

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.A. Tahapan Tumbuh Kembang

Masa kanak-kanak menggambarkan suatu periode pertumbuhan dan perkembangan yang cepat. Penggunaan obat untuk anak-anak merupakan hal khusus yang berkaitan dengan perbedaan laju perkembangan organ, sistem dalam tubuh maupun enzim yang bertanggung jawab terhadap metabolisme dan ekskresi obat. Sesuai dengan alasan tersebut maka dosis obat, formulasi, hasil pengobatan dan efek samping obat yang timbul sangat beragam sepanjang masa anak-anak.⁽⁷⁾

Penggolongan masa kanak-kanak menentukan dosis obat yang disarankan. *The British Paediatric Association* (BPA) mengusulkan rentang waktu yang didasarkan pada saat terjadinya perubahan-perubahan biologis yaitu neonatus, bayi, anak dan remaja.⁽⁷⁾

Neonatus yaitu awal kelahiran sampai usia 28 hari (dengan subseksi tersendiri untuk bayi yang lahir saat usia kurang dari 37 minggu dalam kandungan). Masa ini merupakan masa kehidupan yang baru dan masa ekstraputeri yaitu adanya proses semua adaptasi semua organ. Organ ginjal yang belum sempurna, urin masih mengandung sedikit protein dan pada minggu pertama masih dijumpai urin masih berwarna merah muda karena mengandung senyawa urat. Keadaan fungsi hati masih relatif imatur dalam proses pembekuan, sebab flora usus belum terbentuk dalam absorpsi vitamin k dan imunoglobulin untuk kekebalan bayi.^(7,8)

Bayi, 1 bulan sampai 2 tahun. Dibagi dua masa perkembangan. Tahap pertama (1-12 bulan), pertumbuhan pada masa ini dapat berlangsung secara terus menerus, khususnya dalam peningkatan susunan saraf pusat. Tahap ke dua (1-2 tahun) pada tahap ini kecepatan pertumbuhan mulai menurun dan percepatan pada tahap mototrik.^(7,8)

Anak mulai dari 2 sampai 12 tahun dengan (dengan subseksi : anak dibawah usia 6 tahun memerlukan bentuk sediaan yang sesuai). Pada masa pra sekolah perkembangan berlangsung stabil dan bertumbuhan masih berlangsung peningkatan, khususnya aktivitas fisik dan kemampuan kognitif. Pada masa sekolah perkembangan lebih cepat pada aktifitas fisik dan kemampuan kognitif dibandingkan masa prasekolah.^(7,8)

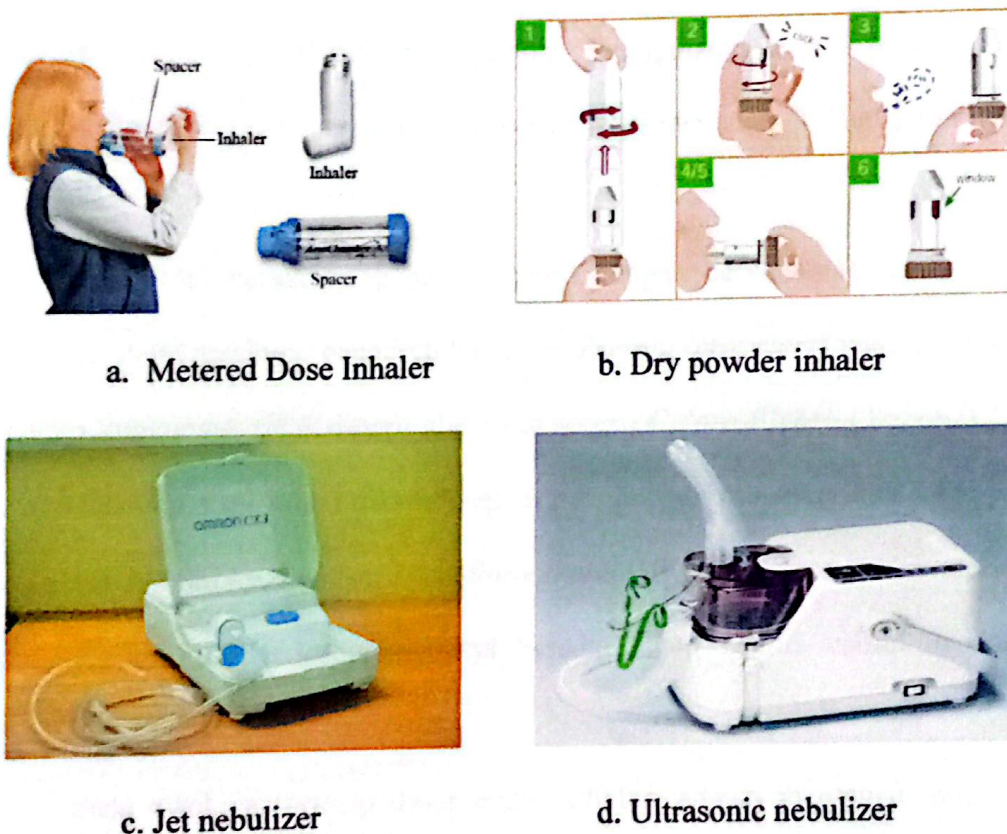
Remaja adalah 12 sampai 18 tahun. Pada tahap remaja terjadi perbedaan perkembangan antara laki-laki dan perempuan. Pada umumnya perempuan 2 tahun lebih cepat masuk ke tahap remaja dibandingkan anak laki-laki dan perkembangan ini ditunjukkan dengan perkembangan pubertas.^(7,8)

II.B. Inhalasi

Terapi inhalasi adalah pemberian obat ke dalam saluran napas untuk mengembalikan perubahan-perubahan patofisiologi pertukaran gas sistem kardiopulmoner ke arah yang normal, seperti dengan menggunakan respirator atau alat penghasil aerosol.^(1,9)

