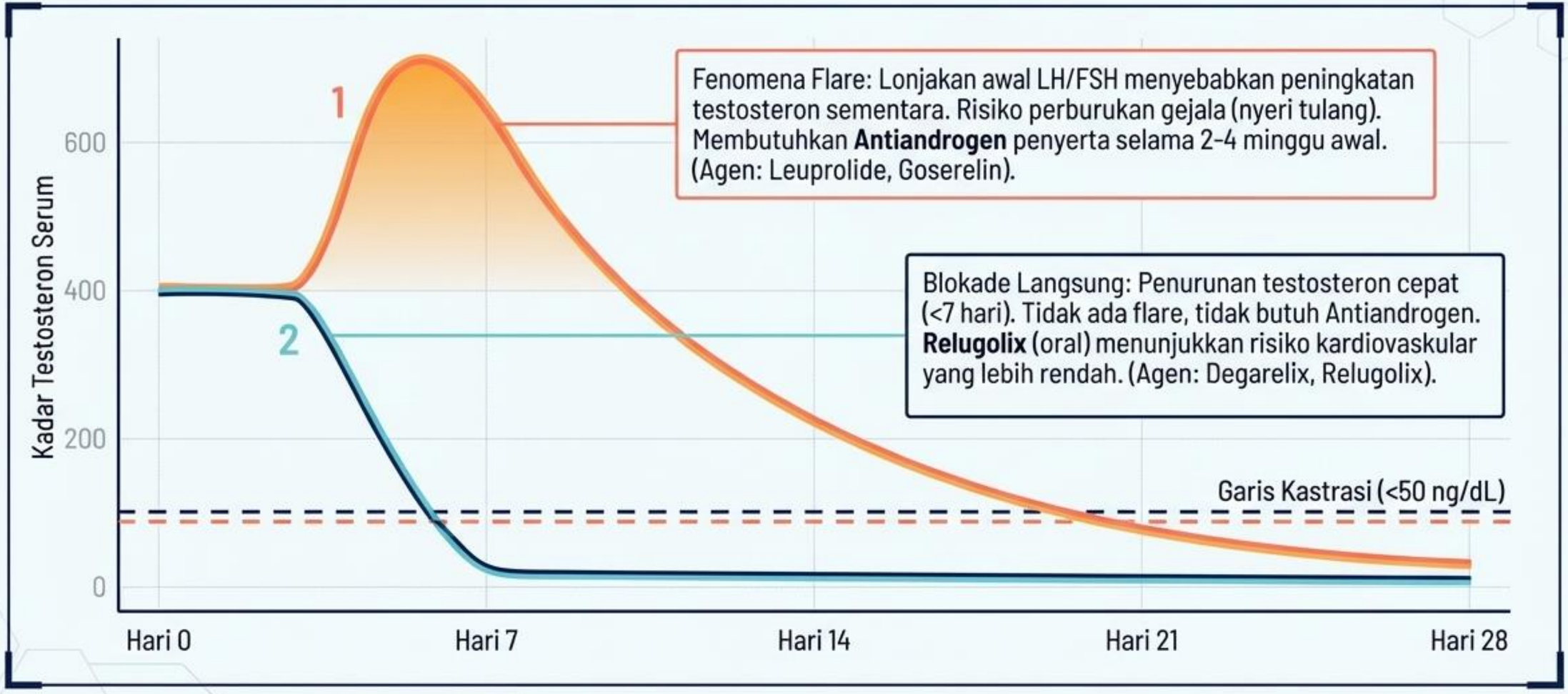


Agonis LHRH dan Antagonis GnRH. Menjadi standar emas karena bersifat reversibel.

NotebookLM

Profiling Kelas ADT: Agonis vs. Antagonis

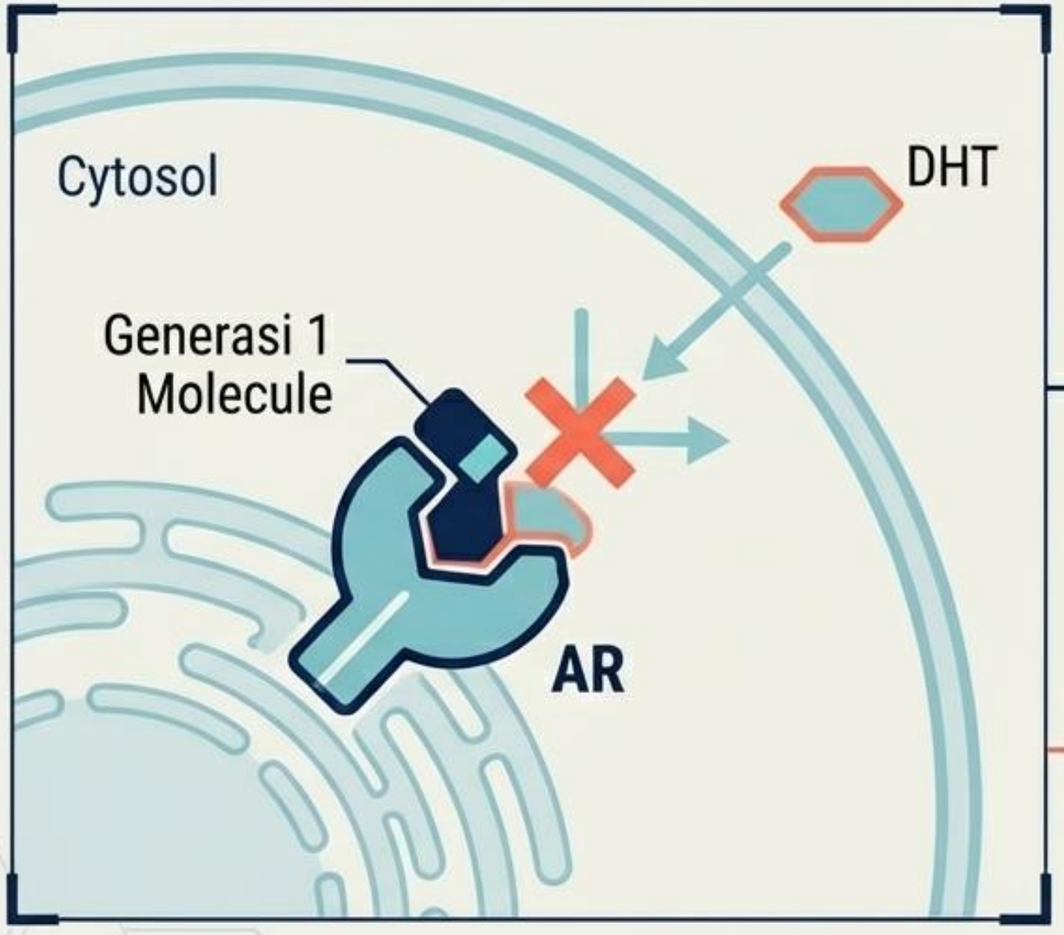
Perbedaan mekanisme kerja menentukan respons testosteron awal dan kebutuhan terapi penyerta.



NotebookLM

Antiandrogen Generasi 1 & Combined Androgen Blockade (CAB)

Menghambat pengikatan Dihydrotestosterone (DHT) secara kompetitif pada Reseptor Androgen (AR) di sitosol.



Agen Utama:
Bicalutamide, Flutamide, Nilutamide.

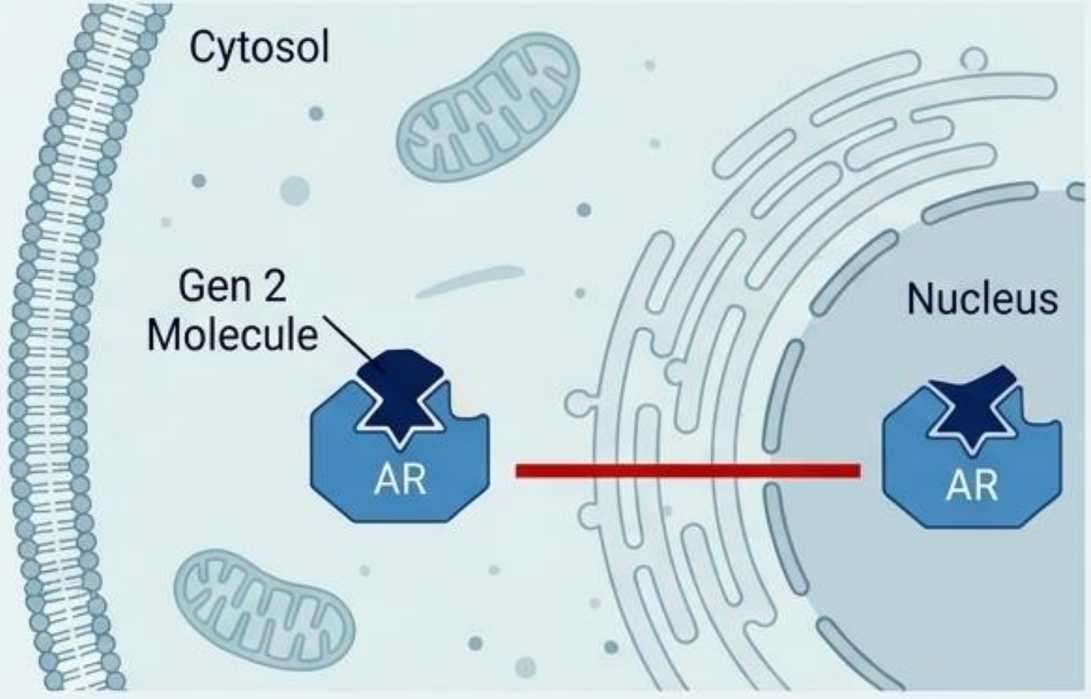
Peran Klinis (CAB):
Digunakan bersama Agonis LHRH untuk mencegah efek klinis dari fenomena flare. Tidak direkomendasikan sebagai monoterapi.

⚠ Peringatan Klinis:
Flutamide dan Bicalutamide memiliki risiko hepatotoksisitas. Nilutamide berisiko menyebabkan gangguan visual dan pneumonitis interstitial.

NotebookLM

Evolusi Hambatan Reseptor: Antiandrogen Generasi 2

Androgen Receptor Signaling Inhibitors (ARSI) memberikan blokade yang jauh lebih dalam hingga ke tingkat translokasi nukleus.



Mekanisme Ekstra: Selain memblokir pengikatan ligan, Gen 2 mencegah translokasi AR ke nukleus dan pengikatan pada DNA.

	Apalutamide & Enzalutamide
	Indikasi luas (Castration-naive & CRPC). **Adverse effect spesifik:** Menembus sawar darah otak (BBB) menyebabkan **peningkatan risiko kejang.** Apalutamide berisiko **hipotiroidisme**.
	Darolutamide
	Struktur molekul unik. Penetrasi BBB rendah = efek samping kejang dan kelelahan (fatigue) sangat minimal. Harus dikonsumsi dengan makanan.

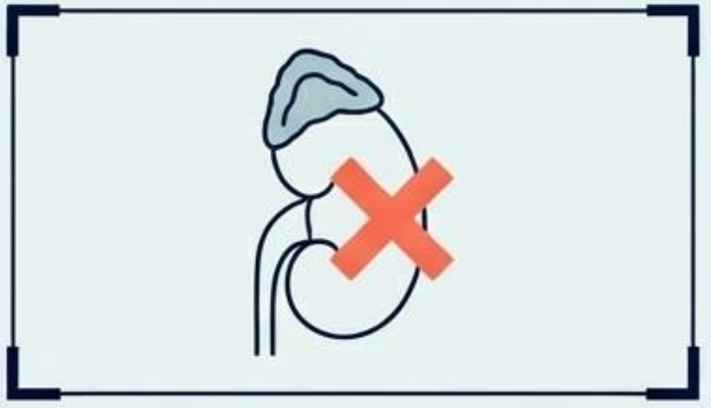
NotebookLM

Inhibitor Sintesis Androgen: Abiraterone Asetat

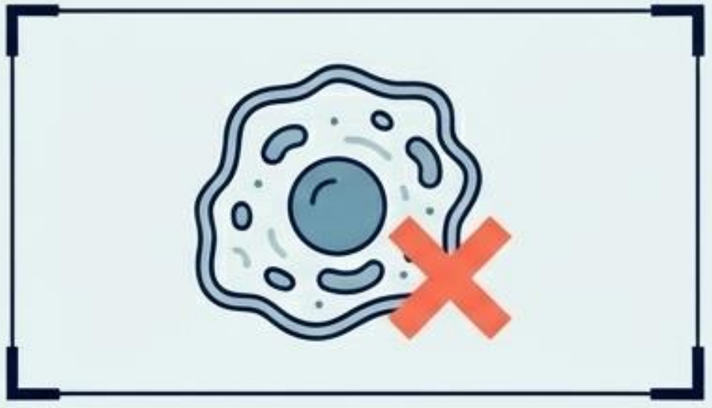
Memblokir enzim CYP17A1 untuk menghentikan produksi testosteron di semua lini, termasuk di dalam jaringan tumor itu sendiri.



1. Testis
(Produksi utama).



2. Kelenjar Adrenal
(Sumbangsih 5% androgen persisten).



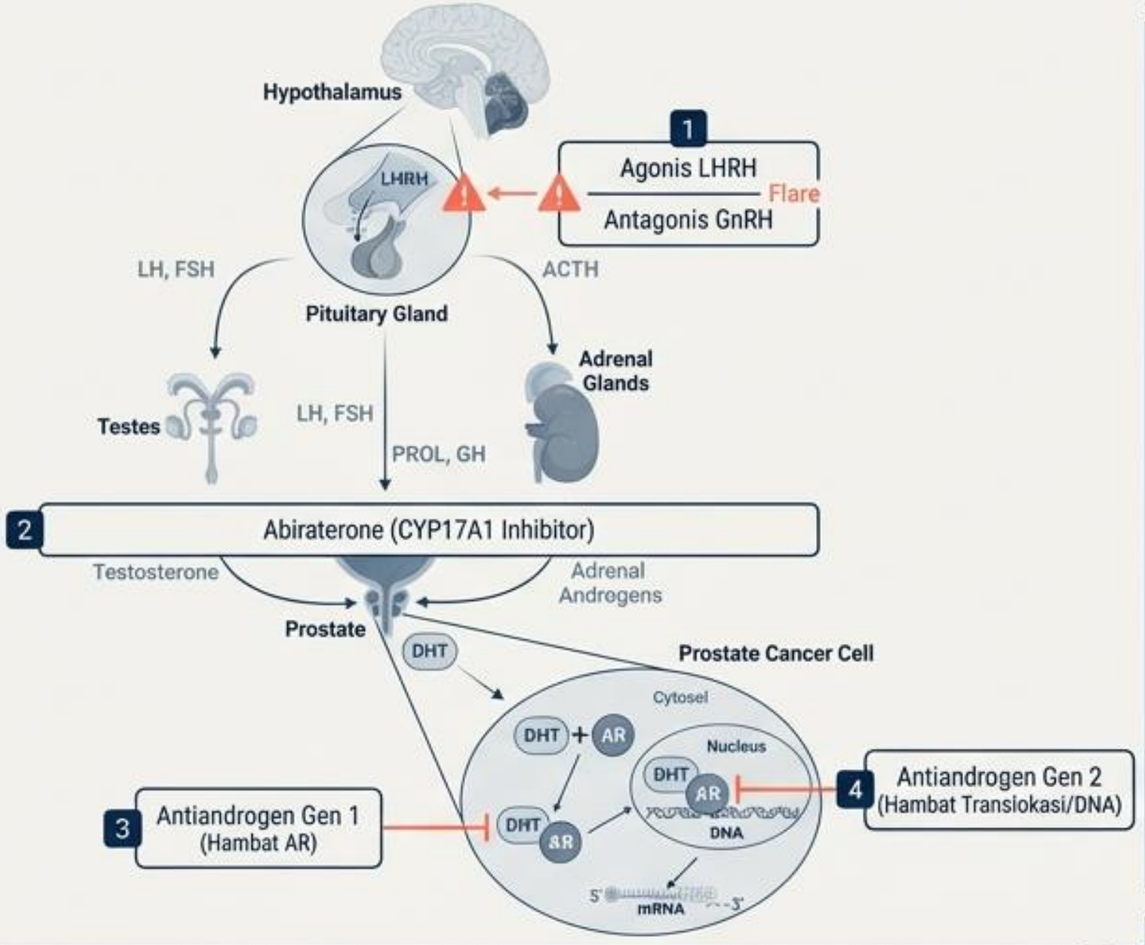
3. Sel Kanker Prostat
(Mekanisme adaptasi tumor mensintesis androgennya sendiri).

Farmasi Klinis (Sangat Penting):
Hambatan CYP17A1 menyebabkan hipoadrenalisme. Wajib diberikan bersama kortikosteroid (Prednisone) untuk mencegah hipertensi, hipokalemia, dan edema. Berinteraksi sebagai inhibitor CYP2D6.

NotebookLM

Sintesis: Pemetaan Total Senjata Farmakologis

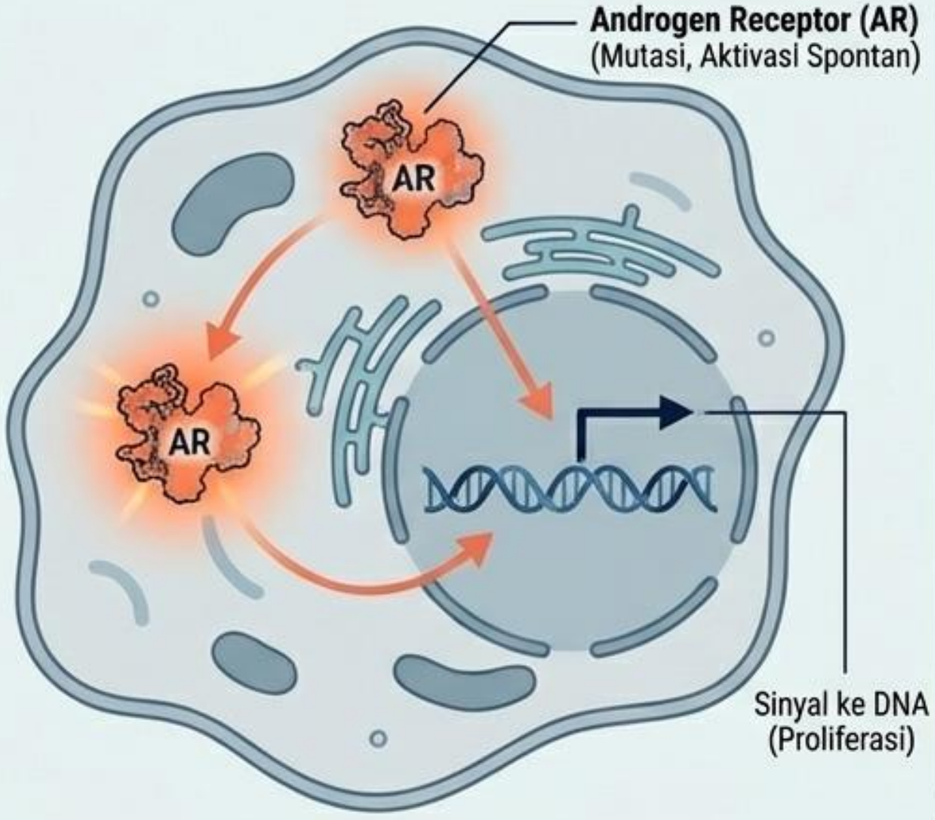
Arsitektur komprehensif blokade aksis androgen dalam terapi kanker prostat.



NotebookLM

Evolusi Penyakit: Manajemen CRPC

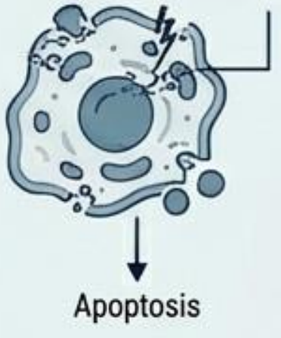
Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC): Progresi penyakit (kenaikan PSA atau gejala baru) meskipun kadar testosteron telah ditekan <50 ng/dL. Tumor telah memodifikasi sirkuit nya.



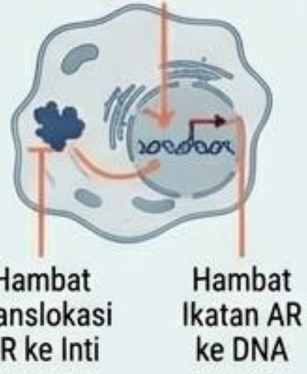
Prinsip Dasar: ADT (Agonis/Antagonis) TETAP dilanjutkan sebagai terapi latar belakang.

Senjata Baru Lini Pertama

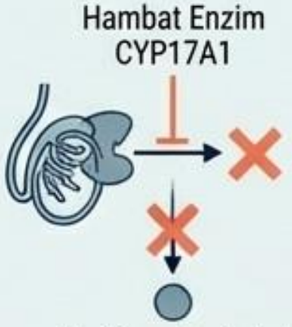
- **Kemoterapi Sitotoksik:** Docetaxel + Prednisone. (Jika resisten: Cabazitaxel).



- **ARSI** (Gen 2 Antiandrogens): Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide.



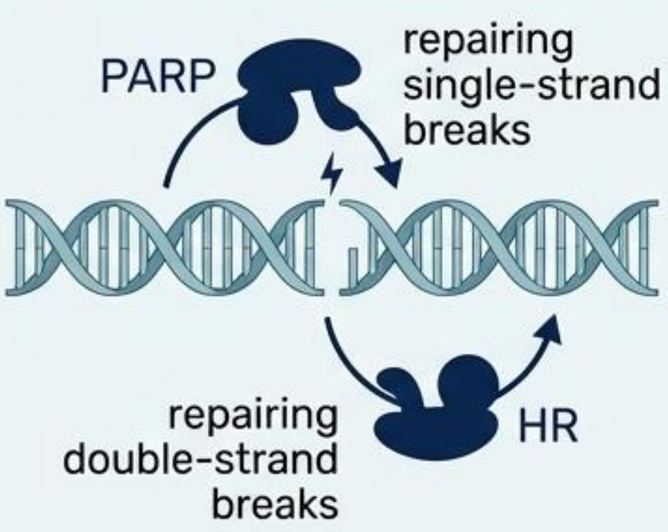
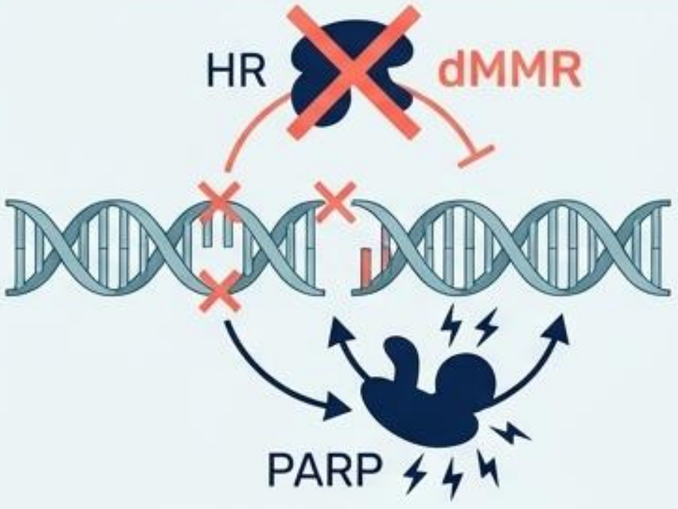
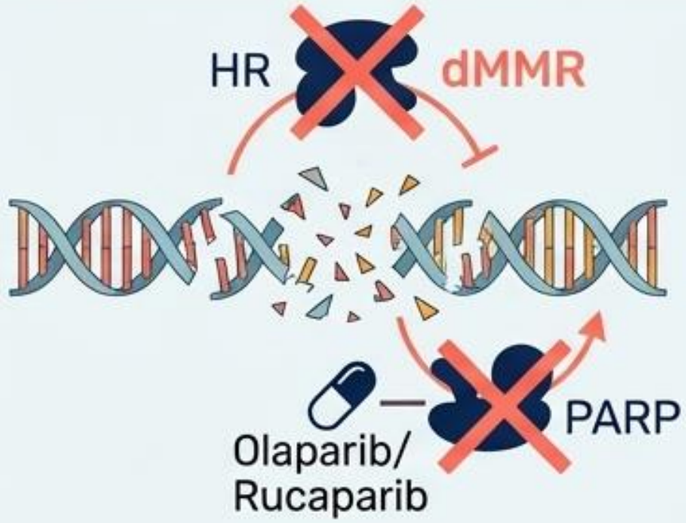
- **Inhibitor Sintesis:** Abiraterone + Prednisone.



NotebookLM

Terapi Target Presisi: PARP Inhibitors

Memanfaatkan kerentanan genetik tumor (BRCA1/2 mutasi) melalui mekanisme Synthetic Lethality.

Normal Cell	Tumor with BRCA Mutation	Drug Added
	 Jalur HR rusak. Sel bergantung sepenuhnya pada PARP untuk bertahan hidup.	 Kedua jalur perbaikan diblokir = Kematian sel kanker.

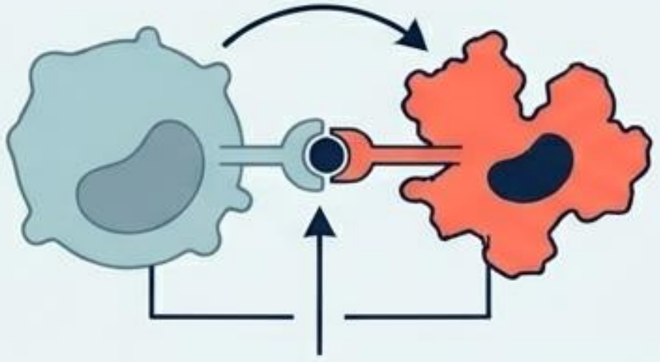
Catatan Klinis:
Wajib tes genetik germline/somatic (HR mutations). Olaparib adalah substrat CYP3A4.

NotebookLM

Senjata Lanjutan: Imunoterapi & Terapi Nuklir

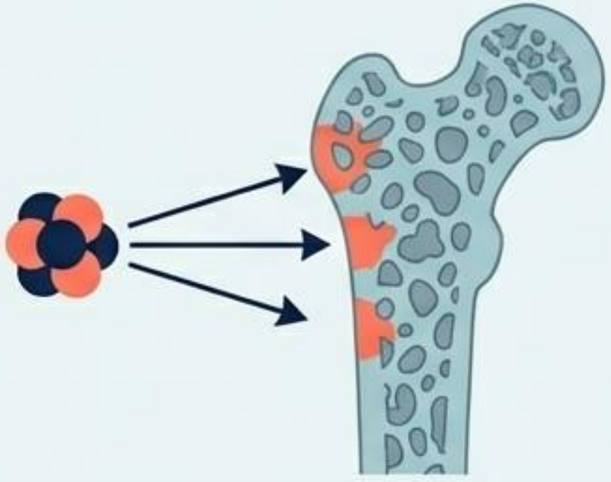
Mengarahkan sistem imun pasien dan radiasi tingkat seluler untuk menghancurkan sel CRPC metastatik.

1. Imunoterapi



- **Sipuleucel-T**: Vaksin seluler autolog. Sel darah pasien dipanen, diinkubasi dengan antigen PAP-GM-CSF, dan diinfuskan kembali. Untuk pasien asimtomatik tanpa metastasis viseral.
- **Pembrolizumab**: Inhibitor PD-1. Berlaku untuk pasien dengan status genetik spesifik: dMMR, MSI-H, atau TMB ≥10.

2. Terapi Nuklir



- **Radium-223**: Pemancar partikel Alpha. Meniru kalsium, secara spesifik menargetkan metastasis tulang (osteoblastik). Secara signifikan mengurangi kejadian tulang simptomatik (nyeri) dan memperpanjang survival.

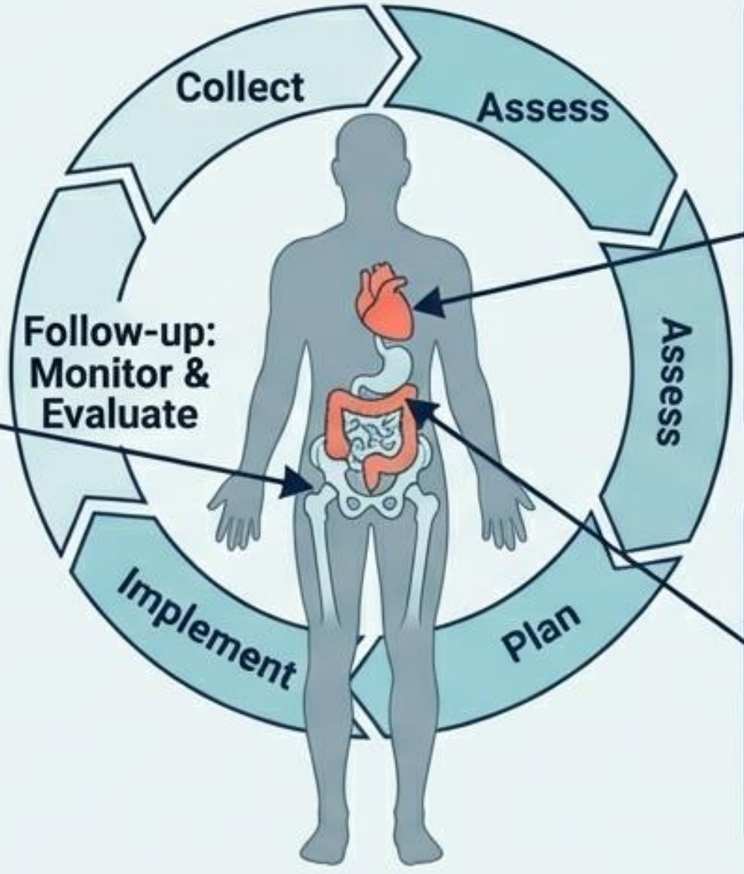
NotebookLM

Supportive Care: Manajemen Efek Samping Sistemik

Memutus sirkuit androgen berdampak masif pada fisiologi pria. Pemantauan klinis wajib dilakukan untuk menjaga kualitas hidup.

Tulang (Skeletal):

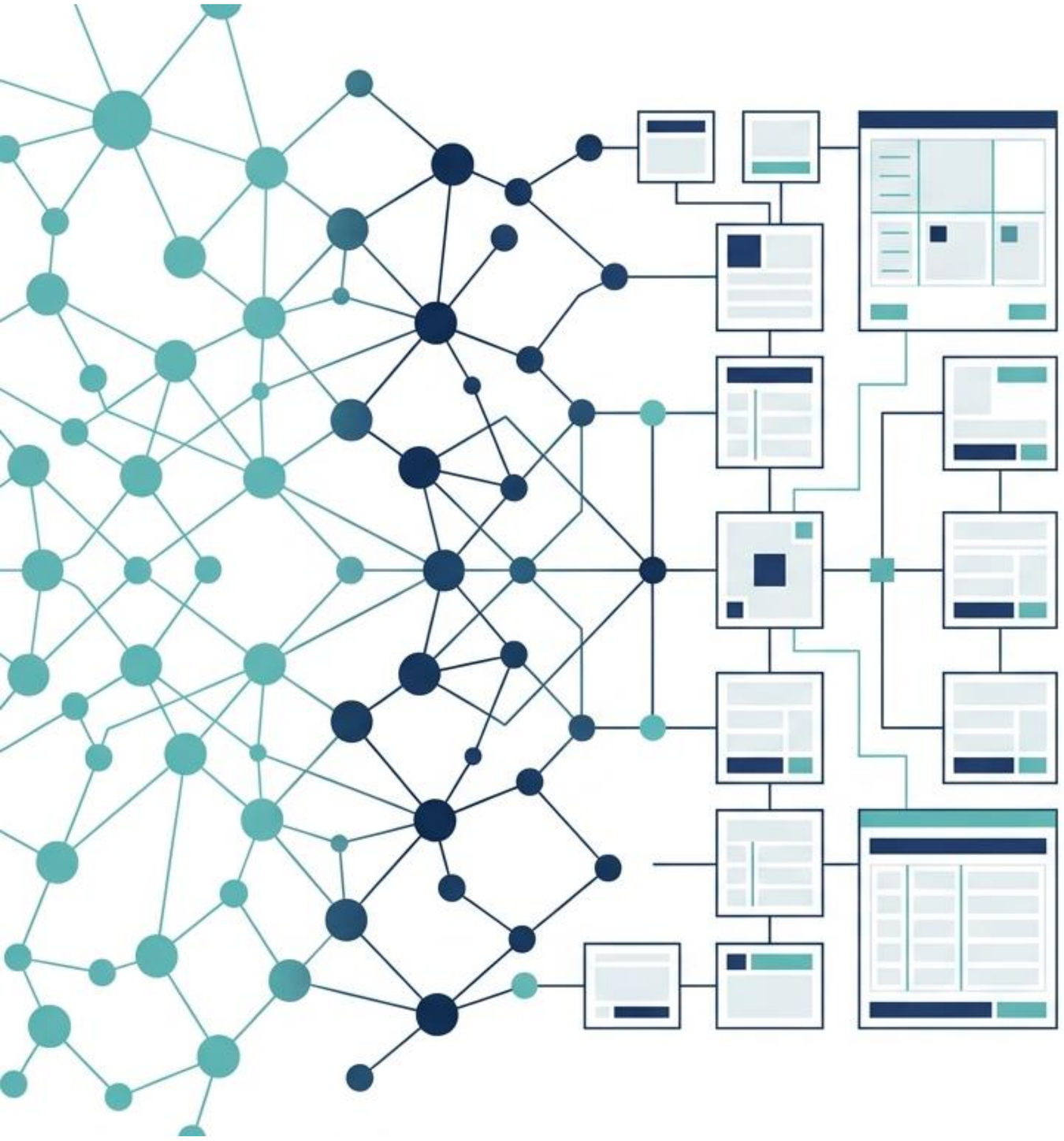
ADT mempercepat osteoporosis dan risiko Skeletal-Related Events (SREs).
Tindakan: Suplemen Kalsium + Vitamin D. Gunakan agen antiresorptif (Denosumab atau Zoledronic acid).




Jantung & Pembuluh Darah: Peningkatan risiko Penyakit Arteri Koroner (CAD) dan Infark Miokard.
Tindakan: Modifikasi gaya hidup, pemantauan ketat lipid (Abiraterone meningkatkan trigliserida).


Sistem Metabolik: Resistensi insulin, penambahan berat badan, hiperglikemia.
Tindakan: Skrining new-onset diabetes dan pemantauan profil metabolik.

NotebookLM



The Precision Blueprint for Acute Leukemias

A clinical reference guide for the pathophysiology, risk stratification, and targeted pharmacotherapy of ALL and AML.

NotebookLM

ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia)

Cell Origin

Lymphoid stem cell / Lymphoblasts (B-cell 85%, T-cell 15%)

Primary Demographic

Pediatrics (Peak age 1-4). Leading cause of cancer death <20 yrs.

Key Favorable Genetics

Hyperdiploidy, ETV6-RUNX1 t(12;21)

Key Poor Genetics

Ph+ t(9;22), hypodiploidy, MLL rearrangement

Standard Induction

Vincristine + Corticosteroid + Pegaspargase

AML (Acute Myeloid Leukemia)

Cell Origin

Myeloid precursor / Myeloblasts (crowds out normal blood cells)

Primary Demographic

Older Adults. Incidence increases with age.

Key Favorable Genetics

inv(16), t(8;21), t(15;17) [APL], NPM1 without FLT3-ITD

Key Poor Genetics

Complex (3+ abnormalities), -5, -7, FLT3-ITD

Standard Induction

7+3 (Cytarabine + Daunorubicin)

NotebookLM

Clinical Workflow: Adult Ph+ ALL Case

1. Collect

Complete blood count, HLA typing, DIC panel, viral serologies.

2. Assess

Tumor Lysis Syndrome (TLS) risk, Echo/MUGA scan (anthracycline clearance), Ph+ presence.



3. Plan

Hyper-CVAD regimen + TKI (dasatinib), CNS prophylaxis, allogeneic HSCT planning.

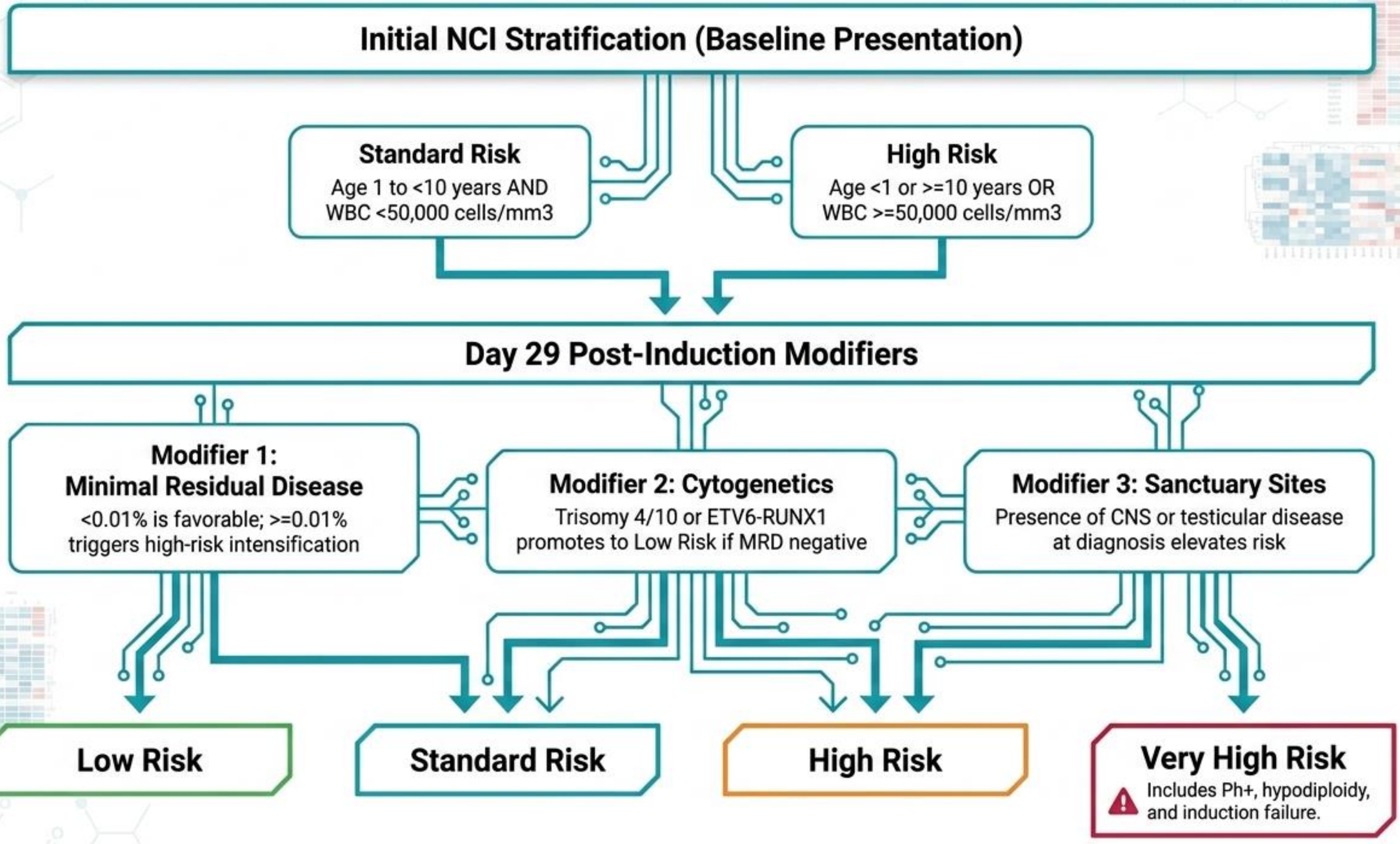
5. Follow-up

Minimal Residual Disease (MRD) monitoring via PCR, PET scans, survivorship clinic.

4. Implement

Multiagent IV/IT chemotherapy, TKI adherence coaching.

NotebookLM


Initial NCI Stratification (Baseline Presentation)
Standard Risk
Age 1 to <10 years AND
WBC <50,000 cells/mm3
High Risk
Age <1 or >=10 years OR
WBC >=50,000 cells/mm3
Day 29 Post-Induction Modifiers
Modifier 1:
Minimal Residual Disease
<0.01% is favorable; >=0.01%
triggers high-risk intensification
Modifier 2: Cytogenetics
Trisomy 4/10 or ETV6-RUNX1
promotes to Low Risk if MRD negative
Modifier 3: Sanctuary Sites
Presence of CNS or testicular disease
at diagnosis elevates risk
Low Risk
Standard Risk
High Risk
Very High Risk
Includes Ph+, hypodiploidy,
and induction failure.

NotebookLM

ALL Treatment Protocol: The 3-Year Pathway

CNS Prophylaxis

Mandatory longitudinally to treat/prevent sanctuary site relapse. Uses Intrathecal Methotrexate/Cytarabine.

1. Induction (4 weeks)

Goal is rapid Complete Remission (CR). Normal cellularity >20%, <5% blasts.

2. Consolidation (4 weeks)

Eradicating clinically undetectable disease.

3. Interim Maintenance

Sustaining remission, decreasing cumulative toxicity.

4. Delayed Intensification

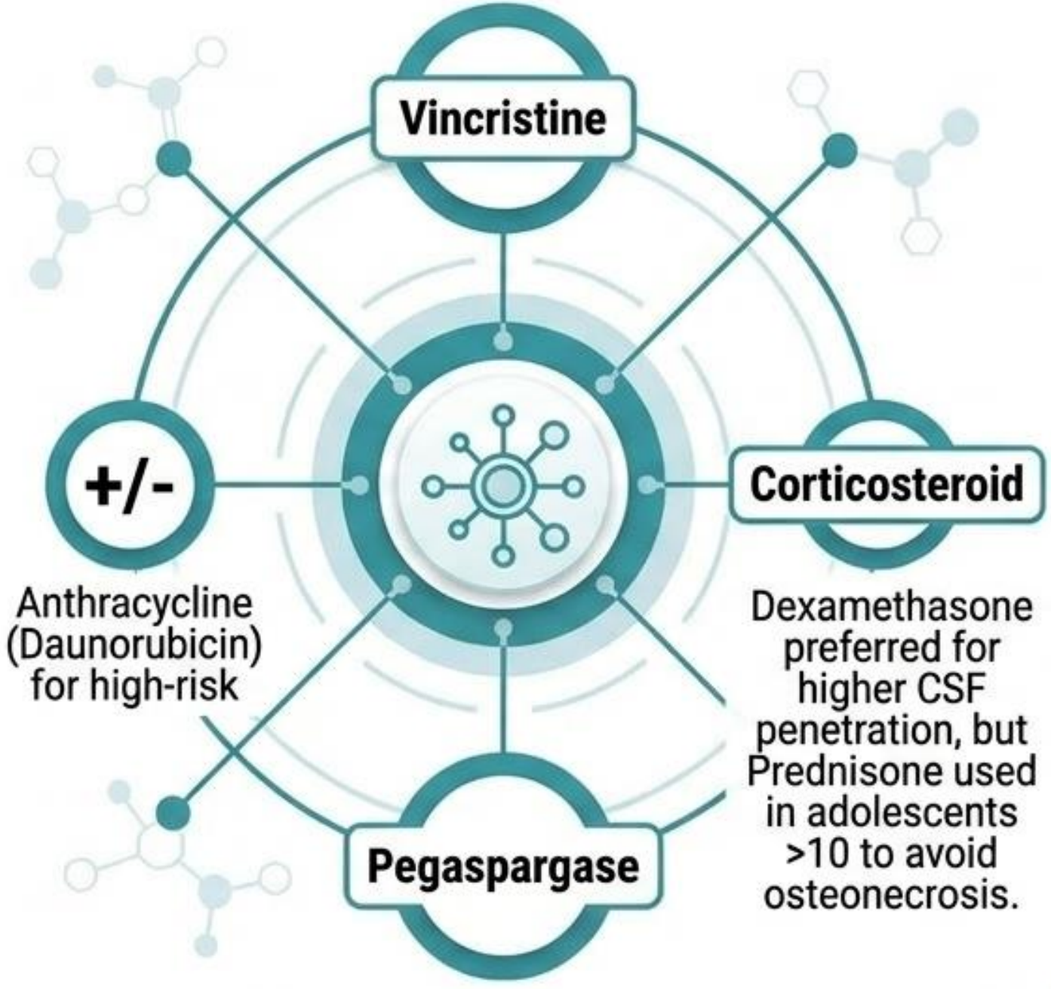
High-intensity cycle to prevent drug-resistant clones.

5. Maintenance (2-3 years)

Long-term eradication of residual cells. 2 years for females, historically 3 for males.

NotebookLM

The Induction Engine



Anthracycline (Daunorubicin) for high-risk

Dexamethasone preferred for higher CSF penetration, but Prednisone used in adolescents >10 to avoid osteonecrosis.

The Asparaginase Alert

Highest hypersensitivity risk among ALL agents (8%-42%).

Allergy or Silent Inactivation → **Switch to *Erwinia* asparaginase**

Neutralizing antibodies with no clinical symptoms from *E. coli* derived Pegaspargase

Requires frequent dosing: 6 doses replacing 1 pegaspargase dose.

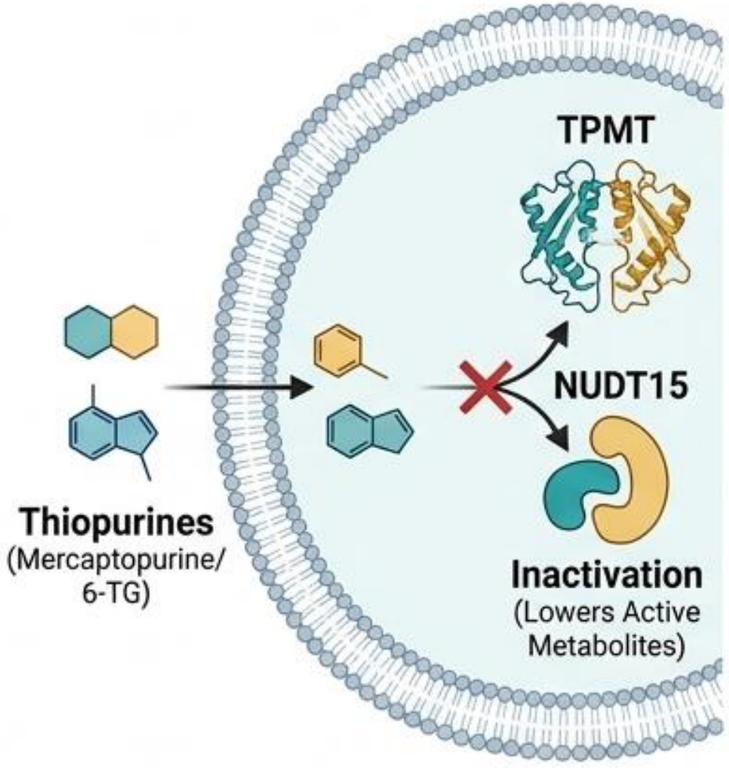
NotebookLM

ALL Maintenance & Pharmacogenomics

Core Maintenance Regimen

Daily Oral Mercaptopurine
+
Weekly Oral Methotrexate

Pharmacogenomic Warning Box



Mechanism	TPMT and NUDT15 enzymes naturally inactivate thiopurines.
Intermediate Metabolizers (10% of pop)	Require 30-80% dose reduction.
Homozygous Mutant (1 in 300)	Extremely low activity. Requires a 10-fold dose reduction and frequency change (3x weekly instead of daily) to prevent fatal myelosuppression.

NotebookLM

Advanced Therapeutics in ALL

Therapy Profile

Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)

Target

BCR-ABL fusion protein in Ph+ ALL (t(9;22)).

Agents

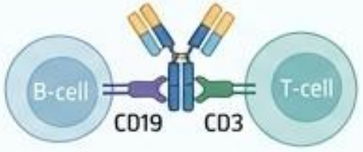
- Imatinib, Dasatinib (frontline integration).
- Ponatinib specifically required for the T315I resistance mutation.

Therapy Profile

Bi-specific T-cell Engagers (BiTEs)

Target

Links CD19 on B-cells to CD3 on T-cells.



Agent

Blinatumomab.

Clinical Note

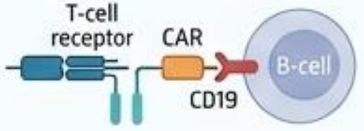
Used for relapsed/refractory or MRD >=0.1%. Administered via 28-day continuous infusion.

Therapy Profile

CAR T-Cell Therapy

Mechanism

Genetically engineered T-cells directed against CD19.



Agents

Tisagenlecleucel (Pediatric/AYA), Brexucabtagene (Adults).

⚠ Critical Risks

Cytokine Release Syndrome (CRS) and Encephalopathy.

NotebookLM

AML Risk Stratification: Genetic Status Board

	Markers:	Molecular:
Favorable	inv(16), t(8;21), t(15;17) [APL]	Mutated NPM1 without FLT3-ITD (or low allelic ratio). Biallelic CEBPA mutation.
Intermediate	Normal cytogenetics. t(9;11)	Mutated NPM1 with FLT3-ITD high.
Poor	**Complex karyotype** (3+ abnormalities), **-5, 5q, -7**	Normal cytogenetics with FLT3-ITD, Mutated TP53. Secondary/Therapy-related AML.