Terapi inhalasi adalah pemberian obat ke dalam saluran respiratori secara hirupan. Penggunaan terapi ini sangat luas dibidang respirologi. Ada berbagai

macam alat terapi inhalasi yang ditujukan ke saluran ke respiratori-bawah, misalnya alat hirupan dosis terukur (*Metered Dose Inhaler*, MDI) dan alat bubuk kering (*Dry Powder Inhaler*, DPI). Alat terapi inhalasi lain yang banyak digunakan adalah nebulizer, yaitu suatu alat yang dapat mengubah obat cair menjadi aerosol. Bergantung pada besarnya partikel yang dihasilkan dan teknik penggunaannya, alat ini dapat digunakan untuk terapi inhalasi saluran respiratori atas dan bawah. Jenis alat terapi inhalasi dapat dilihat pada gambar 1.^(15,10,11)



gambar 1. Jenis alat terapi inhalasi

Terapi inhalasi adalah terapi yang menggunakan uap hasil dari mesin nebulizer. Uap air yang sudah bercampur dengan obat ini dipercaya dapat langsung mencapai daerah di saluran pernapasan, sehingga obat yang dibawa lebih efektif mengatasi masalah pada daerah tersebut. Jenis obat yang sering

digunakan dalam terapi inhalasi untuk memperbesar saluran napas, mengencerkan lendir, serta antialergi. Ketiga jenis obat ini mempunyai ukuran molekul yang berbeda, sehingga pemilihan alat nebulizer harus disesuaikan.^(4,5)

Terapi inhalasi telah dikenal dan dilakukan oleh manusia sejak lama, tetapi tidak diketahui tepatnya kapan. Sejak kira-kira 4000 tahun SM, masyarakat Mesir, India, Yunani, dan Roma telah mengenalnya. Masyarakat awam di Indonesia sendiri telah lama melakukan kebiasaan menghirup uap air panas bila mengalami sesesma. Selain itu diketahui pula bahwa uap herbal tertentu dapat memberikan rasa nyaman dan lega di saluran respiratori. Penggunaan aerosol sebagai terapi inhalasi diperkenalkan pertama kali oleh Schneider dan Waltz pada tahun 1829.^(1,12)

Terapi ini berkembang dengan pesat dengan berkembangnya ilmu dan teknologi. Pada awalnya, pengaruh bahan pendorong (*propellant*) yang digunakan terhadap lingkungan tidak dipertimbangkan seperti *Chloro-Fluoro-Carbon* (CFC), tetapi belakangan ini mulai dikembangkan penggunaan propellant non CFC yang bersahabat dengan lingkungan, *Hidrofluoroalkana* (HFA) yaitu yang tidak merusak lapisan ozon. Zat pendorong tersebut berada dalam bentuk cairan di dalam tabung.^(1,5)

Pada awalnya, prinsip dasar terapi inhalasi adalah mengubah obat cair menjadi bentuk aerosol agar dapat langsung melalui sistem respiratori. Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, terapi inhalasi tidak hanya dalam bentuk aerosol, tetapi dapat juga dalam bentuk bubuk yang dihisap. Pada dewasa, penggunaan terapi inhalasi telah banyak digunakan, sedangkan pada anak belum banyak digunakan karena berbagai kendala. Untuk menunjang keberhasilan

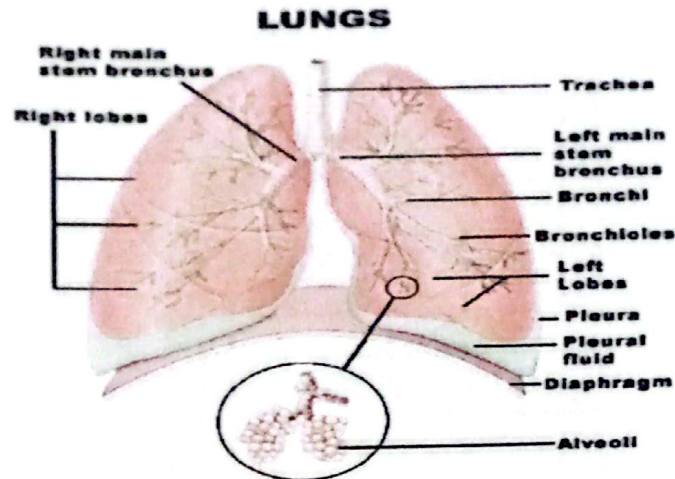
penggunaan pada anak diperlukan pengetahuan tentang keadaan fisiologis dan sistem koordinasi antara dewasa dan anak.⁽¹⁾

II.C. Tinjauan Anatomi-Fisiologis Saluran Napas

Pemahaman tentang penggunaan obat serta inhalasi baik farmakokinetik (terutama absorpsi dan bioavailabilitas) dan farmakodinamik, sebelumnya kita harus memahami anatomi dan fisiologi pernapasan terlebih dahulu.⁽¹⁾

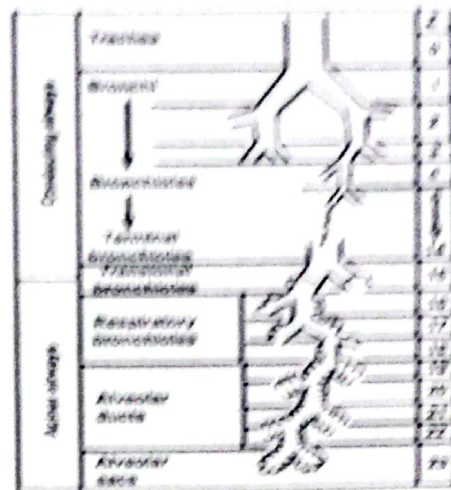
Struktur paru-paru seperti pohon terbalik, Dasar pohon (batang) menggambarkan trakea atau tenggorokan, Sepanjang pohon terdapat cabang kecil keluar ke tungkai melakukan tabung pernapasan tabung, atau *airways* paru-paru. Saluran utama (cabang besar) disebut bronchi dan cabang yang lebih kecil (ranting) disebut bronchioles. Bercabang ini akan akhirnya berakhir dengan kantung udara kecil (daun), dibagian cabang-cabang ini (*airways* paru-paru) masalah obstruksi terjadi, dan dalam wilayah ini perlu diberikan aerosol. Struktur paru-paru dapat dilihat pada gambar 2.^(13,14)





Gambar 2. Struktur paru-paru seperti pohon terbalik

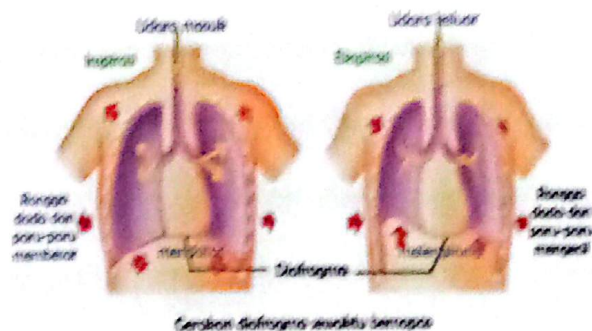
Saluran pernapasan secara fungsional dibagi atas bagian yang berfungsi sebagai penghantar udara dan bagian yang berfungsi sebagai pertukaran gas. Pada bagian penghantar udara bolak-balik di antara atmosfer dan jalan napas seakan organ ini tidak berfungsi, akan tetapi organ tersebut selain sebagai konduksi juga berfungsi sebagai perlindungan dan pengaturan kelembaban udara. Adapun yang termasuk ke dalam bagian penghantar udara meliputi rongga hidung, rongga mulut, faring, laring, trakea, sinus bronkus dan bronkiolus nonrespiratorius. Pada bagian respirasi akan terjadi pertukaran udara (difusi) yang sering disebut dengan unit paru-paru, yang terdiri dari bronkiolus respiratorius, duktus alveolaris, atrium dan sakus alveolaris. Meskipun dari hidung sampai alveoli anatomisnya berbeda, tetapi fungsinya merupakan suatu kesatuan. Struktur weibel ini dapat dilihat pada gambar 3. ^(14,15,16)



Gambar 3. struktur saluran pernafasan Weibel

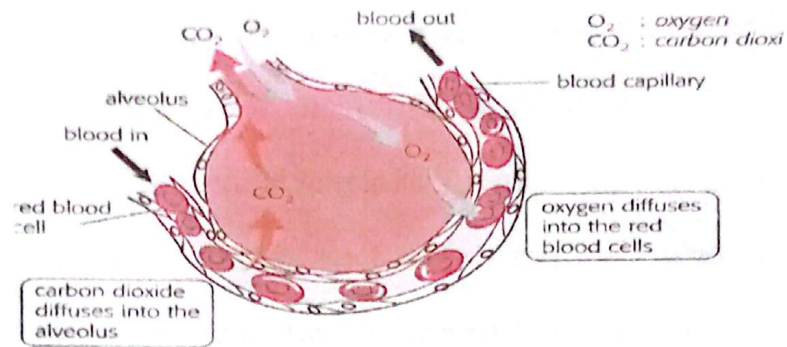
Tujuan respirasi adalah memberikan oksigen ke jaringan dan membuang karbondioksida. Untuk mencapai tujuan ini, respirasi dapat dibagi menjadi 4 peristiwa fungsional utama, yaitu Ventilasi paru, Pertukaran gas di dalam paru, Transpor oksigen dan karbondioksida dari darah dan cairan tubuh ke dalam sel dan sebaliknya, dan Regulasi respirasi.⁽¹⁾

Ventilasi paru, yaitu pertukaran gas antara udara di atmosfer dan alveolus dan darah. Paru-paru dapat mengembang dan mengempis dengan dua cara pertama dengan gerakan turun naiknya diafragma yang menyebabkan memanjang dan memendeknya rongga dada, kedua dengan gerakan yang menyebabkan bertambah dan berkurangnya diameter anteroposterior rongga dada. Ventilasi paru ini dapat dilihat pada gambar 4.⁽¹⁾



Gambar 4. Ventilasi paru-paru

Pertukaran gas di dalam paru (difusi oksigen dan karbondioksida antara alveolus dan darah). Karbondioksida diikat oleh hemoglobin dengan cepat dan kuat, sehingga tekanan parsial gas di dalam darah meningkat dengan lambat. Perpindahan gas ini dari alveolus ke darah bergantung pada kecepatan difusinya. Pertukaran gas ini dapat dilihat pada gambar 5.⁽¹⁾



Gambar 5. Pertukaran gas dalam paru-paru

Perpindahan oksigen bergantung pada perfusi, karena tekanan arterialnya akan mencapai keseimbangan dengan tekanan parsial alveolarnya. Jika tidak tercapai keseimbangan, perpindahan oksigen bergantung pada difusinya.⁽¹⁾

Transpor oksigen dan karbondioksida dari darah dan cairan tubuh ke dalam sel dan sebaliknya. Kecepatan difusi dua gas yang berbeda, yang berada pada temperatur dan tekanan yang sama, berbanding terbalik dengan akar kuadrat berat molekulnya. Karbondioksida dapat berdifusi 20 kali lebih cepat daripada oksigen, hal ini karena kelarutan karbondioksida lebih tinggi.⁽¹⁾

Regulasi respirasi, Fungsi respirasi adalah melakukan pertukaran Oksigen dan karbondioksida antara udara atmosfer dan darah untuk mempertahankan tekanan parsial oksigen (PO_2) dan tekanan parsial karbondioksida (PCO_2) arteri dalam batas normal. Unsur dasar sistem regulasi respirasi adalah informasi dari

berbagai reseptor disampaikan ke pusat napas, kemudian menimbulkan respons otot-otot pernapasan. Dengan meningkatnya aktivitas pernapasan, terjadi penurunan stimulus sensorik ke otak sehingga menimbulkan umpan balik negatif.⁽¹⁾

Epitel yang melapisi permukaan saluran pernapasan secara histologis terdiri dari epitel gepeng berlapis berkeratin dan tanpa keratin di bagian rongga mulut. Epitel silindris bertingkat bersilia pada rongga hidung, trakea, dan bronkus sedangkan epitel silindris rendah atau kuboid bersilia dengan sel piala pada bronkiolus terminalis. Epitel kuboid selapis bersilia pada bronkiolus respiratorius dan epitel gepeng selapis pada duktus alveolaris dan sakus alveolaris serta alveolus. Di bawah lapisan epitel tersebut terdapat lamina propria yang berisi kelenjar-kelenjar, pembuluh darah, serabut saraf dan kartilago, dan berikutnya terdapat otot polos dan serabut elastin.⁽¹⁾