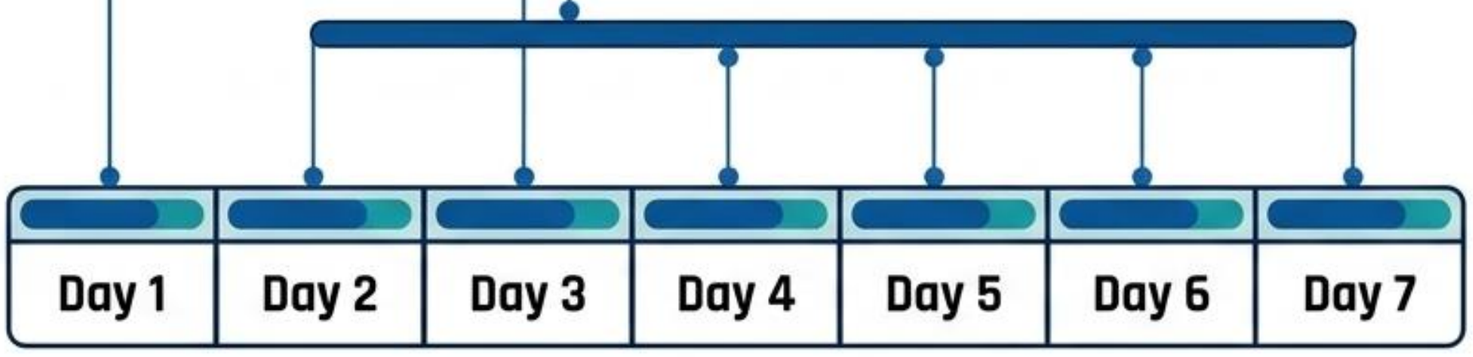
NotebookLM

AML Induction: The 7+3 Backbone & Modern Variations

Standard Regimen (Patients <60 yrs)

Daunorubicin (or Idarubicin): Short infusion (60-90 mg/m2) x 3 days.

Cytarabine: Continuous 24-hr infusion (100-200 mg/m2) x 7 days.



Therapy-Related AML

CPX-351 (Liposomal encapsulated 7+3 administered on days 1, 3, 5). Yields higher CR rates.

Unfit/Elderly (>=60 yrs)

Venetoclax + Hypomethylating Agent (Azacitidine or Decitabine) as an alternative to intensive induction.

NotebookLM

AML Targeted Therapies: Molecular Action Map

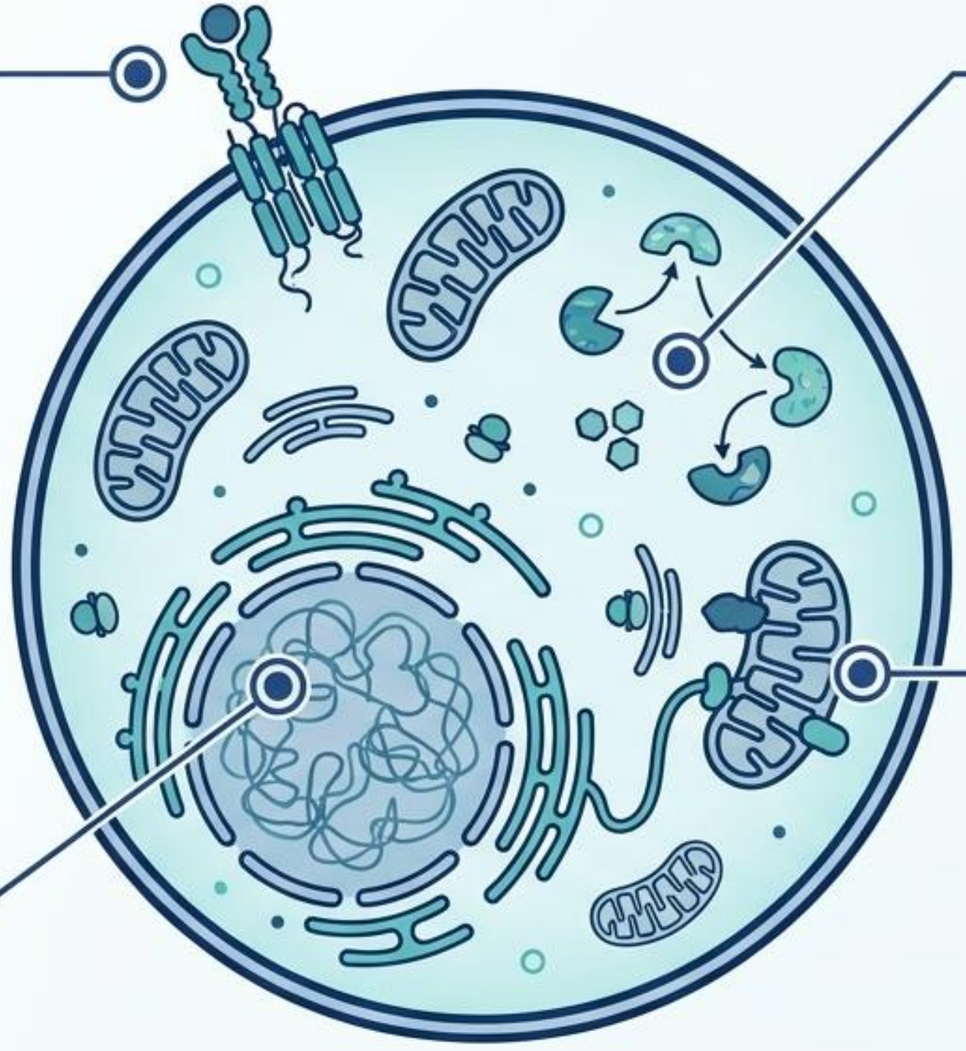
Target 1: FLT3 Receptor

Drugs: Midostaurin (frontline with 7+3), Gilteritinib (relapsed/refractory).

Target 2: IDH1 & IDH2 (Metabolic)

Drugs: Ivosidenib (IDH1), Enasidenib (IDH2).

Promotes cellular differentiation.



Leukemic Myeloid Blast Cell

Target 3: BCL-2 (Mitochondria)

Drug: Venetoclax.

Inhibits anti-apoptotic BCL-2, triggering cell death.

High risk of Tumor Lysis Syndrome (WBC must be <25k before start).

Target 4: Hedgehog Pathway

Drug: Glasdegib (combined with low-dose cytarabine for patients >=75 yrs).

NotebookLM

AML Post-Remission Pathway

First Complete Remission (CR1)

Path A: Favorable Cytogenetics

Action: High-Dose Cytarabine (HiDAC) for 3-4 cycles.

⚠ **Note**: Autologous or Allogeneic HSCT is NOT recommended in CR1 for this group.

Path B: Intermediate / Poor Cytogenetics

Action: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT).

Age Stratification:

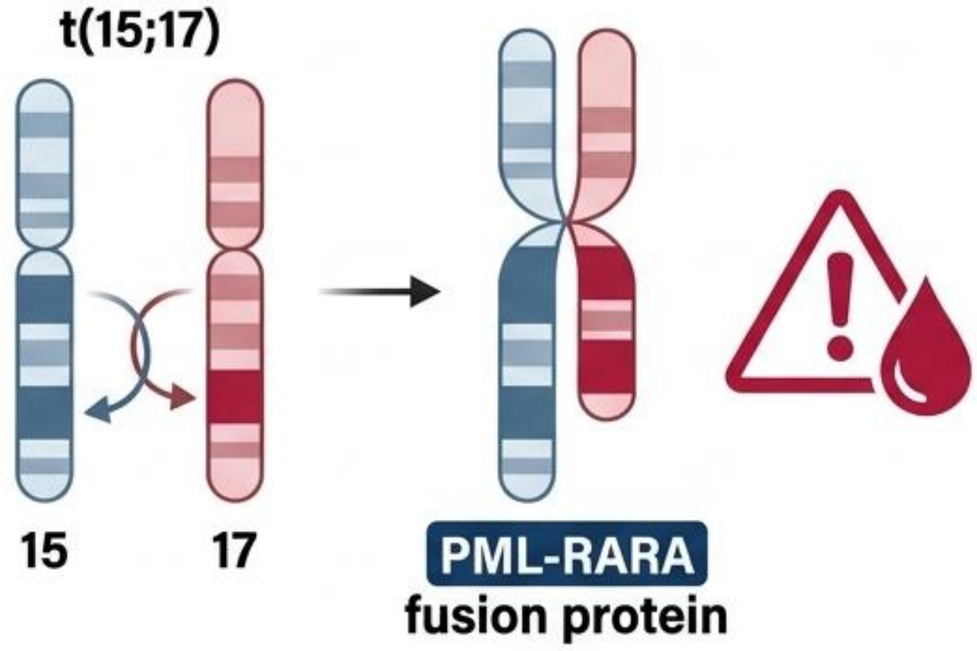
- ↳ <60 yrs: Myeloablative conditioning.
- ↳ Older adults: Reduced Intensity Conditioning (RIC) / Non-myeloablative.

Key Concept: The GVL Effect

Allogeneic HSCT relies on the 'Graft-Versus-Leukemia' immune response to eradicate residual disease, which must be balanced against Graft-Versus-Host Disease (GVHD) risks.

NotebookLM

APL (Acute Promyelocytic Leukemia)



The most curable AML subtype (CR >90%), but carries **high early mortality risk** from **severe coagulopathy/DIC** resulting in **intracerebral hemorrhage**.

Treatment Pathway (Low Risk: WBC <=10k)

'Chemotherapy-Free' Induction: Tretinoin (ATRA) + Arsenic Trioxide (ATO).

Mechanism: Forces terminal differentiation of promyelocytes.

⚠ Danger Alert: APL Differentiation Syndrome

- **Symptoms:** Unexplained fever, acute respiratory distress, pulmonary infiltrates.
- **Intervention:** Immediate Dexamethasone at first sign of symptoms.

NotebookLM

Critical Supportive Care

Infection Control (The Neutropenic Host)

Prophylaxis: Levofloxacin (bacterial), Mold-active antifungals, antiviral prophylaxis if HSV-seropositive.

Pneumocystis jirovecii coverage for high-risk regimens.

Tumor Lysis Syndrome (TLS)

Mechanism: Massive cell death releasing intracellular contents.

Management: Aggressive hydration + Allopurinol.

Rasburicase for high WBC/bulky disease.

⚠ **Warning:** Rasburicase contraindicated in G6PD deficiency due to methemoglobinemia risk.

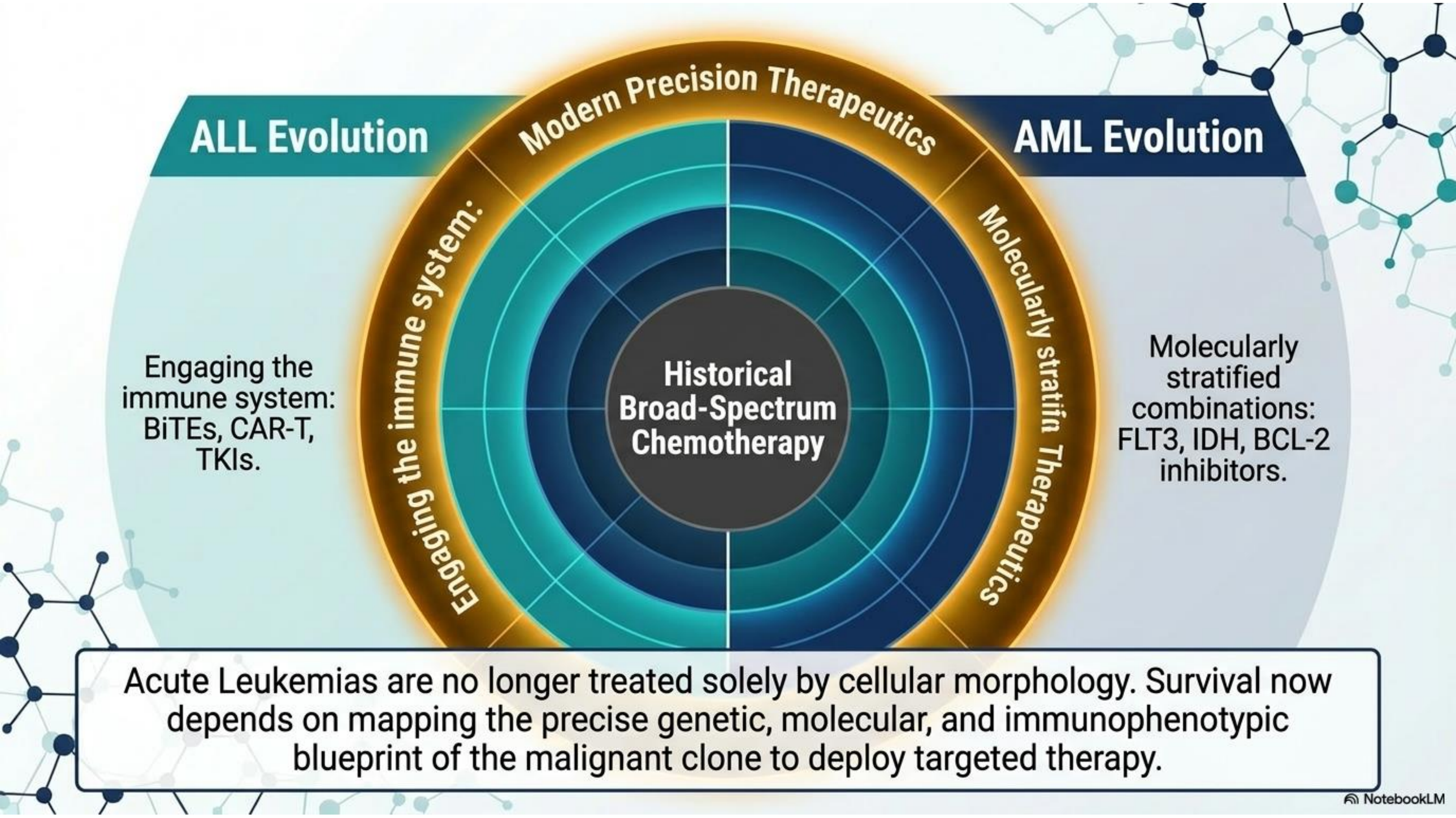
Hematopoietic Growth Factors

Agents: Filgrastim, Sargramostim.

Use: Applied post-induction to accelerate neutrophil recovery and reduce hospital stay.

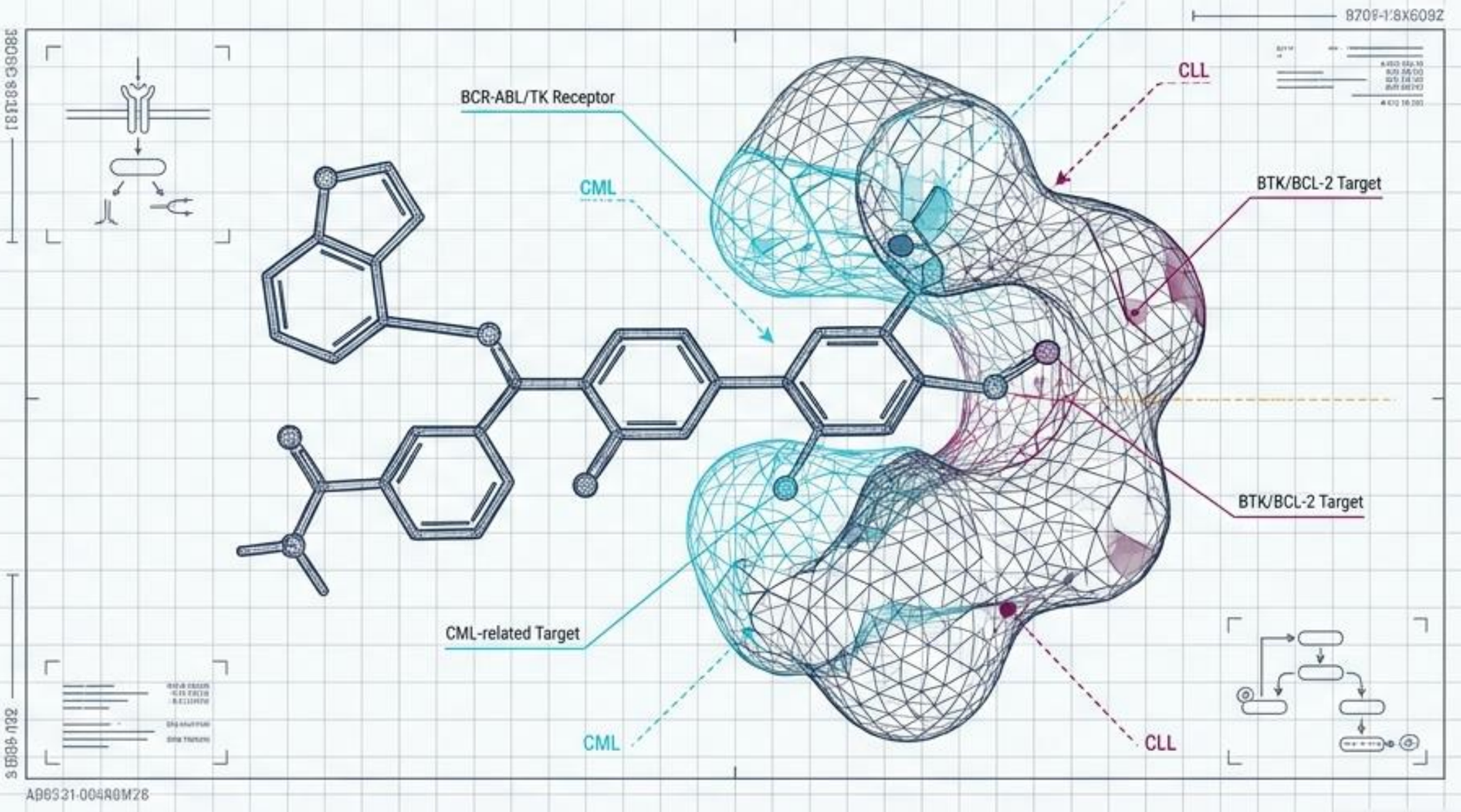
⚠ Not recommended during APL induction (increases differentiation syndrome risk).

NotebookLM


ALL Evolution
Modern Precision Therapeutics
AML Evolution
Engaging the immune system:
Molecularly stratifin Therapeutics
Historical Broad-Spectrum Chemotherapy
Engaging the immune system: BiTEs, CAR-T, TKIs.
Molecularly stratified combinations: FLT3, IDH, BCL-2 inhibitors.
Acute Leukemias are no longer treated solely by cellular morphology. Survival now depends on mapping the precise genetic, molecular, and immunophenotypic blueprint of the malignant clone to deploy targeted therapy.
NotebookLM

The Precision Blueprint: Modern Management of Chronic Leukemias

A Clinical Guide to Targeted Pathways in CML & CLL

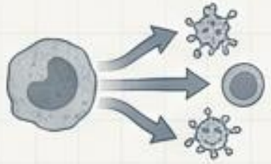


NotebookLM

Executive Summary: The Paradigm Shift

The Cytotoxic Era

- Palliative cytotoxic chemotherapy



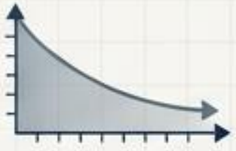
- Inevitability of **blast crisis**



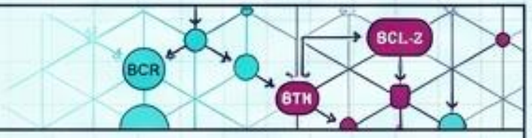
- Broad-spectrum **systemic toxicity**



- Median survival measured in **months** to a few years



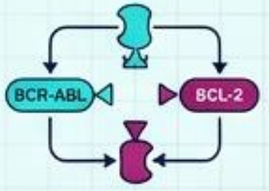
The Precision Era



- **Orally** administered **molecular inhibitors**



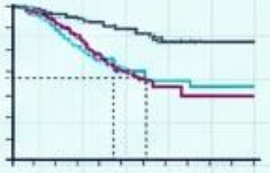
- Highly specific **genetic targeting** (BCR-ABL, BTK, BCL-2)



- Possibility of **Treatment-Free Remission** (TFR)



- Survival curves **approaching the general healthy population**

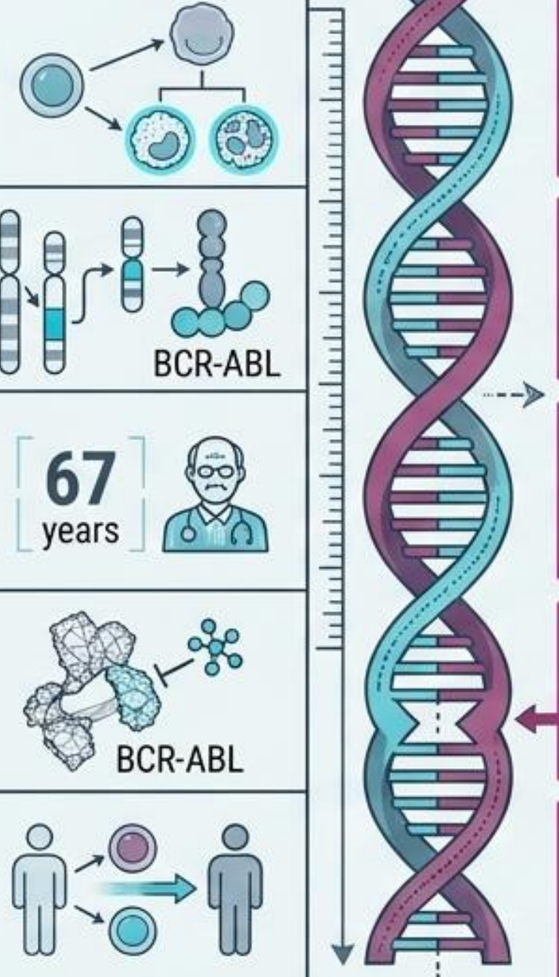


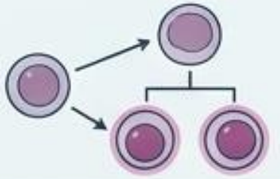
The ultimate triumph of **precision hematology** is the transformation of fatal malignancies into manageable, **long-term chronic conditions** via daily oral therapies.

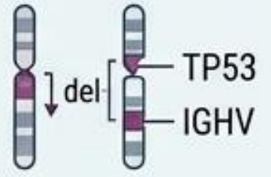
NotebookLM

Diagnostic Matrix: The Tale of Two Leukemias

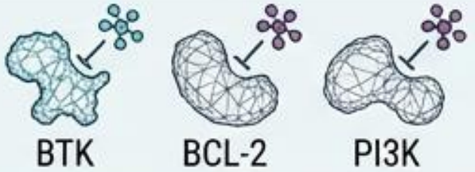
	Chronic Myeloid Leukemia (CML)	Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
Cellular Origin	Pluripotent hematopoietic stem cell / Myeloid lineage	CD5+ B lymphocyte / Lymphoid lineage
Hallmark Genetic Driver	t[9;22] Philadelphia Chromosome → **BCR-ABL** fusion	del[17p], TP53, IGHV mutation status
Median Age at Diagnosis	**67** years	**71** years
Primary Therapeutic Targets	**BCR-ABL** Tyrosine Kinase	**BTK, BCL-2, PI3K**
Curative Potential	Allogeneic HSCT is the only known cure	Incurable but highly manageable; HSCT rarely used

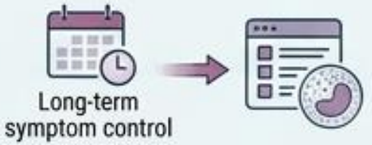








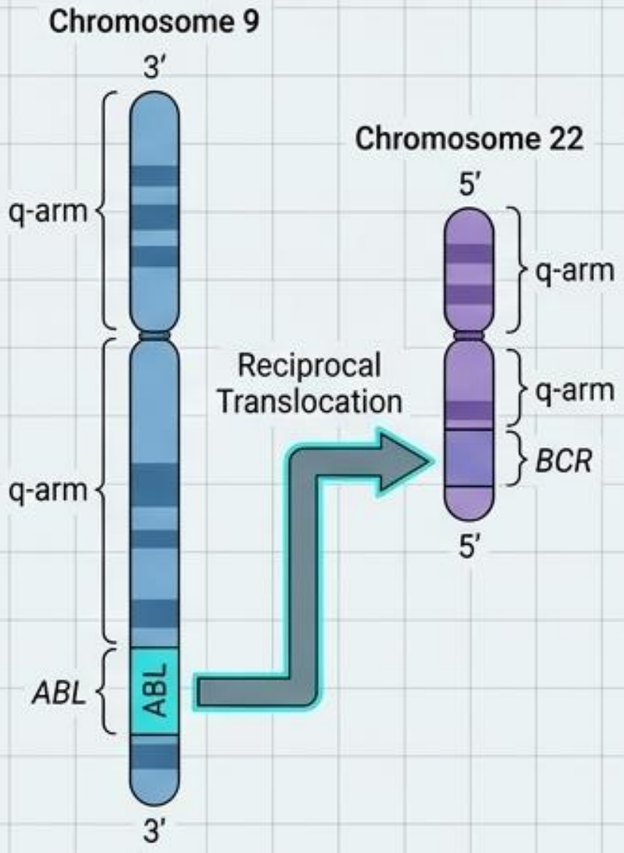




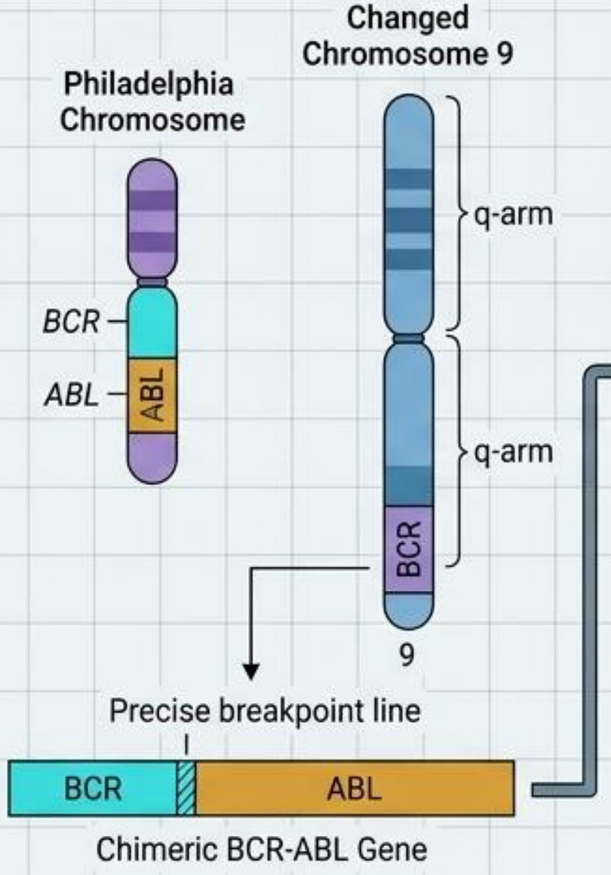
NotebookLM

CML Pathophysiology: The Philadelphia Chromosome

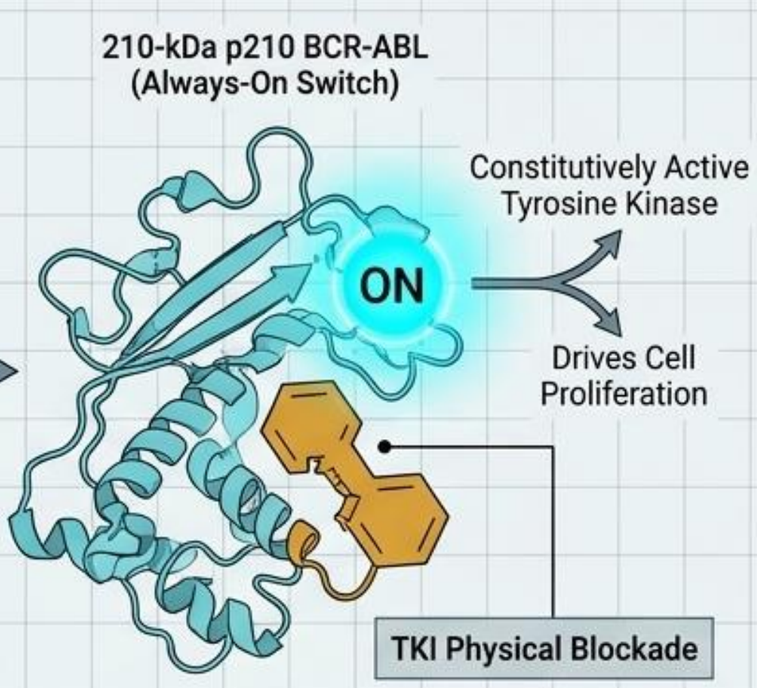
STEP 1: Chromosomal Translocation t(9;22)



STEP 2: Philadelphia Chromosome & Chimeric Gene



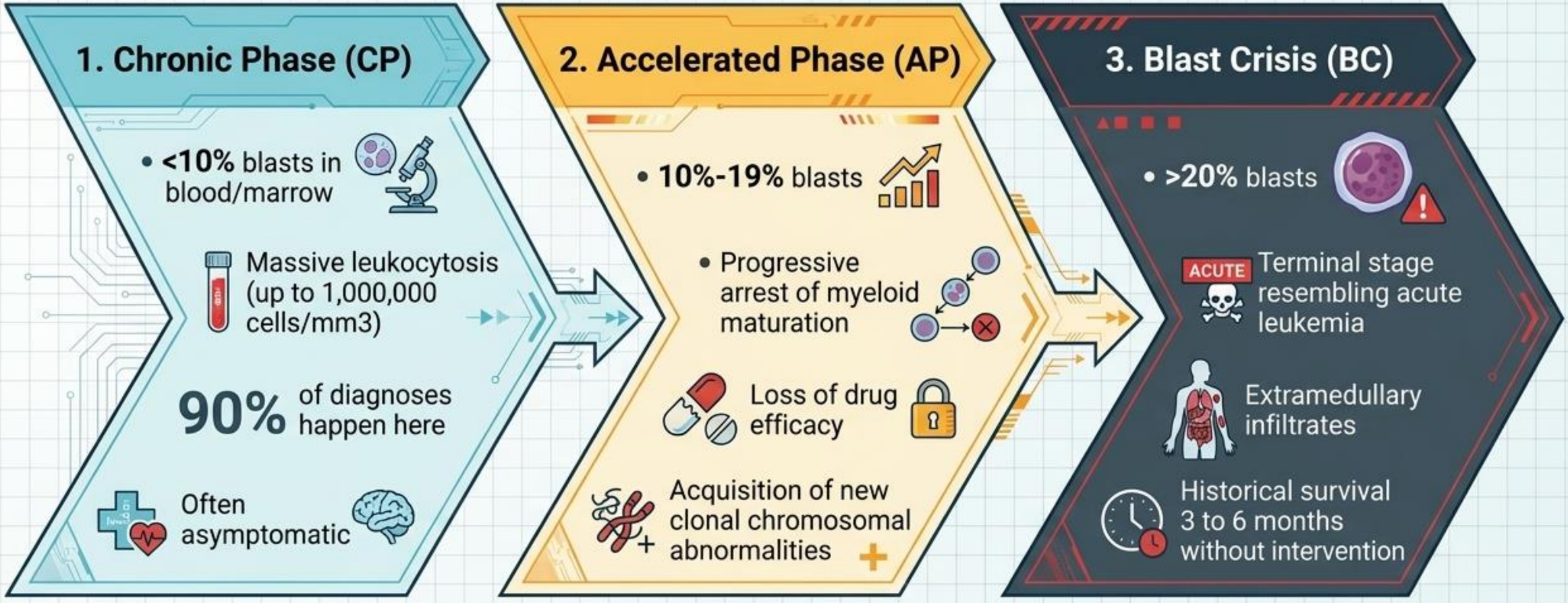
STEP 3 & 4: Fusion Protein & TKI Blockade



Clinical Note: TKI blockade is essential to inhibit the oncogenic activity of BCR-ABL, a cornerstone of modern CML therapy.

NotebookLM

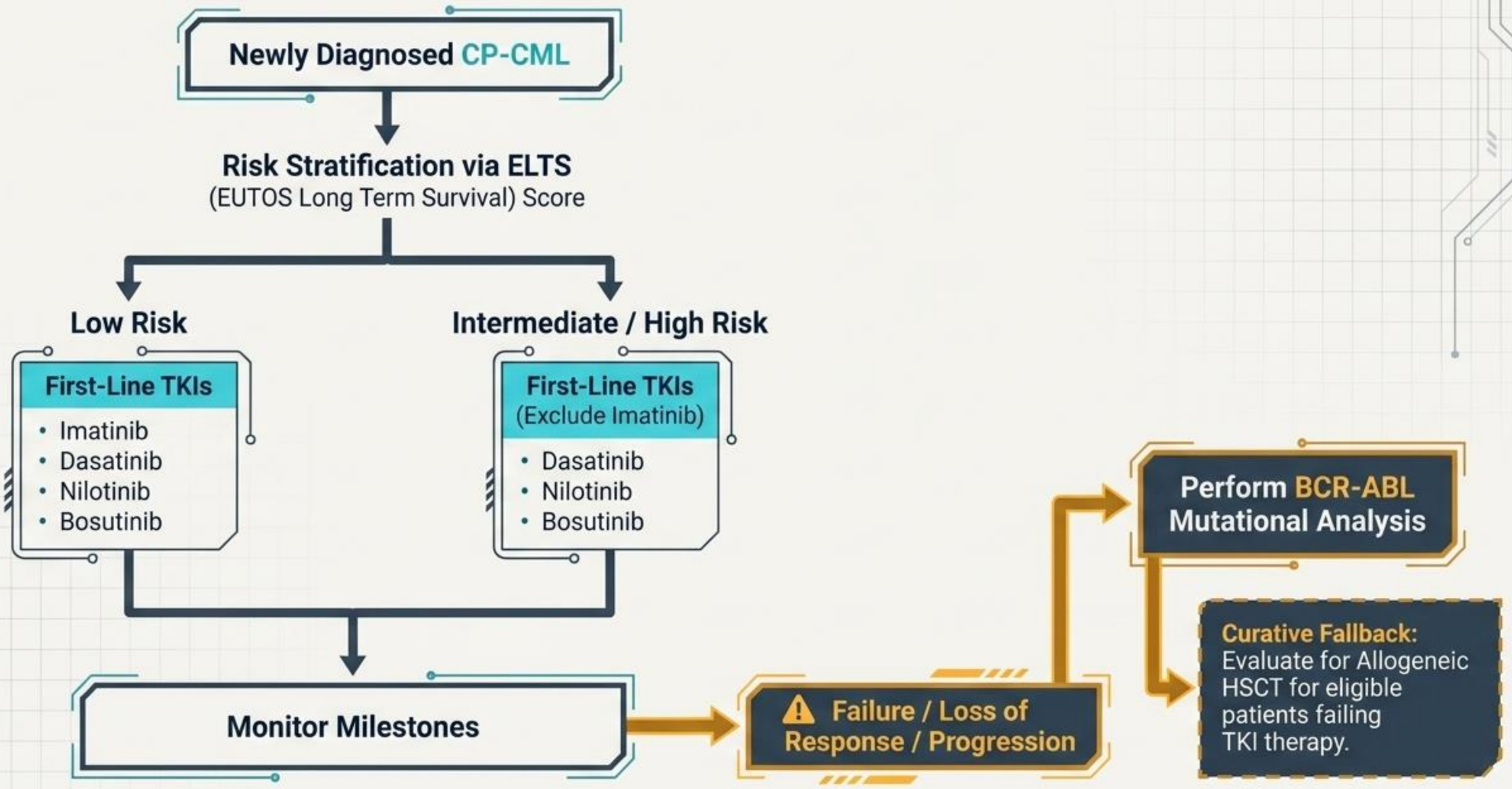
CML Clinical Progression: The Natural History



Primary Clinical Goal: Maintain Chronic Phase and prevent forward progression

NotebookLM

CML Frontline Treatment Algorithm

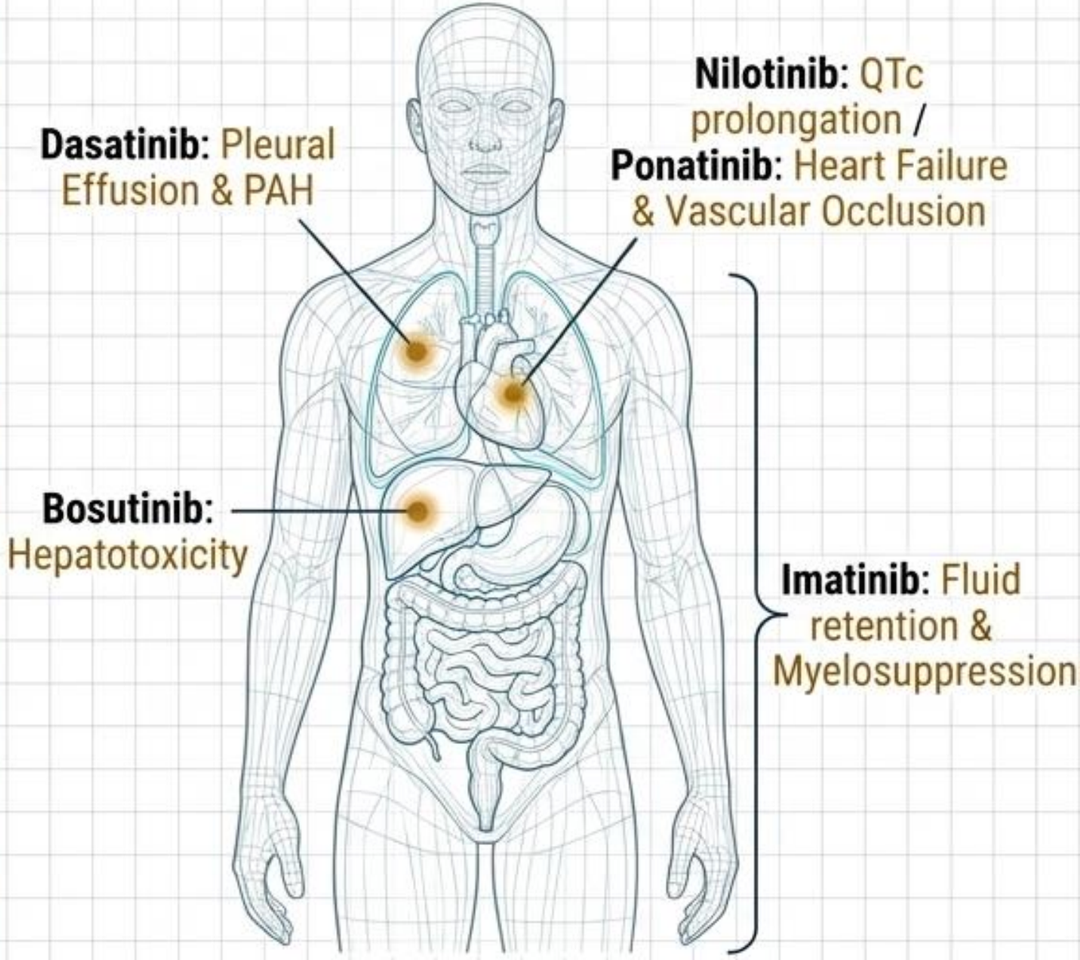


NotebookLM

The TKI Arsenal: Pharmacological Profile & Toxicities

Drug (Generation)	Dose & Administration	Key Clinical Notes
Imatinib (1st Gen)	400mg daily. Take with food/water.	CYP3A4 interactions. Fluid retention.
Dasatinib (2nd Gen)	100mg daily. With/without food.	H2 antagonists/PPIs decrease levels.
Nilotinib (2nd Gen)	300mg BID. FASTING (Avoid food 2hr prior/1hr after).	**Black Box**: QTc prolongation.
Bosutinib (2nd Gen)	400mg daily. Take with food.	GI toxicity very common.
Ponatinib (3rd Gen)	45mg daily. With/without food.	Specifically designed for T315I mutation.

Toxicity Body Map

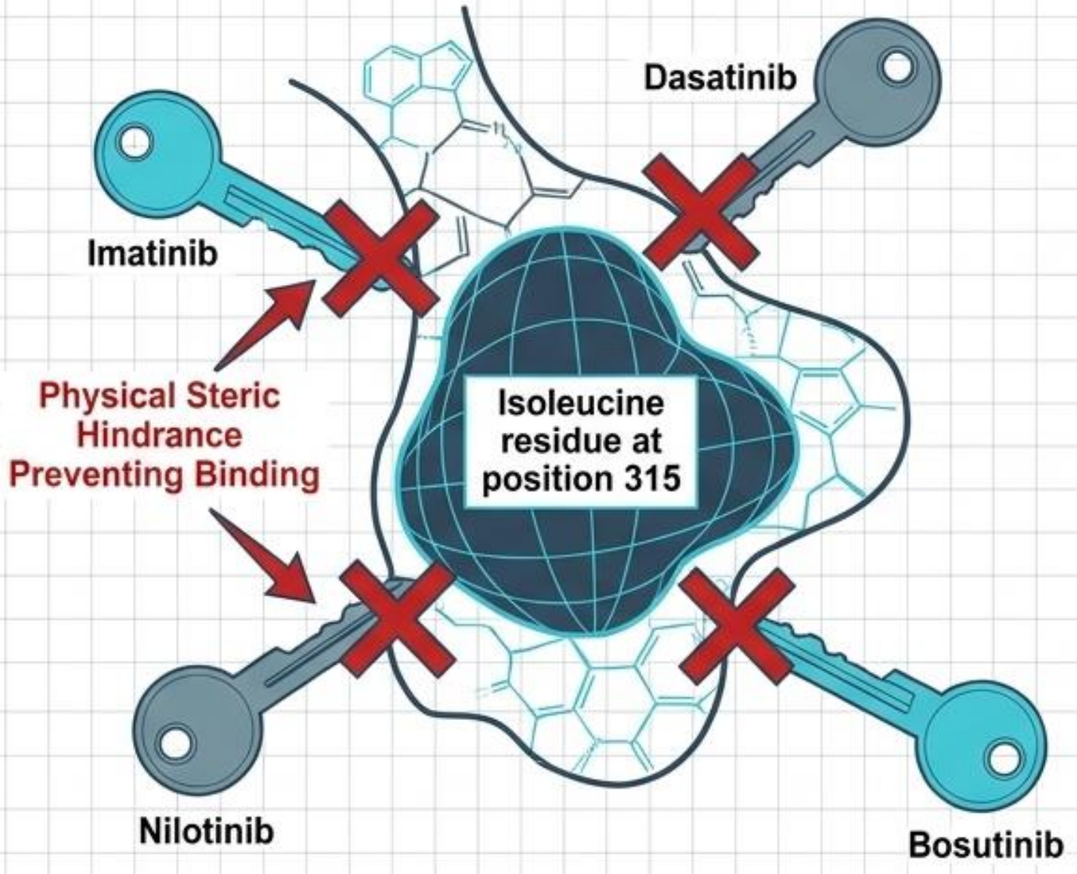


NotebookLM

Overcoming Resistance: The T315I Gatekeeper Mutation

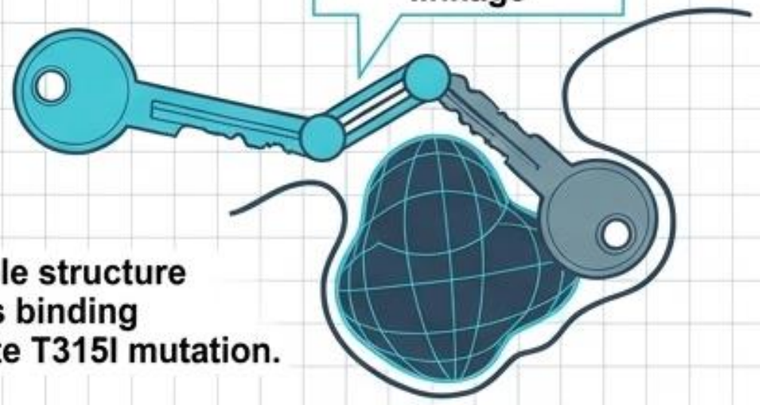
The Steric Wall

Mutated BCR-ABL binding cleft



The Keys to Resistance

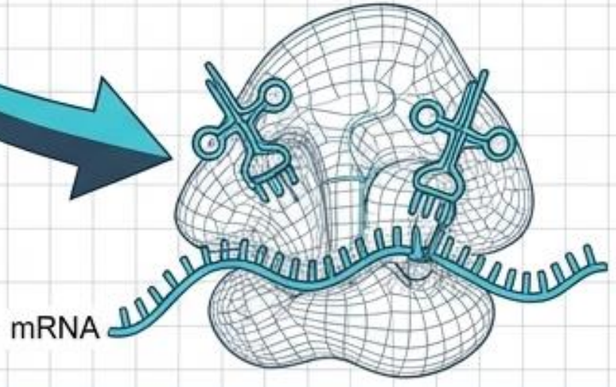
Ponatinib



Flexible structure allows binding despite T315I mutation.

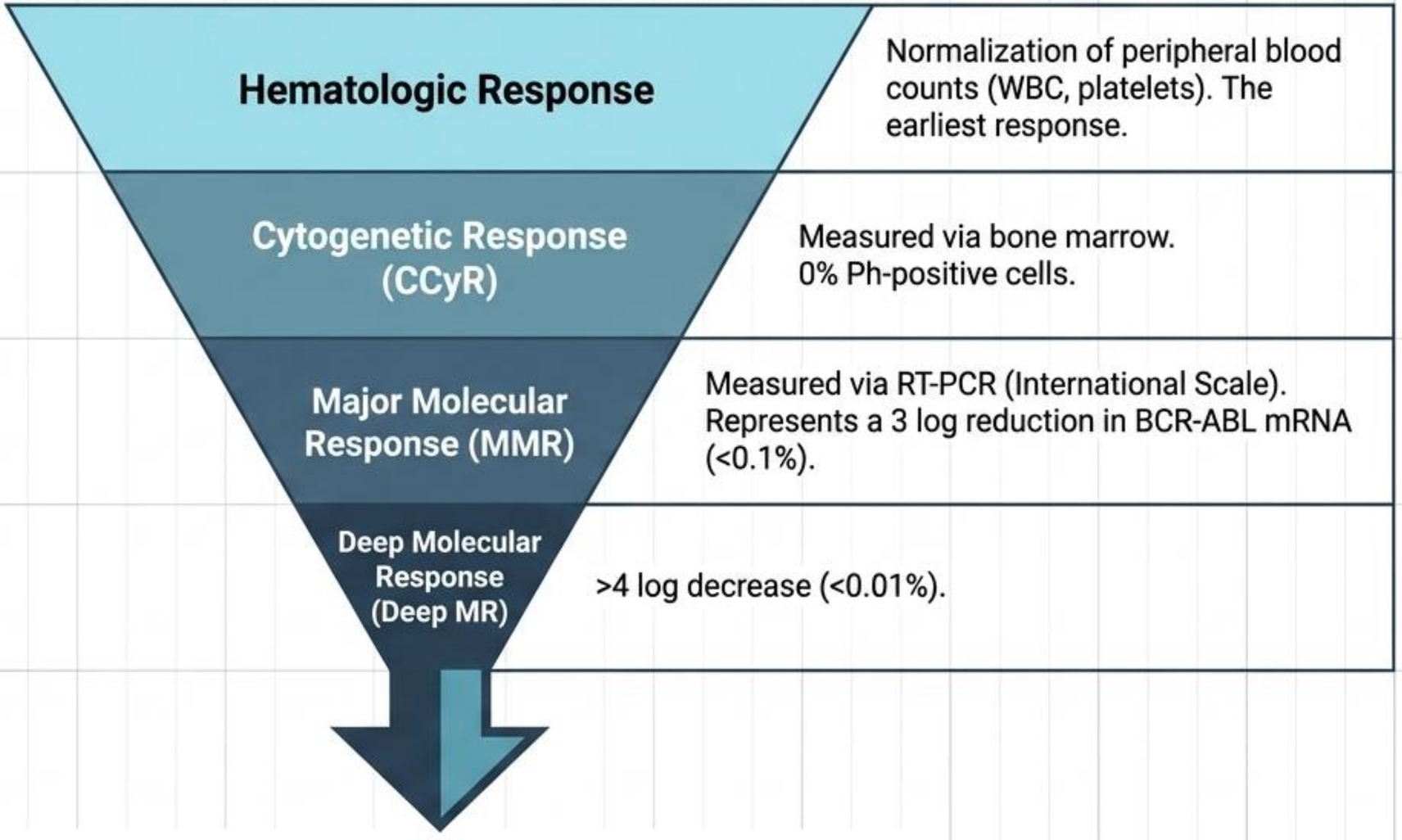
Omacetaxine mepesuccinate

First-in-class cephalotaxine ester. Bypasses BCR-ABL entirely by directly inhibiting protein synthesis.