Obat masuk dengan perantara udara pernapasan (mekanisme inspirasi dan ekspirasi) melalui saluran pernapasan, kemudian menempel pada epitel selanjutnya diabsorpsi dan sampai pada target organ bisa berupa pembuluh darah, kelenjar dan otot polos. Obat dapat sampai pada saluran napas bagian distal dan mencapai target organ, maka ukuran partikel obat harus disesuaikan dengan ukuran atau diameter saluran napas. Partikel berukuran $\geq 15\mu\text{m}$ akan tersaring oleh filtrasi rambut hidung, sedangkan partikel $\geq 10\mu\text{m}$ akan menegendap di hidung dan nasofaring, partikel besar mengendap karena benturan inersial. Partikel berukuran $0,5-5\mu\text{m}$ akan mengendap secara sedimentasi akibat gaya gravitasi, sedangkan partikel $0,1\mu\text{m}$ akan mengendap akibat gerak brown. Obat yang digunakan adalah bentuk aerosol, yaitu suspensi padat atau cair dalam

bentuk gas. Aerosol cair terdeposisi lebih baik dengan aliran udara lambat dan menahan napas.^(1,10,12)

II.D. Tujuan Dan Sasaran

Obat Terapi inhalasi dapat langsung pada sasaran dan absorpsinya terjadi secara cepat dibanding cara sistemik, maka penggunaan terapi inhalasi sangat bermanfaat pada keadaan serangan yang membutuhkan pengobatan segera dan untuk menghindari efek samping sistemik yang ditimbulkannya.⁽¹²⁾

Terapi ini lebih efektif, kerjanya lebih cepat pada organ targetnya, serta membutuhkan dosis obat yang lebih kecil, sehingga efek sampingnya ke organ lainpun lebih sedikit. Sekitar 60-80% larutan nebulisasi akan terpakai dan lama nebulisasi dapat dibatasi. Dengan cara yang optimal, maka hanya 12% larutan yang akan terdiposisi di paru, sedangkan 2-5% akan mengendap di mulut dan tenggorokan. Pemberian obat dalam bentuk inhalasi ini ditujukan untuk memberikan efek lokal yang maksimal di paru dan memberikan efek samping yang seminimal mungkin. Adapun saluran nafas yang dimaksud adalah mulai dari saluran nafas atas, *trachea*, bronkus, bronkiolus hingga *alveoli*. Reseptor yang menerima efek bronkodilator dari adenoreseptor terdapat di bawah laring dan tersebar merata sepanjang saluran napas konduksi. Pemberian terapi nebulizer adalah dapat diberikan langsung pada sasaran aksinya (seperti paru) oleh karena itu dosis yang diberikan rendah, dosis yang rendah dapat menurunkan absorpsi sistemik dan efek samping sistemik, pengiriman obat melalui nebulizer ke paru sangat cepat, sehingga aksinya lebih cepat dari pada

rate lainnya seperti subkutan atau oral, tetapi yang paling efektif adalah
telah terbukti yang dapat memberikan manfaat yang lebih besar.
Terapi inhalasi digunakan untuk mengatasi bronkospasme, mengencerkan
sputum, menurunkan hipersekretasi mukosa, dan mengurangi inflamasi. Terapi
inhalasi ini baik digunakan pada terapi jangka panjang untuk mempertahankan efek
samping sistemik yang ditimbulkan obat, terutama penggunaan kortikosteroid.

II.E. Jenis Terapi Inhalasi

Pemberian aerosol yang ideal adalah dengan alat yang sederhana, mudah
dibawa, tidak mahal, secara selektif mencapai saluran respiratori bawah, hanya
sedikit yang tertinggal di saluran respiratori atas, dan dapat digunakan oleh anak,
orang cacat ataupun orang tua. Namun keadaan ideal tersebut tidak dapat tercapai
sepenuhnya. Masing-masing jenis alat terapi inhalasi mempunyai beberapa
kelebihan dan kekurangan. Hingga saat ini dikenal tiga sistem inhalasi yang
digunakan dalam klinik sehari-hari yaitu Nebulizer, Metered dose inhaler (dengan
atau tanpa alat penyambung), Dry powder inhaler. Jenis inhalasi dapat dilihat
pada gambar 1. (1,5,13)

Alat nebulizer dapat mengubah obat berbentuk larutan menjadi aerosol
secara terus-menerus, dengan tenaga yang berasal dari udara yang dipadatkan atau
gelombang ultrasonik, sehingga pada prakteknya dikenal dua jenis alat nebulizer,
yaitu ultrasonik nebulizer dan jet nebulizer. (1,5,13)

Hasil pengobatan dengan nebulizer lebih banyak bergantung pada jenis
nebulizer yang digunakan. Ada nebulizer yang dapat menghasilkan partikel
aerosol terus-menerus, tetapi ada juga yang dapat diatur sehingga aerosol hanya

timbul ketika pasien melakukan inhalasi, sehingga obat tidak banyak terbuang. (1,5,13)

Kelebihan terapi inhalasi menggunakan nebulizer adalah tidak atau sedikit memerlukan koordinasi pasien, hanya memerlukan pernapasan tidal, dan dapat berupa campuran beberapa jenis obat (misalnya salbutamol dan ipratropium bromida). Kekurangannya adalah alat ini cukup besar sehingga kurang praktis, memerlukan sumber tenaga listrik, dan relatif mahal. Ada dua jenis nebulizer yaitu Ultrasonic nebulizer dan Jet nebulizer. (1,5,13)

Alat Ultrasonic nebulizer menghasilkan aerosol melalui asilasi frekuensi tinggi dari *piezo-electric crystal* yang berada dekat larutan, sehingga cairan memecah menjadi aerosol. Kelebihan jenis nebulizer ini adalah tidak menimbulkan suara bising dan dapat mengubah larutan menjadi aerosol secara terus-menerus. Kekuarganya adalah mahal dan memerlukan biaya perawatan yang lebih besar. (1,5,13)

Alat Jet nebulizer paling banyak digunakan di banyak negara karena relatif lebih murah daripada ultrasonic nebulizer. Gas jet berkecepatan tinggi yang berasal dari udara yang dipadatkan dalam silinder, ditiupkan melalui lubang kecil dan akan menghasilkan tekanan negatif, yang selanjutnya akan memecah larutan menjadi bentuk aerosol. (1,5,13)

Aerosol yang terbentuk dihisap pasien melalui *mouthpiece* atau sungkup. Dengan mengisi suatu tempat pada nebulizer sebanyak 3-5 cc, maka dihasilkan partikel aerosol berukuran $< 5 \mu\text{m}$. Sekitar 60-80% larutan nebulisasi akan terpakai dan lama nebulisasi dapat dibatasi. Dengan cara yang optimal, maka hanya 12% larutan yang akan terdeposisi di paru. Bronkodilator yang diberikan

nebulizer memberikan efek bronkodilatasi yang bermakna tanpa menimbulkan efek samping. (1,5,13)

Perawatan nebulizer di klinik atau Rumah Sakit biasanya digunakan dengan frekuensi tinggi oleh banyak pasien. Aerosol yang terkontaminasi dari nebulizer merupakan risiko terjadinya infeksi respiratorik. Kontaminasi ini berhubungan dengan jarang dan kurang adekuatnya pembersihan nebulizer. Aspek ini seringkali terabaikan dan tidak mendapat perhatian serius. Idealnya, satu alat nebulizer hanya digunakan oleh satu pasien, namun hal ini tentunya memerlukan biaya yang tinggi. Cara lain yang relatif murah adalah dengan menyediakan masker atau mouthpiece untuk masing-masing pasien. Setelah pemakaian, segera didisinfeksi dengan cairan antiseptik, dibilas, dan dikeringkan, untuk kemudian dapat digunakan lagi oleh pasien lain. (1,5,13)

Metered dose inhaler (MDI) atau inhaler dosis terukur merupakan cara inhalasi yang memerlukan teknik inhalasi tertentu agar sejumlah dosis obat mencapai saluran respiratori. Pada inhaler ini, bahan aktif obat disuspensikan ke dalam kurang lebih 10 ml cairan pendorong (*propelan*) yang biasanya digunakan adalah *chlorofluorocarbon* (CFC) pada tekanan tinggi. Akhir-akhir ini mulai dikembangkan penggunaan bahan non-CFC, yaitu *hidrofluoroalkana* (HFA), yang tidak merusak lapisan ozon. Propelan mempunyai tekanan uap tinggi, sehingga di dalam tabung (kanister) tetap berbentuk cairan. Bila kanister ditekan, aerosol disemprotkan keluar dengan kecepatan tinggi, yaitu 30 m/detik, dalam bentuk droplet dengan dosis tertentu melalui aktuator (lubang). Pada ujung aktuator ukuran partikel berkisar 35 μm , pada jarak 10 cm dari kanister besarnya menjadi 14 μm , dan setelah propelan mengalami evaporasi seluruhnya ukuran partikel

menjadi 2,8-4,3 μm . Dengan teknik inhalasi yang benar, maka 80 % aerosol akan mengendap di mulut dan orofaring karena kecepatan yang tinggi dan ukurannya besar, 10 % dari aerosol yang disemprotkan akan mencapai ke dalam paru. ^(1,5)

Pada cara inhalasi ini diperlukan koordinasi antara penekanan kanister dan inspirasi napas. Untuk mendapatkan hasil optimal, maka pemakaian inhaler ini hendaklah dikerjakan sebagai berikut, terlebih dahulu kanister dikocok agar obat tetap homogen, lalu tutup kanister dibuka. Inhaler dipegang tegak, kemudian pasien melakukan ekspirasi maksimal secara perlahan. Mulut kanister diletakan diantara bibir, bibir dirapatkan, lalu dilakukan inspirasi perlahan sampai maksimal. Pada pertengahan irspirasi, kanister ditekan agar obat keluar, pasien menahan napas selama 10 detik atau dengan menghitung sepuluh hitungan pada inspirasi maksimal, Apabila diperlukan, setelah 30-60 detik prosedur yang sama diulang kembali, Setelah proses selesai, jangan lupa berkumur untuk mencegah efek samping. ⁽¹⁾

MDI dengan spacer, Spacer (alat penyambung) akan menambah jarak antara aktuator dengan mulut, sehingga kecepatan aerosol pada saat dihisap menjadi berkurang, dan akan dihasilkan partikel berukuran kecil yang berpenetrasi ke saluran respiratori yang kecil. Obat dari MDI disemprotkan ke dalam spacer, kemudian pasien menghirup obat dari spacer. Alat ini dapat mengatasi kekurangan MDI, sehingga dapat digunakan pada anak bahkan bayi sekalipun. Untuk penggunaan pada anak besar, ujung spacer cukup dilengkapi dengan mouthpiece, sedangkan untuk bayi dan anak kecil ditambahkan masker. ⁽¹⁾

Dry powder inhaler (DPI) Pada awalnya, yaitu tahun 1957, jenis inhaler ini digunakan untuk delivery serbuk antibiotik. Selanjutnya, banyak uji klinis

yang menunjukkan bahwa DPI dapat digunakan untuk pengobatan pada anak. Inhaler jenis ini tidak mengandung propelan, sehingga mempunyai kelebihan dibandingkan dengan MDI. Penggunaan obat serbuk bubuk kering pada DPI memerlukan inspirasi yang cukup kuat. Pada anak kecil hal ini sulit dilakukan mengingat inspirasi kuat belum dapat dilakukan, sehingga deposisi obat pada sistem respiratori berkurang. Pada anak yang lebih besar, penggunaan obat serbuk ini dapat lebih muda, karena kurang memerlukan koordinasi dibandingkan dengan MDI. Dengan cara ini, deposisi obat di dalam paru lebih besar dan lebih konstan dibandingkan dengan MDI tanpa spacer, sehingga diberikan pada anak berusia > 5 tahun. Cara DPI ini tidak memerlukan spacer sebagai alat bantu, sehingga lebih praktis untuk pasien.⁽¹⁾

Tabel III.1 Kelebihan dan kekurangan alat inhalasi. ^(1,5,13)

Alat	Kelebihan	Kekurangan
Jet nebulizer	<ul style="list-style-type: none"> • Koordinasi minimal • Dosis tinggi dapat diberikan • Tidak ada pelepasan freon 	<ul style="list-style-type: none"> • Mahal • Kemungkinan kontaminasi alat • Resiko gangguan listrik dan mekanik • Tidak semua obat bisa dinebulisasi

Lanjutan Tabel II.1 Kelebihan dan kekurangan alat inhalasi. (1,5,13)