NotebookLM

CML Monitoring: The Depth of Response Funnel



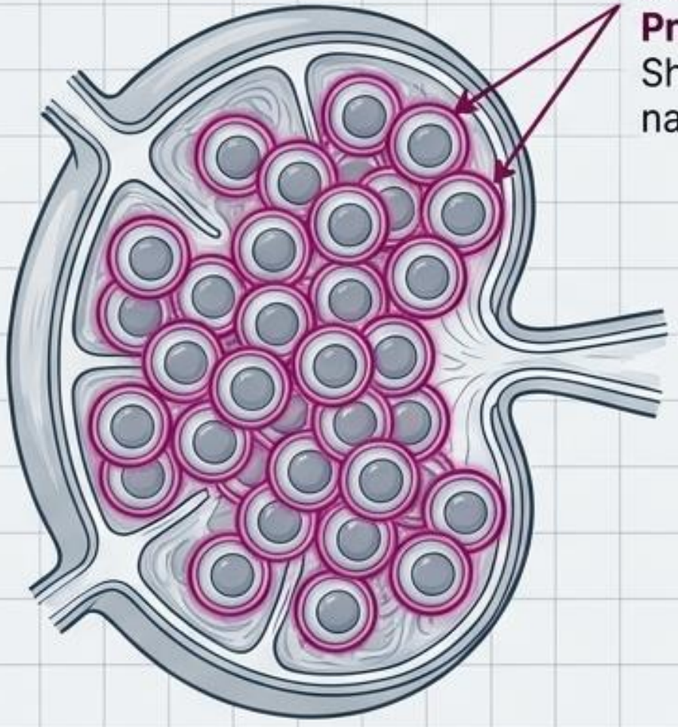
Treatment-Free Remission (TFR)

Maintaining Deep MR for 3+ years allows for TKI discontinuation trial (monitor closely for TKI withdrawal syndrome).

NotebookLM

CLL Pathophysiology & Key Biomarkers

The Mechanism of Accumulation



BCL-2 Antiapoptotic Protein: The Survival Shield preventing natural cell death.

Accumulation Disease: Dense crowding of incompetent CD5+ B lymphocytes, not just rapid proliferation.

Prognostic Biomarker Matrix

IGHV Mutation Status
• **Unmutated (<=2% mutated):** Poor prognosis, aggressive disease. • **Mutated:** Better prognosis.
del(17p) / TP53 Mutation
• Loss of tumor suppressor p53. • Associated with shortest survival times (32 months historically). • Primary resistance to standard chemotherapy; dictates immediate use of targeted agents.
CD38 / ZAP-70
• Biomarkers indicating rapid disease progression. • Predicts poor response to fludarabine.

NotebookLM

CLL Clinical Presentation: To Treat or Not to Treat?

Newly Diagnosed CLL Patient
(Median age 71, often an incidental finding of lymphocytosis)

Clinical Assessment Node

Observation ("Watch and Wait")

Applies to asymptomatic Stage 0/I disease.

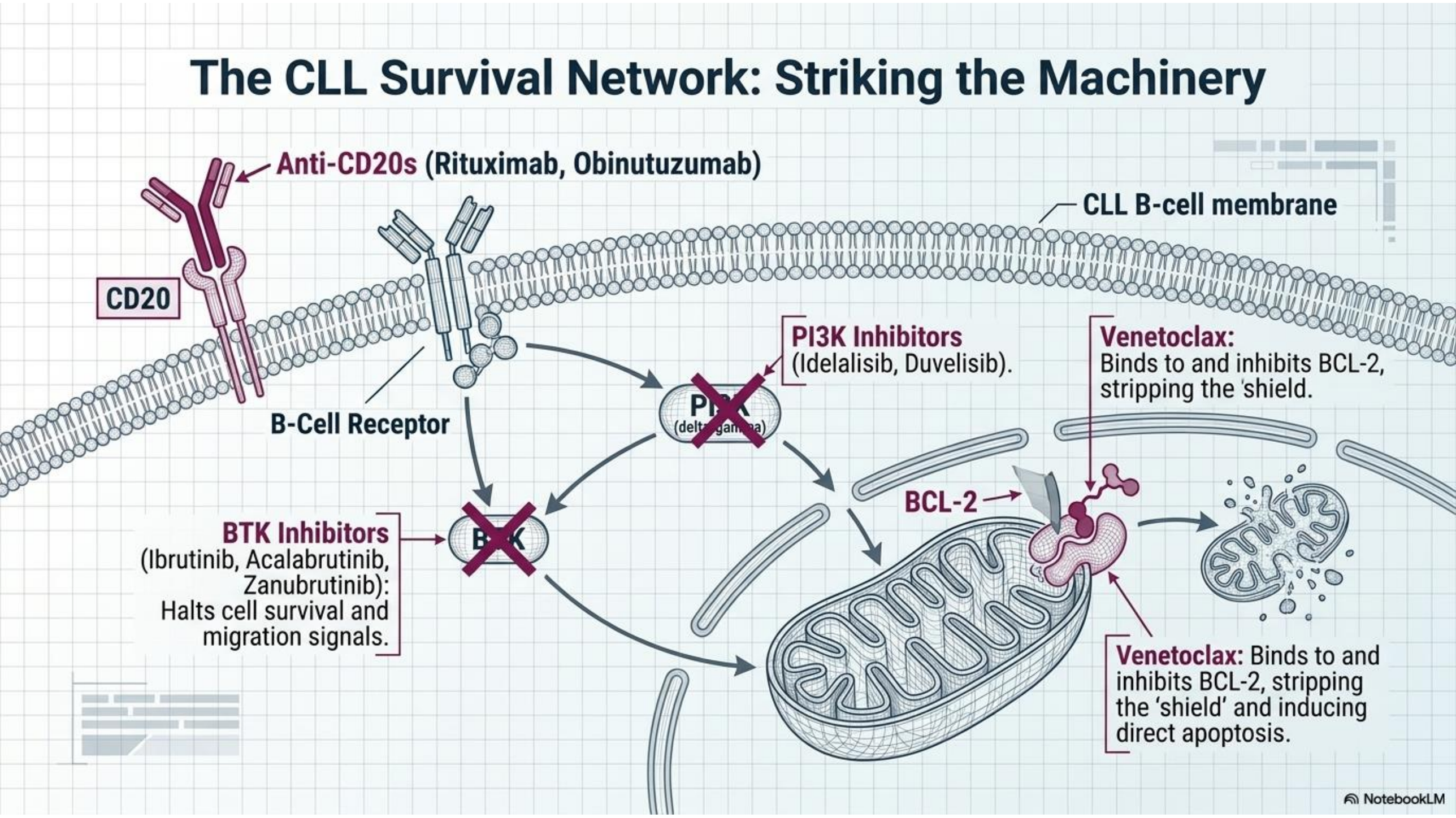
Early treatment in asymptomatic patients offers NO survival benefit.

Active Treatment Triggers

- ☑ Massive/symptomatic lymphadenopathy (87%) or splenomegaly (54%)
- ☑ Lymphocyte doubling time < 6 months
- ☑ Progressive anemia or thrombocytopenia (<100,000/mm3)
- ☑ Constitutional symptoms (fever, severe fatigue, weight loss)

NotebookLM

The CLL Survival Network: Striking the Machinery



NotebookLM

CLL First-Line Decision Pathway

Does the patient have del(17p) or TP53 mutation?

Immediate routing to targeted oral agents (BTKi or Venetoclax + Obinutuzumab).

STRICT WARNING:
Never use FCR chemotherapy.

Is the patient younger (<65), fit, AND has mutated IGHV?

Eligible for FCR (Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab) chemoimmunotherapy.
Goal: Deep, lasting remission.

Older (>=65), presence of comorbidities, OR unmutated IGHV.

Route to targeted oral agents: BTKi (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib) or Venetoclax + Obinutuzumab.

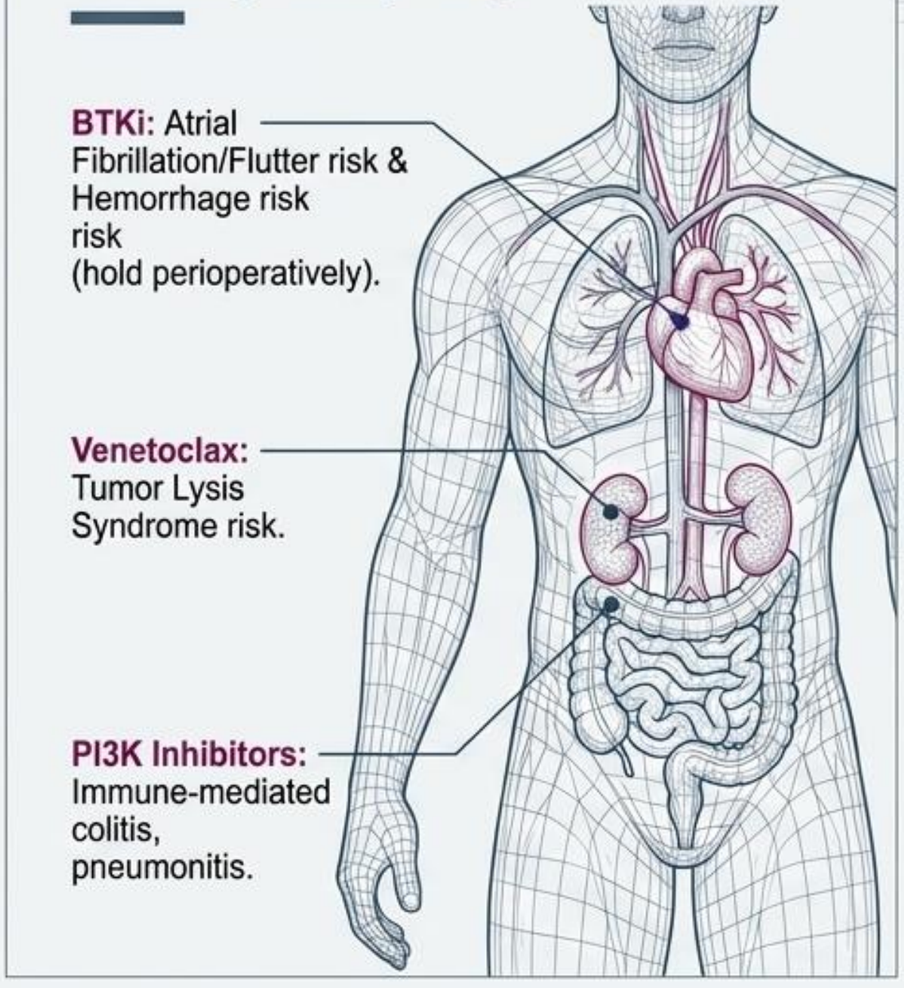


NotebookLM

CLL Targeted Therapies Matrix: Efficacy & Safety

Drug Class & Specific Agents	Mechanism & Key Warnings
BTK Inhibitors (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib)	**Mechanism**: Irreversible binding to BTK. **Warning**: Redistribution lymphocytosis (transient rise in WBC; do not stop therapy!). ⚠
BCL-2 Inhibitor (Venetoclax)	**Mechanism**: Induces apoptosis. **Warning**: Requires slow 5-week dose "ramp-up" from 20mg to 400mg. ⚠
PI3K Inhibitors (Idelalisib, Duvelisib)	**Mechanism**: Blocks PI3K delta/gamma signaling. **Warning**: Requires PJP prophylaxis. ⚠

Toxicity Body Map



NotebookLM

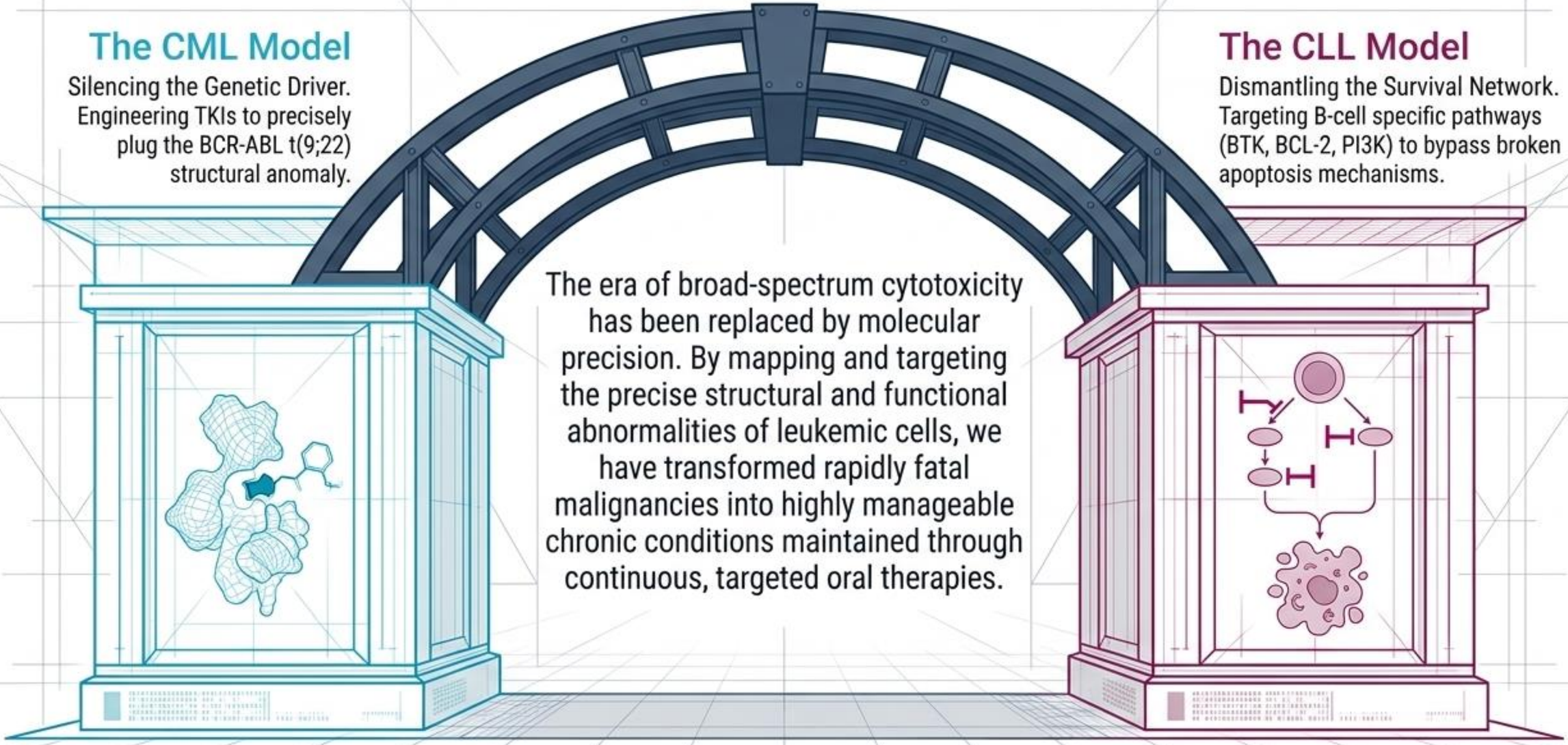
Synthesis: The Precision Medicine Paradigm

The CML Model

Silencing the Genetic Driver. Engineering TKIs to precisely plug the BCR-ABL t(9;22) structural anomaly.

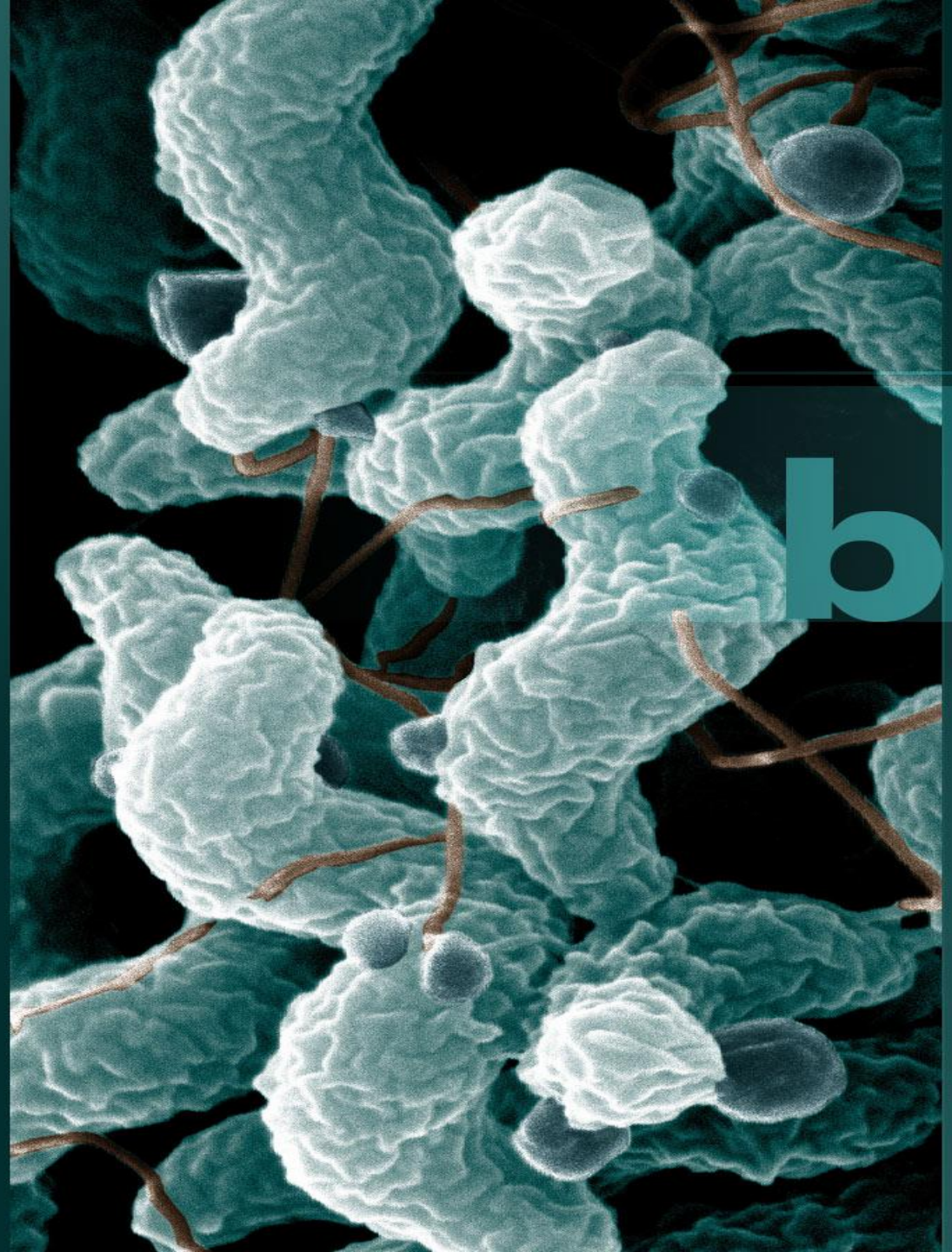
The CLL Model

Dismantling the Survival Network. Targeting B-cell specific pathways (BTK, BCL-2, PI3K) to bypass broken apoptosis mechanisms.



The era of broad-spectrum cytotoxicity has been replaced by molecular precision. By mapping and targeting the precise structural and functional abnormalities of leukemic cells, we have transformed rapidly fatal malignancies into highly manageable chronic conditions maintained through continuous, targeted oral therapies.

NotebookLM

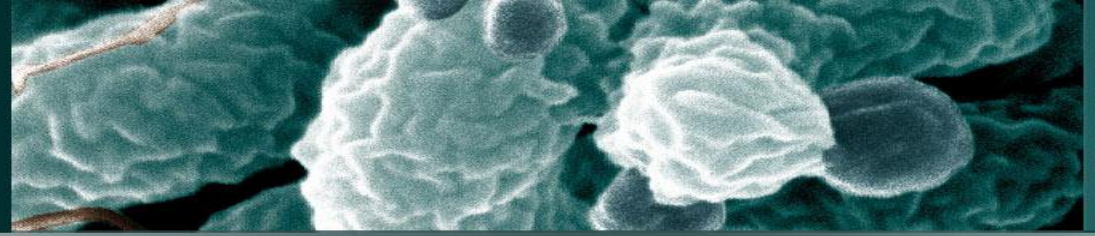


INFEKSI

(Penyakit Infeksi)

Apt. Dwi Herwanto, M. Farm.

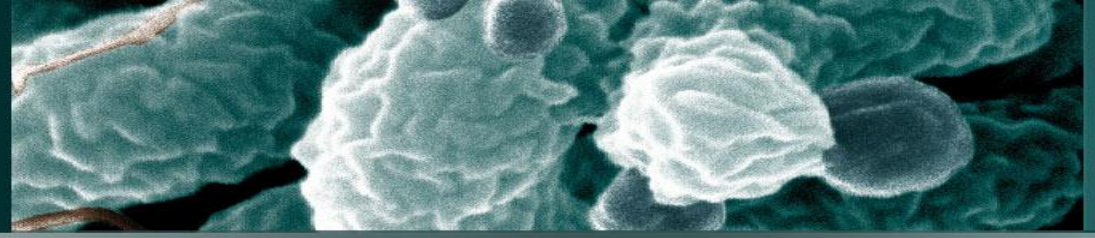
fppt.com



INFEKSI

Infeksi adalah peristiwa masuk dan berkembangnya/penggandaan mikroorganisme parasite (agen) didalam tubuh penjamu (host)

fppt.com



PENYAKIT INFEKSI

Adalah penyakit akibat masuk dan berkembang biaknya bakteri merugikan di jaringan tubuh, yang dapat memicu peradangan atau manifestasi klinik terjadinya kerusakan jaringan/fungsi atau terjadi reaksi radang (imun) pejamu.

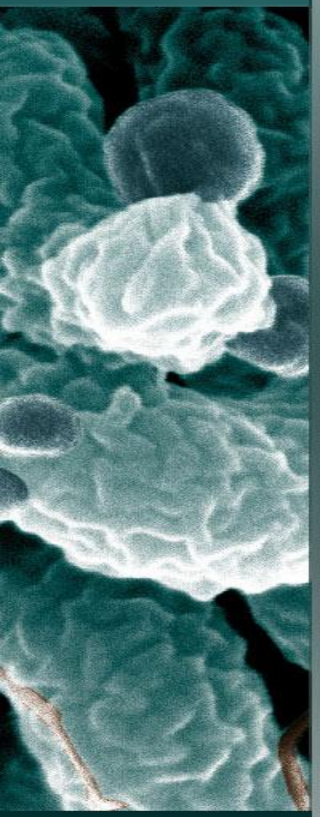
fppt.com

Penyakit infeksi dapat disebabkan oleh

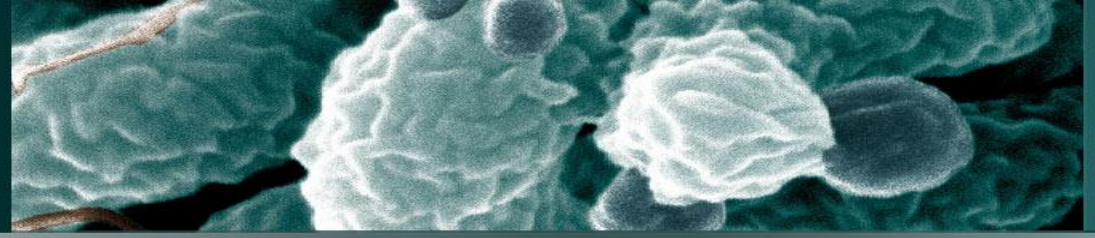
- **Bakteri,**
- **Virus,**
- **Jamur,**
- **Cacing,**
- **Riketsia,**
- **Klamidia,**
- **Parasit, dll**







fppt.com

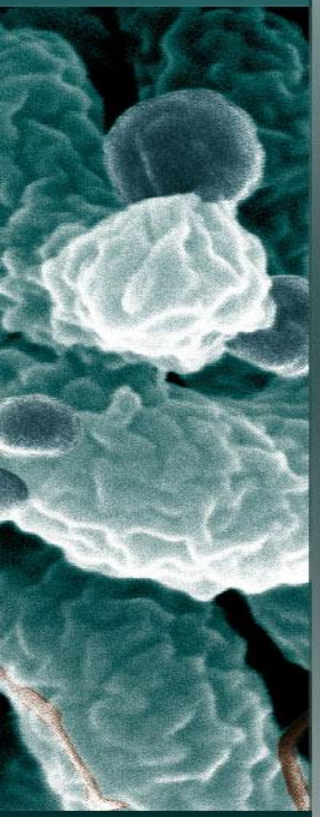


Masuknya agen infeksi melalui :

- Kontak langsung, misal penyakit Kelamin
- Kontaminasi dan luka, misal infeksi luka dan rabies
- Inokulasi, misal gigitan serangga (malaria), suntikan (serum hepatitis)
- Menelan makan dan minuman yang terkontaminasi (Hepatitis A, poliomielits, kolera)
- Menghirup debu dan droplet, misal influenza, TBC

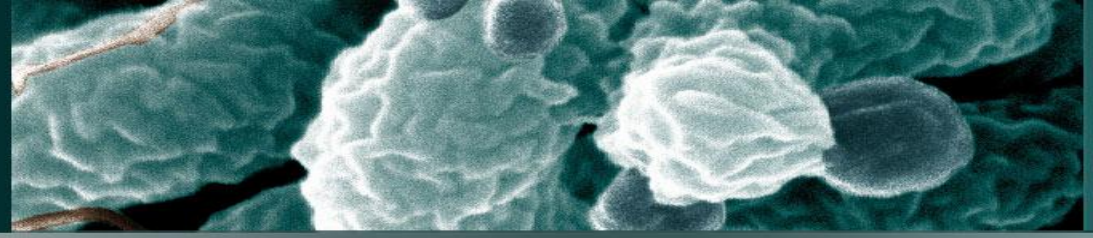
fppt.com

Manusia mempunyai benteng terhadap infeksi yaitu :



1. **Pertahanan Fisik dan Kimiawi**, penghalang alami yang mencegah mikroorganisme (virus, bakteri, jamur) masuk ke dalam tubuh
2. **Pertahanan Imun Bawaan/Nonspesifik**, Jika kuman berhasil melewati pertahanan fisik, sistem imun bawaan akan langsung beraksi secara umum.
3. **Pertahanan Imun Adaptif/Spesifik**, yaitu pertahanan khusus yang mengenali kuman tertentu dan membentuk kekebalan jangka panjang

fppt.com



1. Pertahanan Fisik dan Kimiawi

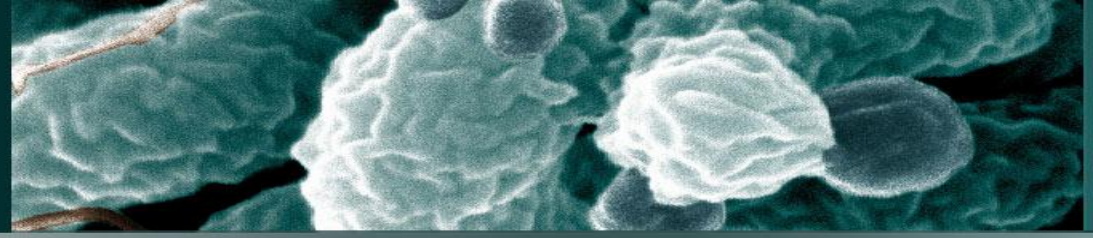
Pertahanan Fisika

- **Kulit:** Benteng terluar yang utuh, melindungi tubuh dari kuman.
- **Membran Mukosa (Selaput Lendir):** Melapisi saluran pernapasan, pencernaan, dan kelamin untuk memerangkap patogen.

Pertahanan Kimia

- **Sekret dan Cairan Tubuh:** Air mata (mengandung lisozim), kotoran telinga, lendir (mukus), dan asam lambung yang membunuh kuman.
- **Mikrobioma Tubuh:** Bakteri baik yang hidup di permukaan

fppt.com



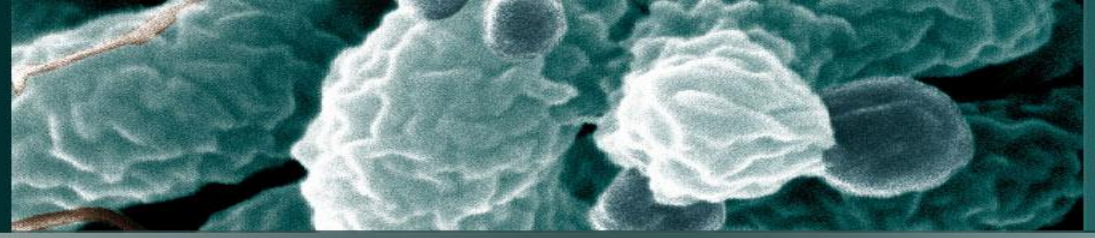
PERTAHANAN PADA ORGAN TUBUH

a. Kulit dan mukosa orofaring

merupakan barier mekanis sederhana terhadap infeksi

- Dekontaminasi fisik, kulit dapat melepaskan mikroorganisme yg menempel ketika lapisan kulit mengelupas. Aliran saliva yg menghanyutkan partikel secara mekanis pada mukosa orofaring
- Dekontaminasi kimiawi, sekresi kelenjar sebasea. Zat-zat yg terdapat pada saliva akan membersihkan kulit dan mokosa orofaring dari mikroorganisme penyebab infeksi
- Dekontaminasi biologis, kulit dan mukosa orofaring memiliki flora normal yg dapat menghambat pertumbuhan bakteri mikroorganisme.

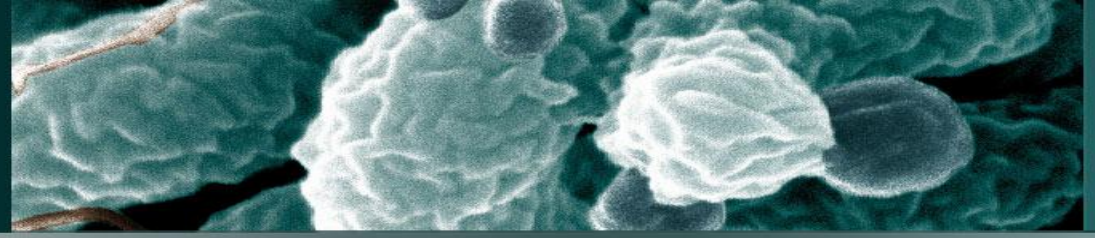
fppt.com



b. Saluran Pencernaan

- Tingkat Keasaman yg tinggi pada lambung merupakan kondisi yg tidak menguntungkan bagi kuman.
- Gerakan peristaltic usus dapat mempertahankan jumlah populasi bakteri tetap sedikit.
- Adanya mucus yg disekresi lapisan usus dapat sebagai pelindung yg viskus pd permukaan usus kemudian didorong olh peristaltic usus
- Secret usus mengandung antibody yg menghambat bakteri.
- Lapisan dalam usus besar banyak flora normal sebagai pesaing makteri dalam mendapat makanan serta mengeluarkan substansi antibakteri

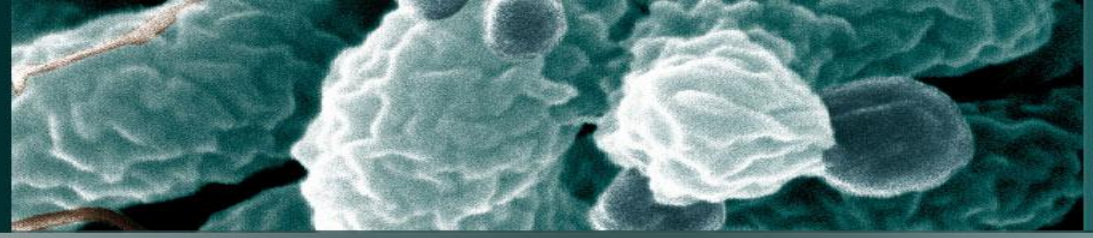
fppt.com



c. Saluran pernafasan

- Beberapa epitel saluran pernafasan menghasilkan mucus dan sebagian besar memiliki silia pada permukaan lumen yang mampu menangkap dan mengeluarkan bakteri. bakteri yang terhirup dilkeluarkan dengan cara digerakan keluar, dibatukan atau ditelan.
- Adanya antibody di dalam secret
- Adanya makrofag dalam alveolus.

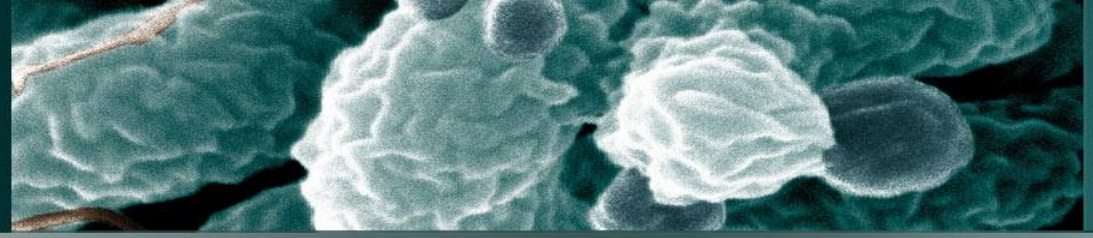
fppt.com



2. Pertahanan Imun Bawaan (Nonspesifik)

- **Sel Fagositik:** Sel darah putih (seperti neutrofil dan makrofag) yang menelan dan menghancurkan kuman.
- **Sistem Komplemen:** Sekitar 30 jenis protein dalam darah yang aktif melawan infeksi.
- **Inflamasi (Peradangan):** Respon tubuh (seperti demam atau bengkak) untuk mengisolasi dan memusnahkan infeksi

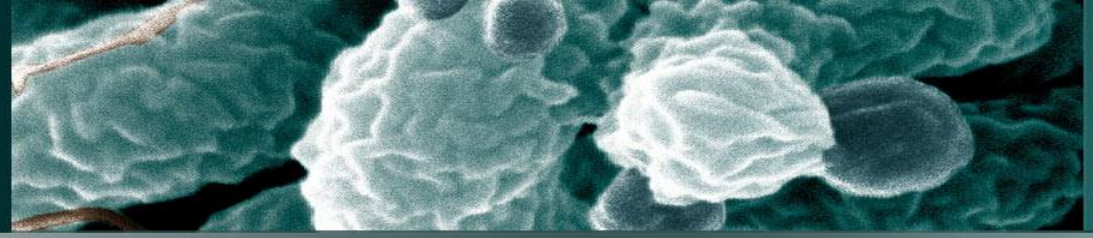
fppt.com



3. Pertahanan Imun Adaptif (Spesifik)

- **Antibodi (Imunoglobulin):** Protein khusus yang diproduksi sel B untuk menghancurkan antigen (kuman) spesifik.
- **Sel T dan Sel B:** Sel darah putih khusus yang mengenali, melawan, dan mengingat patogen tertentu.

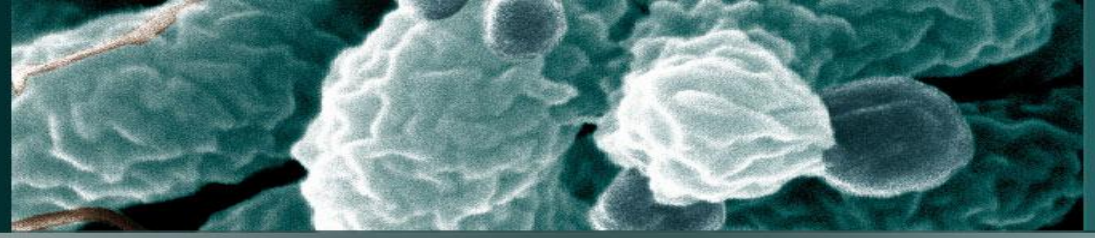
fppt.com



Perjalanan Infeksi Penyakit

- **Tahap Inkubasi:** Periode antara masuknya patogen hingga gejala pertama muncul.
- **Tahap Prodromal:** Muncul gejala umum seperti demam ringan, lemas, atau tidak enak badan.
- **Tahap Sakit (Illness):** Mikroorganisme berkembang biak pesat, menyebabkan kerusakan jaringan, dan gejala khas muncul.
- **Tahap Penurunan (Decline):** Sistem kekebalan tubuh mulai menang, tanda dan gejala mulai berkurang.
- **Tahap Pemulihan (Convalescence):** Tubuh kembali sehat, jaringan tubuh diperbaiki, namun pada beberapa infeksi,

fppt.com

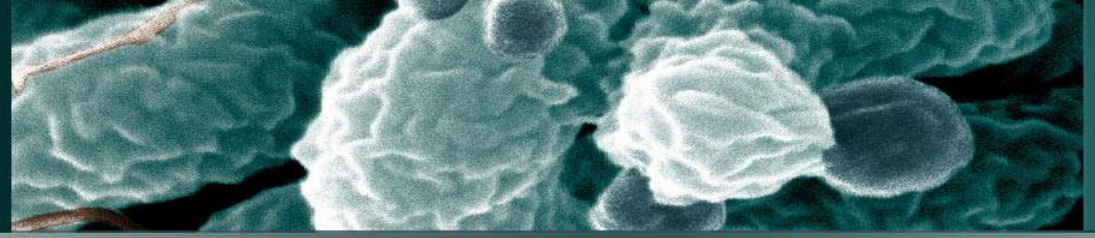


DAYA TRANSMISI

- Daya transmisi infeksi merujuk pada seberapa mudah dan cepat patogen (bakteri, virus, parasit, atau jamur) berpindah dari individu yang terinfeksi ke inang yang rentan.

- Penularan ini dimungkinkan melalui berbagai cara, baik langsung maupun tidak langsung, yang merupakan bagian dari rantai infeksi.

fppt.com

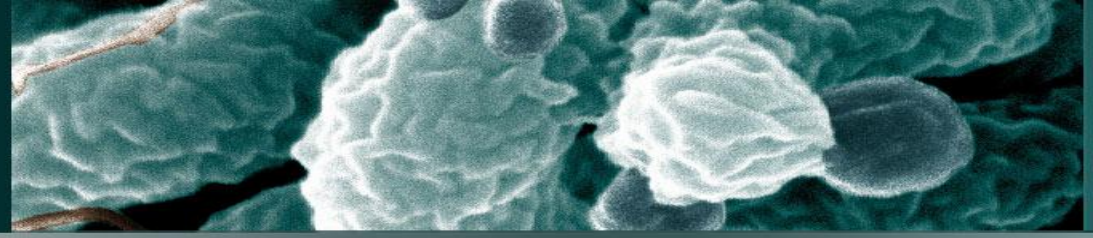


Proses transmisi rantai infeksi:

- **Agen Infeksi**: Mikroorganisme penyebab (virus, bakteri, jamur, parasit).
- **Reservoir**: Tempat kuman hidup dan berkembang biak (manusia, hewan, lingkungan).
- **Jalur Keluar (Portal of Exit)**: Cara kuman meninggalkan reservoir (misal: droplet batuk, feses, darah).
- **Cara Penularan (Mode of Transmission)**: Proses perpindahan kuman.
- **Jalur Masuk (Portal of Entry)**: Cara kuman masuk ke inang baru (misal: selaput lendir, luka kulit).
- **Inang Rentan (Susceptible Host)**: Orang yang berisiko terinfeksi.

Tindakan pencegahan yang tepat sangat diperlukan untuk memutus rantai transmisi ini.

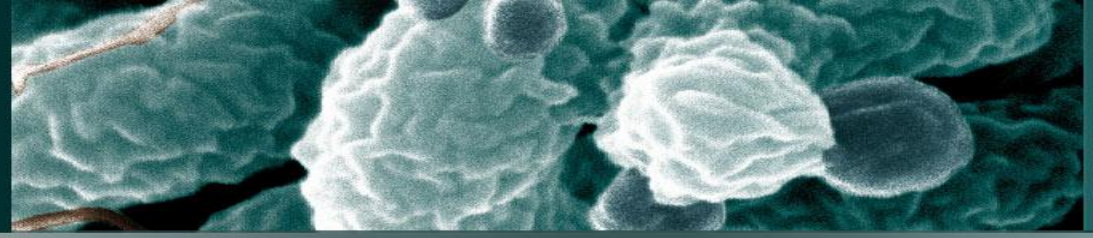
fppt.com



Mekanisme utama Penularan

- **Kontak Langsung:** Terjadi melalui sentuhan fisik (kulit ke kulit), berciuman, atau hubungan seksual. Misal penyakit menular seksual (PMS)
- **Percikan (Droplet):** Terjadi ketika percikan ludah dari batuk atau bersin penderita terhirup oleh orang lain atau mengenai selaput lendir.
- **Udara (Airborne):** Mikroba patogen bertahan di udara dalam partikel kecil dan bisa terhirup, seringkali dapat menempuh jarak jauh.
- **Kontak Tidak Langsung:** Penularan melalui benda mati yang terkontaminasi (fomites), seperti gagang pintu, alat makan, atau pakaian.
- **Makanan dan Minuman:** Konsumsi air atau makanan yang terkontaminasi patogen.
- **Vektor:** Penularan melalui gigitan serangga atau hewan perantara.

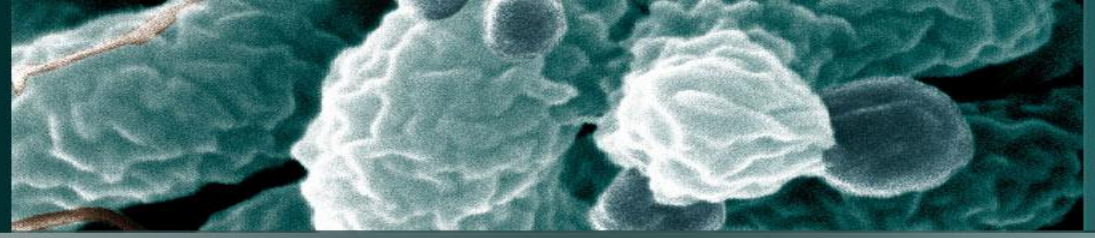
fppt.com



DAYA INVASI

- **Jasad renik harus mampu bertahan dalam hospes untuk dapat menimbulkan infeksi.**
- Misal kolera: tidak pernah memasuki jaringan, tetapi hanya menduduki epithel usus, melekat kuat sehingga tidak terhanyut gerakan usus
- Disentri basiler: hanya memasuki lapisan superfisial usus
- Typoid: tidak hanya memasuki lapisan superficial usus tapi dapat menyebar keseluruh tubuh melalui aliran darah
- Sypilis: kuman spiroketa dapat menembus membran mukosa atau kulit melalui pintu masuk dan menyebar melalui aliran darah
- Tetanus: tidak menyebar keseluruh tubuh, tapi mensekrsikan racun, dan racun ini dibawa aliran darah dan menyebar

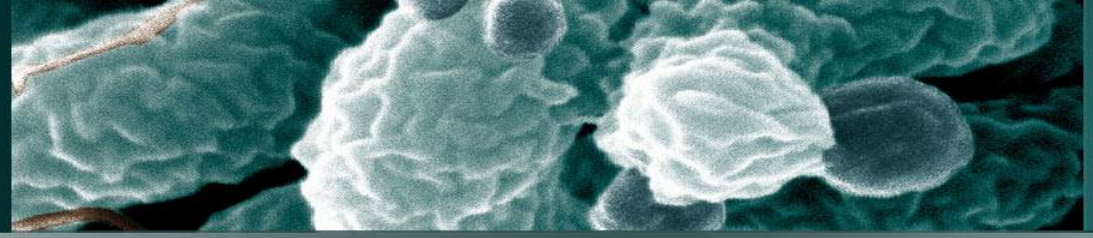
fppt.com



Cara microorganisme menerobos barrier hospes atau menghindar dari mekanisme pertahanan hospes

- **Membentuk kapsul berlendir, seghingga sel fagosit tidak menelannya**
- **Penyebaran enzimatik, melalui proses pencernaan kimia**
- **Mensekresi racun**
- **Membentuk daya tahan intraseluler, dan organisme ini cendrung menetap sebagai parasit intra seluler**

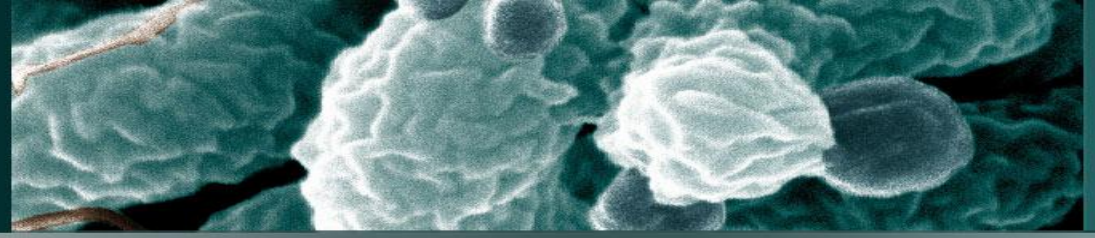
fppt.com



Klasifikasi Agen infeksi

1. Berdasarkan bangunan/Struktur
   - Bangunan yang sederhana: virus
   - Bangunan yang majemuk: protozoa juga dapat dikelompokkan pada komponen yg lebih rinci misal : Virus DNA, virus RNA, bakteri kokus atau batang dll
2. Berdasarkan Patogenitas,
   - Kemampuan menimbulkan penyakit, dikelompokkan: Patogen rendah dan tinggi (virulensi)

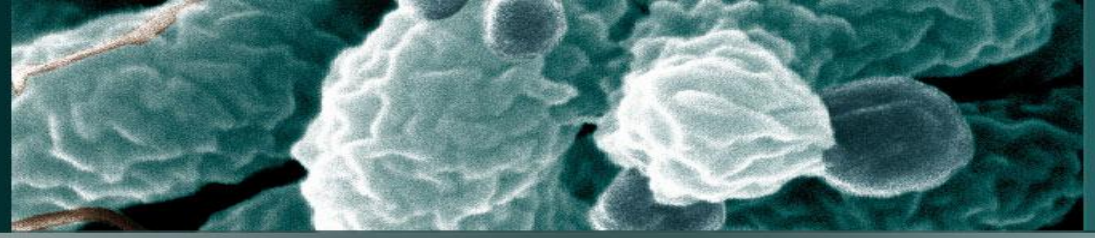
fppt.com



Letak penggandaan, baik di dalam maupun diluar sel dibagi menjadi

- Organisme intrasel obligat, hanya dapat tumbuh dan berkembang di dalam sel penjamu, kultur organisme ini perlu sel hidup
- Organisme intrasel fakultatif, mampu tumbuh baik di dalam maupun di luar sel. Pertumbuhan dalam sel biasanya pada sel makrofag, kebanyakan organisme ini dikultur pada media buatan
- Organisme Ekstrasel, tumbuh dan berkembang di luar sel, dapat dikultur pada media buatan

fppt.com

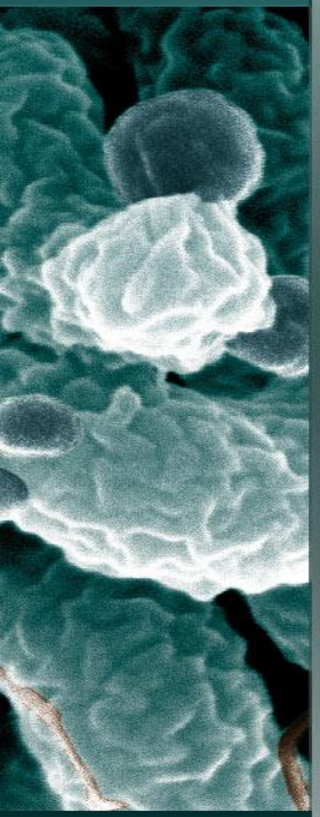


Perubahan Jaringan pada Infeksi

Pada infeksi, perubahan jaringan yang bersifat patologik dapat disebabkan oleh 3 hal yaitu :

- Kerusakan yang diinduksi agen
- Reaksi radang pejamu
- Reaksi imun pejamu

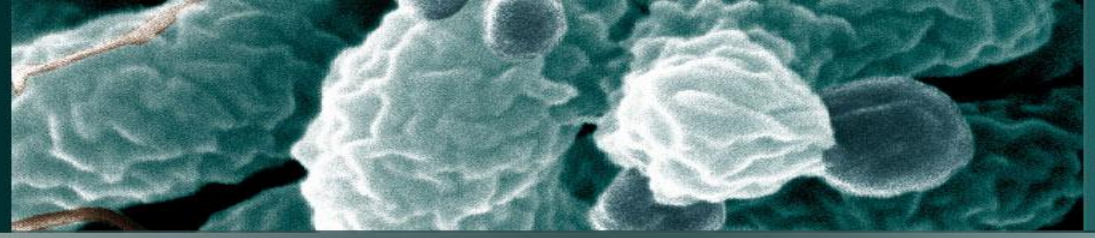
fppt.com



Perubahan patologik kerusakan jaringan akibat infeksi tergantung pada sifat agen:

- **Organisme intrasel obligat**, misal *Chlamydia spp.* (penyebab infeksi menular seksual), *Rickettsia* (penyebab tifus), *Coxiella*, dan seluruh jenis virus
- **Organisme intrasel fakultatif**, misal *Salmonella Typhi* (tipes), *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis* (TBC), dan *Listeria monocytogenes*
- **Organisme ekstra sel**, misal *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* (seringkali), dan *Pseudomonas aeruginosa*

fppt.com

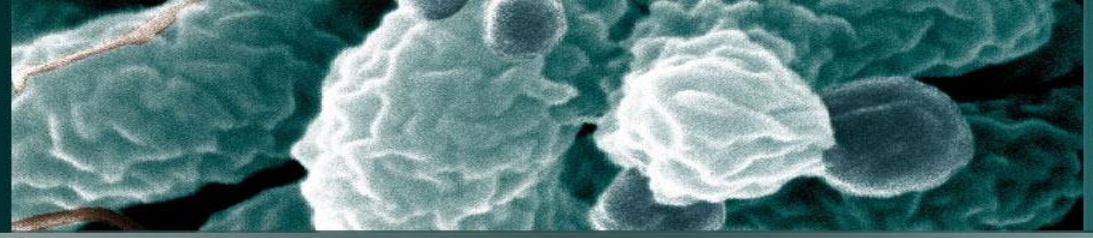


Organisme Intrasel obligat, dapat mengakibatkan:

1. Nekrosis sel

   Nekrosis akut terjadi jika penggandaan agen di dalam sel disertai perubahan yg menghentikan fungsi sel
2. Pembengkakan sel
   - Pembentukan inclusion body
   - Pembentukan sel datia

fppt.com



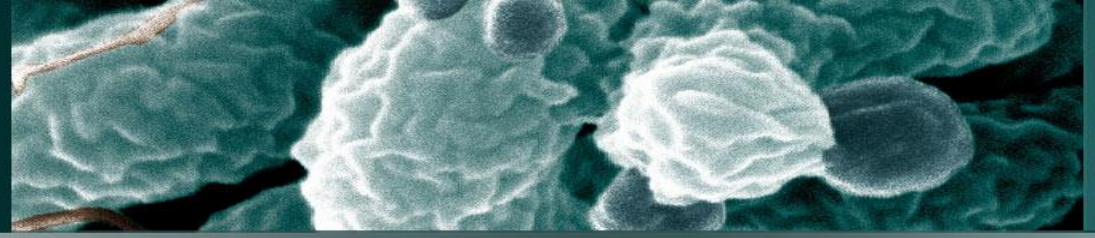
Organisme Ekstra sel

Bakteri ekstraseluler adalah mikroorganisme yang bereplikasi dan tumbuh di luar sel inang, umumnya dalam darah, jaringan ikat, atau cairan tubuh, tanpa menembus ke dalam sel.