Alat	Kelebihan	Kekurangan
Jet nebulizer		<ul style="list-style-type: none"> • Perlu kompresor, tidak praktis dibawa • Perlu menyiapkan cairan obat • Perlu waktu lebih lama
Ultrasonic nebulizer	<ul style="list-style-type: none"> • Koordinasi mahal • Dosis tinggi bisa diberikan • Tidak ada pelepasan freon • Tidak berisik • Waktu relatif singkat 	<ul style="list-style-type: none"> • Mahal • Kemungkinan kontaminasi alat • Resiko gangguan listrik dan mekanik • Tidak semua obat bisa dinebulisasi • Ukurannya besar, tidak praktis dibawa • Perlu menyiapkan cairan obat • Perlu waktu lebih lama
DPI	<ul style="list-style-type: none"> • Koordinasi minimal • Tidak ada pelepasan freon • Aktivasi dengan upaya nafas • Tidak perlu menyiapkan obat • Resiko kontaminasi minimal 	<ul style="list-style-type: none"> • Perlu arus inspirasi kuat (> 30l/mnt) • Resiko deposisi orofaringeal • Tidak semua obat ada dalam bentuk ini • Sulit untuk dosis tinggi

II.F. Aplikasi terapi Inhalasi pada anak

Penggunaan terapi inhalasi ini diindikasikan untuk pengobatan asma, penyakit paru obstruktif kronis, sindrom obstruktif post tuberkulosis, fibrosis kistik, bronkiektasis, keadaan atau penyakit lain dengan sputum yang kental dan lengket.⁽¹⁾

Asma adalah episode perburukan yang progresif dari gejala batuk, sesak nafas, mengi, rasa tertekan atau berbagai kombinasi dari gejala tersebut. Asma didefinisikan sebagai gangguan inflamasi kronik saluran nafas dengan banyak sel yang berperan, khususnya sel mast, eosinofil dan limfosit T. Masalah epidemiologi saat ini adalah morbiditas dan mortalitas asma yang relatif tinggi. WHO memperkirakan saat ini terdapat 250.000 kematian akibat asma.^(1,23)

Berbagai faktor dapat mempengaruhi terjadinya serangan asma, antara lain jenis kelamin, usia, sosio ekonomi, alergen, infeksi, atopi dan lingkungan. Gejala asma sering kali sangat jelas berupa batuk, sesak nafas, wheezing, dada terasa berat.^(1,20,21)

Mekanisme utama pada patofisiologi asma adalah peningkatan reaktivitas saluran nafas, inflamasi, produksi mukus, dan edema submukosa. Stimuli yang dapat menyebabkan refleksi bronkokonstriksi meliputi rangsangan mekanis terhadap saluran nafas, inhalasi partikel tertentu, gas, aerosol, serta udara dingin dan kering. Terdapat banyak reseptor β_2 adrenergik di otot polos saluran nafas yang menyebabkan bronkokonstriksi.⁽¹⁹⁾

Tujuan tatalaksana saat serangan asma adalah untuk meredakan penyempitan jalan nafas secepat mungkin, mengurangi hipoksemia, mengembalikan fungsi paru ke keadaan normal secepatnya, dan untuk mencegah

kekambuhan. pencegahan serangan asma dilakukan melalui penghindaran pencetus dan pemberian obat pengendali. (17,20,23)

Cara pemberian obat asma harus disesuaikan dengan umur anak karena perbedaan kemampuan menggunakan alat inhalasi. Obat asma dapat dibagi 2 kelompok besar yaitu obat pereda dan obat pengendali. Obat pereda untuk meredakan serangan atau gejala asma timbul misalnya β agonis dan ipratropium bromida sementara obat pengendali untuk mengatasi masalah dasar asma yaitu inflamasi kronik saluran nafas misalnya disodium cromoglicate, antileukotrien dan steroid hirupan. (19,23)

Infeksi saluran nafas atas terdiri dari rhinitis, faringitis, tonsilitis, sinusitis dan otitis media. (19)

Rhinitis disebut dengan istilah common cold adalah infeksi virus akut yang sangat menular ditandai dengan pilek, bersin, hidung tersumbat dan iritasi tenggorokan, bisa disertai atau tanpa sedikit demam. (19)

Faringitis adalah peradangan pada mukosa faring dan sering meluas ke jaringan sekitarnya. Faringitis biasanya timbul bersama-sama dengan tonsilitis, rhinitis dan laryngitis. Faringitis banyak diderita anak-anak usia 5-15 th di daerah dengan iklim panas. Faringitis mempunyai karakteristik yaitu demam yang tiba-tiba, nyeri tenggorokan, nyeri telan, adenopati servikal, malaise dan mual. Faring, palatum, tonsil berwarna kemerahan dan tampak adanya pembengkakan. Eksudat yang purulen mungkin menyertai peradangan. (3)

Sinusitis merupakan peradangan pada mukosa sinus paranasal. Peradangan ini banyak dijumpai pada anak dan dewasa yang biasanya didahului oleh infeksi saluran napas atas. Gejala yang menetap yang dimaksud adalah gejala seperti

adanya keluaran dari hidung, batuk di siang hari yang akan bertambah parah pada malam hari yang bertahan selama 10-14 hari, yang dimaksud dengan gejala yang berat adalah di samping adanya sekret yang purulen juga disertai demam (bisa sampai 39°C) selama 3-4 hari. ⁽³⁾

Bronkhitis adalah kondisi peradangan pada daerah trakheobronkial. Peradangan tidak meluas sampai alveoli. Bronkhitis seringkali diklasifikasikan sebagai akut dan kronik. Bronkhitis akut mungkin terjadi pada semua usia, namun bronkhitis kronik umumnya hanya dijumpai pada dewasa. Pada bayi penyakit ini dikenal dengan nama bronkiolitis. Bronkhitis akut umumnya terjadi pada musim dingin, hujan, kehadiran polutan yang mengiritasi seperti polusi udara, dan rokok. ⁽³⁾

Penyebab bronkhitis akut umumnya virus seperti rhinovirus, influenza A dan B, coronavirus, parainfluenza, dan *respiratory syncytial virus* (RSV). Ada pula bakteri atypical yang menjadi penyebab bronkhitis yaitu *Chlamydia pneumoniae* ataupun *Mycoplasma pneumoniae* yang sering dijumpai pada anak-anak, remaja dan dewasa. Bakteri atypical sulit terdiagnosis, tetapi mungkin menginvasi pada sindroma yang lama yaitu lebih dari 10 hari. Penyebab bronkhitis kronik berkaitan dengan penyakit paru obstruktif, merokok, paparan terhadap debu, polusi udara, infeksi bakteri. ⁽³⁾

Peran bronkodilator pada Anak dengan bronkiolitis ringan masih kontroversial, maksud pemberian untuk memperbaiki pertukaran gas. Bila perlu ipratropium bromida, simpatomimetik, atau teofilin yang terbukti memberikan manfaat pada beberapa penderita dapat dicoba untuk diberikan. ⁽²³⁾

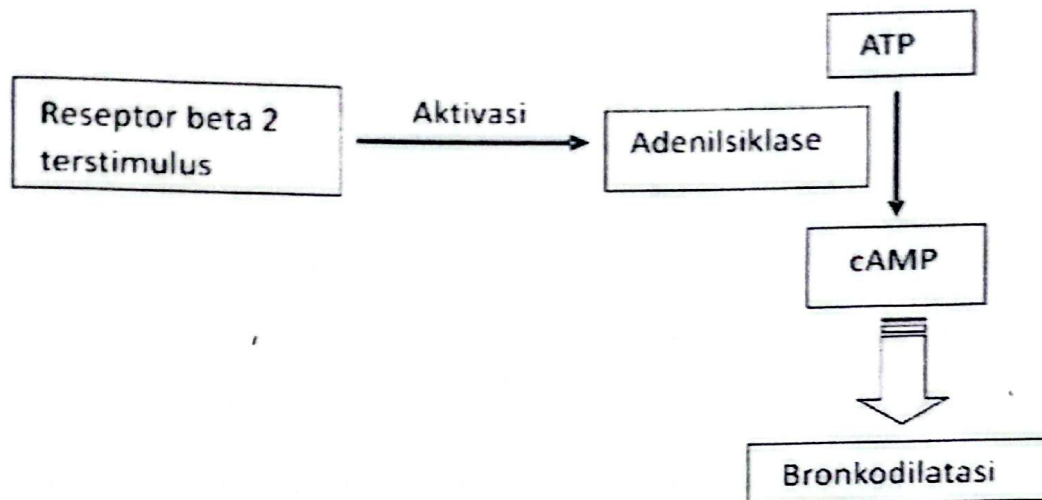
H.G. Obat pada terapi inhalasi

Pemilihan bentuk obat dan alat bantu (MDI, DPI atau *nebulizer*) harus disesuaikan dengan kemampuan koordinasi gerakan pasien. Penggunaan di layanan klinik lebih mudah dengan nebulizer. Dalam penggunaan jangka panjang bentuk MDI atau DPI lebih mudah. *Nebulizer jet* dapat digunakan untuk suspensi maupun solutio. Obat - obatan yang telah tersedia dalam kemasan terapi inhalasi antara lain beta 2 agonis, antikolinergik dan kortikosteroid. Sebagai pengencer sebaiknya digunakan NaCl karena bersifat fisiologis. ⁽¹⁾ ,

Obat golongan ini disebut obat adrenergik karena efek yang ditimbulkan mirip perangsang saraf adrenergik atau mirip efek neurotransmitter norepinefrin dan epinefrin. Golongan obat ini disebut juga obat simpatik atau simpatomimetik. Melalui aktivitas reseptor β -2 agonis, obat-obat ini menimbulkan relaksasi otot polos bronkus, uterus dan pembuluh darah otot rangka. ⁽²¹⁾

Obat akan selalu disesuaikan dengan diagnosis atau kelainan saat itu. Obat yang biasanya digunakan secara aerosol pada umumnya adalah β -2 simpatomimetik obat golongan ini terbagi menjadi dua, yaitu β -2 agonis kerja singkat yang diberikan 3 atau 4 kali sehari, dan β -2 agonis kerja lama yang diberikan 2 kali sehari. Melalui aktivitas reseptor β -2, menimbulkan relaksasi otot polos bronkus, uterus dan pembuluh darah otot rangka. Bronkodilatasi terjadi akibat stimulasi reseptor β -2 adrenergik yang memperantarai peningkatan siklik. Siklik *Adenosine Monophosphate* (AMP) memicu peningkatan ion kalsium ke membran sel dan menurunkan kadar kalsium mikoplasma sehingga terjadi bronkodilatasi dan stabilisasi sel mast. Stabilisasi sel mast menghambat pelepasan histamin dan produk inflamasi lainnya. β -2 agonis dapat pula

memperbaiki kliren mukosilier. Terapi ini memiliki efektivitas yang sama seperti terapi intravena atau subkutan dan lebih efektif dibandingkan terapi oral. Mekanisme kerja β -2 adrenergik dapat di lihat pada gambar 6.⁽¹⁸⁾



Gambar 6. Mekanisme kerja β -2 adrenergik⁽¹⁸⁾

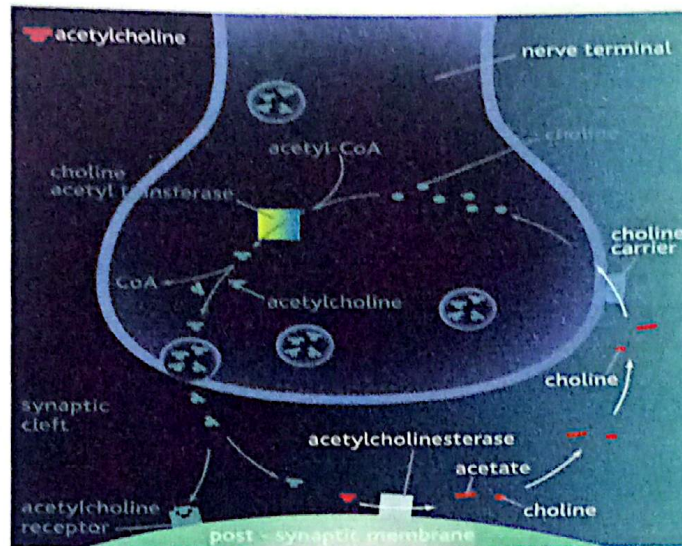
Obat dari golongan ini yang sering dipakai adalah salbutamol, terbutalin, dan fenoterol. Dosis salbutamol secara nebulizer 0,1-0,15 mg/kg BB (dosis maksimum 5 mg/kali) dengan interval 20 menit. Pasien yang tidak responsif dengan pemberian 2 kali pada inhalasi ke 3, dapat ditambahkan ipratropium bromida. Nebulisasi terbutalin dapat diberikan dengan dosis 2,5 mg atau 1 repsules/nebulisasi. Inhalasi fenoterol 200 mcg, 1-3 kali sehari, untuk bronkospasme yang tidak terkontrol dapat menggunakan dosis 200 -400 mcg 1-3 kali sehari, tetapi tidak melebihi 400 mcg tiap 6 jam.^(1,18)