Mereka menyebabkan penyakit dengan melepaskan toksin atau faktor virulensi yang merusak jaringan, serta sering dilawan oleh sistem imun humoral

- Pelepasan enzym
- Menyebabkan vasculitis lokal
- Menghasilkan toksin

fppt.com



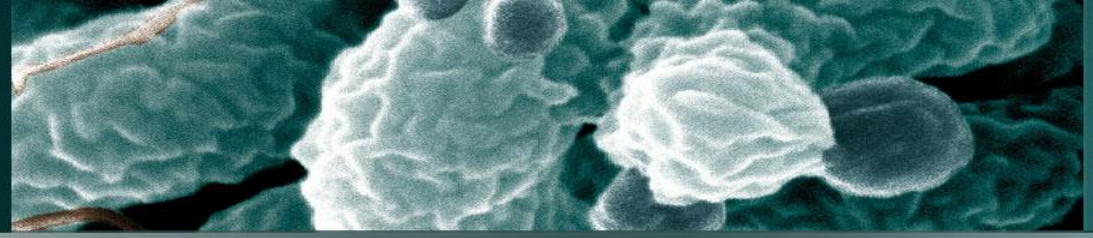
Perubahan jaringan akibat respon pejamu terhadap infeksi

Penggandaan agen infeksi menyebabkan reaksi imun dan peradangan

Reaksi peradangan yg berfungsi membuat agen infeksi tidak aktif:

- radang akut,
- radang supuratif dan radang kronik,
- radang gabungan supuratif dan granulomatosa.

fppt.com

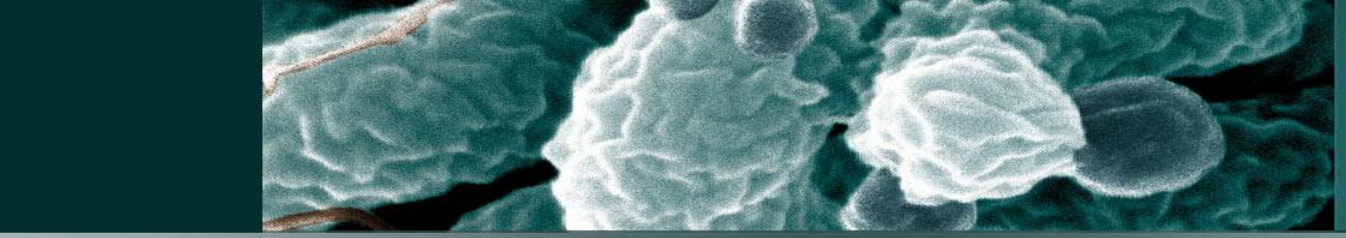


JENIS-JENIS PENYEBAB PENYAKIT INFEKSI

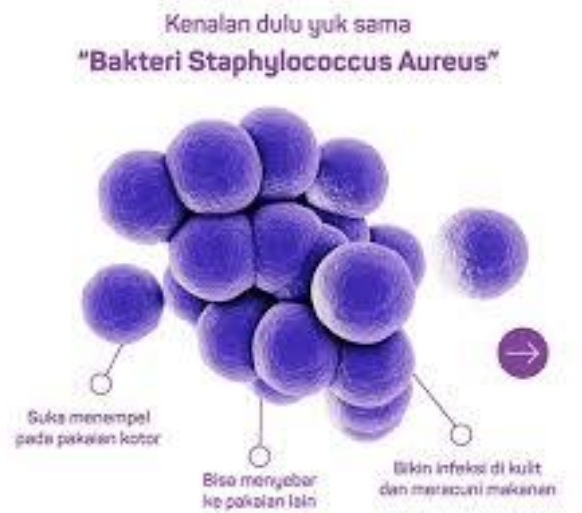
1. Bakteri :

- Bakteri merpakan sel hidup terkecil
- Berukuran 0,1 – 10 micron.
- Dibagi menjadi type gram positif dan gram negatif
- Bakteri bentuk bulat dan oval disebut coccus, bentuk panjang disebut bacillus, bentuk melengkung disebut vibrio

fppt.com



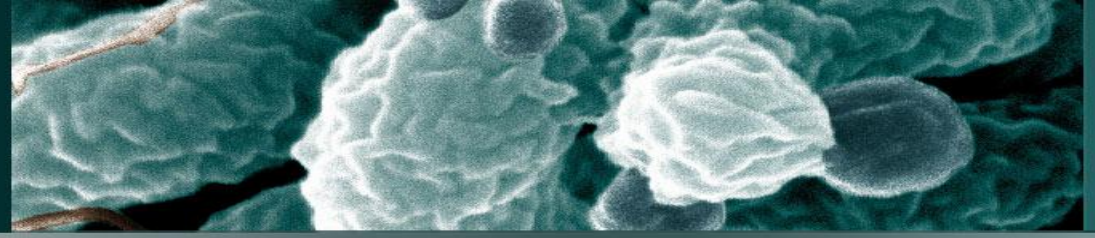
Bakteri gram positif piogenik



Staphilococus aureus

- Bentuk coccus
- Gram positif tumbuh berkelompok
- Bakteri ini normal berada dikulit dan siap untuk tumbuh dijaringan yg lebih dalam
- Menimbulkan infeksi supuratif

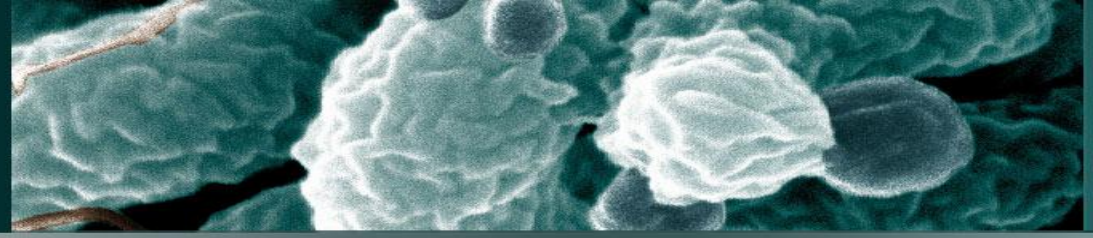
fppt.com



Penyakit yang disebabkan oleh Staphylococus Aureus

- Furunkel; infeksi disekitar folilel rambut
- Carbuncle
- Osteomyelitis
- Infeksi saluran nafas
- Artritis bakteri
- Endokarditis bakteri

fppt.com

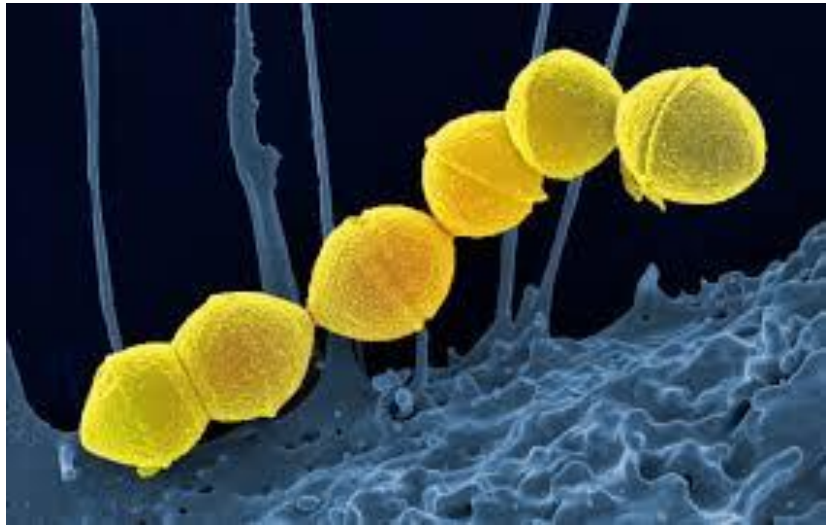


Streptoccus Pyogenes

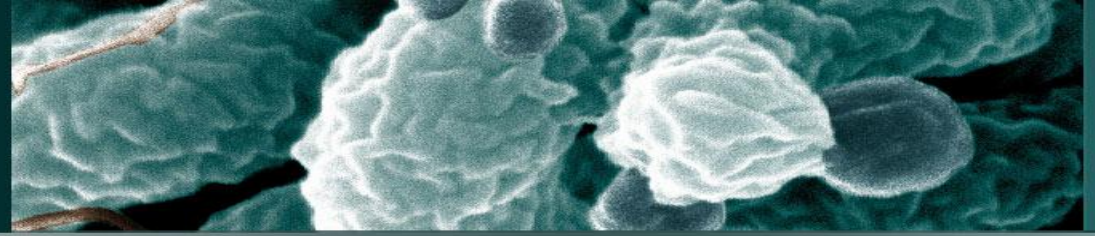
- Bakteri cocus, gram positif
- Merupakan flora dikulit dan oraofaring
- Dikenal dengan streptococus grup A

Penyakit yg disebabkan Streptococus

- Faringitis akut
- Erisipelas
- Impetigo(pyoderma)
- Cellulitis



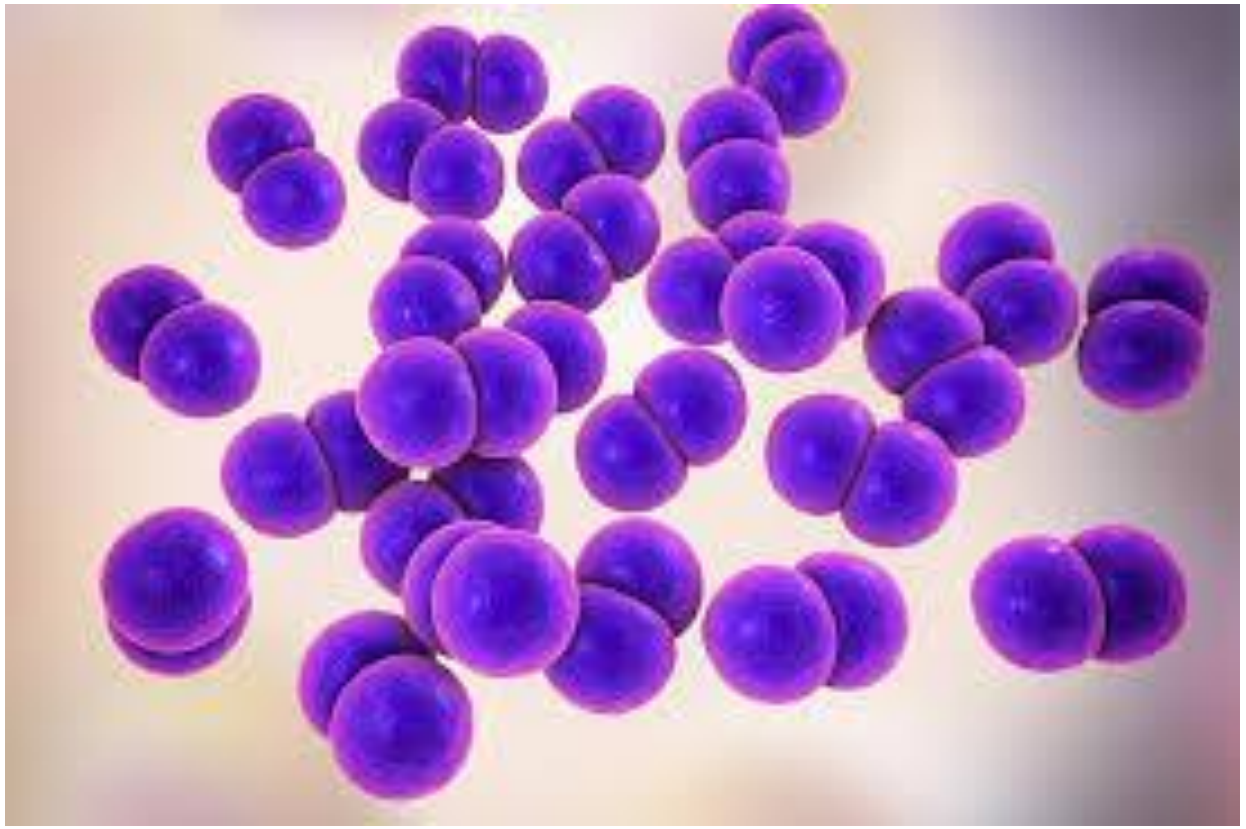
fppt.com



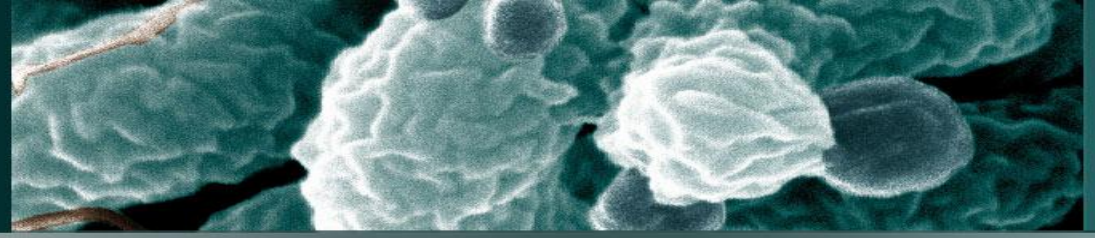
Streptococus Pneumonia

Menimbulkan penyakit :

- Pneumonia,
- Otitis media,
- Sinusitis,
- Meningitis



fppt.com



Neisseria meningitis

- Sering disebut meningokok, gram negatif, penyebab merningitis
- Penyebaran kuman didalam darah sering disertai shok dan kelainan koagulasi darah

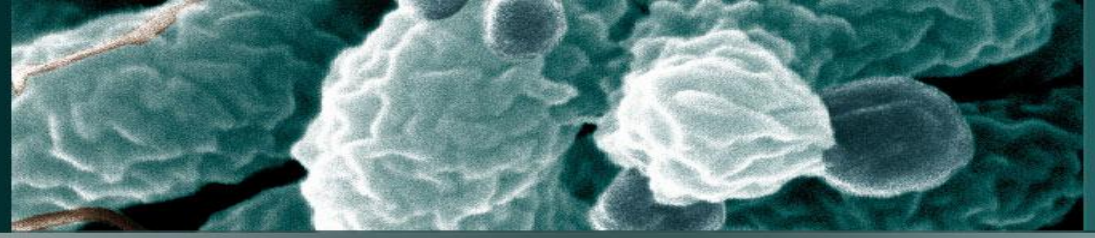
Hemophilus influenza

- Bacil gram negatif, cocus
- Penyebab infeksi piogenik terutama mengenai telinga tengah, sinus, kulit muka, meningen, paru, epiglotis, sendi

Bordetella pertusis

- Gram negatif, kokus
- Penyebab batuk rejan atau pertussis yaitu infeksi jalan nafas yg berkepanjangan disertai batuk berulang

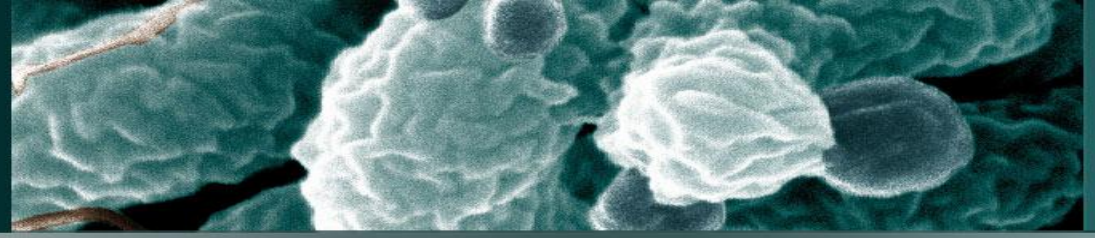
fppt.com



Corynebakterium dipteri

- Bakteri gram positif, penyebab penyakit difteri
- Difteri dimulai dengan masuknya C.difteri melalui faring dan berproliferasi di tonsil
- Karakteristik terbentuk membran tebal, abu-abu, membrane terdiri atas sel epitel lepas, materi necrotik, netrofil, fibrin, bakteri
- Disaluran nafas yg terkena terjadi edema, dan akan mengganggu pernafasan, toksin difteri merusak otot jantung.

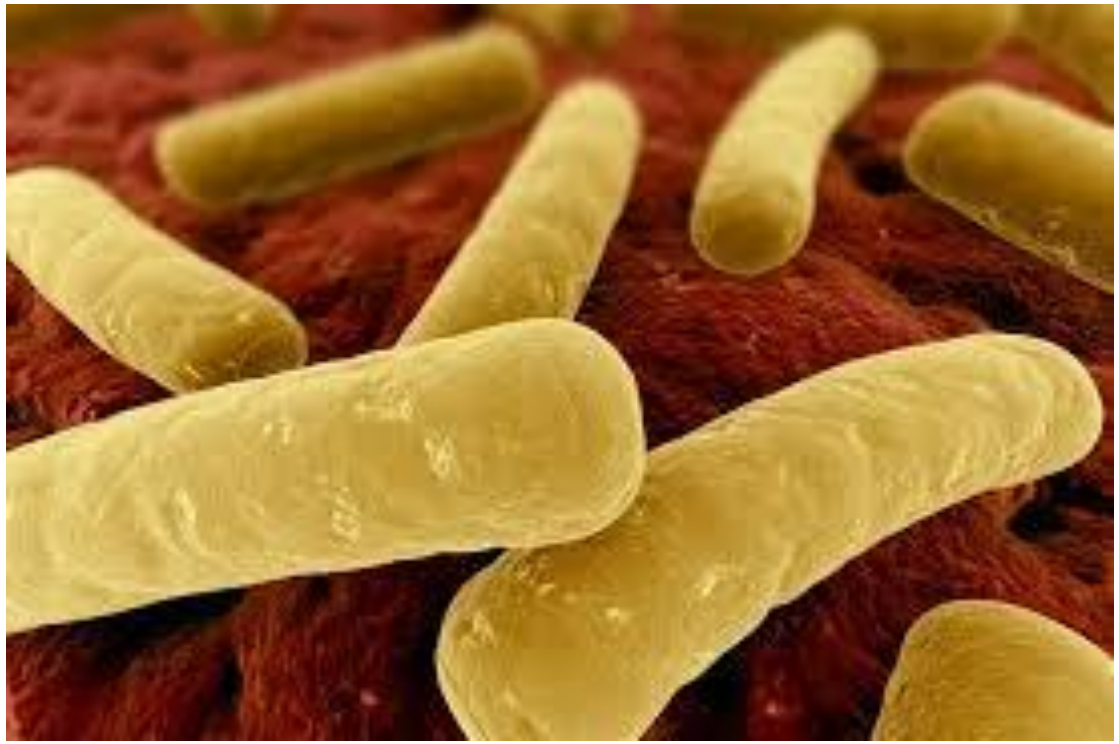
fppt.com



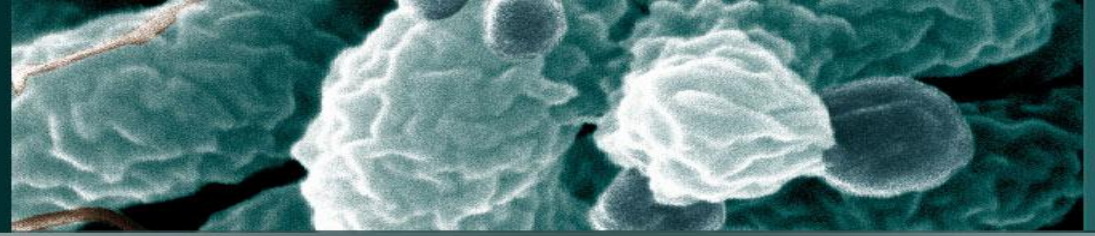
Clostridia

Bacil gram positif mampu membentuk spora, tumbuh mutlak anaerob, Dibagi menjadi :

- Clostridiun tetani
- Clostridium perfringen
- Clostridium botulinum



fppt.com

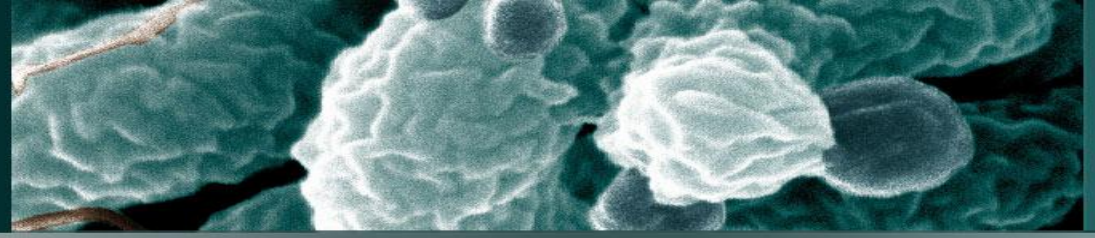


Yersinia pestis

- Penyebab penyakit Pes, infeksi bakteri yg disertai pembesaran dan nyeri pada kelenjar getah bening, infeksi dimulai pada rodent yg kemudian menyebar ke manusia
- Patologi : terlihat perdarahan dan necrosis kelenjar limfoid yg terkena

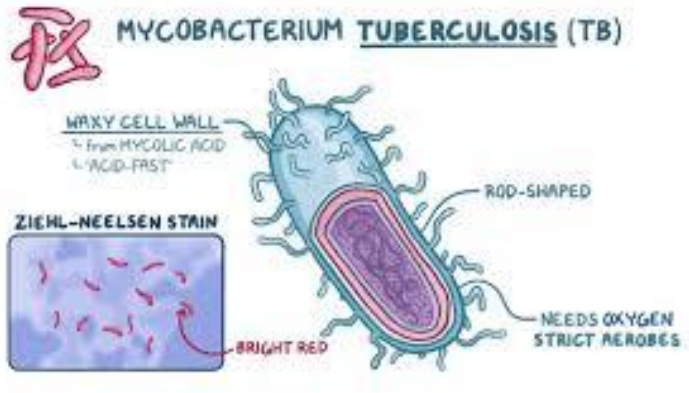


fppt.com



Mycobacterium

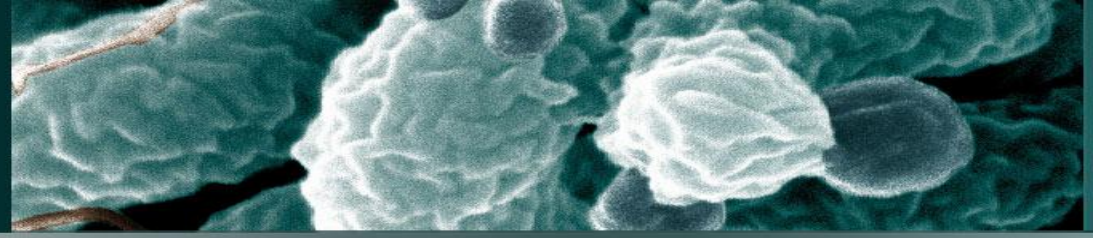
- Merupakan bakteri gram positif
- Merupakan kuman tahan asam (tetap menahan karbolfuchsin setelah dibilas dengan alkohol asam) disebut BTA (Bakteri Tahan Asam)
- Tumbuh lebih lambat daripada bakteri lain
- Penyakit yg ditimbulkan kronik residif



Jenis mycobacterium

- Mycobacteriun tuberculosis: menyerang paru paru
- Mycobacterium leprae ; menyerang kulit dan serabut saraf tepi
- Mycobacterim atipik menyerang kelenjar limfoid

fppt.com

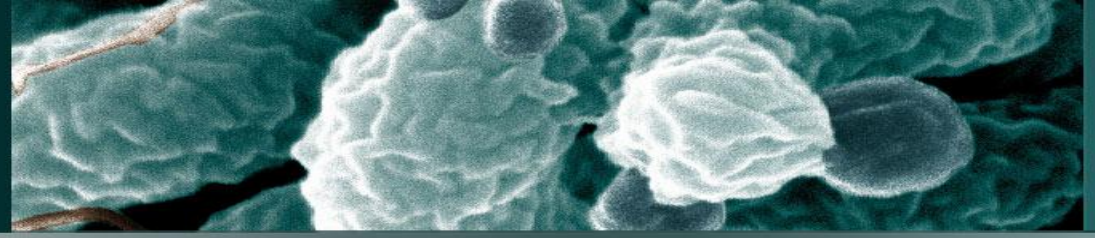


JENIS-JENIS PENYEBAB PENYAKIT INFEKSI

2. Virus :

- Adalah organisme patogen terkecil
- Mengandung R.N.A atau D.N.A dan memiliki selubung protein
- Organisme ini tidak mampu bermetabolisme mandiri, memerlukan organel sel terinfeksi untuk berkembang biak

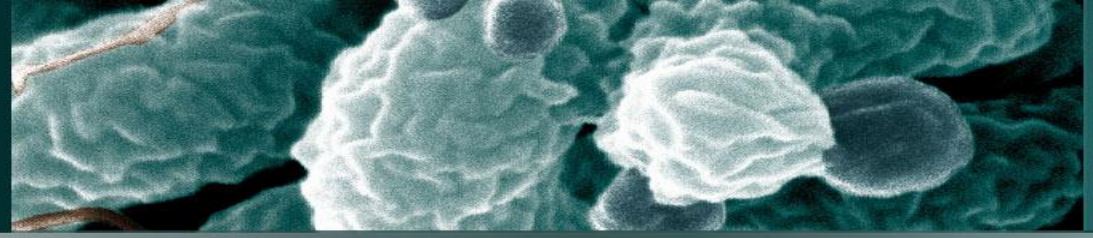
fppt.com



CONTOH PENYAKIT VIRUS

- ✔ Influenza
- ✔ Morbilli (Rubeola)= campak
- ✔ Rubella
- ✔ Mumps (parotitis epidemika)
- ✔ Rota virus
- ✔ Herpes Citomegalo virus
- ✔ Human papiloma virus
- ✔ HIV-AIDS
- ✔ Hepatits
- ✔ Covid

fppt.com

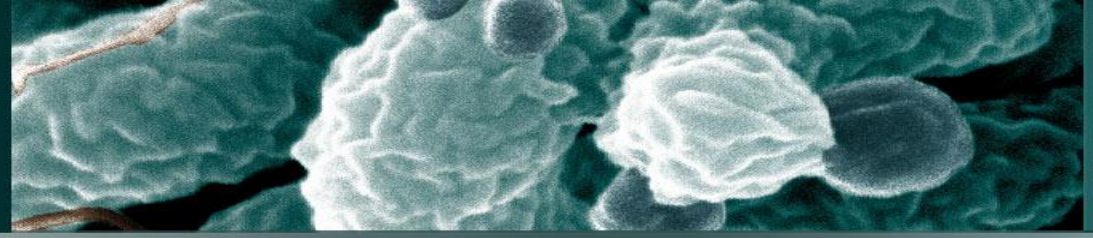


JENIS-JENIS PENYEBAB PENYAKIT INFEKSI

3. Mikoplasma:

- Mikroorganisme unisel mirip bakteri tetapi lebih kecil dan tidak mengandung peptidoglikan
- Contoh penyakit : pneumonia mikoplasma

fppt.com

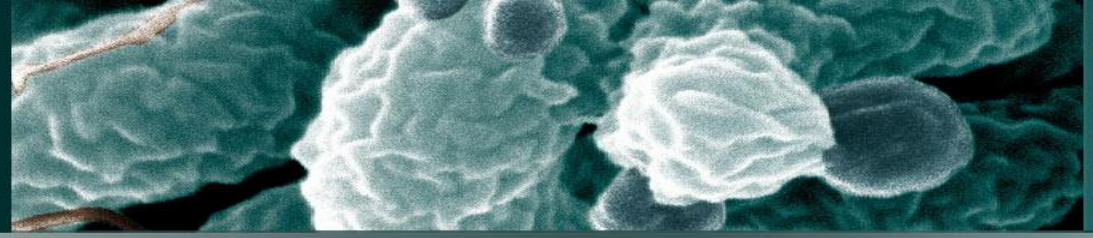


JENIS-JENIS PENYEBAB PENYAKIT INFEKSI

4. Riketsia:

- Memerlukan penjamu untuk bereproduksi secara seksual
- Mengandung DNA dan RNA
- Memiliki dinding petidoglikan
- Ditularkan memlaui gigitan kutu
- Contoh penyakit : Tifus dan Rocky Mountain fever
- Infeksi Riketsia menimbulkan :
    - Ruam kulit
    - Demam menggigil
    - Mialgia
    - Pembentukan thrombus di organ-organ

fppt.com



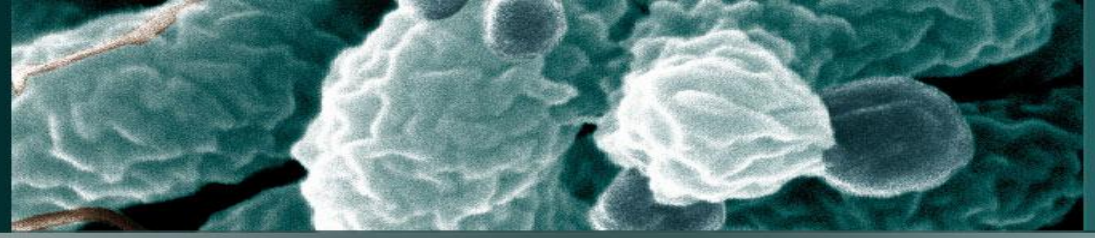
JENIS-JENIS PENYEBAB PENYAKIT INFEKSI

4. Klamidia:

- Organisme unisel
- Bereproduksi secara aseksual dlm penjamu dan mengalami siklus replikasi Contoh : infeksi urogenital
- Infeksi oleh klamidia Uretritis menimbulkan Servisitis, disertai pengeluaran mukopurulen, gatal dan rasa terbakar saat berkemih



fppt.com



5. Jamur:

- ✔ Mencakup ragi (yeast) dan kapang (mold)
- ✔ Memiliki inti sel dan dinding sel
- ✔ Cth : kandidiasi mulut, vagina, kurap
- ✔ Infeksi Jamur:
  - ○ Gatal dikulit atau kepala (superficial)
  - ○ Ruam atau perubahan warna kuku
  - ○ Plak putih pada rongga mulut
  - ○ Tanda-tanda pneumonia

6. Parasit:

- ✔ Parasit : protozoa, cacing, dan arthropoda
- ✔ Infeksi Parasit;
  - ○ Diare oleh parasit sal cerna
  - ○ Demam disertai malaria
  - ○ Gatal dan ruam pada infeksi kulit

fppt.com

ANTIBIOTIKA (Populasi Khusus)

APT. DWI HERWANTO, M. FAR

Definisi

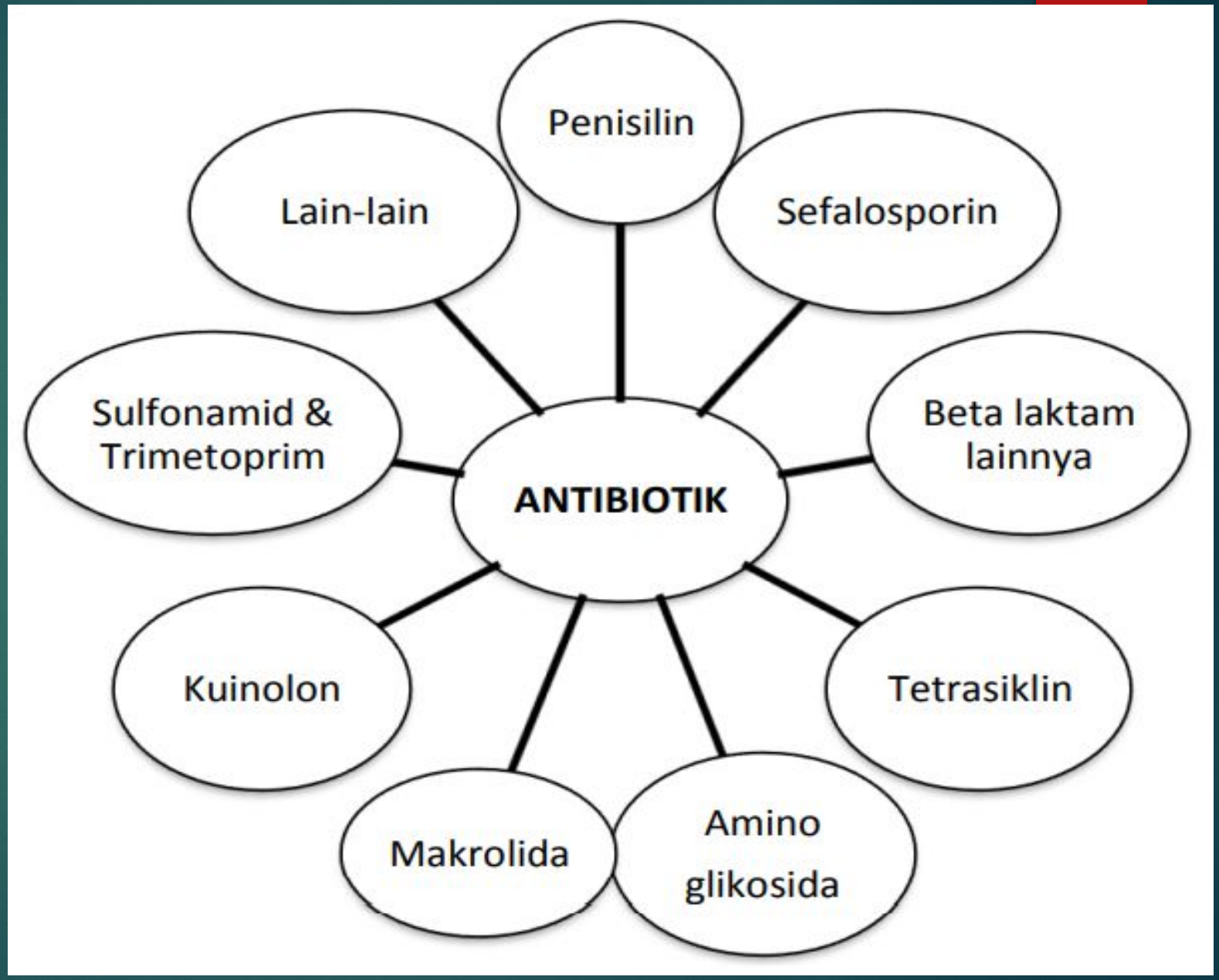
Antimicrobial Agent (Agen antimikroba)

- Semua senyawa alami, semi sintetik ataupun murni sintetik yang mampu membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme parasit yang dapat menimbulkan penyakit.
- Parasit:
  - Bakteri
  - Virus
  - Jamur
  - Cacing, dll
- Contohnya : Enrofloxicin, Penicillin, Albendazol, Mikonazol, dll

Antibiotik

- Suatu senyawa yang diproduksi oleh suatu mikroorganisme yang mampu membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain.
- Semua antibiotik adalah agen antimikroba, khususnya disini adalah yang terbuat dari bahan alami karena antibiotik berasal dari mikroorganisme yang diisolasi lalu dibuat jadi obat.
- Contohnya : Penicillin, Lincomycin.

GOLONGAN ANTIBIOTIK



1. GOLONGAN PENISILIN

A. Penisilin Spektrum Gram Positif, yang rusak oleh Enzim Penisilinase.

   Contoh : Penisilin G , Penisilin V

B. Penisilin Spektrum Luas, yang rusak oleh Enzim Penisilinase.

   Contoh : Ampisilin, Amoksisilin, Bakampisilin

C. Penisilin yang tahan oleh Enzim Penisilinase.

   Contoh : Kloksasilin, Flukoksasilin, Co Amoksiklav

D. Penisilin Antipseudomonas.

   Contoh : Tikarsilin, Piperasilin, Sulbenisilin

Modifikasi Penisilin

- Penisilin yang tahan dari Enzim Penisilinase diperlukan dimodifikasi.

Dengan diberi Beta Laktamase Inhibitor (BLI) pada strukturnya.

Ada 3 macam BLI :

1. Asam Klavulanat Co Amoksiklav (Amoksisilin + Asam klavulanat)
2. Sulbactam Onasin (Ampisilin + sulbactam)
3. Tazobactam

Penisilin Antipseudomonas

Kenapa Pseudomonas jadi perhatian ???

Pseudomonas arabinosa adalah bakteri yang sangat berbahaya karena penyebab kematian terbesar di dunia.

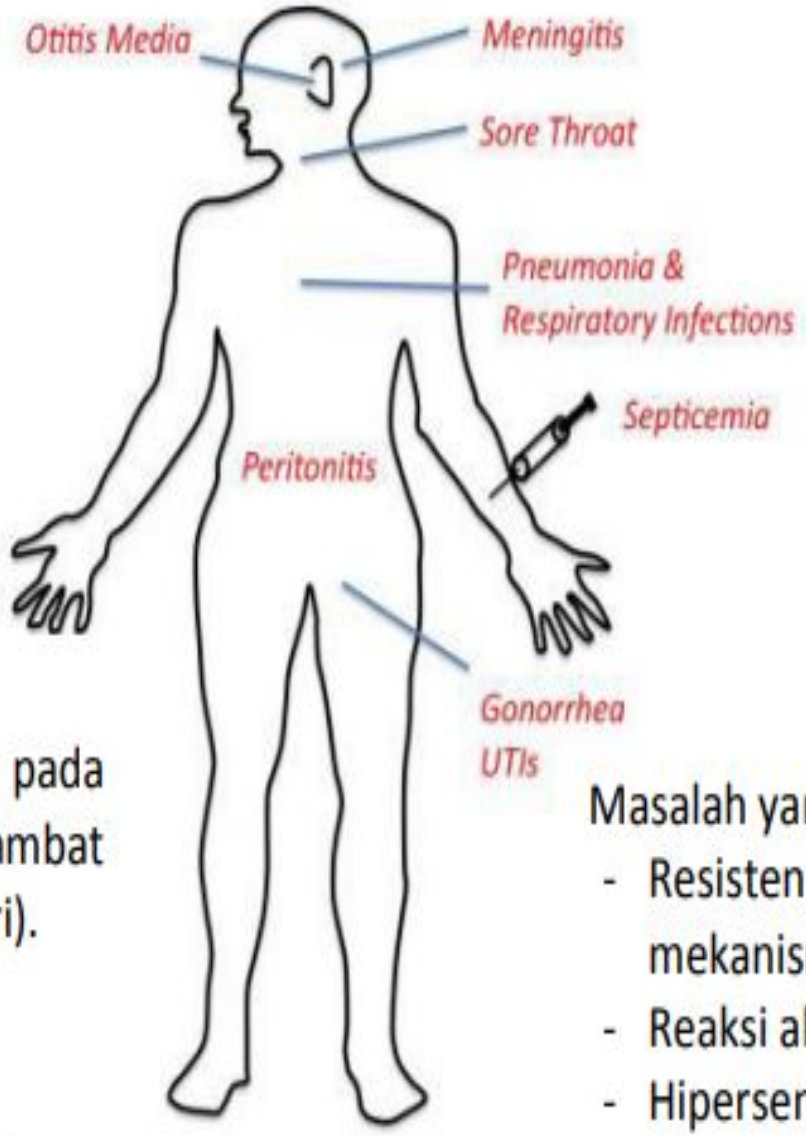
Oleh karena itu beberapa kasus infeksi yang berat terutama infeksi Nosokomial (infeksi yang didapat dari rumah sakit, biasanya timbul demam pada 2-3 hari kemudian) perlu diobati oleh antibiotik khusus karena gol. antibiotika lain tidak ada yang bisa melawan Pseudomonas.

Penicillin Uses

Routes:

oral

i.v.



Mekanisme :
Menghambat *transpeptidase* pada dinding sel bakteri (menghambat pembentukkan dinding sel bakteri).

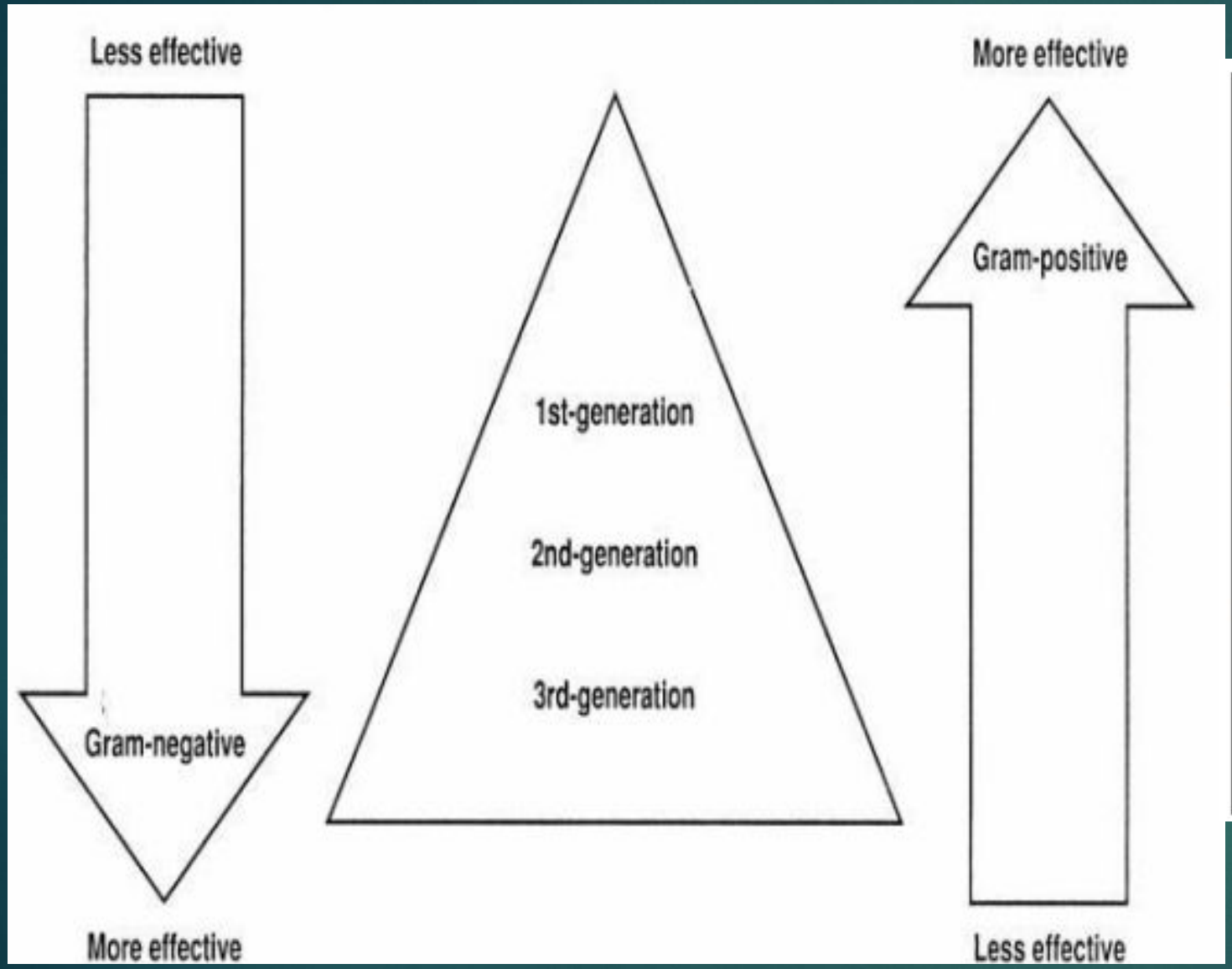
Sifatnya :
Bakterisidal (membunuh bakteri).

Masalah yang diketahui :
- Resisten (β-laktamase & mekanisme lainnya)
- Reaksi alergi
- Hipersensitif silang (1-3% dengan Sefalosporin)

Note :
Perlu diketahui kalau enzim penisilase itu nama lainnya dari β-laktamase yaitu suatu enzim yang dimiliki bakteri untuk merusak cincin laktam dari obat yang menyebabkan obatnya rusak dan tidak berefek lagi.

2. GOLONGAN SEFALOSPORIN

a) Generasi pertama
   Efektifitas : bakteri gram (+)
   Contoh : Sefadroksil, Sefaleksin, Sefradin, Sefazolin, Sefalotin.
b) Generasi kedua
   Efektifitas : bakteri gram (-)
   Contoh : Sefaklor, Sefuroksim, Sefamandol, Sefoksitin.
c) Generasi ketiga
   Efektifitas : >> gram (-), enterobacteriaceae dan kadang pseudomonas
   Contoh : Sefoperazon, Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim.
d) Generasi keempat (Jarang digunakan, harganya mahal)
   Efektifitas : bakteri gram +/-
   Contoh : Sefepim



Umumnya pada golongan antibiotik lain makin tinggi generasinya maka spektrumnya akan semakin luas. Namun beda pada gol. sepalosporin.

Dari gambar disamping dapat dijelaskan bahwa :

- ✓ Pada golongan sepalosporin semakin tinggi generasinya maka efektivitas pada gram (+) semakin berkurang namun efektivitas pada gram (-) akan meningkat.
- ✓ Kecuali pada golongan ke-4
  Golongan ini memiliki aktivitas gram (+) seperti generasi pertama dan aktivitas gram (-) nya lebih baik dari generasi lainnya.

3. GOLONGAN BETALAKTAM LAIN

a) Monobaktam

Efektifitas : bakteri Gram (-) dan Pseudomonas

Contoh : Aztreonam

b) Carbapenem

Efektifitas : Spektrum luas (gram (+/-) & aerob/anaerob)

Contoh : Imipenem (+silastatin) dan meropenem

- Kenapa Imipenem dikombinasi dengan silastatin ??
- Sebenarnya imipenem resisten/tahan terhadap betalaktamase tapi sifat ini diinaktifkan
- oleh dihidropeptidase dalam tubulus ginjal, oleh karena itulah dalam penggunaanya di klinik dikombinasi dihidropeptidase silastatin

4. GOLONGAN TETRASIKLIN

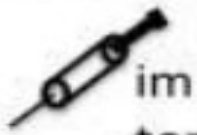
- Efektifitas : gram (+/-)
- Sifatnya : Bakteriostatik
- Kerjanya menghambat pertumbuhan bakterinya, yang membunuhnya yaitu sistem imun tubuh. Namun kelemahannya karena sifatnya hanya menghambat jadi banyak ditemukan kasus resisten terhadap golongan ini.
- Resistensi yang sudah banyak terjadu pada klamidia, riketsia & mikoplasma
- Contoh : Tetrasiklin, Demeklosiklin hidroklorida, Doksisiklin, Minosiklin, Oksitetrasiklin

5. GOLONGAN AMINOGLIKOSIDA

- Efektifitas : bakterisid, gram (-) & <<< gram (+), antipseudomonas
- Toksisitas : nefrotoksik & ototoksik
- Contoh : Gentamisin, Amikasin, Kanamisin, Neomisin sulfat, Netilmisin, Tobramisin, Streptomisin (akhirannya –isin)
- Tidak tersedia dalam bentuk sediaan oral

Aminoglycoside Uses

Routes:

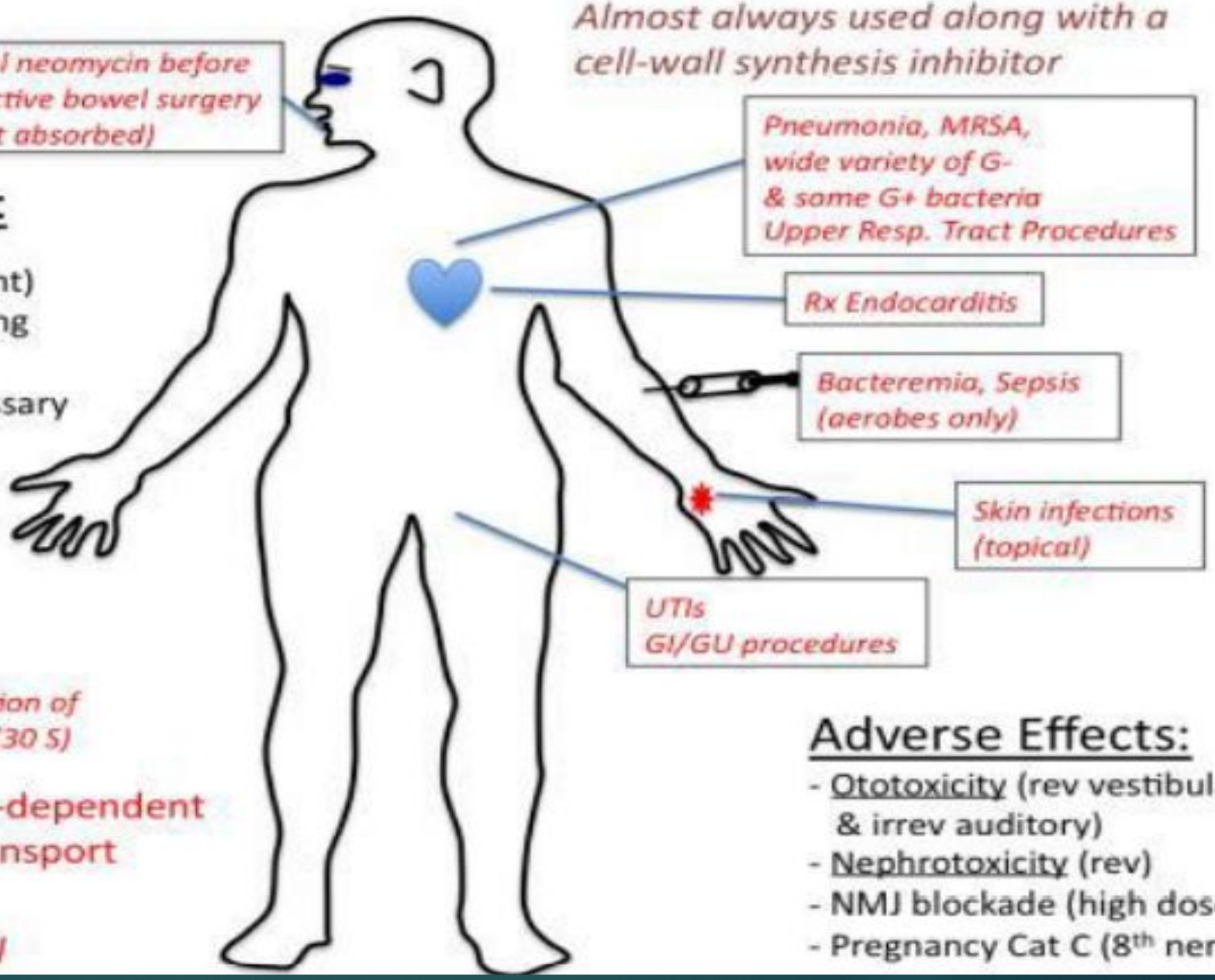


im *or* iv,
topical

Pharmacokinetics:

-Vd = ECS (25% body weight)
- adjust maintenance dosing based upon [creatinine]
- plasma monitoring necessary

Almost always used along with a cell-wall synthesis inhibitor



Oral neomycin before elective bowel surgery (not absorbed)

Pneumonia, MRSA, wide variety of G- & some G+ bacteria Upper Resp. Tract Procedures

Rx Endocarditis

Bacteremia, Sepsis (aerobes only)

Skin infections (topical)

UTIs GI/GU procedures

Mechanism:

Irreversible inhibition of Protein Synthesis (30 S)



O_2-dependent transport

bactericidal

Adverse Effects:

- Ototoxicity (rev vestibular & irrev auditory)
- Nephrotoxicity (rev)
- NMJ blockade (high dose)
- Pregnancy Cat C (8th nerve)

6. GOLONGAN MAKROLIDA

- Efektifitas : gram (+/-), Atipical organism (klamidia, riketsia & mikoplasma), alternative alergi penisilin, Pneumonia
- Note :
  - Atipical organism adalah organisme yang tidak dapat dikalahkan oleh antibiotik biasa.
  - Hanya 2 golongan yang mampu membasminya yaitu Makrolida dan Tetrasiklin.
- Contoh : Eritromisin, Azitromisin, Klaritromisin, Roksitromisin, Spiramisin. (akhiran -misin)

Rute :
Oral, intravena

Mekanisme :
Berikatan dengan 50s dan memblok tahap translokasi pada proses sintesis protein

Sifat : Bakteriostatik

Efek samping :
- Mual, muntah, diare, nyeri abdomen
- Hepatotoksik
- Eritromisin adalah inhibitor P450 (perhatikan interaksi obatnya)

Macrolide Uses

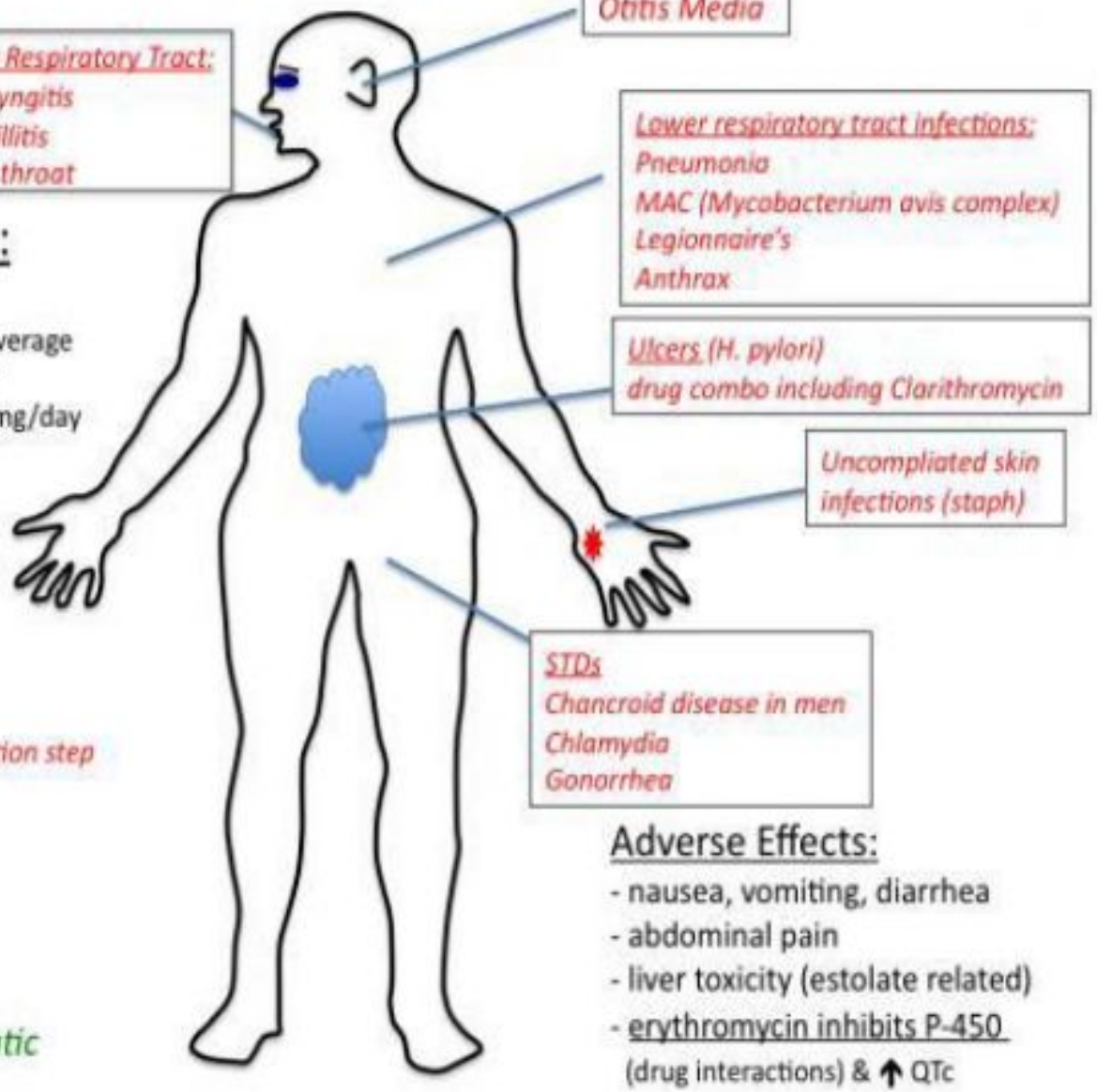
Routes:

oral

iv

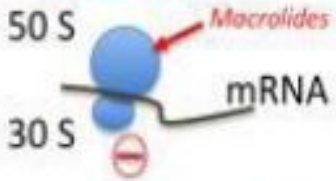
Pharmacokinetics:

- Azithromycin $t_{1/2}$ =3 days
- a 1 g dose provides 7 day coverage
- common therapy consists of 500 mg loading dose & 250 mg/day for 4 more days.



Mechanism:

Bind to 50S & block translocation step in protein synthesis



bacteriostatic

Adverse Effects:

- nausea, vomiting, diarrhea
- abdominal pain
- liver toxicity (estolate related)
- erythromycin inhibits P-450 (drug interactions) & ↑ QTc

7. GOLONGAN KUINOLON

- Efektifitas : Gram (+/-) , Enterobacteriaceae, Pseudomonas
- Contoh : Asam nalidiksat, Asam pipemidat, Siprofloksasin, Ofloksasin, Norfloksasin , Pefloksasin, Fleroksasin, Sparfloksasin, Levofloksasin

8. GOLONGAN SULFONAMID & TRIMETOPRIM

- Efektifitas : Gram (+/-), resistensi ??
- Contoh : Trimetoprim, Kotrimoksazol, Sulfadiazin, Sulfadimidin, Sulfasalazin

9. GOLONGAN ANTIBIOTIK LAIN

a) AMFENIKOL
   Efektifitas : Gram (+/-), Mikoplasma, dll
   ESO : Anemia aplastika (Salmonella typhi & H influenzae)
   Contoh : Kloramfenikol, Tiamfenikol
b) LINKOSAMID
   Efektifitas : Gram (+) & Bakteroides
   Antistap : Pada infeksi tulang & sendi, PMC
   Contoh : Klindamisin, Linkomisin
c) VANKOMISIN
   Efektifitas : Gram (+)
d) POLIMIKSIN
   Efektifias : Gram (-), Pseudomonas
   Contoh : Kolistin

SPEKTRUM

ANTIBIOTIK	BAKTERI AEROB													
	GRAM (+)						GRAM (-)							
	SA	MR SA	SE	MR SE	St	Ec	E Coli	KP	EB	PM	SM	PA	HI	HI*
Penisilin	+	-	+	-	++++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampisilin	+	-	+	-	++++	++	++	-	-	+++	-	-	++++	-
Tikarsilin	+	-	+	-	++++	-	++	+	++	+++	+++	++	+++	-
Co-amoxiclav	++++	+	++++	-	++++	++	+++	++	-	++++	-	-	++++	++++
Cefazolin	++++	-	++++	-	++++	-	+++	+++	-	++++	-	-	+	-
Cefuroxime	++++	-	++++	-	++++	-	+++	+++	+	++++	+	-	++++	++++
TGC	+++	-	++	-	++++	-	++++	++++	+	++++	++++	+	++++	++++
Cefepime	+++	-	++++	-	++++	-	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Cotrimoxazol	++++	+++	++++	+	++++	+	+++	+++	++++	++++	+++	-	++++	++++
Eritromisin	++	-	+	-	++++	-								
Gentamisin							++++	++++	++++	++++	++++	+++	++	++
Ciprofloksazin	+++	++	+++	++	+	+	++++	++++	++++	++++	++++	+++	++++	++++
Fluoroquinolon	++++	++	+++	++	++++	++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Imipenem	++++	+	++++	-	++++	++	++++	++++	++++	+++	++++	++++	++++	++++
Aztreonam	-	-	-	-	-	-	++++	++++	+	++++	++++	+++	++++	++++
Vancomisin	++++	++++	++++	++++	+++	+++								

ANTIBIOTIK	BAKTERI AN-AEROB				KETERANGAN
	BF	P	PS	C	
Penisilin	+	-	+	-	SA = Staphylococcus aureus
Ampisilin	+	-	+	-	SE = Staphylococcus epidermidis
Tikarsilin	+	-	+	-	St = Streptococci
Co-amoxiclav	++++	+	++++	-	Ec = Enterococci
Cefazolin	++++	-	++++	-	KP = Klebsiella pneumoniae
Cefuroxime	++++	-	++++	-	EB = Enterobactercioacae
TGC	+++	-	++	-	PM = Proteus Mirabilis
Cefepime	+++	-	++++	-	SM = Serratia marcescens
Cotrimoxazol	++++	+++	++++	+	PA = Pseudomonas aeruginosa
Eritromisin	++	-	+	-	HI = Haemophillus Influenzae
Gentamisin					BF = Bacteroides fragilis
Ciprofloksazin	+++	++	+++	++	P = Peptococcus
Fluoroquinolon	++++	++	+++	++	PS = Peptostreptococccus
Imipenem	++++	+	++++	-	C = Clostridia
Aztreonam	-	-	-	-	
Vancomisin	++++	++++	++++	++++	

Ket : - = tidak memiliki aktivitas

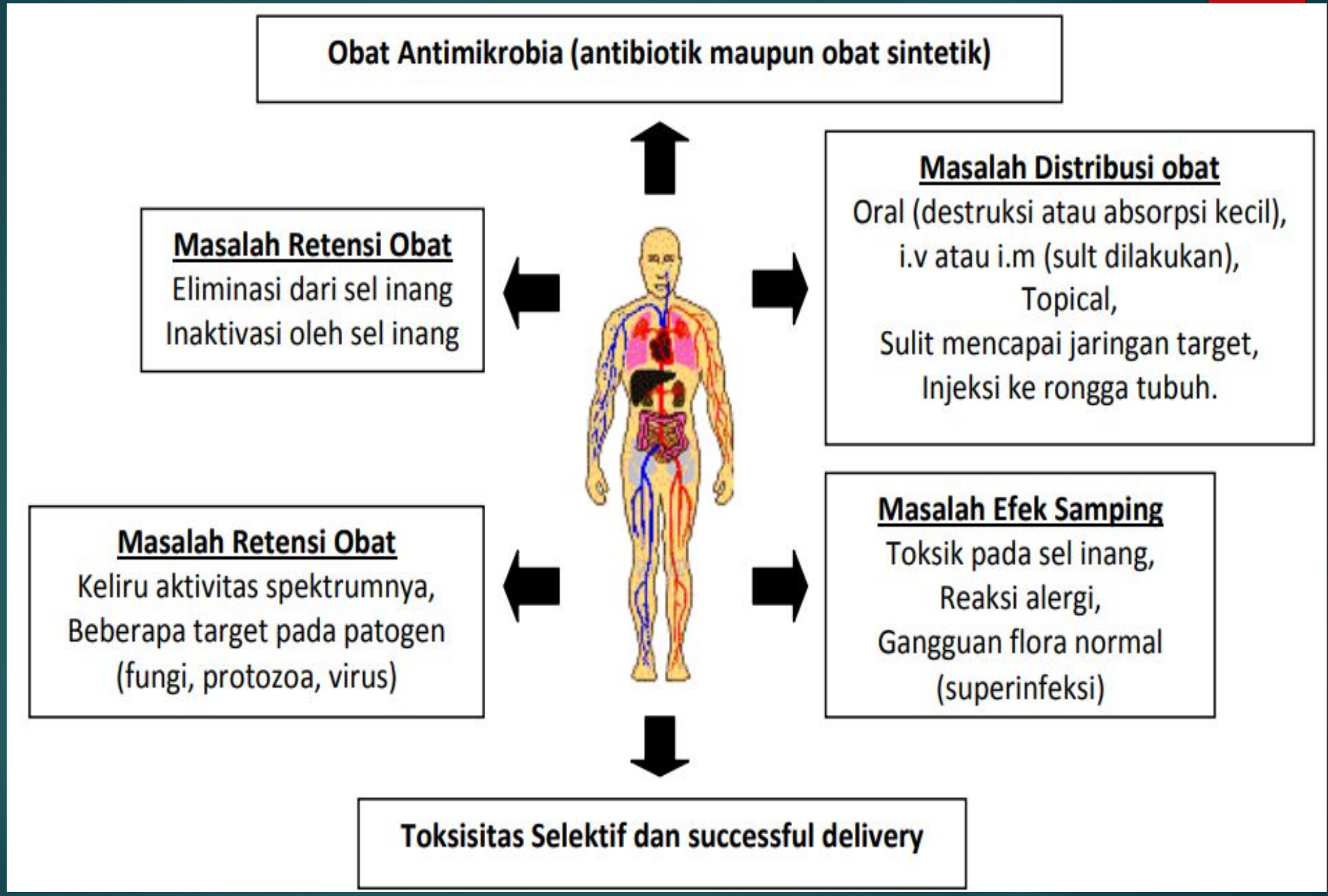
\+ = aktivitasnya kecil

++ = aktivitasnya cukup baik

+++ = aktivitasnya baik

+++ = aktivitasnya sangat baik

Kompleksitas terapi



Interaksi Antibiotik dengan Obat lain

ANTIBIOTIK	OBAT LAIN	MEKANISME AKSI/EFEK	PENGATASAN
Aminoglikosida	Nefrotoksik atau ototoksik (misal: Ampotericin B, Cisplatin, Cyclisporine, Furosemid, NSAIDs, Vancomycin)	Adverse effect ditingkatkan (*additive*)	Monitor konsetrasi Aminoglikosida dan fungsi renal
Kloramfenikol	Fenitoin, tolbutamid, etanol	Menurunkan metabolisme obat lain	Montor fenitoin, gula darah
Isoniazid	Carbamazepin, fenitoin	Menurunkan metabolisme obat lain (mual, muntah, nystagmus, ataksia)	Monitor obat
Makrolida	Digoksin	Menurunkan bioavailabilitas dan metabolisme digoksin	Monitor digoksin hindari jika memungkinkan
	Teofilin	Menurunkan metabolisme teofilin	Monitor teofilin
Penisilin dan sefalosporin	Probenesid, aspirin	Penghambatan ekskresi β-laktam	Gunakan jika konsentrasi β-laktam jangka panjang sangat digunakan
Ciprofloxacin/ norfloxacin	Teofilin	Menurunkan metabolisme teofiin	Monitor teofilin

Lanjut..

Quinolon	Antiaritmia kelas I-a dan III	Menaikkan interval Q-T	Hindari
	Kation multivalen (antasida, iron sucralfate, zinc, vitamin)	Menurunkan absorpsi quinolon	Pemberian terpisah dengan selang waktu 2 jam
Sulfonamide	Sulfonilurea, fenitoin, warfarin	Menurunkan metaboisme obat lain	Monitor gula darah, PT
Tetrasiklin	Antasida, iron kalsium, sucralfate	Menurunkan absorpsi tetrasiklin	Pemberian terpisah dengan selang waktu 2 jam
	Digoksin	Menurunkan bioavailabilitas dan metabolisme digoksin	Monitor digoksin, hindari jika dimungkinkan

Keamanan Antibiotik Pada Wanita Hamil

- Antibiotik tertentu aman digunakan saat hamil (terutama golongan Penisilin dan Sefalosporin) jika diresepkan dokter untuk mengatasi infeksi, karena manfaatnya lebih besar daripada risiko.
- Hindari penggunaan antibiotik sembarangan terutama di trimester pertama untuk mencegah risiko kelainan janin.
- Efek penggunaan antibiotik yang tidak tepat pada janin dapat meliputi malformasi kongenital mayor, kelainan organ spesifik, bahkan keguguran.

Pemberian saat kehamilan

- Antibiotik Aman (Relatif Aman/Kategori B): Dokter sering meresepkan amoxicillin, ampicillin, penisilin, clindamycin, erythromycin, dan nitrofurantoin.
- Antibiotik Harus Dihindari: Tetrasiklin dan glisilsiklin sebaiknya dihindari karena berisiko bagi janin.
- Kategori Keamanan: Kategori A dan B aman, sedangkan kategori C, D, dan X memiliki risiko tinggi terhadap janin (bisa menyebabkan cacat bawaan).
- Trimester Pertama: Masa krusial perkembangan janin, di mana penggunaan obat sembarangan berisiko tinggi menyebabkan kelainan struktural atau fungsional.Konsultasi: Wajib berkonsultasi dengan dokter untuk memastikan jenis dan dosis antibiotik yang aman

KATEGORI	CONTOH ANTIBIOTIK
A	
B	Amoksisilin, Ampisilin, Sefaleksin, Makrolida
C	Cotrimoksazol, Ciprofloksazin
D	Aminoglikosida, Tetrasiklin
X	

Antibotik hanya dikategorikan 3 golongan pada ibu hamil, yaitu :

1) Kategori B

   Pada kategori ini termasuk golongan Penisilin, golongan Sefalosporin dan golongan Makrolida.

2) Kategori C

   Pada kategori ini terdapat antibiotik Cotrimoksazol dan Ciprofloksazin. (*untuk bantu mengingat, kata kuncinya disini adalah huruf “C”)

3) Kategori D

   Termasuk di dalamnya golongan aminglikosida dan tetrasiklin. Dimana seperti kita ketahui tetrasiklin mampu menembut sawar plasenta dan akan mengganggu pertumbuhan tulang dan gigi janin.

Efek Samping Utama Antibiotik

No	ANTIBIOTIK	EFEK SAMPING
1	Golongan aminoglikosida	Kerusakan pada organ pendengar dan kerusakan pada ginjal pada pemakaian jangka panjang
2	Golongan sefalosporin	Efek pada gastrointestinal (mual, muntah, diare)
3	Golongan miscellaneous ß laktam	Gangguan lambung, reaksi kulit
4	Kloramfenikol	*Gray baby syndrom* pada neonatus
5	Golongan makrolida	Gangguan gastrointestinal
6	Golongan penisillin	Reaksi alergi akibat hipersensitif
7	Golongan quinolon	Gangguan gastrointestinal, ruam kulit, efek neurologi
8	Golongan sulfonamid	Sakit kepala, reaksi alergi, agranulositosis dan anemia hemolitik pada penggunaan jangka panjang
9	Tetrasiklin	Gangguan lambung-usus, membentuk kompleks dengan kalsium-fosfor sehingga mengganggu struktur kristal dari gigi pada janin dan anak-anak yang sedang tumbuh, fotosensitivitas

Vaksin & Imunisasi

Farmakoterapi Populasi Khusus

Apt. Dwi Herwanto, M. Farm

DEFINISI

- Vaksin (dari kata vaccinia, penyebab infeksi cacar sapi yang ketika diberikan kepada manusia, akan menimbulkan pengaruh kekebalan terhadap cacar),
- Bahan antigenik yang digunakan untuk menghasilkan kekebalan aktif terhadap suatu penyakit sehingga dapat mencegah atau mengurangi pengaruh infeksi organisme alami atau "liar."

- Salah satu caranya mencegah penyakit.
- Vaksin mengandung **antigen** yang sama atau **bagian dari antigen** yang menyebabkan penyakit, tetapi antigen dalam vaksin adalah dalam keadaan **sudah dibunuh atau sangat lemah**.
- Vaksinasi sangat membantu untuk mencegah **penyakit-penyakit infeksi yang menular** baik karena virus atau bakteri, misalnya **polio, campak, difteri, pertusis (batuk rejan), rubella (campak Jerman), meningitis, tetanus, Haemophilus influenzae tipe b (Hib), hepatitis**, dll.

- setiap anak lahir dengan sistem kekebalan penuh terdiri dari sel, kelenjar, organ, dan cairan yang berada di seluruh tubuh nya untuk melawan bakteri dan virus menyerang.
- Sistem kekebalan mengenali kuman yang memasuki tubuh sebagai penjajah “asing”, atau antigen, dan menghasilkan zat protein yang disebut **antibodi** untuk melawan mereka.

- Jutaan antibodi menyerang antigen ketika antigen / "serangan" sudah terlalu banyak tubuh tidak dapat bertahan sakit
- Sel memori sel yang terlibat dalam produksi antibodi, mengingat antigen asli mempertahankan diri ketika antigen yang sama mencoba menginfeksi kembali **IMUNITAS**

MENGAPA VAKSIN PENTING ?

- bayi baru lahir kebal terhadap banyak penyakit karena mereka memiliki antibodi yang mereka dapatkan dari ibu namun, durasi imunitas ini berlangsung hanya sekitar sebulan sampai setahun

KAPAN VAKSIN DIBERIKAN ?

- Vaksin bekerja dengan baik ketika mereka diberikan pada usia tertentu.
  - Vaksin campak diusahaka diberikan pada anak paling tidak 1 tahun
  - Vaksin DPT diberikan secara berkala dalam suatu periode waktu

Respon Imun Bawaan & Adaptif

Imunitas Bawaan (Innate)

Respon non-spesifik cepat (dalam hitungan menit/jam) yang bertindak sebagai barier lini pertama. Melibatkan komponen fisik, kimia, sel fagosit (makrofag, neutrofil), dan komplemen.

Karakteristik: Tanpa memori imunologi.

Imunitas Adaptif (Acquired)

Respon spesifik antigen yang membutuhkan waktu pengenalan awal (hari), melibatkan limfosit T (seluler) dan limfosit B (humoral/antibodi) guna melenyapkan patogen spesifik.

Karakteristik: Memiliki memori imunologi kuat.

Terminologi Kunci Imunologi

Antigen

Molekul asing (protein, polisakarida) yang dikenali secara spesifik oleh sistem imun adaptif dan memicu respon defensif seluler atau humoral.

Antibodi (Ig)

Glikoprotein plasma (imunoglobulin) yang disekresikan sel plasma B spesifik untuk menetralisir atau mengeliminasi patogen target.

Memori Imun

Kemampuan respon imun adaptif untuk mengidentifikasi kembali antigen patogen secara lebih cepat dan destruktif pada paparan berikutnya.

Komponen di Dalam Vial Vaksin

Antigen & Adjuvan

Antigen: Komponen aktif pemantik respon imun spesifik (virus/bakteri lemah atau mati, komponen subunit).

Adjuvan: Senyawa kimia (seperti garam aluminium) untuk mengamplifikasi dan memicu respon imunitas bawaan awal.

Stabilisator & Pengawet

Stabilisator: Melindungi efikasi biologi vaksin dari pengaruh suhu ekstrim (misal: gelatin, asam amino).

Pengawet: Mencegah kontaminasi bakteri/jamur patogen sekunder saat multi-dosis (misal: 2-fenoksietanol).

Mekanisme Kerja Seluler

Fagositosis & Presentasi Antigen (APC): Sel dendritik dan makrofag mengidentifikasi antigen vaksin, memprosesnya, lalu mempresentasikannya lewat MHC Kelas II ke sel T helper.

Aktivasi Sel T Helfer (CD4+): Sel T helper merangsang sekresi sitokin spesifik yang memicu maturasi sel B menjadi sel plasma pengekspresi antibodi masif.

Diferensiasi Sel B & Produksi Imunoglobulin: Sel B mengalami perubahan isotipe antibodi (Affinity Maturation) menghasilkan IgG dengan afinitas ikatan destruktif sangat tinggi.

Pembentukan Sel Memori Persisten: Sebagian kecil sel T dan sel B berdiferensiasi menjadi sel memori jangka panjang yang menetap di limpa dan kelenjar getah bening.

Kelebihan & Kekurangan Vaksin

Tipe Vaksin	Definisi & Contoh	Kelebihan Utama	Kelemahan Utama
Live Attenuated	Patogen hidup dilemahkan (MR, BCG, Varisela)	Imunitas seluler/humoral sangat kuat, proteksi seumur hidup	Berisiko reversi patogen, kontraindikasi imunokompromais
Inactived (Killed)	Patogen dinonaktifkan (Polio IPV, Rabies, Hep-A)	Aman total, tidak ada risiko replikasi/reversi genetik	Respon imun lebih lemah, membutuhkan dosis booster berulang
Subunit / Konjugat	Fragmen murni spesifik patogen (HiB, PCV, HPV)	Sangat bertarget pada epitop protektif, efek samping minimal	Kesulitan identifikasi epitop, imunogenisitas rendah tanpa adjuvan
Toksoid	Toksin bakteri dinetralisir (Tetanus, Difteri)	Sangat efektif melawan patofisiologi toksik bakteri	Hanya menarget toksin, tidak membunuh bakteri fisik

EFEK SAMPING VAKSINASI

- Vaksin terhadap **difteri, tetanus, batuk rejan, polio dan Hib** menyebabkan area merah dan bengkak di tempat vaksinasi atau demam
- **vaksin pneumokokus** reaksi di tempat suntikan (seperti rasa sakit, nyeri, kemerahan atau bengkak), demam dan lekas marah mungkin juga mengantuk.
- Vaksin MMR --> dingin, reaksi kulit, demam atau kelenjar ludah membengkak.

- Vaksin Meningiitis : beberapa pembengkakan dan kemerahan di tempat suntikan diberikan dan demam
- **Efek samping** umum lainnya antara lain : sakit kepala, sakit otot atau sendi, kemerahan dan bengkak di tempat suntikan, demam, pusing iritasi kulit, seperti gatal dan ruam, gangguan usus, seperti mual dan muntah, diare, sakit perut.

Platform Modern: mRNA & Vektor

Platform Vaksin mRNA

Mengantarkan materi genetik (mRNA) penyandi glikoprotein spesifik patogen dalam selubung lipid nanopartikel (LNP). Sel tubuh inang secara mandiri mensintesis antigen target untuk diekspos ke sistem imun.

Contoh: Pfizer-BioNTech, Moderna (COVID-19).

Platform Vektor Viral

Menggunakan virus tidak berbahaya yang telah direkayasa secara genetik (tidak bereplikasi) sebagai wahana kurir pengantar DNA penyandi antigen patogen spesifik ke dalam nukleus sel inang.

Contoh: Oxford-AstraZeneca, Janssen.

Tahapan Uji Klinis Vaksin

Fase I (Keamanan)

Uji pada sukarelawan sehat (20-100 orang) untuk mengevaluasi profil keamanan dasar dan farmakokinetik.

Fase II (Imunogenisitas)

Uji pada ratusan individu target untuk menentukan dosis optimal, jadwal pemberian, serta respon imun spesifik.

Fase III (Efikasi)

Uji skala masif multi-senter (ribuan individu) untuk mengevaluasi efikasi klinis pencegahan infeksi nyata.

Fase IV (Surveilans)

Pemantauan keamanan jangka panjang pasca-pasar (Real-World) mendeteksi efek samping yang sangat jarang.

European Medicines Agency (EMA). "Clinical efficacy and safety guidelines for vaccines" (2022).

Formula Kekebalan Kelompok

$$P_c = 1 - \frac{1}{R_0}$$

Rumus Dasar Ambang Batas

Penentu proporsi kritis populasi yang harus imun (Pc) berdasarkan angka reproduksi dasar penyakit (RO).

Faktor Penentu Keberhasilan

RO (Basic Reproduction Number): Jumlah rata-rata transmisi sekunder dari satu individu infeksius pada populasi rentan.

Contoh Kasus: Penyakit Campak memiliki RO ~ 12-18, sehingga Pc wajib melampaui **92% - 95%** cakupan imunisasi aktif berkelanjutan.

Menghitung efikasi vaksin: Pc riil = Pc / Efikasi Vaksin (E).

Jadwal Imunisasi Anak IDAI

Usia Pemberian	Vaksin yang Direkomendasikan	Tujuan Pencegahan Klinis	Kategori Program
< 24 Jam	Hepatitis B (HB-0)	Pencegahan transmisi vertikal virus Hepatitis B ibu-anak	Pemerintah (Wajib)
1 Bulan	BCG, OPV-1	Tuberkulosis berat (Meningitis TB) & Poliomielitis tipe 1	Pemerintah (Wajib)
2, 3, 4 Bulan	DPT-HB-Hib (Combo), PCV, Rotavirus	Difteri, Tetanus, Pertusis, Hep-B, Pneumonia, Diare Rotavirus	Kombinasi Program/Mandiri
9 Bulan	MR-1 (Campak-Rubella)	Eradikasi campak klinis & pencegahan Congenital Rubella	Pemerintah (Wajib)
12 Bulan	Varisela-1, Hepatitis A-1, PCV-4	Pencegahan cacar air akut dan infeksi Hepatitis A fekal-oral	Pilihan Mandiri (Sangat Dianjurkan)

Imunisasi Dewasa PAPDI 2025

Vaksin Influenza Tahunan: Sangat direkomendasikan untuk seluruh dewasa, terutama lansia dan pengidap komorbiditas paru/jantung guna menghindari pneumonia sekunder fatal.

Vaksin Pneumokokus (PCV15/PCV20 & PPSV23): Diberikan rutin pada lansia usia >50 tahun untuk perlindungan mutlak dari penyakit pneumokokus invasif (IPD).

Vaksin Herpes Zoster Rekombinan (Shingrix): Diberikan 2 dosis (jeda 2-6 bulan) bagi usia >50 tahun, terbukti mengurangi insidensi neuralgia pasca-herpes (PHN) hingga 97%.

Vaksin Premarital Spesifik: Penapisan dan pemberian MMR (mencegah infeksi kongenital rubella pada janin) serta HPV (mencegah kanker serviks) bagi wanita usia subur sebelum menikah.

Imunisasi pada Kehamilan

Proteksi Maternal & Neonatus

Pemberian vaksin pada ibu hamil bertujuan mentransfer antibodi IgG protektif secara transplasenta guna melindungi bayi dari risiko patogen fatal selama bulan-bulan pertama kehidupannya.

Contoh: Vaksinasi Tdap (Tetanus, Difteri, Pertusis seluler).

Pedoman Keamanan Vaksin

Sangat Direkomendasikan: Inactivated Influenza, Tdap (Trimester III optimal antara minggu 27-36).

Kontraindikasi Absolut: Seluruh vaksin hidup (Live Attenuated) seperti MMR, Varicella, Yellow Fever karena risiko teoritis transmisi ke janin.

SAMPAI BERAPA LAMA PERLINDUNGAN VAKSINASI BERTAHAN

- *Difteri dan tetanus*: setidaknya selama 10 tahun, atau mungkin lebih lama.
- *Batuk rejan*: setidaknya selama tiga tahun. Namun, ini masih sedang dipelajari.
- *Meningitis:* perlindungan jangka panjang.
- *Polio:* perlindungan seumur hidup.
- *Campak, mumps dan rubella* (campak Jerman): menawarkan perlindungan yang tahan lama yang sangat mungkin seumur hidup.

- *Meningitis C:* menawarkan perlindungan yang tahan lama yang sangat mungkin seumur hidup.
- *Kanker serviks:* studi menunjukkan bahwa perlindungan berlangsung setidaknya selama lima tahun. Penelitian lebih lanjut sedang berlangsung untuk membuktikan apakah *booster* akan dibutuhkan.

Sistem Rantai Dingin Vaksin

Rentang Suhu Standar (+2°C hingga +8°C): Rentang suhu krusial untuk mayoritas vaksin protein, virus mati, dan toksoid. Pembekuan tidak sengaja dapat merusak struktur protein antigen secara ireversibel.

Rentang Suhu Ultra-Dingin (Ultra-Low Temperature / ULT): Penyimpanan khusus pada suhu -80°C hingga -60°C untuk vaksin mRNA lipid nanopartikel (LNP) guna mencegah hidrolisis materi genetik.

Vaksin Vial Monitor (VVM): Label indikator suhu kumulatif pada vial untuk memantau apakah vaksin pernah terpapar panas ekstrif yang melampaui batas toleransi stabilitas biologisnya.

Pembersihan & Pemantauan Kontinu: Penggunaan termometer digital kontinu (loggers) di seluruh rantai distribusi, mulai dari pabrik manufaktur hingga fasilitas puskesmas ujung tombak.

Klasifikasi Reaksi KIPI

KIPI Terkait Produk Vaksin

Reaksi akibat sifat inheren vaksin itu sendiri ketika memicu sistem imun primer tubuh.

- **Reaksi Lokal:** Nyeri, kemerahan, indurasi pada area injeksi.
- **Reaksi Sistemik:** Demam transien, mialgia, malaise, cefalgia.

KIPI Koinsidens & Prosedural

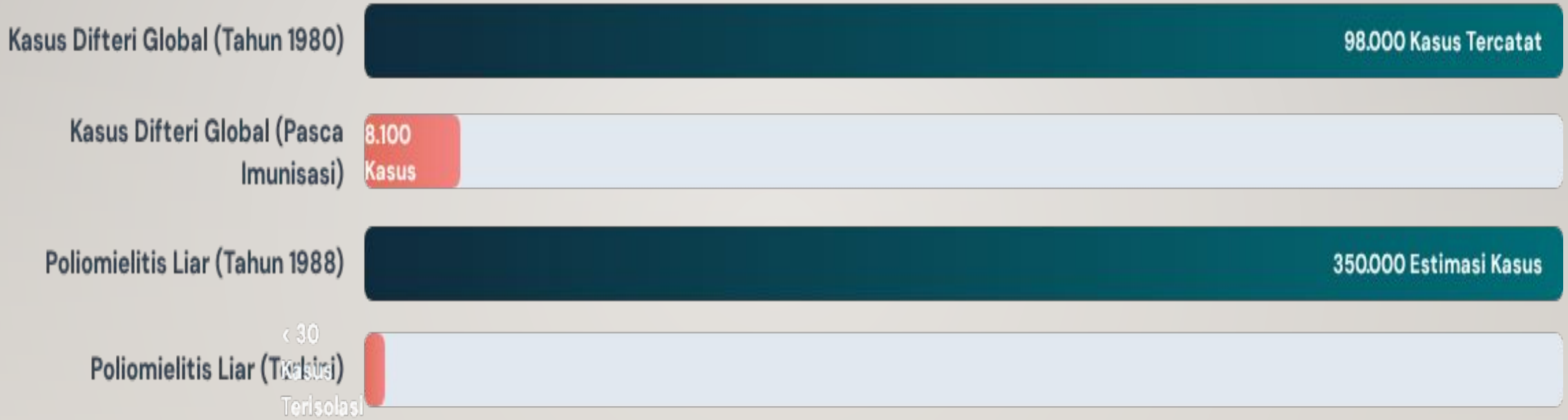
Reaksi yang terjadi setelah imunisasi namun secara kausalitas tidak disebabkan oleh kandungan biologis vaksin.

- **Koinsiden:** Gejala penyakit lain yang kebetulan muncul bersamaan pasca-vaksinasi.
- **Eror Prosedur:** Kesalahan sterilisasi jarum, rekonstruksi pelarut, atau penentuan rute injeksi.

Kontraindikasi Vaksinasi

Kelompok / Kondisi Pasien	Kategori Kontraindikasi	Alasan Ilmiah / Patofisiologi Risiko	Penatalaksanaan Klinis yang Direkomendasikan
Riwayat Anafilaksis Dosis Sebelumnya	Absolut (Semua jenis vaksin)	Hipersensitivitas Tipe I (IgE-mediated) memicu kolaps kardiovaskular akut	Hentikan regimen dosis berikutnya, lakukan rujukan alergi-imunologi khusus
Imunodefisiensi Berat (HIV CD4 <200, Kemoterapi)	Absolut (Hanya untuk Vaksin Hidup)	Kegagalan klirens imun menyebabkan replikasi pathogen tak terkendali di organ vital	Hindari vaksin MMR/Varicela; proteksi pasien via strategi Ring Vaccination keluarga
Penyakit Akut Sedang hingga Berat	Penundaan Sementara (Relatif)	Gejala demam tinggi mengaburkan pemantauan reaksi alergi spesifik vaksin	Tunda vaksinasi hingga fase penyembuhan klinis akut tercapai sempurna
Sindrom Guillain-Barré <6 Minggu Pasca Vaksinasi	Perhatian Khusus (Precautions)	Potensi risiko minimal eksaserbasi demielinisasi autoimun saraf tepi	Lakukan analisis rasio risiko-manfaat komprehensif sebelum imunisasi ulang

Dampak Eradikasi Penyakit



Bukti epidemiologis nyata menunjukkan penurunan morbiditas global hingga melampaui ***97%–99%*** *pasca inisiasi Program Imunisasi Global (EPI) oleh World Health Organization.*

Arah Baru Vaksinologi

Vaksin Influenza Universal: Penelitian mutakhir menargetkan domain "stem" hemaglutinin yang sangat konservatif (tidak bermutasi) untuk perlindungan flu seumur hidup.

Vaksin Kanker Terapeutik Personalisasi: Pemanfaatan platform mRNA untuk melatih sel T mengenali neoantigen spesifik sel tumor unik yang diambil dari biopsi mandiri pasien.

Sistem Pengantaran Tanpa Jarum (Microneedle Patches): Patch transdermal larut mandiri yang mengandung antigen kering, meningkatkan stabilitas rantai dingin dan menghilangkan fobia jarum suntik.

Penerapan Artificial Intelligence (AI): Pemodelan protein tiga dimensi (AlphaFold) untuk memprediksi struktur epitop protektif secara instan sebelum melakukan uji laboratorium fisik.

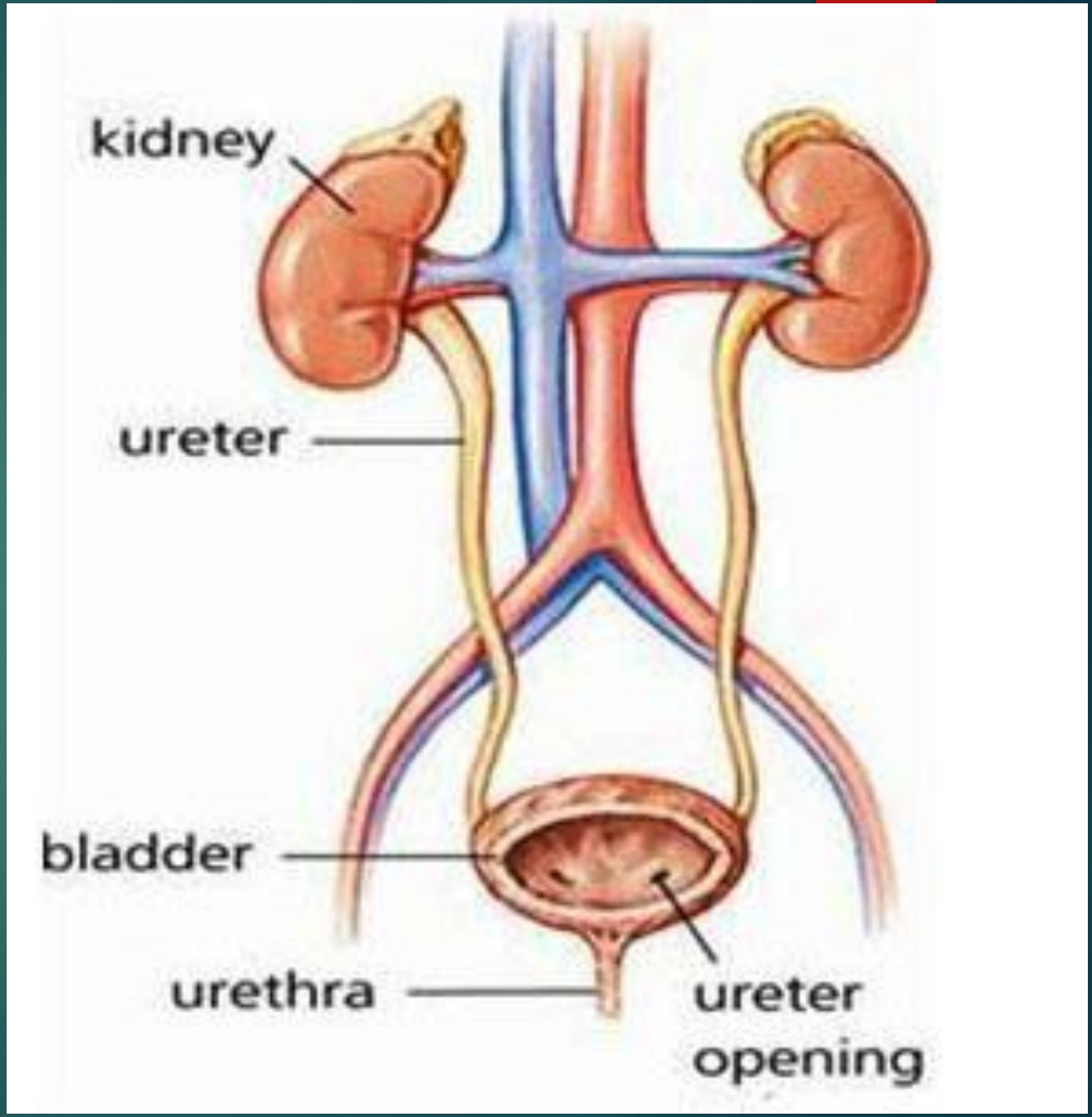
FARMAKOTERAPI POPULASI KHUSUS

Infeksi Saluran Kemih

URINARY TRACT INFECTIONS

Apt. Dwi Herwanto, M. Far

ANATOMI KANDUNG KEMIH



DEFINISI

Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah gangguan kesehatan akibat masuk dan berkembangnya bakteri (seringkali *E. coli*) di saluran kemih. Kondisi ini memicu gejala seperti nyeri saat buang air kecil, anyang-anyangan, dan urine yang keruh atau berdarah atau suatu keadaan adanya infasi bakteri pada saluran kemih menyebabkan adanya bakteri dalam urin.

Bakteri pathogen memiliki potensi untuk menyerang jaringan saluran kemih dan struktur yang berdekatan.

GEJALA UMUM

- Rasa terbakar atau nyeri saat buang air kecil.
- Sering buang air kecil, namun urine yang keluar sedikit (anyang-anyangan).
- Nyeri di perut bagian bawah atau panggul.Urine berwarna keruh, kemerahan, atau berbau menyengat.
- Jika infeksi naik ke ginjal, dapat muncul gejala demam, mual, dan sakit pinggang.

Jenis ISK berdasarkan lokasi infeksi

- **Infeksi saluran bawah** meliputi
  1. Sistitis (kandung kemih),
  2. Uretritis (uretra),
  3. Prostatitis (kelenjar prostat), dan
  4. Epididimitis.
- **Infeksi saluran atas** melibatkan ginjal dan disebut sebagai Pielonefritis.

Jenis ISK

- **ISK tanpa komplikasi** tidak berhubungan dengan kelainan struktural atau neurologis yang dapat mengganggu aliran normal urin atau mekanisme berkemih.
- **ISK terkomplikasi** adalah hasil dari lesi predisposisi saluran kemih, seperti kelainan kongenital atau distorsi saluran kemih, batu, kateter, hipertrofi prostat, obstruksi, atau defisit neurologis yang mengganggu aliran urin normal dan pertahanan saluran kemih.

ISK Rekuren

- Dua atau lebih ISK yang terjadi dalam 6 bulan atau tiga atau lebih dalam 1 tahun, ditandai dengan episode simtomatik multipel dengan periode asimtomatik yang terjadi di antara episode-episode ini.
- Infeksi ini disebabkan oleh infeksi ulang atau kambuh. Infeksi ulang disebabkan oleh organisme yang berbeda dan merupakan penyebab utama ISK berulang.
- Kambuh merupakan perkembangan infeksi berulang yang disebabkan oleh organisme awal yang sama.

Jalur ISK

1. **Ascending**

- ✔ Masuknya mikroorganisme dalam kandung kemih
- ✔ Naiknya bakteri dari kandung kemih ke ginjal

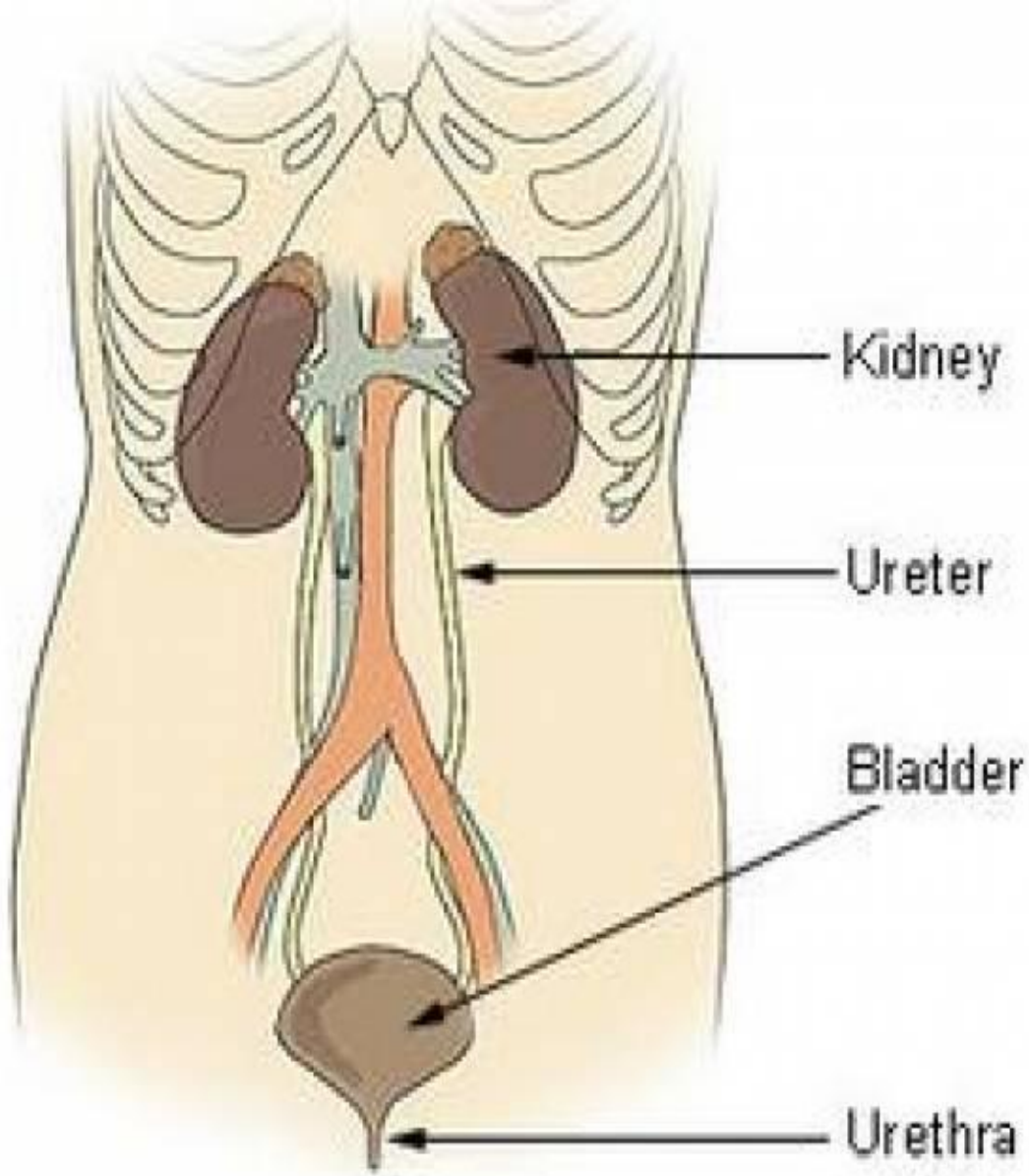
2. **Hematogen (aliran darah)**

pasien yang system imunnya rendah sehingga mempermudah penyebaran infeksi secara hematogen

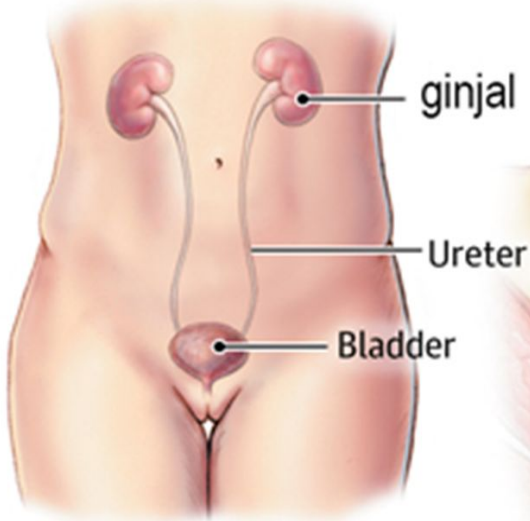
FAKTOR RESIKO

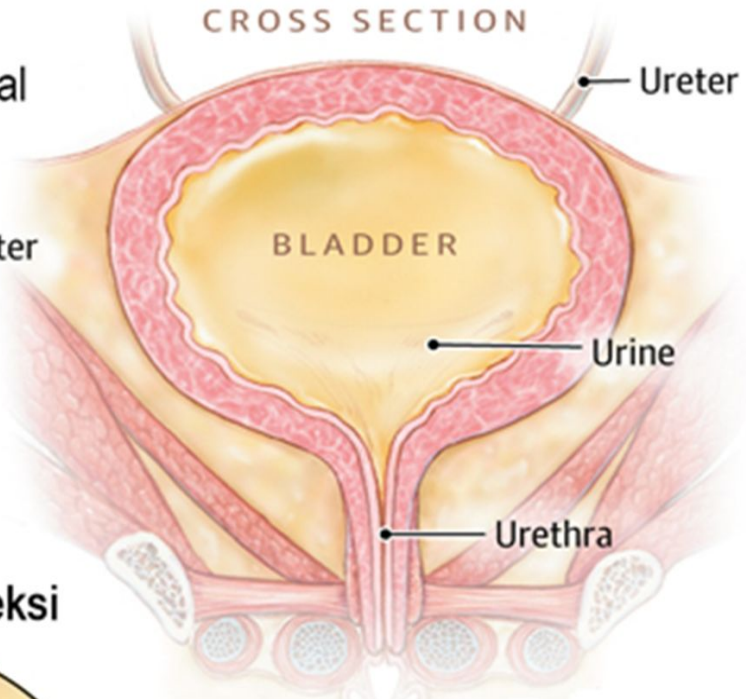
- Pria
  - Tidak disunat
  - Usia □ terjadi hiperplasia prostat

- Wanita
  - Hubungan seksual
  - Penggunaan kontrasepsi (diafragma dan spermisida)
  - DM

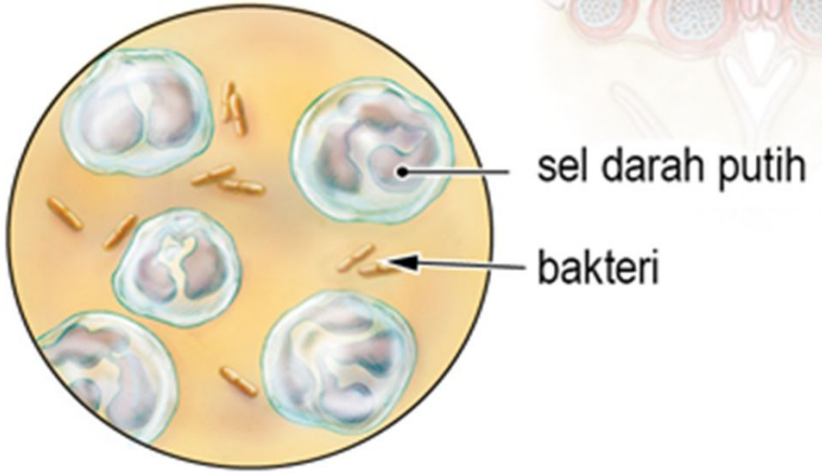


Anatomi Saluran Kemih



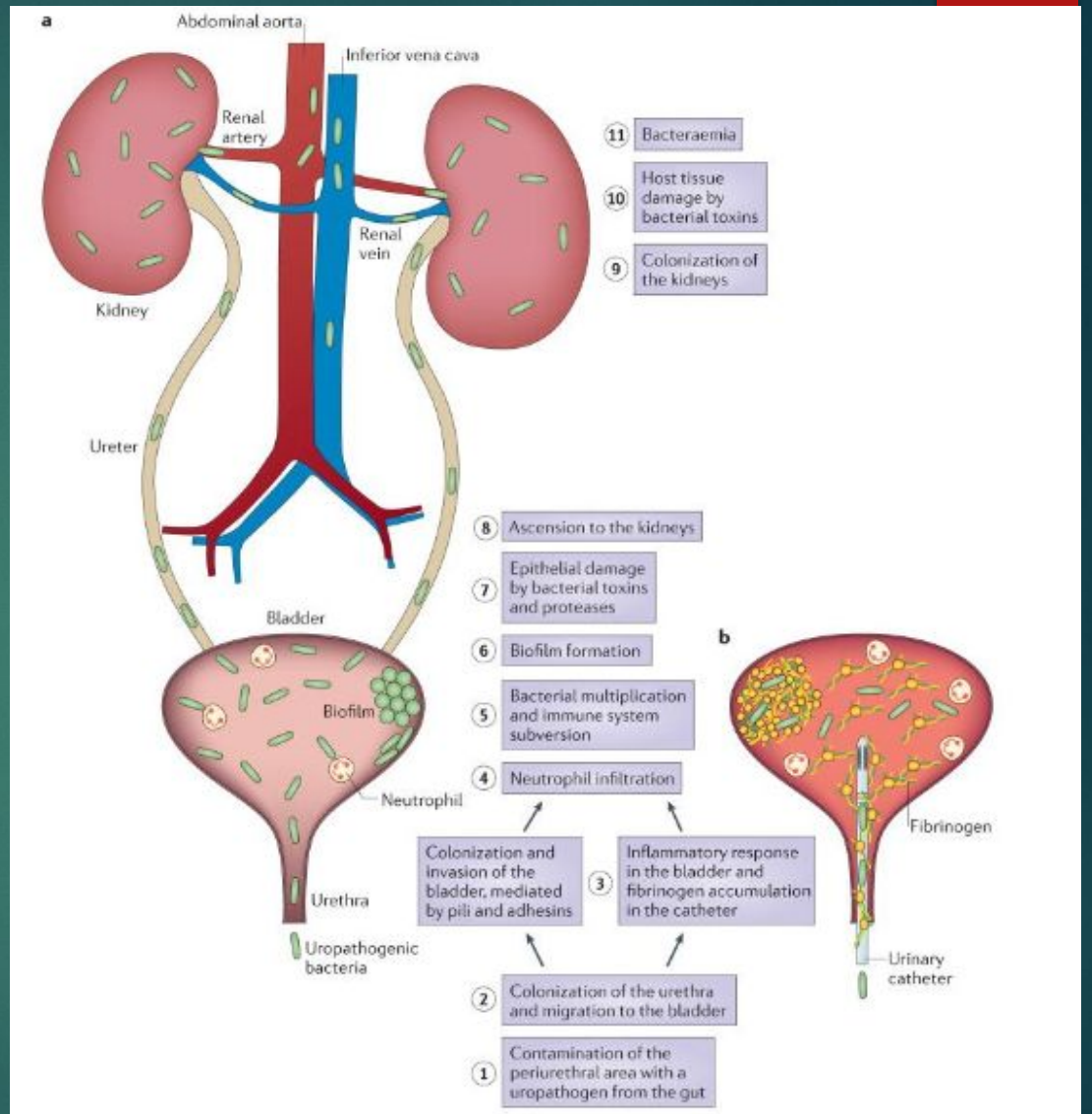


Urine yang terinfeksi



PATOFISIOLOGI

- Bakteri penyebab ISK biasanya berasal dari flora usus pejamu.



Gambar 1. Patogenesis dan patofisiologi dari ISK.[4]

PATOFISIOLOGI

- Bakteri uropatogenik yang melekat pada sel uroepitelial merobek lapisan *glucoprotein mucin layer* (yang berfungsi anti bakteri) membentuk koloni dan menembus epitel peradangan dapat naik ke ureter dan sampai ginjal melalui lapisan tipis cairan (*films of fluids*).

- Bila hanya vesica urinaria yang terinfeksi iritasi dan spasme otot polos *urgency, frequency, dysuri*

Lanjut…

Tiga faktor menentukan perkembangan ISK:

- ukuran inokulum,
- virulensi mikroorganisme, dan
- kompetensi mekanisme pertahanan inang alami.

ISK pada wanita

- Pada wanita, panjang uretra yang pendek dan kedekatannya dengan daerah perirektal memungkinkan terjadinya kolonisasi pada uretra.
- Bakteri kemudian diyakini memasuki kandung kemih dari uretra.
- Setelah di kandung kemih, organisme berkembang biak dengan cepat dan dapat naik ureter ke ginjal.

BAKTERI PENYEBAB ISK

- *Escherichia Coli:* 90 % penyebab ISK *uncomplicated (simple)*
- *Pseudomonas, Proteus, Klebsiella* : penyebab *ISK complicated*
- *Enterobacter, staphylococcus epidemidis, enterococci,* dan-lain-lain.

PENYEBAB UMUM

- Sering menahan buang air kecil dan kurang minum air putih.
- Kebersihan area genital yang kurang baik.
- Pada wanita, uretra lebih pendek sehingga bakteri mudah masuk ke kandung kemih.
- Penggunaan kateter urine atau kelainan anatomi saluran kemih

GEJALA DAN TANDA PADA ISK BAGIAN ATAS

- Nyeri panggul
- Nyeri abdomen
- Simptom sistemik seperti: demam, mual muntah, rasa tidak enak badan, sakit kepala

GEJALA DAN TANDA ISK BAGIAN BAWAH

- *Dysuria* (nyeri dan sukar saat berkemih)
- Frequensi (sering kencing tanpa peningkataan volume harian)
- *Nocturia* (berkemih pada malam hari)
- *Urgency* (selalu ingin kencing)

GEJALA LAIN

- Urin bau dan keruh
- Haematuria
- Demam

Jenis ISK

Pyelonephritis akut. ISK atas

Pada tipe ini, infeksi pada ginjal mungkin terjadi setelah meluasnya infeksi yang terjadi pada kandung kemih. Infeksi pada ginjal dapat menyebabkan rasa salit pada punggung atas dan panggul, demam tinggi, gemetar akibat kedinginan, serta mual atau muntah.

Cystitis. ISK atas

Inflamasi atau infeksi pada kandung kemih dapat dapat menyebabkan rasa tertekan pada pelvis, ketidaknyamanan pada perut bagian bawah, rasa sakit pada saat urinasi, dan bau yang mnyengat dari urin.

Uretritis ISK bawah

Inflamasi atau infeksi pada uretra menimbulkan rasa terbakar pada saat urinasi. Pada pria, uretritis dapat menyebabkan gangguan pada penis.

GEJALA SPESIFIKISK PADA LANSIA

- Sisa urin dalam kandung kemih yang meningkat akibat pengosongan kandung kemih yang tidak lengkap atau kurang efektif.
- Mobilitas menurun
- Nutrisi yang sering kurang baik
- System imunnitas yng menurun
- Adanya hambatan pada saluran urin
- Hilangnya efek bakterisid dari sekresi prostat.

Pasien lanjut usia sering tidak mengalami gejala kencing yang spesifik, tetapi mereka akan datang dengan perubahan status mental, perubahan kebiasaan makan, atau gejala GI.

GEJALA SPESIFIK ISK PADA ANAK

- Diarrhea
- Menangis tanpa henti (Adanya rasa sakit pada saat berkemih.)
- Kehilangan nafsu makan
- Demam
- Mual dan muntah
- Sering mengompol juga menandakan gejala adanya infeksi saluran kemih.
- Lemah

DIAGNOSIS

- Gejala saja tidak dapat diandalkan untuk diagnosis ISK bakteri.
- Kunci untuk diagnosis ISK adalah kemampuan untuk menunjukkan sejumlah besar mikroorganisme yang ada dalam spesimen urin yang sesuai untuk membedakan kontaminasi dari infeksi.

PENEGAKAN DIAGNOSIS

- Diagnosis infeksi saluran kemih (ISK) ditegakkan melalui kombinasi
  1. Anamnesis (wawancara keluhan),
  2. Pemeriksaan fisik, dan
  3. Pemeriksaan penunjang (analisis urin dan kultur urin)
  4. Pemeriksaan lanjutan (jika diperlukan)

1. ANAMNESIS

- Nyeri atau sensasi perih/terbakar saat buang air kecil.
- Anyang-anyangan atau keinginan untuk terus-menerus buang air kecil.
- Urine yang keluar sedikit-sedikit tetapi sering (frekuensi meningkat).
- Urine terlihat keruh, berwarna kemerahan (darah), atau berbau menyengat.
- Nyeri perut bagian bawah atau nyeri pada punggung bawah.

2. PEMERIKSAAN FISIK

- Dokter akan memeriksa tanda-tanda vital seperti demam, dan melakukan pemeriksaan fisik berupa penekanan di area perut bawah (suprapubis) serta pemeriksaan ketok pada area pinggang dan punggung belakang (costovertebral) untuk mendeteksi nyeri pada ginjal.

3. PEMERIKSAAN PENUNJANG

- Urinalisis (Tes Urine Rutin): Analisis sampel urine untuk mendeteksi adanya sel darah putih (leukosit), sel darah merah, nitrit, dan bakteri.
- Kultur Urine: Sampel urine dibiakkan di laboratorium untuk mengidentifikasi jenis bakteri spesifik penyebab infeksi.

- Tes ini biasanya dilakukan untuk ISK yang sering kambuh atau tidak merespons pengobatan

4. PEMERIKSAAN LANJUTAN

- Pada kasus ISK berulang, dugaan kelainan struktural saluran kemih, atau ISK pada pria dan anak-anak, dokter mungkin menyarankan pemeriksaan pencitraan seperti:
  - USG, CT scan, atau MRI untuk melihat kemungkinan adanya batu ginjal atau kelainan lain.
  - Sistoskopi untuk melihat kondisi bagian dalam uretra dan kandung kemih

ISK DENGAN KOMPLIKASI

- Terjadi pada saluran genito urinary (GU) yang abnormal
- Pasien dengan penyakit GU lainnya
- Pasien dengan pemasangan kateter

Bakteri Penyebab Komplikasi

- Proteus sp
- Klebsiella sp
- Enterobacter sp
- Pseudomonas
- Staphylococus

ISK TANPA KOMPLIKASI

- Terjadi pada Genituo urinary yang normal
- MO Penyebab paling sering
  - E. Coli
  - Staphylococcus

ISTILAH PADA ISK

- **RELAPS** -> timbulnya enfeksi lagi dengan penyebab organisme yang sama dengan infeksi awal
- **REINFEKSI** disebabkan organisme baru yang berbeda dengan organisme awal

PENANGANAN DAN PENGOBATAN

- Antibiotik: ISK umumnya diobati dengan antibiotik yang diresepkan dokter. Pastikan untuk menghabiskannya agar infeksi benar-benar sembuh dan mencegah resistensi.
- Perbanyak Minum Air Putih: Membantu membilas bakteri dari saluran kemih secara alami.
- Kompres hangat pada perut bagian bawah dapat membantu meredakan rasa tidak nyaman.

Tujuan terapi

Tujuan pengobatan ISK adalah

1. Mencegah atau mengobati konsekuensi sistemik dari infeksi,
2. Membasmi organisme yang menyerang,
3. Mencegah terulangnya infeksi.

Penatalaksanaan

- Penatalaksanaan pasien ISK meliputi
  - Evaluasi awal,
  - Pemilihan agen antibakteri dan
  - Durasi terapi,
  - Serta evaluasi tindak lanjut.
- Pemilihan awal agen antimikroba (antibiotic) untuk pengobatan ISK terutama didasarkan pada
  - Tingkat keparahan
  - Tanda dan gejala yang muncul,
  - Tempat infeksi, dan
  - Apakah infeksi ditentukan sebagai komplikasi atau tidak.

ANTIBIOTIK YANG DAPAT DIGUNAKAN PADA ISK

Agent	Comments
Oral Therapy	
Sulfonamides	These agents generally have been replaced by more agents due to resistance.
Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)	This combination is highly effective against most aerobic enteric bacteria except *Pseudomonas aeruginosa*. High urinary tract tissue levels and urine levels are achieved, which may be important in complicated infection treatment. Also effective as prophylaxis for recurrent infections.
Penicillins Ampicillin Amoxicillin–clavulanic acid Carbenicillin indanyl	Ampicillin is the standard penicillin that has broad-spectrum activity. Increasing *Escherichia coli* resistance has limited amoxicillin use in acute cystitis. Drug of choice for enterococci sensitive to penicillin. Amoxicillin-clavulanate is preferred for resistance problems. Carbenicillin indanyl is only indicated for the treatment of urinary tract infections.
Cephalosporins Cephalexin Cephradine Cefaclor Cefadroxil Cefuroxime Cefixime Cefzil Cefpodoxime	There are no major advantages of these agents over other agents in the treatment of UTIs, and they are more expensive. They may be useful in cases of resistance to amoxicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole. These agents are not active against enterococci.
Tetracyclines Tetracycline Doxycycline Minocycline	These agents have been effective for initial episodes of urinary tract infections; however, resistance develops rapidly, and their use is limited. These agents also lead to candidal overgrowth. They are useful primarily for chlamydial infections.
Fluoroquinolones Ciprofloxacin Norfloxacin Levofloxacin	The newer quinolones have a greater spectrum of activity, including *P. aeruginosa*. These agents are effective for pyelonephritis and prostatitis. Avoid in pregnancy and children. Moxifloxacin should not be used owing to inadequate urinary concentrations.
Nitrofurantoin	This agent is effective as both a therapeutic and prophylactic agent in patients with recurrent UTIs. Main advantage is the lack of resistance even after long courses of therapy. Adverse effects may limit use (GI intolerance, neuropathies, pulmonary reactions).
Azithromycin	Single-dose therapy for chlamydial infections.
Methanamine hippurate–mandalate	These agents are reserved for prophylactic therapy or suppressive use between episodes of infection.
Fosfomycin	Single-dose therapy for uncomplicated infections.

Parenteral Therapy	
Aminoglycosides Gentamicin Tobramycin Amikacin Netilmicin	Gentamicin and tobramycin are equally effective; gentamicin is less expensive. Tobramycin has better pseudomonal activity, which may be important in serious systemic infections. Amikacin generally is reserved for multiresistant bacteria.
Penicillins Ampicillin Ampicillin-sulbactam Ticarcillin-clavulanate Piperacillin Piperacillin-tazobactam	These agents generally are equally effective for susceptible bacteria. The extended-spectrum penicillins are more active against *P. aeruginosa* and enterococci and often are preferred over cephalosporins. They are very useful in renally impaired patients or when an aminoglycoside is to be avoided.
Cephalosporins, first-, second-, and third-generation	Second- and third-generation cephalosporins have a broad spectrum of activity against gram-negative bacteria but are not active against enterococci and have limited activity against *P. aeruginosa*. Ceftazidime and cefepime are active against *P. aeruginosa*. They are useful for nosocomial infections and urosepsis due to susceptible pathogens.
Carbapenems Imipenem-cilastatin Meropenem Ertapenem	These agents have broad spectrum of activity, including gram-positive, gram-negative, and anaerobic bacteria. Imipenem and meropenem are active against *P. aeruginosa* and enterococci, but ertapenem is not. All may be associated with candidal superinfections.
Aztreonam	A monobactam that is only active against gram-negative bacteria, including some strains of *P. aeruginosa*. Generally useful for nosocomial infections when aminoglycosides are to be avoided and in penicillin-sensitive patients.
Quinolones Ciprofloxacin Levofloxacin Gatifloxacin	These agents have broad-spectrum activity against both gram-negative and gram-positive bacteria. They provide urine and high-tissue concentrations and are actively secreted in reduced renal function.

TERAPI ISK BAGIAN BAWAH

Indications	Antibiotic	Dose[a]	Interval	Duration
Lower tract Infections		2 DS tablets	Single dose	1 day
Uncomplicated	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet	Twice a day	3 days
	Ciprofloxacin	250 mg	Twice a day	3 days
	Norfloxacin	400 mg	Twice a day	3 days
	Gatifloxacin	200–400 mg	Once a day	3 days
	Levofloxacin	250 mg	Once a day	3 days
	Lomefloxacin	400 mg	Once a day	3 days
	Enoxacin	200 mg	Once a day	3 days
	Amoxicillin	6 × 500 mg	Single dose	1 day
		500 mg	Twice a day	3 days
	Amoxicillin-clavulanate	500 mg	Every 8 hours	3 days
	Trimethoprim	100 mg	Twice a day	3 days
	Nitrofurantoin	100 mg	Every 6 hours	3 days
	Fosfomycin	3 g	Single dose	1 day
Complicated	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet	Twice a day	7–10 days
	Trimethoprim	100 mg	Twice a day	7–10 days
	Norfloxacin	400 mg	Twice a day	7–10 days
	Ciprofloxacin	250–500 mg	Twice a day	7–10 days
	Gatifloxacin	400 mg	Once a day	7–10 days
	Moxifloxacin (PO only)	400 mg	Once a day	7–10 days
	Lomefloxacin	400 mg	Once a day	7–10 days
	Levofloxacin	250 mg	Once a day	7–10 days
	Amoxicillin-clavulanate	500 mg	Every 8 hours	7–10 days
Recurrent Infections	Nitrofurantion	50 mg	Once a day	6 months
	Trimethoprim	100 mg	Once a day	6 months
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1/2 ss tablet	Once a day	6 months
Acute urethral syndrome	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS	Twice a day	3 days
Failure of TMP-SMX	Azithromycin	1 g	Single dose	
	Doxycycline	100 mg	Twice a day	7 days
Acute pyelonephritis	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet	Twice a day	14 days
	Ciprofloxacin	500 mg	Twice a day	14 days
	Gatifloxacin	400 mg	Once a day	14 days
	Norfloxacin	400 mg	Twice a day	14 days
	Levofloxacin	250 mg	Once a day	14 days
	Lomefloxacin	400 mg	Once a day	14 days
	Enoxacin	400 mg	Twice a day	14 days
	Amoxicillin-clavulanate	500 mg	Every 8 hours	14 days

[a]Dosing intervals for normal renal function.

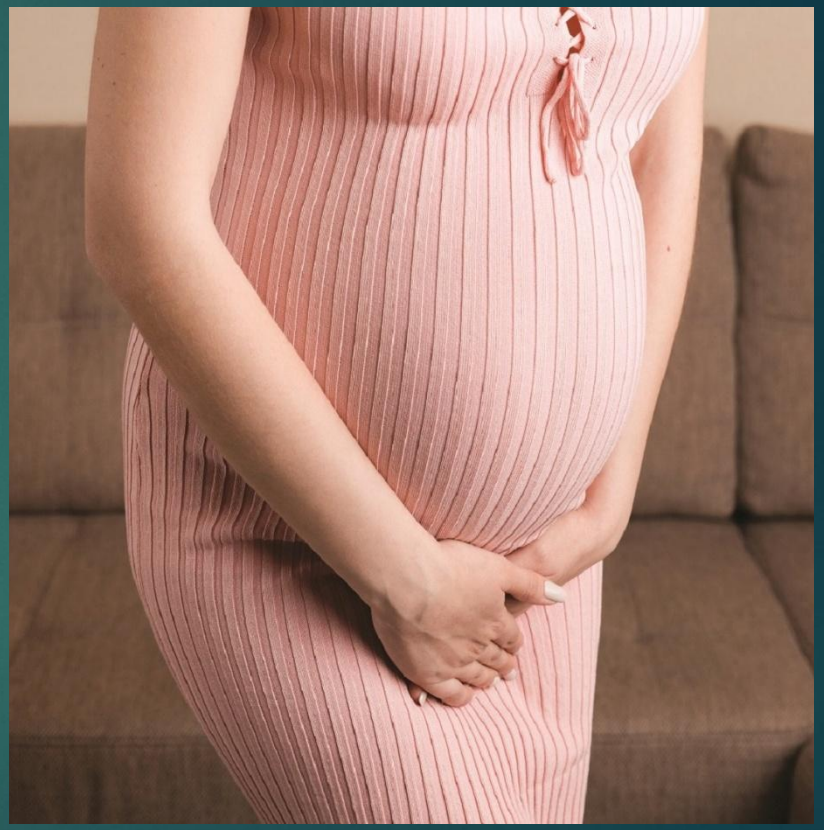
TERAPI EMPIRIS

Diagnosis	Pathogens	Treatment	Comments
Acute uncomplicated cystitis	*E. coli* *S. saprophyticus*	1. Trimethoprim-sulfamethoxazole × 3 days 2. Quinolone × 3 days	Short-course therapy more effective than single dose
Pregnancy	As above	1. Amoxicillin-clavulanate × 7 days 2. Cephalosporin × 7 days 3. Trimethoprim-sulfamethoxazole × 7 days	Avoid trimethoprim-sulfamethoxazole during third trimester
Acute pyelonephritis			
Uncomplicated	*E. coli*	1. Trimethoprim-sulfamethoxazole × 14 days 2. Quinolone × 14 days	Can be managed as outpatient
Complicated	*E. coli* *Proteus mirabilis* *K. pneumoniae* *Pseudomonas aeruginosa* *E. fecalis*	1. Quinolone × 14 days 2. Extended-spectrum penicillin Plus aminoglycoside	Severity of illness will determine duration of IV therapy. Culture results should direct therapy Oral therapy may complete 14 days of therapy
Prostatitis	*E. coli* *K. pneumoniae* *Proteus* spp *P. aeruginosa*	1. Trimethoprim-sulfamethoxazole × 4–6 weeks 2. Quinolone × 4–6 weeks	Acute prostatitis may require IV therapy initially Chronic prostatitis may require longer treatment periods or surgery

TERAPI ISK PADA WANITA HAMIL

Penanganan utamanya adalah

- Konsumsi antibiotik yang aman untuk janin,
- Minum banyak air putih,
- Tidak menahan buang air kecil, serta
- Menjaga kebersihan area intim dengan benar



PASIEN DENGAN KATETERISASI

- Bakteri dapat masuk dari kandung kemih ke uretra
- Jika pasien menggunakan kateter < 30 hari (asymptomatik bacteria) penggunaan antibiotik dapat ditunda dan kateter segera dilepas
- Symptomatic kateter dilepas dan terapi dengan antibiotik dapat dimulai

KIE kepada Pasien

- Menjaga kebersihan
- Menjaga agar tetap kering
- Selalu mengganti segala hal yang digunakan di daerah intim (kateter, pembalut, dll)
- Hidari berganti-ganti pasangan

PENCEGAHAN

- Minum air putih minimal 2-2,5 liter per hari.
- Jangan menahan kencing terlalu lama.
- Selalu bersihkan area intim dari arah depan ke belakang (untuk wanita) setelah buang air kecil atau buang air besar.
- Buang air kecil segera setelah berhubungan seksual.

TERIMA KASIH

TUBERKULOSIS (TBC)

FARMAKOTERAPI POPULASI KHUSUS

Definisi TBC

TB

- Penyakit infeksi
- Disebabkan bakteri *M. tuberculosis*
- Target paling umum adalah paru-paru
- Dapat menyerang bagian tubuh lain (ex: ginjal, otak, dan tulang belakang)

2 tipe utama TB

- **TB laten**, tidak sakit dan tidak dapat menularkan bakteri *M. tuberculosis* kepada orang lain
- **TB aktif**, sakit serta dapat menularkan penyakit TB tersebut kepada orang lain

Angka prevalensi, insidensi dan mortalitas

Kasus TB	Tahun 1990	Tahun 2011
Insidensi semua tipe kasus Tuberkulosis	343	189
Prevalensi Tuberkulosis	423	289
Mortalitas	51	27

Sumber : Global Tuberculosis Control WHO Report 2011

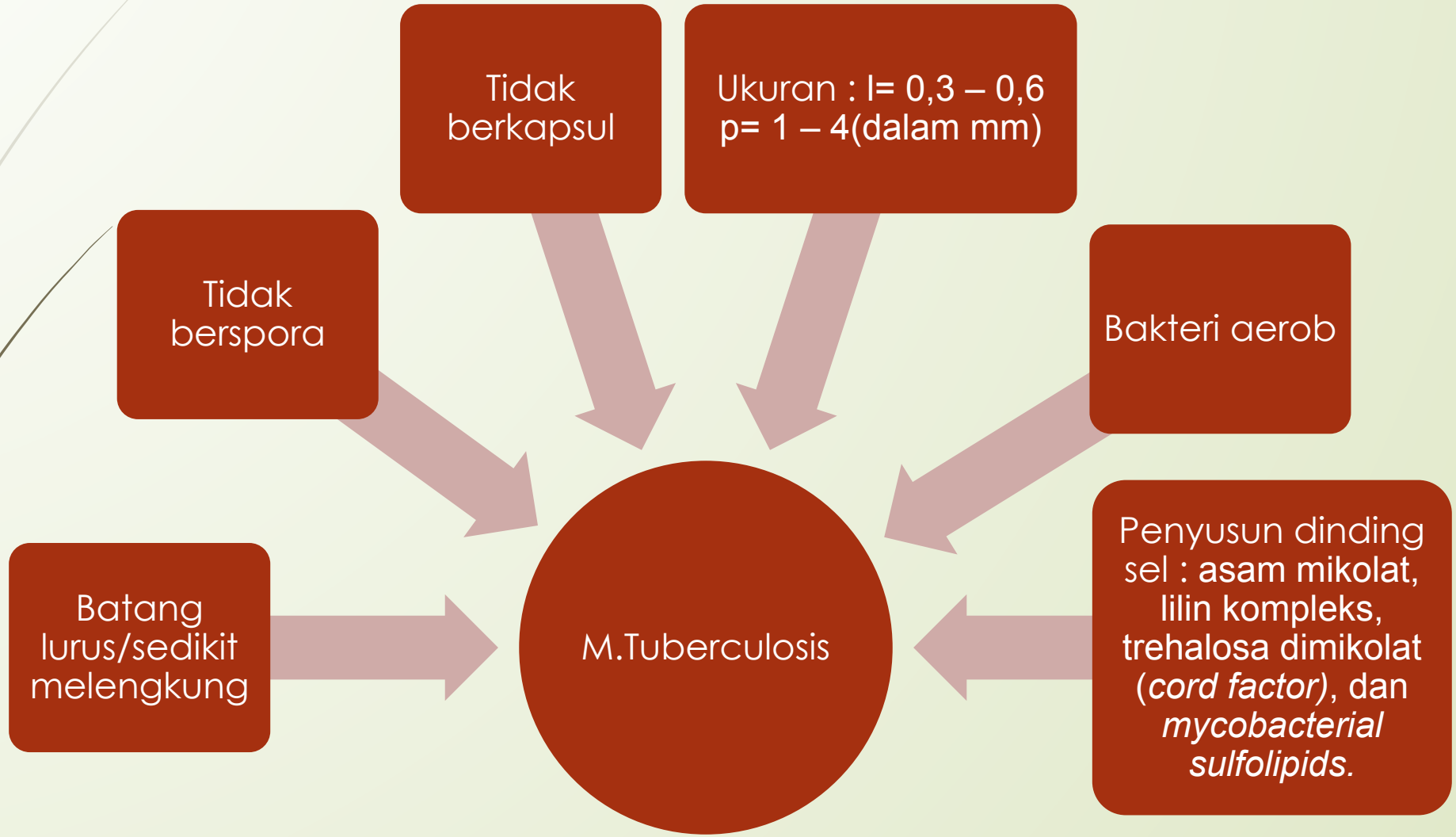
***Indonesia sekarang menempati urutan ke 5 di dunia yang sebelumnya di urutan ke-3** □ Program pengendalian TB berhasil

Penyebaran Sampel Penduduk Lebih dari 15 Tahun Menurut Karakteristik

Kelompok Umur (Tahun)	N	%
15-24	38,501	21,6
25-34	41,701	23,4
35-44	38,095	21,4
45-54	29,764	16,2
55-64	17,192	9,7
65-74	9,424	5,3
≥ 75	4,249	2,4
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	86,493	48,6
Perempuan	91,433	51,4
Tempat Tinggal		
Perkotaan	91,057	51,2
Perdesaan	86,969	48,8
Indonesia	177,926	100

*Sumber: Riskesdas 2010

Etiologi TB


Tidak berkapsul
Ukuran : l= 0,3 – 0,6 p= 1 – 4(dalam mm)
Tidak berspora
Bakteri aerob
Batang lurus/sedikit melengkung
M.Tuberculosis
Penyusun dinding sel : asam mikolat, lilin kompleks, trehalosa dimikolat (*cord factor*), dan *mycobacterial sulfolipids.*

Penularan dan Patofisiologi TB

Faktor penularan

- jumlah organisme yang keluar ketika batuk atau bersin,
- konsentrasi organisme di udara yang ditentukan oleh volume ruangan dan ventilasi,
- lama waktu seseorang menghirup udara yang tercemar,
- daya tahan tubuh individu yang terpapar.

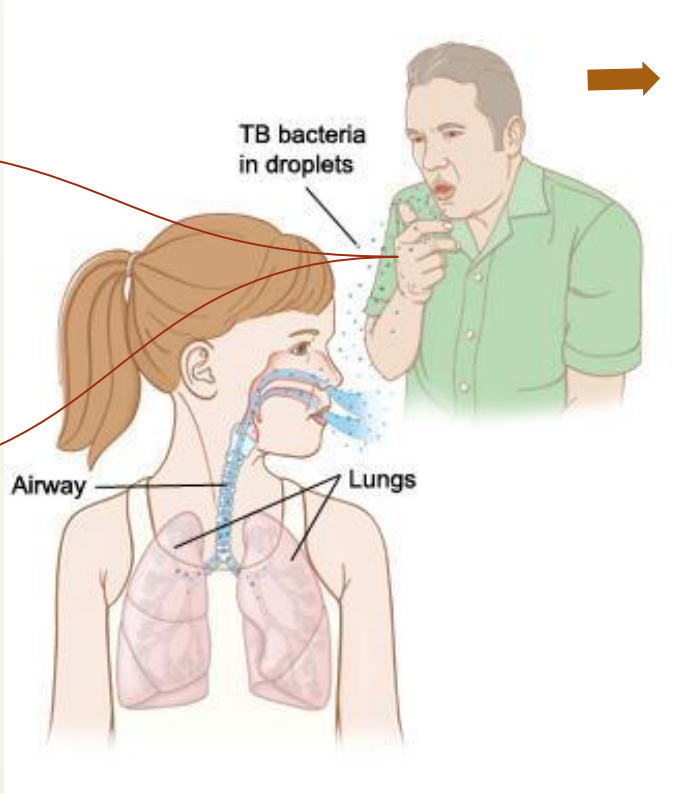
Meningkatnya penularan saat ini, banyak dihubungkan dengan beberapa keadaan, antara lain:

- memburuknya kondisi sosial ekonomi,
- belum optimalnya fasilitas pelayanan kesehatan masyarakat,
- meningkatnya jumlah penduduk yang tidak mempunyai tempat tinggal, dan
- adanya epidemi dari infeksi HIV.

Penularan

Sistem imun yang baik, dormant sepanjang hidupnya

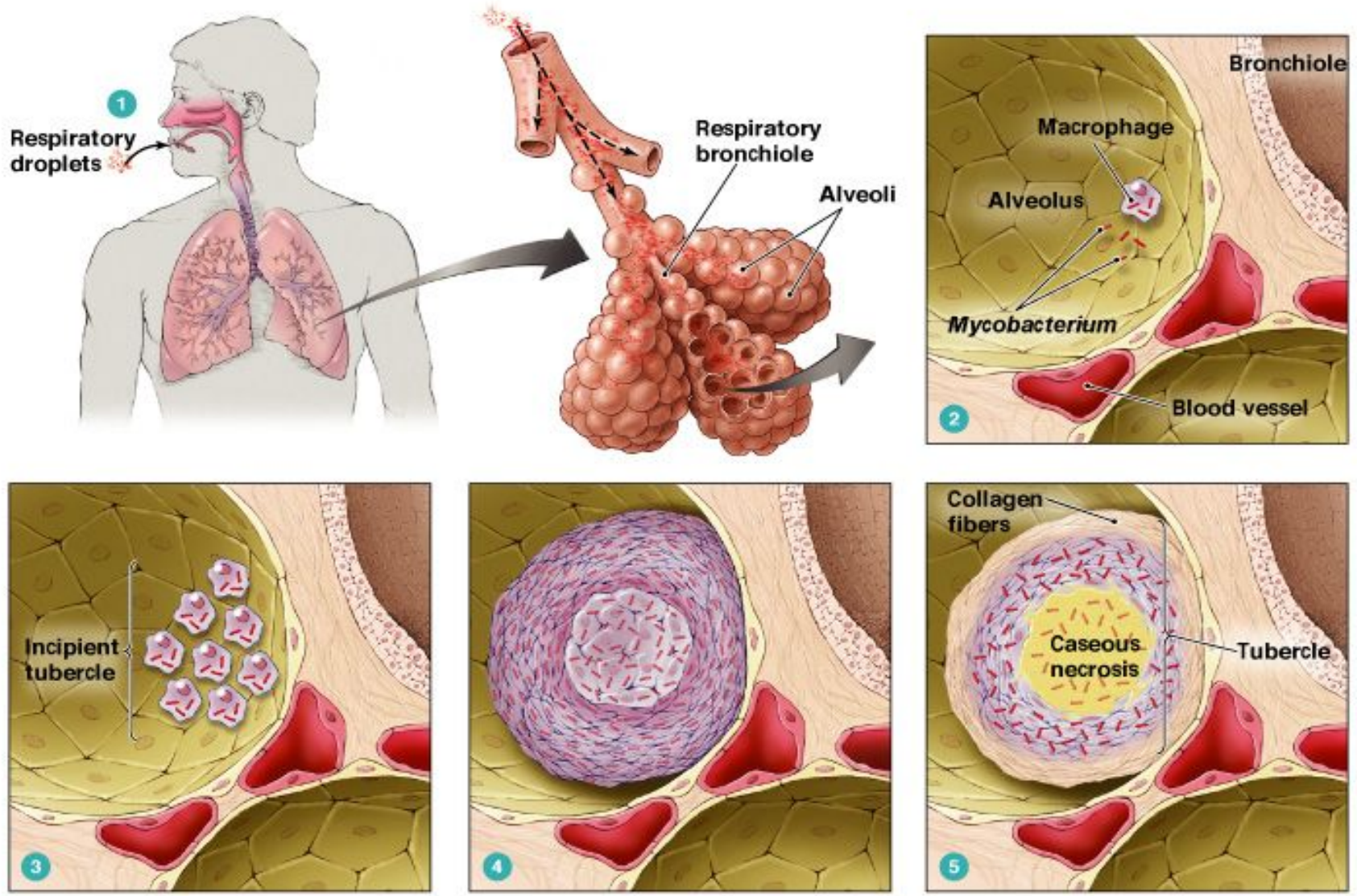
Sistem imun yang kurang, berkembangbiak membentuk ruang□sputum



Droplet nuklei (1-3 organisme)

Paru-paru

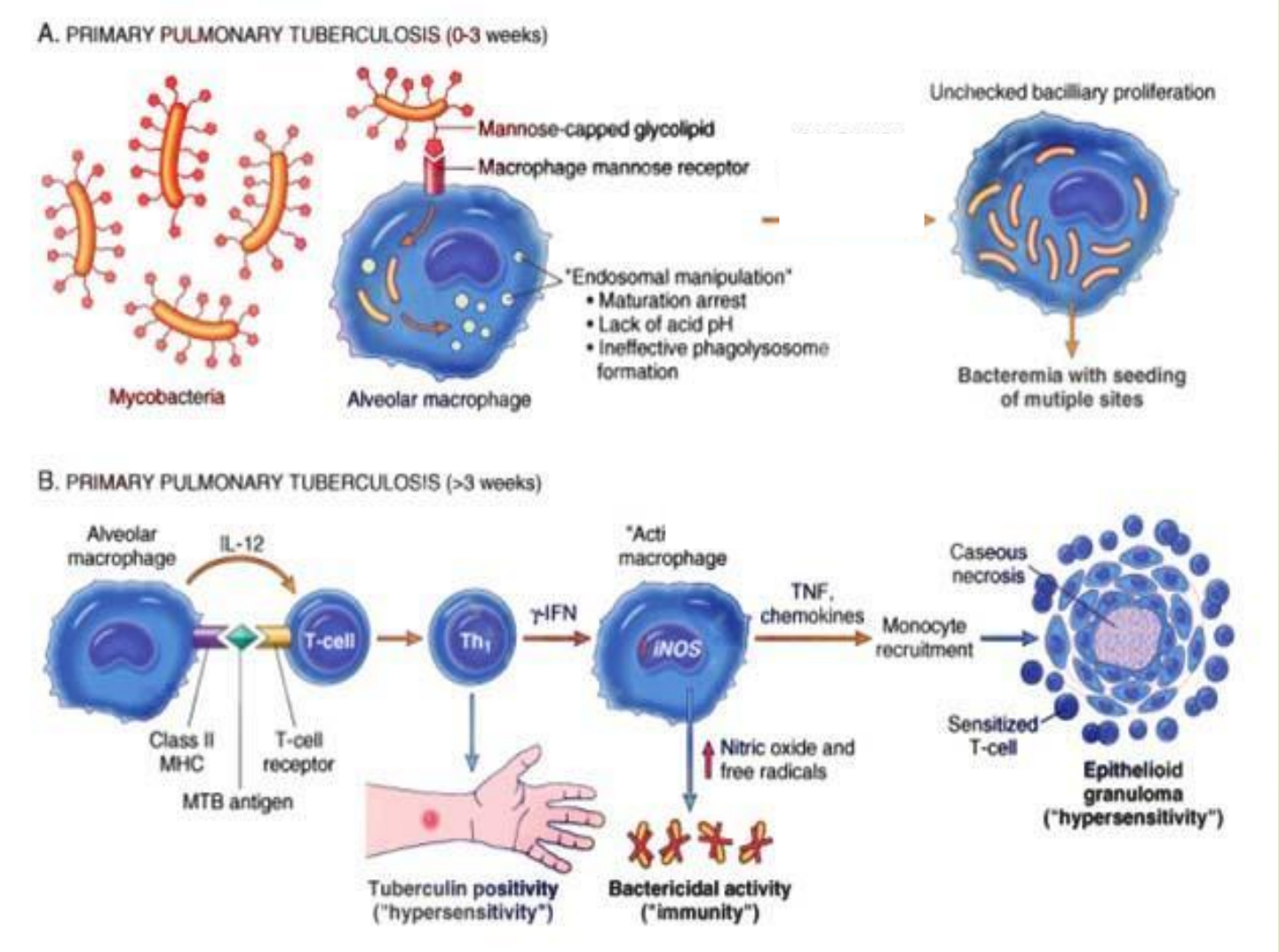
Reaksi imunologis (jaringan di sekitarnya□jaringan parut, Bakteri□ dormant)



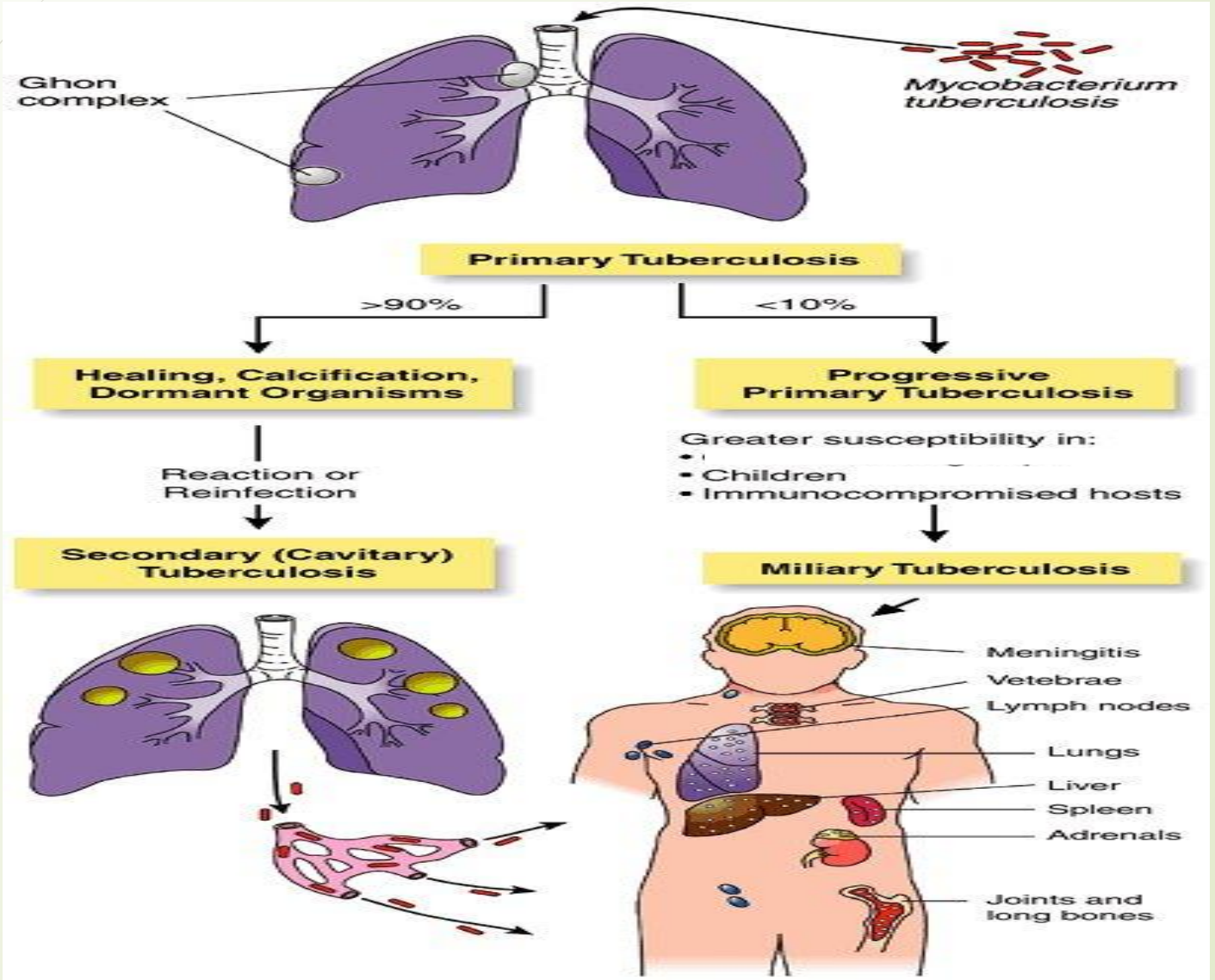
(a) Primary tuberculosis infection

Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

PATOFISIOLOGI



PATOFISIOLOGI



Manifestasi Klinis Tuberkulosis

- **Gejala Respiratorik Utama:** Batuk persisten produktif selama minimal 2–3 minggu atau lebih, sering disertai hemoptisis (batuk darah), sesak napas (*dyspnea*), dan nyeri dada pleuritik.
- **Gejala Konstitusional / Sistemik:** Demam subfebris yang hilang timbul (biasanya meningkat sore/malam hari), keringat dingin di malam hari tanpa aktivitas fisik yang jelas.
- **Defisit Nutrisi:** Penurunan berat badan drastis tanpa alasan yang jelas, anoreksia (kehilangan nafsu makan), malaise ekstrem, dan kelelahan kronis.
- **Tanda Ekstraparu:** Pembesaran kelenjar getah bening unilateral tanpa nyeri (TB Limfadenitis), kaku kuduk (TB Meningitis), atau nyeri punggung hebat (spondilitis TB).

Faktor Risiko & Populasi Khusus

Koinfeksi HIV

Status imunokompromais akibat penurunan sel CD4+ memicu reaktivasi TB Laten hingga 20–30 kali lipat dibanding populasi umum.

Populasi Pediatri

Sistem imun yang belum matang memudahkan terjadinya diseminasi hematogen (TB Meningitis atau TB Milier) pasca paparan awal.

Lansia & Komorbid

Immunosenescence, gizi buruk, diabetes melitus tak terkontrol, serta gagal ginjal kronis/gangguan hepar sangat rentan efek toksik OAT.

DIAGNOSA TBC

Gejala klinik

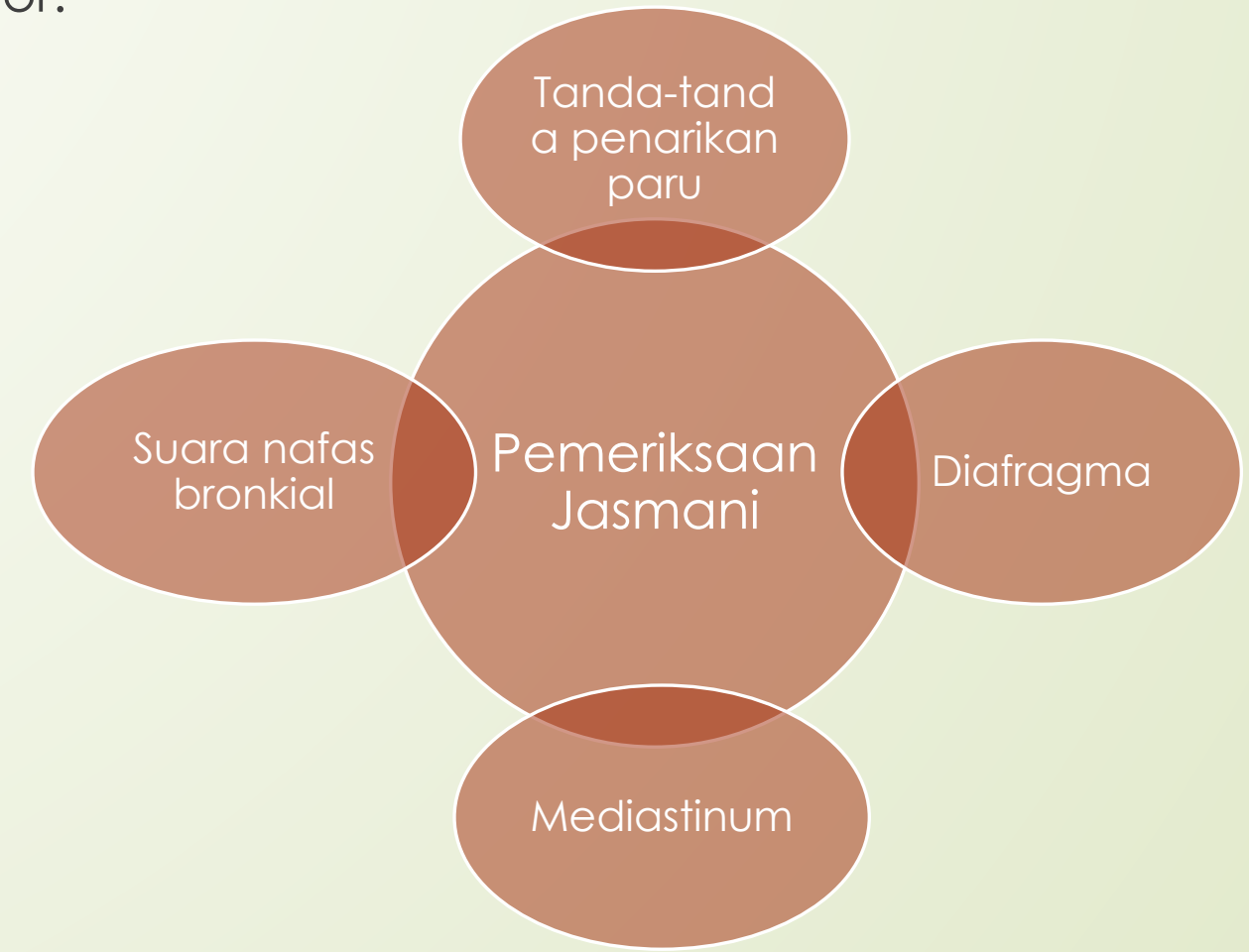
Gejala respiratorik	Gejala sistemik	Gejala TB ekstra paru
• Batuk 2 minggu, darah • Sesak napas dan nyeri dada	• Demam • Lain : malaise, keringat malam, anoreksia, BB menurun	• Tergantung dari organ yang terkena • Diagnosis pasti sering sulit ditegakkan

Diagnosa:

- Pemeriksaan sejarah medis dan pemeriksaan jasmani
- Diagnosa mikrobiologi dgn pemerikasaan sputum
- Pemeriksaan fisik seperti pemeriksaan darah dan Tuberkulin Skin Test (TST)/ Test Mantoux
- Pemeriksaan radiologi
- Pemeriksaan penunjang

1. Pemeriksaan sejarah medis dan pemeriksaan jasmani

Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior , serta daerah apeks lobus inferior.



2.Pemeriksaan specimen sputum



*Mukopurulen adalah nanah berwarna hijau kekuning-kuningan, bukan ingus juga bukan ludah, jumlahnya 3-5ml tiap pengambilan.

3.Pemeriksaan darah dan TB skin test (Mantoux)

Pemeriksaan darah rutin

- kurang menunjukkan indikator yang spesifik untuk tuberkulosis.

Tes mantoux (uji tuberculin)

- Menyuntikkan tuberculin
- Reaksi pada kulit (kemerahan/indurasi)
- Diukur 48-72 jam dari penyuntikan, diukur diameter/indurasinya

Hasil uji tuberculin, apabila indurasi :

- 0–4mm, uji mantoux negatif
- 5–9mm, uji mantoux meragukan
- >= 10mm, uji mantoux positif

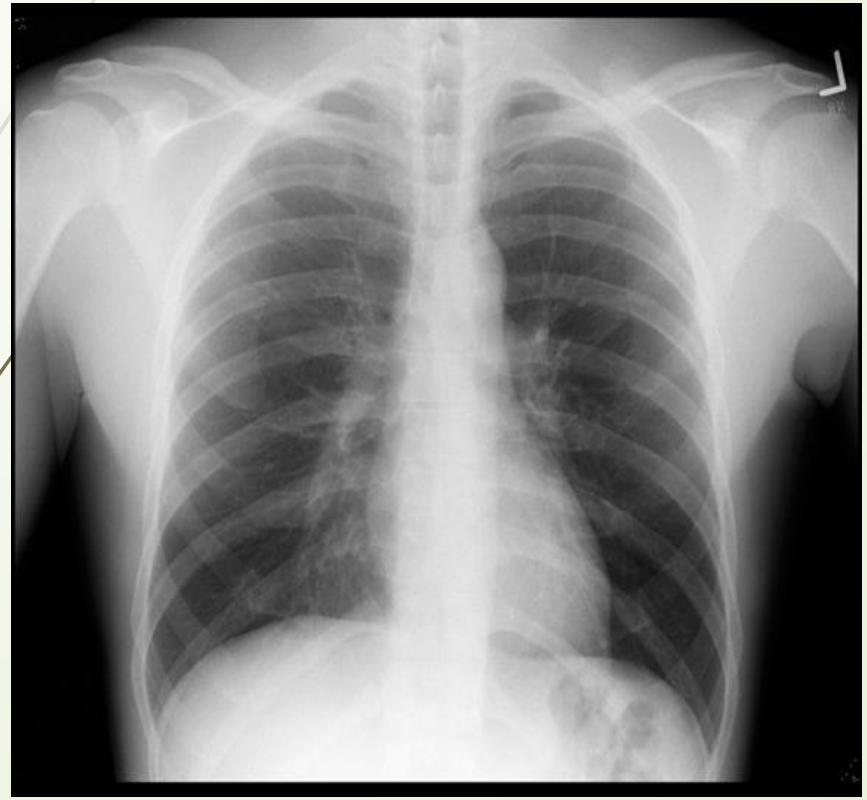
4. Pemeriksaan radiologi

Foto toraks

- Fotolateral
- Toplordotik
- Oblik

CT Scan

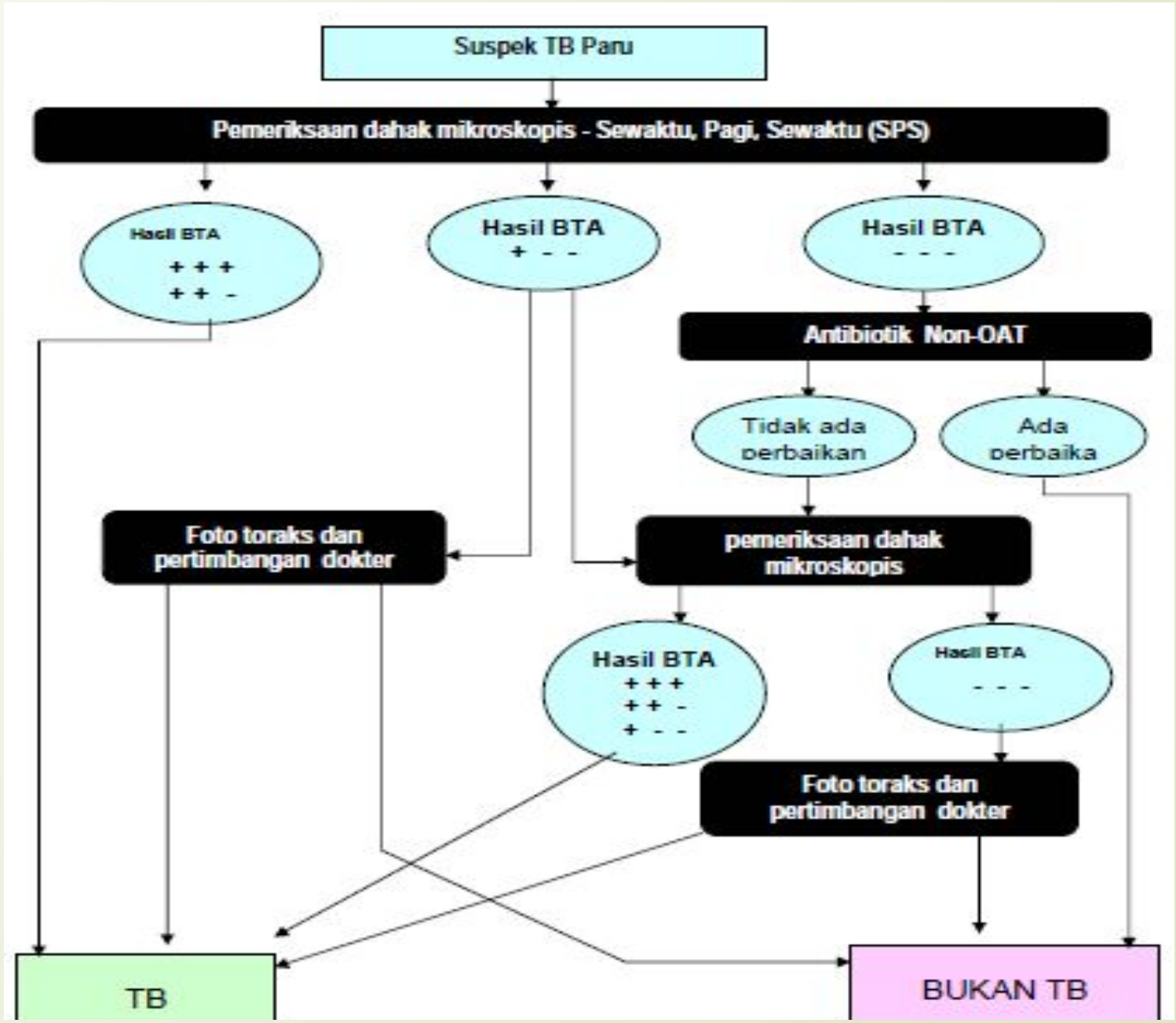
Gambar paru normal





Gambar paru yang terkena flek TB

Alur Diagnosis TB



FAKTOR RISIKO TB



Orang-orang yang sering kontak dengan penderita TB



Usia



Pengguna obat-obatan imunosupresan



Alkoholik



Pengguna Narkoba



Penderita HIV

Terapi TB
non Farmakologi

Penanganan Non-Farmakologi

Tujuan :

- Mencegah penyebaran TB
- Melakukan investigasi pada daerah endemic TB
- Meningkatkan kondisi pasien menjadi lebih sehat

Penanganan non-farmakologi



Olahraga teratur



Istirahat yang cukup



Pola makan yang benar



Edukasi



Operasi pada jaringan yang rusak

Terapi TBC Farmakologi

1. Tujuan Pengobatan TBC

- Menurunkan angka kematian dan kesakitan;
- Menyembuhkan pasien dan mengembalikan kualitas hidup dan produktivitas;
- Mencegah kambuhnya TB;
- Mencegah penularan TB kepada orang lain;
- Mencegah perkembangan dan transmisi resistensi obat.

2. Yang Perlu diperhatikan dalam pengobatan TBC

- Pengobatan dilakukan secara terus-menerus
- Pengobatan yang terhenti, dapat menyebabkan bakteri menjadi resisten.
- Jika bakteri telah resisten, maka lebih sukar disembuhkan dan memerlukan penanganan dengan waktu yang lebih lama.
- Perlu adanya Pengawas Menelan Obat (PMO), untuk membantu dan memastikan penderita TBC meminum obat secara teratur.
- Perlu adanya dukungan keluarga penderita untuk menuntaskan pengobatan agar benar-benar tercapai kesembuhan.

3. Tahap pengobatan TBC

a. Tahap awal (intensif)

- Pasien mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat.
- Bila diberikan secara tepat, biasanya pasien menular menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu.
- Sebagian besar penderita TB BTA positif menjadi BTA negatif dalam 2 bulan.

b. Tahap lanjutan (pemulihan)

- Pasien mendapat jenis obat lebih sedikit dalam jangka waktu yang lebih lama
- Untuk membunuh kuman persisten jadi dapat mencegah kekambuhan

4. Kategori Obat pilihan Anti TB (OAT)

Obat pilihan pertama (First line drugs)

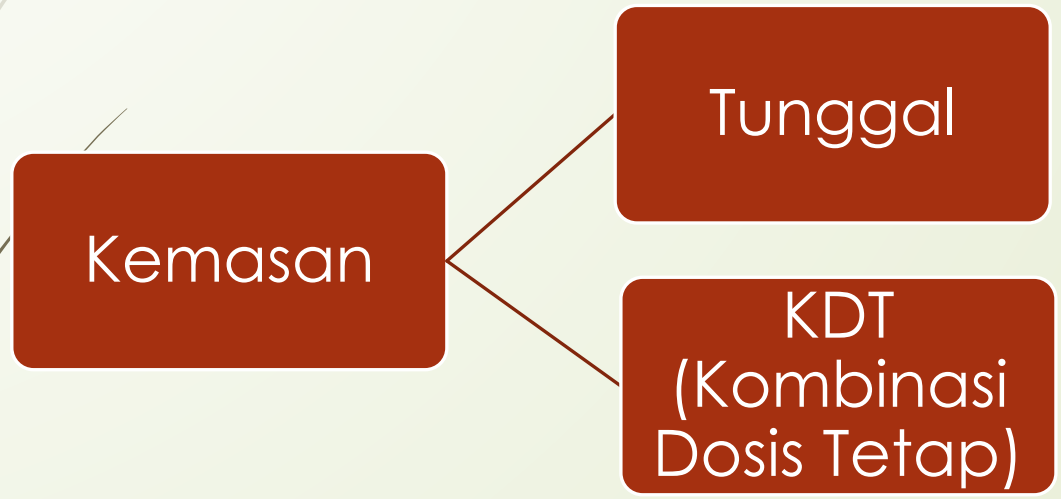
- Isoniazid (INH)
- Rifampisin
- Etambutol
- Streptomisin
- Pirazinamid

Obat pilihan kedua

- Ofloxacin
- Ciprofloxacin
- Etionamid
- Aminosalicylic acid
- Cyclosterin
- Amikasin
- Kanamicyn
- Capreomicyn

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

Kemasan OAT



Keuntungan KDT

- Tatalaksana sederhana
- Peningakatan kepatuhan dan penerimaan pasien
- Perbaikan manajamen obat
- Menurunkan penyalahgunaan obat tunggal dan MDR

5. Panduan Pengobatan TBC Dewasa di Indonesia

- Kategori 1 : 2HRZE/4H3R3

Diberikan untuk:

- Pasien baru TB paru BTA positif
- Pasien TB paru BTA negatif foto toraks positif
- Pasien TB ekstra paru

Pengobatan

- Selama 2 bulan, minum INH, Rifampicin,Pirazinamid, dan etambutol,setiap hari (tahap intensif)
- Diteruskan dengan minum INH, Rifampicin 3 X 1 minggu selama 4 bulan (terapi lanjutan).

Kategori 2 : 2HRZES/HRZE/5H3R3E3

Pengobatan

- Selama 2 bulan, minum HRZES setiap hari, kemudian 1 bulan HRZE setiap hari (terapi itensif selama 3 bulan).
- Diteruskan selama 5 bulan dengan HRE diberikan tiga kali seminggu (terapi lanjutan)

Diberikan untuk:

- Pasien kambuh
- Pasien gagal
- Pasien dengan pengobatan setelah lalai minum obat.

Kategori 3 : 2HRZ/4H3R3

Pengobatan

- Selama 2 bulan, diberi HRZ setiap hari (terapi intensif).
- Diteruskan selama 4 bulan HR tiga kali seminggu (terapi lanjutan)

Diberikan untuk:

- Penderita baru BTA negatif
- Penderita TB ekstra paru ringan

Obat sisipan OAT : HRZE

- Diberikan bila akhir pengobatan tahap intensif menunjukan hasilmpemeriksaan dahak masih BTA positif, diberikan obat sisipan (HRZE) setiap hari selama 1 bulan.

Dosis untuk panduan OAT-KDT

BB kg	Kategori I		Kategori II		
	Tahap intensif (56 hari)RHZE (150/75/400/275)	Tahap lanjutan 3 x seminggu (16 minggu RH9150/150	Tahap intensif tiap hari RHZE(150/75/400/275) + S		Tahap lanjutan 3 kali seminggu RH (150-50)+E(275)
			56 hari	28 hari	
30-37	2 tablet 4 KDT	2 tablet 2 KDT	2 tab.4KDT +500mg Sinj	2 tab. 4 KDT	2tab.2KDT+2tab E
38-54	3 tablet 4 KDT	3 tablet 2 KDT	3 tab.4KDT +750mg Sinj	3 tab. 4 KDT	3tab.2KDT+3tab E
55-70	4 tablet 4 KDT	4 tablet 2 KDT	4 tab.4KDT +1g Sinj	4 tab. 4 KDT	4tab.2KDT+4tab E
≥ 71	5 tablet 4 KDT	5 tablet 2 KDT	5 tab.4KDT +1g Sinj	5 tab. 4 KDT	5tab.2KDT+5tab E

6. Mekanisme Kerja OAT

Nama obat	Mekanisme kerja
Isoniazid	Menghambat sintesis asam mikolat bakteri
Rifampisin	Menghambat polimerase RNA yang tergantung DNA pada sel-sel yang rentan
Pirazinamid	Belum diketahui secara pasti
Etambutol	Menghambat sintesis minimal 1 metabolit yang menyebabkan kerusakan pada metabolisme sel
Streptomisin	Mempengaruhi sintesis protein
Etionamid	Belum diketahui secara pasti (menghambat sintesis peptida)
Asam aminosalisilat	Menhambat pebentukan asam folat atau

7. DOTS
(Direct Observed Therapy Short-Course)

Sesuai dengan 5 komponen DOTS WHO

Komitmen pemerintah untuk menjalankan program TB nasional

+

Strategi penanggulan penyakit

- Peningkatan diagnosis TB
- Pengawasan dengan PMO
- Kesinambungan persediaan OAT
- Pencatatan dan pelaporan untuk evaluasi

Tujuan

- Angka kesembuhan tinggi
- Mencegah putus obat
- Mengatasi efek samping obat (jika timbul)
- Mencegah MDR-TB

Fokus utama: Penemuan dan penyembuhan pasien

- Memutuskan penularan
- Menurunkan insidensi TB

8. Efek samping OAT-TB

Penyebab	Efek samping	Penanggulangan
Rifampisin	Tidak ada naafsu makan, mual, sakit perut, diare,flu	Semua OAT diminum malam sebelum tidur
	Warna kemerahan pada urin/air seni/keringat/air liur	Penjelasan kepada pasien
	Purpura, hemolitik akut, gagal ginjal, dan renjatan (syok)	Hentikan segera rifampisin
Pirazinamid	Nyeri sendi	Beri aspirin
INH	Kesemutan sampai rasa terbakar di kaki	Beri piridoksin (vit. B6) 100mg/hari atau vit.B kompleks
Streptomisin	Tuli	Hentikan streptomisin
	Gangguan keseimbangan	Streptomisin diganti dengan Ethambutol
Ethambutol	Gangguan penglihatan	Hentikan Ethambutol
Semua jenis OAT	Gatal dan kemerahan kulit	Singkirkan penyebab lain, beri antihistamin, teruskan OAT dengan pengawasan ketat
Hampir semua OAT (INH, rifampisin	Ikterus imbas obat	Hentikan OAT sampai ikterus hilang
	Bingung, mubtah-muntah (permulaan ikterus karena obat)	Hentikan OAT, lakukan tes fungsi hati

Regimen Terapi Lini Pertama (Kategori 1)

Fase Pengobatan	Kombinasi Obat (Regimen)	Durasi Terapi	Fungsi Utama Regimen Obat
Fase Intensif	2HRZE (Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol)	2 Bulan (Harian)	Membunuh bakteri secara cepat, meredakan gejala, dan meminimalkan infektivitas dahak.
Fase Lanjutan	4HR atau 4H3R3 (Isoniazid, Rifampisin)	4 Bulan (Harian atau 3x Seminggu)	Membasmi bakteri dormant/persister untuk mencegah terjadinya relaps atau kekambuhan.
Tambahan (Kortikosteroid)	Deksametason / Prednison oral	Sesuai indikasi medis	Hanya diberikan jika ada komplikasi berat seperti meningitis TB, perikarditis, atau pleuritis berat.

Farmakoterapi pada Populasi Khusus

Populasi Khusus	Pilihan Regimen Obat	Catatan Keamanan & Rasionalisasi Klinis
		OAT lini pertama aman (termasuk Pyrazinamide). Berikan
Ibu Hamil / Menyusui	2HRZE / 4HR harian	**Piridoksin (Vit B6) 25–50 mg/hari** untuk cegah neuropati perifer neonatus. Streptomisin kontraindikasi (ototoksik janin).
Koinfeksi HIV	2HRZE / 4HR harian	Inisiasi ART 2–8 minggu setelah OAT dimulai (cegah IRIS). Ganti Rifampisin dengan **Rifabutin** jika pasien mendapat protease inhibitor (PI).
Gangguan Ginjal Berat	Dosis modifikasi HRZE	H dan R diekskresikan dominan lewat empedu (dosis normal). Interval Z dan E harus diperpanjang menjadi **3 kali seminggu** (bukan harian) akibat klirens ginjal rendah.
Gangguan Liver Kronis	Regimen Hepatotoksik Terbatas	H, R, Z bersifat hepatotoksik. Jika sirosis berat, pilih regimen non-hepatotoksik seperti **2 S-E-Fq / 10 E-Fq** (Streptomisin, Etambutol, Fluoroquinolone).

Resistensi TB

PENGERTIAN

- PASIEN TB
  - Pengobatan gagal
  - Kekambuhan
- MDR-TB
  - Resisten pada rifampisin dan INH dengan atau tanpa obat anti TB lain
  - Macam:
    - Resistensi primer
    - Resistensi inisial
    - Resistensi sekunder

PENYEBAB

- Obat monoterapi
- Paduan obat tidak memadai jenis obatnya kurang
- Lingkungan resistensi yang tinggi terhadap obat yang digunakan
- Obat bermutu rendah
- Pemberian obat tidak teratur
- Fenomena *addition syndrome*
- Obat kombinasi yang tidak baik ketersediaan hayati terganggu
- Obat tidak reguler atau tidak berkelanjutan
- Pemakaian obat anti TB lama pasien bosan tidak dilanjutkan
- Regimen pengobatan tidak memadai
- Pengetahuan pasien tentang TB kurang

KONDISI DICURIGAI RESISTENSI

- Pasien yang sudah mendapat terapi TB sebelumnya
- Pasien dari area dengan prevalensi resistensi tinggi (termasuk Asia tenggara)
- Pasien tunawisma, penyalahguna obat iv, atau terinfeksi HIV
- Pasien BTA-positif pada sputum setelah 1-2 bulan terapi
- Pasien dengan kultur positif setelah 2-4 bulan terapi
- Pasien yang gagal diobati atau kambuh
- Pasien telah pernah mengalami resistensi

PENGOBATAN MDR-TB

- Standar terapi tidak ada
  - Perlu dokter spesialis TB
- Pemilihan obat
  - Riwayat penyakit
  - Riwayat penggunaan obat
  - Data terbaru kepekaan pasien pada obat
  - Umumnya obat lini kedua

PENGOBATAN MDR-TB

- **Kelompok obat untuk MDR-TB (WHO, 2010)**

Grup	Obat
Grup 1 Obat oral lini pertama	Pirazinamid, Etambutol, Rifabutin
Grup 2 Obat suntik	Kanamisin , Amikasin , kapreomisin, streptomisin
Grup 3 Fluorkinolon	Levofloksasin, moksifloksasin, ofloksasin
Grup 4 Bakterostatik oral lini kedua	Asam p-amino salisilat (PAS), sikloserin, terizidon, etionamid, protionamid
Grup 5 Obat yang perannya dalam MDR-TB belum jelas	Klofamizin, linezolid, amoksisiln / klavulanat, tioasetazon, imipenem / silastatin, INH dosis tinggi, klaritromisin

Pengobatan MDR-TB

- Prinsip umum desain regimen obat
  - Minimal 4 obat yang pasti efektif
  - Obat yang kemungkinan resistensi silang tidak digunakan
  - Mengeliminasi obat tidak aman
  - Menyertakan obat dari grup 1-5 □ hirarki potensi obat

PENGOBATAN MDR-TB

Obat yang resisten	Regimen yang disarankan	Lama pengobatan minimal (bulan)
INH	RIF, PZA, EMB, FQN	6
RIF	INH, PZA, EMB, FQN	9
INH, RIF	PZA, EMB, FQN, AMK, PAS	18
INH, RIF, EMB	PZA, FQN, AMK, PAS, β-laktam	18
INH, RIF, EMB, PZA	FQN, AMK, PAS, ETA, β-laktam	18

Kondisi khusus

Kondisi khusus

a) Wanita hamil dengan TB

Semua OAT aman kecuali streptomisin → permanen ototoksik.

- menembus plasenta

- gangguan pendengaran dan keseimbangan permanen pada bayi.

b) Ibu menyusui dan bayinya

- OAT aman untuk ibu menyusui dan bayinya.

- Ibu dengan TB payudara tidak dianjurkan menyusui bayinya.

- Jika Ibu telah diberi pengobatan, bayi jangan diberi pengobatan lagi.

Kondisi khusus

Jenis Obat	BB < 10 kg	BB 10-20 kg	BB 20-33 kg
Isoniazid	50 mg	100 mg	200 mg
Rifampisin	75 mg	150 mg	300 mg
Pirazinamid	150 mg	300 mg	600 mg

Kondisi khusus

d) Penderita TBC dengan hepatitis akut

Pemberian OAT ditunda sampai hepatitis akut sembuh.

Bila OAT sangat diperlukan → S dan E maksimal 3 bulan sampai hepatitisnya sembuh, lanjutkan RH selama 6 bulan.

e) Penderita TBC dengan kelaian hati kronik

OAT yang dianjurkan : 2 RHRS/6RH atau 2 HES/10 HE.

- SGOT dan SGPT meningkat >3x → hentikan OAT

jika SGOT ,SGPT meningkat <3x → teruskan OAT dg pengawasan.

- Pirazinamid tidak boleh digunakan

Kondisi khusus

f) Penderita TBC dengan gangguan ginjal

OAT yang dianjurkan : 2RHZ/6HR.

- RHZ diekskresi melalui empedu → dosis normal

- E dan S diekskresi melalui ginjal → dosis disesuaikan

g) Penderita TBC dengan Diabetes Melitus

Rifampisin mengurangi efektifitas obat oral anti DM (sulfonil urea) → dosis perlu ditingkatkan.

Hati-hati dg Etambutol! → komplikasi terhadap mata.

Kondisi khusus

h) Penderita TBC dengan tambahan kortikosteroid

Kortikosteroid hanya digunakan pada keadan khusus :

- Meningitis
- TBC miller dengan atau tanpa gejala-gejala meningitis
- TBC Pleuritis eksidativa
- TBC Perikarditis konstrikiva

Prednison diberikan dengan dosis 30-40 mg/hari, kemudian diturunkan secara bertahap 5-10 mg

i) Wanita Penderita TBC pengguna kontrasepsi

Rifampisin menurunkan efektifitas kontrasepsi hormonal

Sebaiknya gunakan kontrasepsi non hormonal

j) Pasien TBC dengan HIV

- Dampak HIV pada TB → mempercepat terjadinya TB aktif
- Dampak TB pada HIV → titer CD4 menurun drastis
- Kapan memulai ART?

  Bersamaan dengan OAT (pengobatan dini) atau terpisah (pengobatan tertunda).

Keadaan	Usulan
TB paru dengan CD4 di bawah 200 atau limfosit total di bawah 1.200, atau TB di luar paru	Mulai OAT. Mulai ART segera setelah tidak ada keluhan dengan OAT
TB paru dengan CD4 200-350, atau CD4/limfosit tidak diketahui	Mulai OAT. Mempertimbangkan ART setelah selesai fase intensif OAT
TB paru dengan CD4 di atas 350	Mulai OAT. Mempertimbangkan ART setelah terapi TB selesai



Titer CD4 normal =500-1500

First line → Second line

- **OAT** → 2RHEZ/RH diberikan sampai 6-9 bulan
- **ART** →
  - **NRTI** (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor)*
    - Zidovudin
    - Lamifudin
    - TDF
  - **NNRTI** (*non nucleoside reverse transcriptase inhibitor)*
    - Efavirenz
    - Nevirapin

- **Inhibitor Protease**

TB + HIV +	TB + HIV -
Reaksi hipersensitivitas terhadap HR → tidak dapat dilakukan desensitisasi, menyebabkan keracunan yang berat karena toksik pada hati.	reaksi hipersensitivitas terhadap HR → dapat dilakukan desensitisasi.
Jika perlu ART lini kedua → OAT berbasis Rifabutin. Jika tidak tersedia Rifabutin maka digunakan Rifampisin dengan ART lopinavir atau saquinavir dengan tambahan ritonavir jika disarankan.	
Konsumsi kotrimoksazol → berfungsi sebagai profilaksis untuk infeksi lainnya.	

HIV + TBC

- Pemberian tiasetazon pada pasien HIV/AIDS sangat berbahaya → efek toksik berat pada kulit.
- Kemungkinan penyebab terjadinya tidak ada respon atas pengobatan pada pasien TB+ HIV+ → resistensi atau malabsorpsi (sehingga konsentrasi obat dalam serum rendah)
- Penggunaan EFV sebagai NNRTI disarankan karena mempunyai interaksi obat minimal dengan OAT.

  EFV tidak untuk :

  - tidak toleran EFV
  - terkena strain HIV resisten EFV
  - wanita usia subur
  - kehamilan trimester ketiga (teratogenik).

Interaksi OAT dan ARV

OAT	ARV	Interaksi
Rifampisin	NNRTI (Nelfinavir, Nevirapin, Delavirdine)	Jangan digunakan bersama Delavirdine. Kadar Nelfinavir dan Nevirapin turun.
Rifampisin	Inhibitor protease (saquinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir-ritonavir)	Menurunkan kadar ARV Inhibitor protease. Sebaiknya diganti Rifabutin. Saquinavir dan ritonavir dapat digunakan dengan Rifampisin.
Rifabutin	Zidovudin (NRTI)	Menurunkan waktu paruh Zidovudin

PENGOBATAN HERBAL untuk TBC

- *Antimycobacterial activity of prenylated xanthones from the fruits of Garcinia mangostana.* Chem Pharm Bull (Tokyo). 2003 Jul;51(7):857-9. Suksamrarn S, Suwannapoch N, Phakhodee W, Thanuhiranlert J, Ratananukul P, Chimnoi N, Suksamrarn A. Department of Chemistry,Faculty of Science, Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailand → alfa dan beta mangostin serta garsinon B merupakan obat yang baik dalam melawan serangan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) dengan KHM 6,25 µg/ml.
- Produk

  - *Acemax`s* : Kulit manggis dan daun sirsak.
  - Sido Muncul Sari Kulit Manggis
  - *Xamthone Plus* : manggis, apel, madu, anggur, bunga rosella merah.





INTERAKSI OBAT TB

Obat A	Obat B	Interaksi/Deskripsi
Isoniazid	Rifampisin	Peningkatan hepatotoksisitas, jika terjadi perubahan fungsi hati, hentikan salah satu atau keduanya
	Asetaminofen	Hepatotoksisitas meningkat akibat penghambatan penguraian asetaminofen, kemungkinan INH menginduksi enzim oksidase paa hati dan ginjal sehingga metabolit hepatotoksik dari asetaminofen meningkat, monirtoring toksisitas asetaminofen
	Karbamazepin	Toksisitas INH naik akibat penguraian menjadi metabollit toksik meningkat akibat induksi enzim oleh karbaazepin dan toksisitas karbamazepin meningkat akibat penguraian karbamazepin menurun akibat inhibisi enzin oleh INH. Monitor fungsi hati dan penyesuaian dosis.
	Ketokonazol	Manfaat terapeutik ketokonazol mungkin dilemahkan, hindari penggunaan kombinasi. Monitor kadar serum ketokonazol atau aktivitas anti jamur.
	Teofilin	Isoniazid meningkatkan kadar plasma teofilin, dan sedikit terjadi penurunan eliminasi INH. Monitor dan lakukan pengaturan dosis.
	Kloramfenikol	Metabolisme kloramfenikol meningkat karena induksi enzim mikrosomal hati oleh rifampisin.

Obat A	Obat B	Interaksi/Deskripsi
Rifampisin	As.aminosalisilat oral	Menurunkan efek rifampisisn. Gunakan interval waktuv8-12 jam untuk @ obat.
	Antiaritmia	Konsentrasi serum antiaritmia menurun karena teradi induksi CYPA4 oleh rifampisin. Monitor secara ketat pada waktu mulai menggunakan dan menghentikan rifampisisn.
	ACE inhibitor	Efek farmakologi enalaprin menurun.
	Antikoagulan	Efek antikoagulan warfarin menurun karena peningkatan metabolisme oleh enzim mikrosoma hati, peningkatan dosis antikoagulan mungkin diperlukan. Monitor parameter koagulasi bila rifampisisn dihentikan.
	Golongan azol	Rifampisin dapat menginduksi metabolisme golongan azol. Ketokonazol adpat mempengaruhi absorbsi rifampisinsehingga kadar serum rifampisin menurun monitor dan lakukan pengaturan dosis.
	Barbiturat	menstimulasi enzim mikrosomal hati, sehingga barbiturat cepat diuraikan. Monitor status klinik dan kadar plasma barbiturat, jika diperlukan lakukan peningkatan dosis barbiturat.
	Benzodiazepin	Efek farmakologi diazepam, midazolam, dan triazolam menururn karena peningkatan metabolisme benzodiazepin. Monitor respon klinik benzodiazepin bila mulai menggunakan atau menghentikan rifampisin.
	Beta-Bloker	Efek farmakologi biopropanolol, metoptolol, dan propanolol menurun karena peningkatan metabolisme hepatik oleh enzim yang diinduksi rifampisin.
	Digoksin	Konsentrasi serum digoksin menurun pada penggunaan nersamaan. Mungkin diperlukan peningkatan dosis digoksin.

Obat A	Obat B	Interaksi/Deskripsi
Rifampisin	Doksisiklin	Menurunkan konsentrasi dan waktu paruh doksisiklin yang memungkinkan turunnya efek terapi. Monitor respon klinik.
	Estrogen	Rifampisin melemahkan efektivitas estrogendengan menginduksi enzim metabolisme, menurunkan AUC dan waktu paruh. Gunakan metode kontrasepsi lain.
	Hidantoin	Kadar serum hidantoin dapat menurun karena rifampisisn meningkatkan enzim metabolisme hepatik. Monitor kadar serum hidantoin dan amati pasien.
	Isoniazid	Hepatotoksisitas meningkat bila dibandingkan dengan penggunaan tunggal masing-masing. Bila terjadi perubahan pada fungsi hati, hentikan salah satu atau keduanya.
	Antibiotik makrolida (kloritromisin)	Metabolisme rifampisisn dapat dihambat, sebaliknya metabolisme antibiotik makrolida dapat meningkat. Amati efek samping yang meningkat dan penurunan respon terhadap antibiotik makrolida.
	Analgetik narkotik	Pasien dapat mengalami reaksi putus obat. Rifampisin menstimulasi metabolisme metadon.
	Nifedipin	Efek terapik niedipin dapat menurun. Monitor tekanan darah dan gejala angina. Sesuaikan dosis nifedipin atau gunakan antihipertensi lain.

Obat A	Obat B	Interaksi/Deskripsi
Rifampisin	Derivat kinin	Rifampisin meningkatkan klirens hepatik derivat kinin. Untuk memperoleh efek yang diinginkan harus ditingkatkan dosis derivat kinin. Penghentian rifampisin dapat mengakibatkan tercapainya toksisitas derivat kinin. Monitor kadar serum derivat kinin dan EKG.
	Teofilin	Penambahan rifampisin dapat menurunkan kadar teofilin dan muncul gangguan napas. Monitor kadar teofilin.
	Sulfonilurea	Rifampisisn dapat menurunkan waktu paruh dan kadar serum akibat peningkatan klirens tolbutamid dan kloropropamid kemungkinan mengakibatkan hiperglisemia. Monitor ketat kadar glokosa darah dan jika diperlukan dosis sulfonilurea ditingkatkan.
Aminoglikosida parenteral	Sefalosporin	Nefrotoksisitas dapat meningkat jika diberikan bersamaan; monitoring fungsi ginjal dengan ketat
	Indometasin	Pada bayi premature, penggunaan indometasin untuk closure of patent ductus arteriosus menyebabkan akumulasi aminoglikosida
	Diuretic jerat Henle	Toksisitas auditori meningkat selama penggunaan bersama, tingkatan bervariasi, dapat irreversible; monitor pasien
	Penisilin	Efek sinergis, tapi penisilin tertentu dapat menonaktifkan aminoglikosida tertentu
	Inhibitor neuromuscular, non- dan depolarisasi	Efek inhibisi neuromuscular ditingkatkan oleh aminoglikosida; dapat terjadi perpanjangan depresi pernafasan

Obat A	Obat B	Interaksi/Deskripsi
Asam p-amino salisilat (PAS)	Rifampisin	PAS menurunkan efek rifampisin; gunakan interval 8-12 jam untuk tiap obat
	Isoniazid/INH	PAS pada dosis 12 g menurunkan asetilasi INH 20%; terutama pada asetilator cepat
	Digoksin	PAS dapat menurunkan absorpsi oral digoksin jika diberikan bersama; monitor serum digoksin
	Vitamin B12	PAS melemahkan absorpsi vitamin B12; teramati pada pemberian PAS > 1 bulan
	Kapreomisin	Pemberian kapreomisin bersamaan dengan amimoglikosida meningkatkan paralisin pernapasan dan disfungsi renal.
	Muskelrelaksan	Efek muskel relaksan meningkat pada penggunaan bersama dengan kapreomisin karena efek sinergis pada myoneural.
Pirazinamid	Test Urin	Pirazinamid mempengaruhi acetest dan ketostick test pada urin. Membentuk warna merah muda coklat

Obat A	Obat B	Interaksi/Deskripsi
Fluorkinolon	Rifampisin	Rifampisin mempercepat metabolisme fluorkinolon; perlu pengaturan dosis fluorkinolon
	Sukralfat	Menurunkan absorpsi GIT kinolon; hindari penggunaan pada waktu yang sama, gunakan sukralfat ≥ 6 jam setelah kinolon
	Garam Fe	Absorpsi kinolon tertentu dapat menurun karena pembentukan kompleks Fe-kinolon; hindari penggunaan bersama
	Simetidin	Simetidin dapat mengganggu eliminasi fluorkinolon
	Antikoagulan	Kinolon menurunkan bersihan antikoagulan (misal R-warfarin); monitor waktu protrombin
	NSAIDs	Penggunaan bersama meningkatkan risiko stimulasi SSP dan seizure konvulsif
Oflokasasin	Prokainamid	Konsentrasi prokainamid dalam plasma dapat meningkat ; monitor kadar prokainamid plasma dan sesuaikan dosis
Etionamid	Isoniazid/INH	Etionamid meningkatkan sementara kadar serum INH; dapat mempotensiasi efek tidak diinginkan INH
Kapreomisin	Aminoglikosida	Pemberian bersama meningkatkan paralisis pernafasan dan disfungsi renal
	Relaksan otot	Efek relaksan otot meningkat pada pengguna bersama karena efek sinergis pada myoneural

Obat A	Obat B	Interaksi/Deskripsi
Klaritromisin	Rifampisin	Metabolsime rifampisin dapat dihambat, tetapi metabolisme klaritromisin meningkat; amati ES yang meningkat dan penurunan respon terhadap klaritromisin
	Flukonazol	Pemberian bersama meningkatkan kadar rata-rata tunak klaritromisin sampai 33% dan AUC 18%
	Rifamisin	Efek antimikroba menurun, ES GIT meningkat
	Antikoagulan oral	Potensiasi efek antikoagulan
	Benzodiazepin	Kadar plasma benzodiazepin tertentu meningkat sehingga meningkatkan efek farmakologi dan ES
	Buspiron	Konsentrasi plasma buspiron meningkat sehingga meningkatkan efek farmakologi dan ES
	Karbamazepin	Konsentrasi karbamazepin dapat meningkat
	Siklosporin	Konsentrasi siklosporin meningkat, meningkatkan risiko toksisitas (nefrotoksik, neurotoksik)
	Disopiramid	Konsentrasi plasma disopiramid meningkat, terjadi aritmia meningkatnya interval QT
	Digoksin	Konsentrasi serum digoksin meningkat; monitor pasien secara seksama

TERIMA KASIH

INFEKSI SALURAN PERNAFASAN ATAS (ISPA)

Farmakoterapi populasi khusus

Apt. Dwi Herwanto, M. Farm

PENDAHULUAN

- ISPA adalah infeksi akut yang melibatkan organ saluran pernapasan bagian atas mulai dari hidung, sinus, faring, hingga laring.
- ISPA mencakup kondisi seperti *common cold* (batuk pilek), faringitis, tonsilitis, rinosinusitis, dan otitis media.
- Infeksi Saluran Pernapasan Atas (ISPA) pada **populasi khusus** memerlukan perhatian ekstra. Populasi khusus yang dimaksud di sini meliputi **pediatri (anak-anak), geriatri (lansia), wanita hamil/menyusui, dan pasien dengan gangguan imun (*immunocompromised*)**

PENYEBARAN ISPA

- Penyebaran Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) pada populasi khusus terjadi melalui kontak langsung dengan percikan (droplet) atau inhalasi partikel virus/bakteri di udara.
- Risiko penularan meningkat secara signifikan di area padat penduduk atau saat terjadi perubahan cuaca ekstrem yang memicu penurunan daya tahan tubuh.

BALITA DAN ANAK-ANAK

- **Faktor Penyebaran**: Kurangnya pemberian ASI eksklusif (yang mengandung antibodi penting) meningkatkan risiko.
- Penularan juga cepat terjadi di tempat penitipan anak atau lingkungan bermain yang padat.
- **Dampak**: Menjadi kelompok dengan angka kunjungan klinis tertinggi, terutama saat musim pancaroba.

FAKTOR PENYEBARAN PADA LANSIA

- Sistem imun yang melemah secara alami dan kapasitas paru-paru yang menurun membuat lansia sangat rentan terhadap virus seperti influenza atau RSV.
- **Faktor Penyebaran**: Mudah tertular dari anggota keluarga atau lingkungan tempat tinggal yang sirkulasi udaranya buruk

FAKTOR PENYEBARAN LAIN

- Aktifitas luar ruangan: Paparan konstan terhadap polusi udara, asap kendaraan, dan debu memicu inflamasi saluran napas, sehingga virus lebih mudah menginfeksi jaringan paru-paru yang meradang.
- Individu dengan komorbid: Paparan asap rokok (perokok pasif) atau kualitas udara dalam ruangan yang buruk mempercepat keparahan infeksi

TERMINOLOGI MEDIS

- **Pediatri:** Populasi anak (neonatus hingga remaja) yang organ tubuhnya masih dalam tahap perkembangan.
- **Geriatri:** Populasi lansia (umumnya ≥ 65 tahun) yang mengalami penurunan fungsi organ fisik secara alami (*senescence*).
- **Immunocompromised:** Kondisi penurunan sistem imun (misal: penderita HIV, pasien kemoterapi, atau pengguna kortikosteroid jangka panjang).
- **Rinore:** Produksi lendir hidung yang berlebihan (ingus).
- **Malgia:** Nyeri otot yang sering menyertai infeksi virus sistemik.

EPIDEMOLOGI DAN ETIOLOGI

- **Epidemiologi:** ISPA adalah penyebab kunjungan ke dokter paling tinggi di dunia. Anak-anak rata-rata mengalami 6–8 kali ISPA per tahun karena sistem imun yang belum matang. Lansia dan wanita hamil memiliki risiko komplikasi yang jauh lebih tinggi.
- **Etiologi:** * **Virus (80% kasus):** *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Influenza virus*, *Respiratory Syncytial Virus* (RSV), dan *Adenovirus*.
  - **Bakteri:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Streptococcus pyogenes* (GABHS - pada faringitis).

FAKTOR RESIKO DAN PROGNOSIS

Faktor Risiko pada Populasi Khusus:

Anak-anak: Daya tahan tubuh belum matang, paparan di penitipan anak/sekolah.

Lansia: Penurunan refleks batuk, penurunan klirens mukosiliaris, dan adanya komorbid (PPOK, diabetes, penyakit jantung).

Ibu Hamil: Perubahan imunologis alami untuk melindungi janin membuat ibu lebih rentan terhadap infeksi tertentu (seperti Influenza).

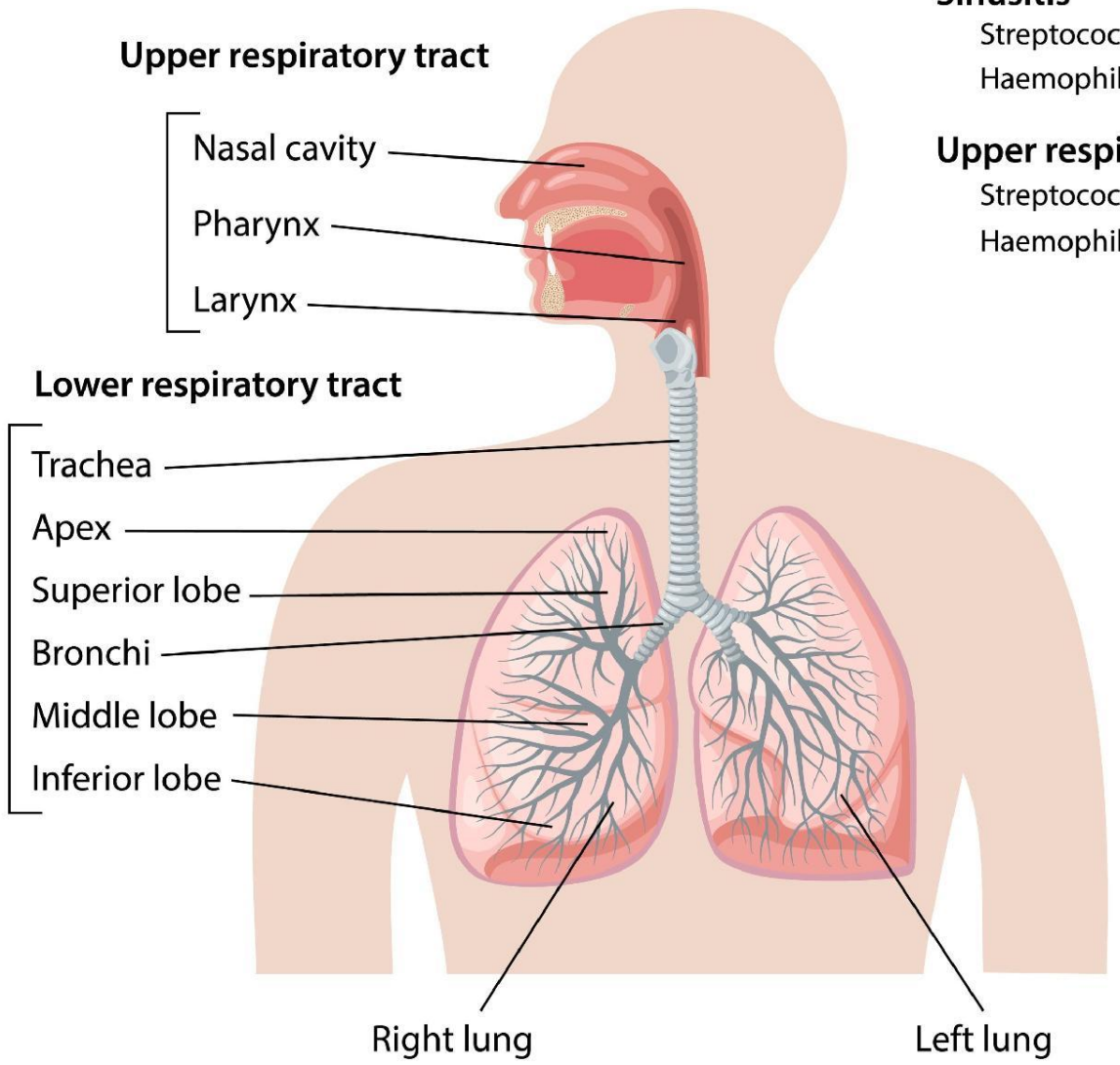
Prognosis: Umumnya **baik** dan sembuh sendiri (*self-limiting*) dalam 7–10 hari pada individu sehat. Namun, prognosis bisa menjadi **buruk** pada lansia dan *immunocompromised* jika berkembang menjadi infeksi saluran napas bawah (pneumonia).

PATOGENESIS DAN PATOFISOLOGIS

Inokulasi virus/bakteri terjadi melalui droplet atau kontak tangan ke mukosa hidung/mata.

1. Agen penular menempel pada reseptor sel epitel mukosa hidung dan bereplikasi.
2. Hal ini memicu pelepasan mediator inflamasi (seperti bradikinin, histamin, interleukin, dan prostaglandin).
3. Mediator ini menyebabkan **vasodilatasi pembuluh darah lokal** (menyebabkan hidung tersumbat), **peningkatan permeabilitas kapiler** (menyebabkan rinore), dan **iritasi ujung saraf sensorik** (memicu bersin dan batuk).
4. *Perbedaan populasi khusus:* Pada lansia dan *immunocompromised*, respons imun seluler yang melambat membuat pembersihan virus menjadi lebih lama, meningkatkan risiko invasi bakteri sekunder.

Respiratory tract infections



Sinusitis
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae

Upper respiratory tract infections
- Streptococcus pyogenes
- Haemophilus influenzae

Tracheitis
- Staphylococcus aureus

Bronchitis
- Mycoplasma pneumoniae
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae
- Mycoplasma catarrhalis

Pneumonia
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae
- Staphylococcus aureus

Atypical Pneumonia
- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydia pneumoniae
- Legionella pneumonia

Tuberculosis
- Mycobacterium tuberculosis

GEJALA DAN TANDA

- **Gejala Umum:** Hidung tersumbat, bersisik, batuk, nyeri tenggorokan, demam, sakit kepala, dan lemas.
- **Karakteristik pada Populasi Khusus:**
  - *Pediatri:* Sering kali disertai rewel, penurunan nafsu makan/minum, muntah, atau diare.
  - *Geriatri:* Gejala lokal sering kali **tidak khas**. Demam mungkin tidak muncul (*blunted fever response*), namun manifestasi bisa berupa lemas ekstrem, kebingungan akut (*delirium*), atau memburuknya penyakit kronis yang sudah ada.
  - *Ibu Hamil:* Gejala hidung tersumbat terasa lebih berat karena adanya kongesti hidung fisiologis akibat hormon estrogen (*pregnancy rhinitis*).

DIAGNOSIS DAN SKRINING KRITIS

Diagnosis ISPA sebagian besar ditegakkan secara klinis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Untuk populasi khusus, skrining diarahkan untuk membedakan infeksi virus (bisa dirawat di rumah) dengan infeksi bakteri atau komplikasi serius.

Kriteria Eksklusi / Tanda Bahaya (Wajib Dirujuk ke Dokter) :

- *Anak-anak:* Napas cepat (takipnea), adanya tarikan dinding dada ke dalam (retraksi), malas minum, atau anak tampak letargi/kejang.
- *Lansia & Ibu Hamil:* Sesak napas (*dyspnea*), nyeri dada, atau demam tinggi yang menetap >3 hari.
- *Immunocompromised:* Setiap gejala ISPA sebaiknya dikonsultasikan karena risiko progresi penyakit yang sangat cepat.

SASARAN TERAPI, TUJUAN TERAPI, STATEGI TERAPI

Sasaran Terapi: Meredakan jalur mediator inflamasi mukosa dan memulihkan kenyamanan pasien.

Tujuan Terapi: Mengurangi keparahan dan durasi gejala, mencegah dehidrasi (terutama pada anak), menghindari komplikasi (seperti pneumonia atau otitis media), serta memastikan keamanan janin/bayi (pada ibu hamil/menyusui).

Strategi Terapi: Terapi ISPA non-komplikata berfokus pada **simtomatik dan suportif** (bukan kausatif/antibiotik), karena mayoritas disebabkan oleh virus.

FARMAKOTERAPI

Gejala	Pilihan Obat	Catatan Penting Populasi Khusus
Demam & Nyeri	Parasetamol	* Pilihan paling aman untuk ibu hamil (Kategori B), menyusui, dan anak-anak. * Peringatan: Hindari Ibuprofen/NSAID pada trimester ketiga kehamilan (risiko penutupan dini ductus arteriosus).
Hidung Tersumbat	Saline Nasal Spray / Drop (Air garam steril)	* Pilihan utama dan paling aman untuk pediatri (bayi) dan ibu hamil. * Peringatan: Dekongestan oral (Pseudoefedrin/Fenilefrin) harus dihindari pada ibu hamil (risiko efek vasokonstriksi pada janin) dan lansia dengan riwayat hipertensi atau penyakit jantung.
Batuk	Terapi Non-Farmakologi (Madu, air hangat)	* Madu hanya boleh diberikan untuk anak usia >1 tahun (risiko botulisme pada bayi). * Antitusif (Dekstrometorfan) harus digunakan dengan pengawasan ketat pada lansia karena efek sedasi dan risiko jatuh.

HAL YENG PERLU DI PERHATIKAN

- Penggunaan obat bebas (OTC) pada populasi khusus harus dilakukan dengan sangat hati-hati karena risiko efek samping dan keamanan janin
- Penggunaan **Antibiotik tidak efektif untuk infeksi virus**. Antibiotik hanya diberikan oleh dokter jika ada bukti kuat infeksi bakteri (misal: Faringsitis GABHS berdasarkan skor klinis/swab positif).

TERAPI PEMELIHARAAN & SUPORTIF

Hidrasi Adekuat: Meningkatkan asupan cairan (ASI/Formula pada bayi, air putih/sup hangat pada dewasa) untuk mengencerkan sekret saluran napas dan mencegah dehidrasi.

Istirahat Total (*Bed Rest*): Membantu sistem imun bekerja optimal melawan infeksi.

Regulasi Lingkungan: Penggunaan *humidifier* (pelembap udara) atau menghirup uap air hangat dapat membantu melegakan saluran napas yang tersumbat.

EVALUASI DAN MONITORING

Monitoring Efikasi: Gejala seperti demam harus turun dalam 48–72 jam, dan gejala saluran napas lainnya berangsur membaik dalam 7–10 hari.

Monitoring Keamanan: Pantau kepatuhan dosis parasetamol pada anak untuk mencegah toksisitas hati.

Amati apakah ada efek samping obat seperti kantuk berlebih atau retensi urin (terutama pada lansia yang tidak sengaja meminum obat flu yang mengandung antihistamin generasi pertama).

TINDAK LANJUT

- Jika gejala menetap >10 hari tanpa perbaikan, atau jika muncul tanda bahaya baru (seperti sesak napas atau batuk berdarah) di tengah masa pemulihan.

MANAJEMEN PENCEGAHAN KHUSUS

Vaksinasi: Pastikan vaksin rutin (Influenza, Pneumokokus/PCV, dan COVID-19) lengkap sesuai jadwal.

Etika Bersin & Isolasi: Gunakan masker, terapkan etika batuk, dan hindari kontak langsung dengan balita jika Anda sedang mengalami gejala batuk/pilek

FARMAKOTERAPI PADA ANAK

Pada anak-anak, organ tubuh dan fungsi eliminasi obat (hati dan ginjal) belum matang.

Prinsip utama terapi ISPA pada anak adalah **hindari polifarmasi (obat batuk-pilek kombinasi/OTC *Cough and Cold products*) pada anak usia < 4–6 tahun** karena risiko efek samping serius yang melebihi manfaatnya.

DEMAM & NYERI PADA ANAK

Jangan pernah menggunakan Aspirin pada anak karena risiko **Reye's Syndrome** (kerusakan hati dan otak yang fatal).

Parasetamol (Acetaminophen) — *Pilihan Utama/Lini Pertama*

Dosis: 10-15 mg/kgBB setiap 4–6 jam jika diperlukan (maksimal 5 kali sehari).

Catatan Klinis: Selalu hitung berdasarkan berat badan (BB) anak, bukan usianya. Pastikan menggunakan sendok takar atau pipet bawaan obat untuk menghindari salah dosis.

Ibuprofen — *Lini Kedua*

Dosis: 5-10 mg/kgBB setiap 6–8 jam.

Catatan Klinis: Hanya boleh diberikan pada anak **usia > 6 bulan**. Jangan diberikan jika anak mengalami dehidrasi (misal muntah-muntah/diare) karena dapat meningkatkan risiko cedera ginjal akut.

HIDUNG TERSUMBAT PADA ANAK

Tetes/Semprot Hidung Saline (Air Garam Steril 0,9%) — *Pilihan Paling Aman*

- **Dosis:** 2–3 tetes/semprot pada masing-masing lubang hidung sebelum tidur atau sebelum menyusui.
- **Aksi:** Mengencerkan lendir dan meredakan pembengkakan mukosa secara mekanis tanpa efek samping sistemik. Dapat dibantu dengan *bulb syringe* (alat penyedot ingus bayi).

Dekongestan Topikal (Tetes Hidung Oxymetazoline)

- **Catatan Ketat:** Hanya untuk anak **usia > 6 tahun** (atau sesuai instruksi dokter). **Maksimal penggunaan 3–5 hari berturut-turut**. Jika lebih, bisa memicu *Rebound Congestion* (*Rhinitis Medicamentosa*—hidung tersumbat permanen yang lebih parah).

TERAPI BATUK ANAK (NON FARMAKOLOGIS)

Terapi Non-Farmakologi (Madu):

- **Dosis:** 2.5 - 5 mL sebelum tidur.
- **Catatan Ketat:** Hanya untuk anak **usia > 1 tahun**. **Dilarang keras untuk bayi < 1 tahun** karena risiko *infantile botulism* (keracunan bakteri *Clostridium botulinum* yang fatal). Madu terbukti secara klinis sama atau lebih efektif daripada obat batuk sirup komersial untuk meredakan batuk malam hari.

KEAMANAN OBAT PADA IBU HAMIL

- Saat memilih obat untuk ibu hamil, tenaga kesehatan menggunakan kategori keamanan kehamilan (seperti sistem kategori FDA: A, B, C, D, X).
- Selama trimester pertama, sedapat mungkin hindari paparan obat kimia jika tidak benar-benar mendesak karena merupakan fase organogenesis (pembentukan organ janin).

DEMAM DAN NYERI PADA IBU HAMIL

- **Parasetamol (Kategori B) — *Pilihan Utama***
  - **Status:** Paling aman digunakan di seluruh trimester kehamilan untuk meredakan demam dan sakit kepala, asalkan digunakan dalam dosis terapi standar (500-1000 mg per minum, maks 4000 mg per hari) dan jangka pendek.
- **Ibuprofen / Aspirin / NSAID Lainnya (Kategori C pada Trimester 1 & 2, Kategori D pada Trimester 3) — *HINDARI***
  - **Risiko:** Penggunaan pada trimester ke-3 **dilarang keras** karena dapat menyebabkan penutupan dini *ductus arteriosus* (pembuluh darah jantung janin), menurunkan cairan ketuban (*oligohidramnion*), dan memperpanjang proses persalinan.

HIDUNG TERSUMBAT PADA IBU HAMIL

Saline Nasal Spray (Sangat Aman) — *Pilihan Utama*

- Bekerja secara lokal, tidak diserap ke dalam darah, sehingga tidak menimbulkan risiko pada janin.

Pseudoefedrin / Fenilefrin (Dekongestan Oral) — *HINDARI, Terutama Trimester 1*

- **Risiko:** Memiliki efek vasokonstriksi (menyempitkan pembuluh darah). Dapat mengganggu aliran darah plasenta ke janin dan dikaitkan dengan risiko cacat lahir kecil (*gastroschisis*) jika diminum pada trimester pertama.

BATUK DAN ALERGI PADA IBU HAMIL

Dekstrometorfan (Antitusif/Batuk Kering) — *Kategori C (Gunakan jika sangat perlu)*

- Umumnya dianggap cukup aman pada trimester 2 dan 3 jika batuk sangat mengganggu tidur ibu, namun harus dengan rekomendasi dokter. Hindari formula sirup yang mengandung alkohol tinggi.

Guaifenesin (Ekspektoran/Batuk Berdahak) — *Kategori C*

- Data keamanannya masih terbatas pada trimester pertama. Strategi terbaik adalah menggantinya dengan hidrasi cairan hangat yang banyak untuk mengencerkan dahak secara alami.

Antihistamin (Klorfeniramin Maleat/CTM, Cetirizine, Loratadine) — *Kategori B/C*

- Jika ISPA disertai komponen alergi (bersin-bersin parah), *Cetirizine* atau *Loratadine* umumnya lebih disukai karena memiliki profil keamanan yang baik dan tidak menyebabkan sedasi berat seperti CTM.

HAL YANG PERLU DI PERHATIKAN

ANAK-ANAK:

- < 1 Tahun : HANYA Saline Drop + Tetes Parasetamol (jika demam)
- > 1 Tahun : Saline + Parasetamol/Ibuprofen + Madu (untuk batuk)
- Hindari obat sirup flu-batuk kombinasi (OTC).

IBU HAMIL:

- Pilihan Utama : Parasetamol (Demam) & Saline Spray (Hidung)

KEBAHAYAAN POPULASI KHUSUS

Anak: Napas cuping hidung, napas cepat (takipnea), anak tidak mau menyusu/minum sama sekali (risiko dehidrasi), atau demam 39^{0}C yang tidak turun dengan antipiretik.

Ibu Hamil: Demam tinggi menetap (demam tinggi berkepanjangan pada ibu hamil berisiko memicu kontraksi atau gangguan perkembangan saraf janin), sesak napas, atau batuk yang terus-menerus hingga menekan perut bawah.



TERIMAKASIH

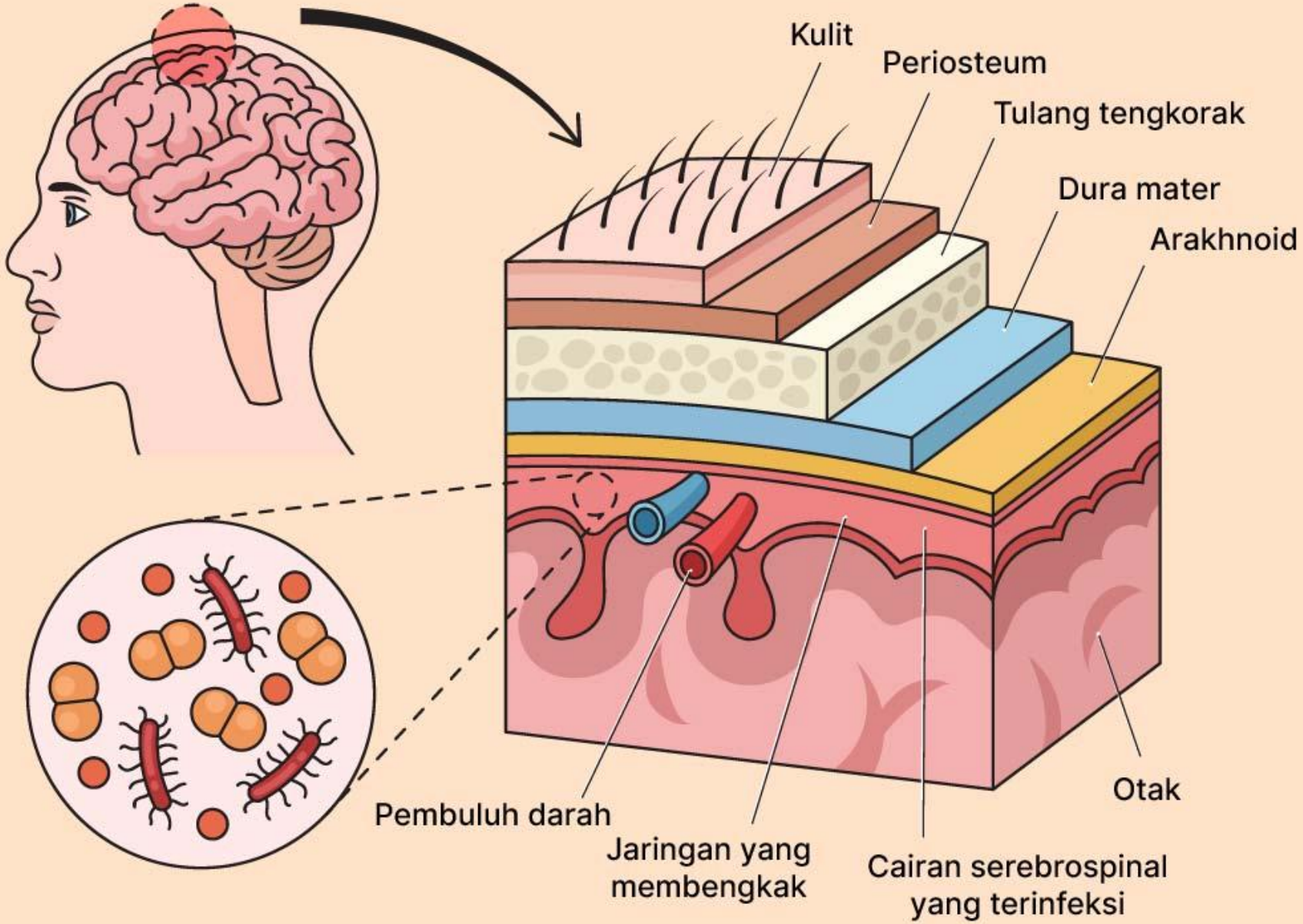
MENINGITIS

Farmakoterapi Populasi Khusus

PENDAHULUAN

- Meningitis infeksi meninges.
- Meninges : membran yang mengelilingi otak dan sumsum tulang belakang.
- Meningitis adalah infeksi yang menular.
- Dapat disebabkan oleh
  - Mikroorganisme (seperti virus, bakteri, jamur, atau parasit yang menyebar dalam darah ke cairan otak), luka fisik,
  - Kanker, atau obat-obatan tertentu.
- Dapat menyebabkan kerusakan kendali gerak, pikiran, bahkan kematian.

- Meningitis adalah **kondisi darurat medis (*medical emergency*)** dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi jika terlambat ditangani.
- *Self-treatment* sama sekali dilarang.


Kulit
Periosteum
Tulang tengkorak
Dura mater
Arakhnoid
Pembuluh darah
Jaringan yang membengkak
Cairan serebrospinal yang terinfeksi
Otak

EPIDEMIOLOGI

- Di Amerika Serikat, meningitis bakteri mempengaruhi sekitar 3 dalam 100.000 orang setiap tahun, dan meningitis virus mempengaruhi sekitar 10 di 100.000.
- Pada tahun 1996 di Afrika terjadi wabah meningitis dimana 250.000 orang menderita penyakit ini dengan 25.000 korban jiwa.
- Di Eropa, penyebab terbesar meningitis adalah bakteri N. Meningitides groups Bdan C, sedangkan group A meningococci lebih sering terjadi di Cina dan para peziarah Haji.

- Di Indonesia, pada tahun 1987, tercatat 99 jamaah haji Indonesia yang meninggal akibat meningitis.
- Sementara sejak periode 1998-2005 tidak ada lagi dilaporkan jamaah haji yang meninggal, setelah penggunaan vaksin.
- Sebagian besar (sekitar 70%) kasus meningitis terjadi pada anak-anak di bawah usia 5 atau pada orang yang berusia di atas 60.

ETIOLOGI

Bakteri penyebab meningitis terbanyak disebabkan oleh:

- Hemophilus influenzae,
- Streptococcus pneumoniae dan
- Neisseria meningitidis.

Penyebab meningitis terbagi atas beberapa golongan umur:

2. Neonatus : Eserichia coli, Streptococcus beta hemolitikus, Listeria monositogenes
3. Anak di bawah 4 tahun : Hemofilus influenza, meningococcus, Pneumococcus.
4. Anak di atas 4 tahun dan orang dewasa : Meningococcus, Pneumococcus

FAKTOR PREDISPOSISI UNTUK TERJADINYA MENINGITIS:

1. Infeksi jalan napas bagian atas,
2. Otitis media,
3. mastoiditis,
4. Anemia sel sabit dan hemoglobinopatis lain,
5. Prosedur bedah saraf baru,
6. trauma kepala, dan
7. pengaruh immunologis.

PATOGENESIS

Berdasarkan penyebab utamanya, meningitis diklasifikasikan menjadi beberapa jenis yang memerlukan penanganan berbeda.

Berikut adalah jenis-jenis utamanya:

1. Viral/virus meningitis
2. Bakteri meningitis
3. Meningitis jamur
4. Meningitis parasite
5. Meninginit non-infeksi

1. VIRAL/VIRUS MENINGITIS

- Jenis yang paling umum dan biasanya tidak separah meningitis bakteri.
- Seringkali membaik dengan sendirinya melalui istirahat dan perawatan suportif

2. BAKTERIAL MENINGITIS

- Jenis paling serius dan menular.
- Disebabkan oleh bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Neisseria meningitidis*.
- Membutuhkan penanganan segera dengan antibiotik

3. MENINGITIS JAMUR

- Cukup jarang terjadi namun sangat berbahaya.
- Biasanya menyerang orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah

4. MENINGITIS PARASIT

- Infeksi yang sangat jarang namun parah,
- Disebabkan oleh parasit yang masuk ke dalam sistem saraf pusat.

5. MENINGITIS NON-INFEKSI

- Bukan akibat infeksi kuman, melainkan dipicu oleh kondisi medis lain seperti kanker, lupus, cedera kepala, atau efek samping obat-obatan.

PATOFISIOLOGIS

Patofisiologi meningitis berpusat pada respons peradangan di selaput pelindung otak (meninges) akibat invasi patogen.

Proses ini memicu rangkaian kerusakan sel, edema serebral, dan peningkatan tekanan intrakranial (TIK) yang membahayakan jaringan saraf.

1. INVASI & KOLONISASI PATOGEN

- Mikroorganisme (seperti bakteri, virus, atau jamur) masuk dan menginvasi tubuh, biasanya melalui kolonisasi di saluran pernapasan atas (mukosa nasofaring).
- Patogen ini kemudian menembus pertahanan mukosa dan masuk ke dalam aliran darah (penyebaran hematogen)

2. PENETRASI KE SYARAF PUSAT

- Melalui aliran darah, patogen mencapai pembuluh darah kecil di otak dan menembus sawar darah-otak (*blood-brain barrier*) untuk masuk ke cairan serebrospinal (CSS) di ruang subaraknoid

3. REAKSI PERADANGAN & PELEPASAN SITOKIN

- Di dalam CSS, patogen berkembang biak dengan cepat. Kehadiran patogen ini memicu respons imun yang kuat.
- Sel darah putih melepaskan zat kimia peradangan (sitokin dan kemokin), yang meliputi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF-α), Interleukin-1β (IL-1β), dan Interleukin-6 (IL-6)

4. AKUMULASI EKSUDAT DAN EDEMA OTAK

- Peningkatan Permeabilitas Vaskular: Pembuluh darah menjadi lebih "bocor", memungkinkan sel darah putih, protein, dan cairan menumpuk di ruang subaraknoid (membentuk eksudat/nanah).
- Edema Serebral: Terjadi pembengkakan jaringan otak akibat penumpukan cairan (edema vasogenik, sitotoksik, dan interstisial).
- Gangguan Aliran CSS: Eksudat dapat menyumbat jalur normal aliran cairan serebrospinal, memicu kondisi hidrosefalus

5. PENINGKATAN TEKANAN INTRACRANIAL (TIK)

- Akumulasi cairan, pembengkakan otak, dan gangguan penyerapan CSS secara bersamaan akan meningkatkan tekanan di dalam rongga kepala secara drastis.
- Peningkatan TIK ini menekan jaringan otak dan dapat memicu iskemia (kurangnya pasokan darah dan oksigen).

6. KERUSAKAN SYARAF & KOMPLIKASI

- Jika tidak ditangani, peradangan hebat ini dapat menyebabkan kematian sel saraf, vaskulitis (peradangan pembuluh darah otak), trombosis, dan kerusakan saraf kranial.
- Kerusakan ini bermanifestasi sebagai gejala khas seperti kaku kuduk, penurunan kesadaran, kejang, hingga defisit neurologis permanen (seperti gangguan pendengaran).

LANJUTAN...

Agen penyebab

↓

Invasi ke SSP melalui aliran darah

↓

Bermigrasi ke lapisan subarahnoid

↓

Respon inflamasi di piamatter, arahnoid,CSF dan ventrikuler

↓

Exudat menyebar di seluruh saraf cranial dan saraf spinal

↓

Kerusakan neurologist

GEJALA & TANDA KLINIK

- Gejala awal meningitis bakteri mirip dengan kondisi penyakit lain, dan meliputi:
  - Demam
  - Sakit kepala berat
  - Nyeri leher
  - Sensistif terhadap Cahaya
  - Mual (rasa sakit), muntah (yang sakit)



Fever



Headache



Stiff neck



Sensitivity to light (photophobia)



Nausea, vomiting



Confusion/altered mental state

TANDA KLINIK MENINGITIS (RENTANG USIA)

Kategori Populasi	Tanda Klinis Utama/Spesifik	Deskripsi Klinis & Karakteristik
Dewasa/Umum (Trias Klasik)	1. Demam Tinggi 2. Kaku Kuduk (Nuchal Rigidity) 3. Perubahan Status Mental	* Terjadi mendadak akibat respons inflamasi sistemik. * Leher kaku dan nyeri saat dagu difleksikan ke dada. * Mulai dari kebingungan ringan (confusion), letargi, hingga penurunan kesadaran (koma).

Dewasa/Umum (Tanda Iritasi Meningeal Spesifik)	4. Tanda Brudzinski I & II 5. Tanda Kernig	* Brudzinski I: Fleksi leher secara pasif memicu fleksi volunter pada lutut dan pinggul. * Brudzinski II: Fleksi pada salah satu tungkai memicu fleksi tungkai sebelahnya. * Pasien telentang dengan paha ditekuk 90^{0}; muncul nyeri hebat/tahanan saat lutut mulai diekstensikan (diluruskan).

Dewasa/Umum (Tanda Neurologis & Sistemik)	6. Fotofobia & Fonofobia 7. Sakit Kepala Hebat 8. Ruam Petekie / Purpura	* Sensitivitas ekstrem te cahaya dan suara bising. * Nyeri kepala difus yang sangat hebat akibat peningkatan Tekanan Intrakranial (TIK). * Khas pada meningitis akibat Neisseria meningitidis (meningokokus); ruam kemerahan/keunguan yang tidak memudar saat ditekan.

Neonatus & Bayi (< 1 Tahun)	9. Ubun-Ubun Membonjol (Bulging Fontanelle) 10. High-pitched Cry 11. Hipotermia / Demam Tidak Stabil 12. Letargi / Rewel Ekstrem 13. Gangguan Makan & Muntah	* Ubun-ubun besar tampak tegang dan menonjol akibat peningkatan TIK * Tangisan bayi melengking tinggi dan tidak bisa ditenangkan. * Suhu tubuh bayi tidak stabil, sering kali justru dingin (hipotermia). * Bayi tampak sangat lemas, malas bergerak, atau sebaliknya sangat peka terhadap sentuhan. * Refleks hisap melemah, tidak mau menyusu, disertai muntah menyembur.

Geriatri (≤65 Tahun)	14. Delirium / Kebingungan Akut 15. Tanpa Demam / Gejala Klasik Absen 16. Kelemahan Ekstrem & Jatuh	* Manifestasi utama sering kali berupa disorientasi mendadak dan penurunan fungsi kognitif. * Respons imun yang melambat membuat demam tinggi dan kaku kuduk sering kali tidak muncul (atypical presentation). * Penurunan kondisi fisik secara drastis tanpa penyebab lokal yang jelas.

Ibu Hamil	17. Flu-like Symptoms Menetap	* Gejala awal menyerupai flu biasa (demam ringan, nyeri otot, lemas) yang menetap; sangat khas pada infeksi Listeria monocytogenes sebelum menginvasi sistem saraf pusat.

Keberadaan tanda-tanda di atas—terutama Ubun-Ubun Membonjol pada bayi atau Perubahan Kesadaran Mendadak pada lansia—adalah tanda bahaya mutlak (red flags) yang memerlukan pemeriksaan Cairan Serebrospinal (CSF) melalui Lumbal Pungsi di rumah sakit secepatnya

DIAGNOSIS

- Pemeriksaan fisik
  - leher kaku, sakit kepala parah, dan demam.
  - pembengkakan di mata, yang menunjukkan tekanan intrakranial meningkat, dan ruam kulit.
- Tes darah
- Computed Tomography (CT scan) atau magnetic resonance imaging (MRI scan) dari otak
- Spinal tap

PUNGSI LUMBAR

(SPINAL TAP)

adalah prosedur untuk **mengambil cairan serebrospinal guna membantu menilai kondisi otak dan sistem saraf.** Pemeriksaan ini berperan penting dalam mendeteksi infeksi seperti meningitis dan ensefalitis, peradangan saraf, serta gangguan neurologis tertentu.



Dengan prosedur yang aman dan dilakukan oleh tenaga medis berpengalaman, **pungsi lumbar membantu dokter menentukan diagnosis yang tepat dan penanganan yang optimal**

Tingkat akurasi pemeriksaan ini mencapai hingga

90%

dalam mendeteksi meningitis sehingga **pengobatan dapat ditentukan secara tepat.**


Lumbar puncture
Spinal tap
Vertebra
Cauda equina
Sample of cerebrospinal fluid removed
Needle
Cleveland Clinic ©2023

TUJUAN TERAPI

- Menghilangkan infeksi dengan menurunkan tanda-tanda dan gejala
- Mencegah kerusakan neurologic seperti
  - Kejang,
  - Tuli,
  - Koma, dan
  - Kematian

ALGORITMA TERAPI PADA ORANG DEWASA

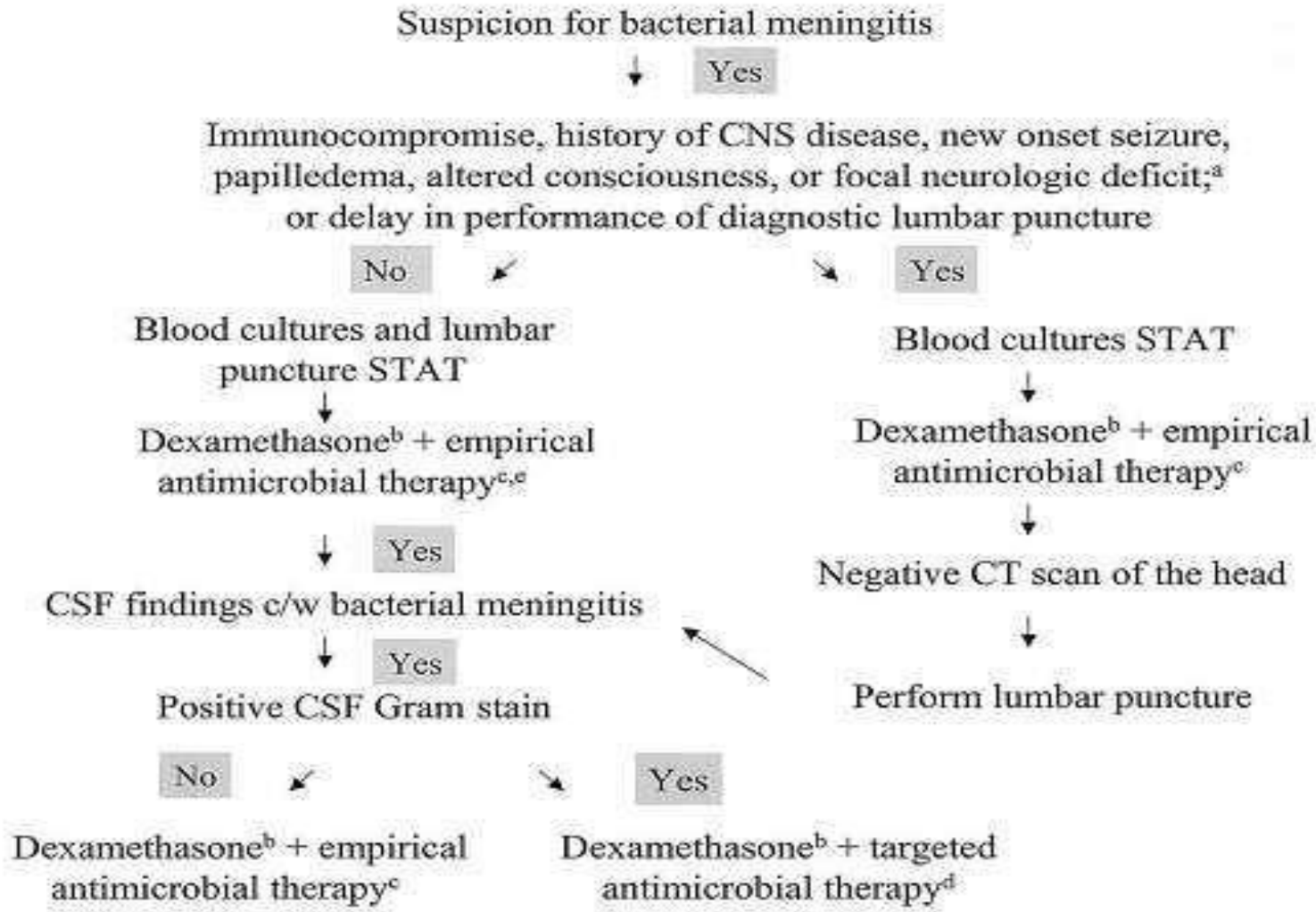


Figure 2. Management algorithm for adults with suspected bacterial meningitis. "Stat" indicates that the intervention should be done emergently. [a]See table 2. [b]See text for specific recommendations for use of adjunctive dexamethasone in adults with bacterial meningitis. [c]See table 4. [d]See table 3. [e]Dexamethasone and antimicrobial therapy should be administered immediately after CSF is obtained.

BAYI DAN ANAK-ANAK

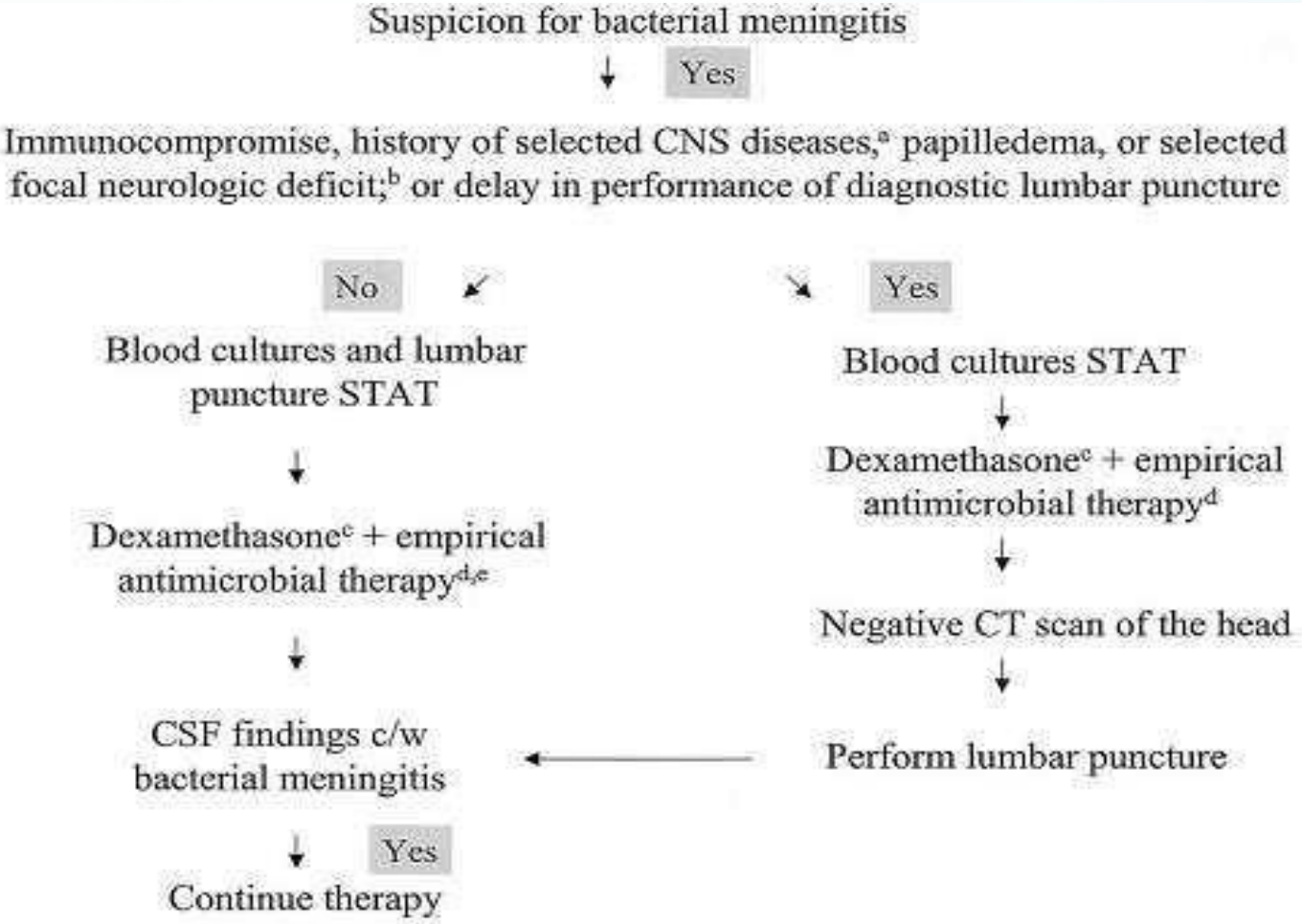


Figure 1. Management algorithm for infants and children with suspected bacterial meningitis. "Stat" indicates that the intervention should be done emergently. C/W, consistent with. [a]Includes those associated with CSF shunts, hydrocephalus, or trauma, those occurring after neurosurgery, or various space-occupying lesions. [b]Palsy of cranial nerve VI or VII is not an indication to delay lumbar puncture. [c]See text for recommendations for use of adjunctive dexamethasone in infants and children with bacterial meningitis. [d]See table 4. [e]Dexamethasone and antimicrobial therapy should be administered immediately after CSF is obtained.

TERAPI MENINGITIS

Terapi meningitis bacterial

- Terapi antibiotik yang digunakan harus dapat menembus sawar darah otak, contohnya rifampicin, chloramphenicol, dan quinolones (konsentrasi serum sekitar 30%-50%)
- Terapi antibiotik diberikan secepatnya setelah didapatkan hasil kultur.
- Pada orang dewasa, Benzyl penicillin G dengan dosis 1-2 juta unit diberikan secara intravena setiap 2 jam.

- Pada anak dengan berat badan 10-20 kg. Diberikan 8 juta unit/hari, anak dengan berat badan kurang dari 10 kg diberikan 4 juta unit/hari.
- Ampicillin dapat ditambahkan dengan dosis 300-400 mg/KgBB/hari untuk dewasa dan 100-200 mg/KgBB/ untuk anak-anak.
- Untuk pasien yang alergi terhadap penicillin, dapat diberikan sampai 5 hari bebas panas.

Terapi meningitis TB

- Diberikan prednison 1-2 mg/kgBB/hari selama 4 minggu kemudian penurunan dosis (tapering-off) selama 8 minggu sehingga pemberian prednison keseluruhan tidak lebih dari 2 bulan.

Terapi meningitis viral/virus

- Diberi anti emetik seperti ondansetron dosis dewasa 4-8 mg IV tiap 8jam, dosis pediatrik 0,1 mg/kg IV lambat max 4 mg/dosis dan dapat diulang tiap 12 jam
- Diberi antiviral seperti acyclovir, diberikan secepatnya ketika didiagnosis herpetic meningoencephalitis, dosis dewasa 30 mg/kg IV tiap 8 jam

Terapi meningitis jamur

- Meningitis kriptokokus diobati dengan obat antijamur.

  Dapat digunakan :
- Flukonazol, obat ini tersedia dengan bentuk pil atau infus
- Jika pasien intoleran dengan flukonazol dapat digunakan dengan amfoterisin B dan kapsul flusitosin. Mempunyai efek samping besar pada amfoterisin B, dapat diatasi dengan pemberian ibuprofen setengah jam sebelum amfoterisin B dipakai.

Terapi suportive

- memelihara status hidrasi dengan larutan infuse elektrolit dan oksigenasi
- Direkomendasikan pemberian heparin 5000-10.000 unit diberikan dengan pemberian cepat secara intravena dan dipertahankan pada dosis yang cukup untuk memperpanjang clotting time dan partial thromboplastin time menjadi 2 atau 3 kali harga normal.

- Untuk mengontrol kejang diberikan antikonvulsan, contohnya Fenitoin 5 mg/kg/24 jam, 3 kali sehari.
- Jika demam diberikan Antipiretika : parasetamol atau salisilat 10 mg/kg/dosis
- Pada udem cerebri dapat diberikan osmotik diuretik atau corticosteroid, tetapi hanya bila didapatkan tanda awal dari impending herniasi.

REKOMENDASI UNTUK TERAPI ANTIMIKROBA EMPIRIS UNTUK MENINGITIS PURULEN BERDASARKAN USIA PASIEN DAN KONDISI SPESIFIK PREDISPOSISI

Table 4. Recommendations for empirical antimicrobial therapy for purulent meningitis based on patient age and specific predisposing condition (A-III).

Predisposing factor	Common bacterial pathogens	Antimicrobial therapy
Age		
<1 month	*Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Klebsiella* species	Ampicillin plus cefotaxime or ampicillin plus an aminoglycoside
1–23 months	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, S. agalactiae, Haemophilus influenzae, E. coli*	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin[a,b]
2–50 years	*N. meningitidis, S. pneumoniae*	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin[a,b]
>50 years	*S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes,* aerobic gram-negative bacilli	Vancomycin plus ampicillin plus a third-generation cephalosporin[a,b]
Head trauma		
Basilar skull fracture	*S. pneumoniae, H. influenzae,* group A β-hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin[a]
Penetrating trauma	*Staphylococcus aureus,* coagulase-negative staphylococci (especially *Staphylococcus epidermidis*), aerobic gram-negative bacilli (including *Pseudomonas aeruginosa*)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
Postneurosurgery	Aerobic gram-negative bacilli (including *P. aeruginosa*), *S. aureus,* coagulase-negative staphylococci (especially *S. epidermidis*)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
CSF shunt	Coagulase-negative staphylococci (especially *S. epidermidis*), *S. aureus,* aerobic gram-negative bacilli (including *P. aeruginosa*), *Propionibacterium acnes*	Vancomycin plus cefepime,[c] vancomycin plus ceftazidime,[c] or vancomycin plus meropenem[c]

[a] Ceftriaxone or cefotaxime.
[b] Some experts would add rifampin if dexamethasone is also given.
[c] In infants and children, vancomycin alone is reasonable unless Gram stains reveal the presence of gram-negative bacilli.

DOSIS YANG DIREKOMENDASIKAN UNTUK TERAPI ANTIMIKROBA DENGAN BAKTERI MENINGITIS

Table 6. Recommended dosages of antimicrobial therapy in patients with bacterial meningitis (A-III).

	Total daily dose (dosing interval in hours)			
	Neonates, age in days			
Antimicrobial agent	0–7[a]	8–28[a]	Infants and children	Adults
Amikacin[b]	15–20 mg/kg (12)	30 mg/kg (8)	20–30 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Ampicillin	150 mg/kg (8)	200 mg/kg (6–8)	300 mg/kg (6)	12 g (4)
Aztreonam				6–8 g (6–8)
Cefepime			150 mg/kg (8)	6 g (8)
Cefotaxime	100–150 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	225–300 mg/kg (6–8)	8–12 g (4–6)
Ceftazidime	100–150 mg/kg (8–12)	150 mg/kg (8)	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Ceftriaxone			80–100 mg/kg (12–24)	4 g (12–24)
Chloramphenicol	25 mg/kg (24)	50 mg/kg (12–24)	75–100 mg/kg (6)	4–6 g (6)[c]
Ciprofloxacin				800–1200 mg (8–12)
Gatifloxacin				400 mg (24)[d]
Gentamicin[b]	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Meropenem			120 mg/kg (8)	6 g (8)
Moxifloxacin				400 mg (24)[d]
Nafcillin	75 mg/kg (8–12)	100–150 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)	8–12 g (4)
Oxacillin	75 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)	8–12 g (4)
Penicillin G	0.15 mU/kg (8–12)	0.2 mU/kg (6–8)	0.3 mU/kg (4–6)	24 mU (4)
Rifampin		10–20 mg/kg (12)	10–20 mg/kg (12–24)[e]	600 mg (24)
Tobramycin[b]	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
TMP-SMZ[f]			10–20 mg/kg (6–12)	10–20 mg/kg (6–12)
Vancomycin[g]	20–30 mg/kg (8–12)	30–45 mg/kg (6–8)	60 mg/kg (6)	30–45 mg/kg (8–12)

NOTE. TMP-SMZ, trimethoprim-sulfamethoxazole.

[a] Smaller doses and longer intervals of administration may be advisable for very low-birth weight neonates (<2000 g).

[b] Need to monitor peak and trough serum concentrations.

[c] Higher dose recommended for patients with pneumococcal meningitis.

[d] No data on optimal dosage needed in patients with bacterial meningitis.

[e] Maximum daily dose of 600 mg.

[f] Dosage based on trimethoprim component.

[g] Maintain serum trough concentrations of 15–20 μg/mL.

MONITORING

- Tekanan darah
- Glukosa
- Respirasi
- Memantau **RR** (*Respiratory Rate* / Laju Pernapasan) dan **HR** (*Heart Rate* / Detak Jantung)
- Volume output urin

OUTCOME TERAPI

1. Mencapai masa penyembuhan tepat waktu, tanpa bukti penyebaran infeksi endogen atau keterlibatan orang lain.
2. Mempertahankan tingkat kesadaran biasanya/membaik dan fungsi motorik/sensorik, mendemonstrasikan tanda-tanda vital stabil.
3. Tidak mengalami kejang/penyerta atau cedera lain.
4. Melaporkan nyeri hilang/terkontrol dan menunjukkan postur rileks dan mampu tidur/istirahat dengan tepat.
5. Tampak rileks, ansietas berkurang