Efek samping obat β -2 agonis terutama disebabkan efek simpatomimetik dan meliputi tremor, gelisah, mual, sakit kepala, muntah takikardia, aritmia, hipertensi dan hipotensiefek samping ini jarang terjadi pada pemberian secara inhalasi.^(1,21,23)

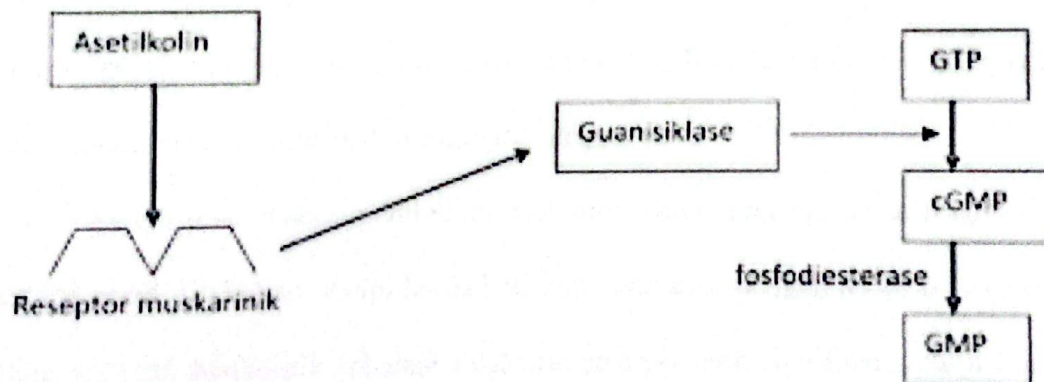
Obat golongan antikolinergik atau antimuskarinik salah satu kegunaannya sebagai bronkodilatasi, mengurangi sekresi lendir hidung dan saluran nafas. Pemberian secara inhalasi tidak mempengaruhi kekentalan, produksi maupun proses pembersihan mukus. Obat ini juga praktis tidak diserap sehingga jarang menimbulkan efek samping sistemik. (21)

Antikolinergik mekanisme kerjanya memblokir efek pelepasan asetilkolin (Ach) dari saraf kolinergik pada jalan nafas. Menimbulkan bronkodilatasi dengan menurunkan tonus kolinergik vagal intrinsik, selain itu menghambat reflus bronkokonstriksi yang disebabkan iritan. Ach disimpan di dalam vesikel, saat terdapat rangsang berupa potensial aksi, akan terdapat kenaikan kadar Ca^{2+} yang akan mengaktifkan protein kinase yg memfosforilasi sinapsin. Akibatnya, vesikel yang dekat dengan membran akan berdifusi dengan membran presinaptik dan melepaskan Ach. Ach akan berdifusi ke reseptornya dalam hal ini reseptor Ach muskarinik (gambar dapat dilihat pada gambar 7). Obat ini bekerja melalui hambatan transmisi parasimpatis ke percabangan bronkus dengan menurunkan siklik *Guanosine monophosphate* (GMP) intraseluler, untuk mekanisme kerja antikolinergik dapat dilihat pada gambar 8. Efek bronkodilatasi tidak seefektif agonis β -2 kerja singkat, onsetnya lama dan dibutuhkan 30-60 menit untuk mencapai efek maksimal. Termasuk dalam golongan ini adalah Ipratropium bromide dan tiotropium bromide. Disarankan menggunakan kombinasi inhalasi antikolinergik dan agonis β -2 kerja singkat sebagai bronkodilator. Kombinasi ini sebaiknya diberikan jika 1 kali nebulisasi β -2 agonis tidak atau kurang memberikan respons. Dosis yang dianjurkan adalah 0,1 ml/kg BB, nebulisasi setiap 4 jam. Dapat juga diberikan dalam larutan 0,025 % dengan dosis sebagai

berikut, untuk usia lebih dari 6 tahun 8-20 tetes, usia kurang dari 6 tahun 4-10 tetes. Efek samping dari golongan obat ini adalah kekeringan atau rasa tidak enak di mulut. (1,11)



Gambar 7. Mekanisme pelepasan asetilkolin



Gambar 8. Mekanisme kerja obat antikolinergik

Kortikosteroid Inhalasi, Pada awal perkembangannya digunakan untuk menggantikan kortikosteroid sistemik pada penderita asma yang berat. Beberapa penelitian menemukan bahwa kortikosteroid inhalasi lebih efektif dalam

mengontrol serangan asma dan mengurangi kekerapan serangan asma. Kortikosteroid inhalasi mampu mengurangi kerusakan permanen dari struktur saluran napas akibat proses inflamasi kronis yang terjadi pada penderita asma. Baru-baru ini penggunaan steroid inhalasi dilaporkan tidak adanya manfaat yang bermakna sehingga tidak dianjurkan.^(1,21,23)

Mekanisme terjadinya efek samping lokal kortikosteroid inhalasi diduga melalui deposisi obat pada daerah oropharing, yang paling sering terjadi. Dysphonia terjadi karena "*steroid myopathy*" otot laring, efek samping ini reversibel bila terapi dihentikan. Candidiasis oral yang dapat dikurangi dengan penggunaan spacer dan meneuei mulut setelah pemakaian kortikosteroid inhalasi.⁽²⁾

Nebulisasi budesonid merupakan contoh dari kortikosteroid inhalasi, larutan 2-4 ml budesonid (2 ml) diberikan melalui nebulizer dan dapat diulang pada 12 dan 48 jam pertama. Terapi ini mungkin akan bermanfaat pada pasien dengan gejala muntah dan gawat napas yang hebat. Efek samping dari budesonid suara serak dan kandidiasis di mulut atau tenggorokan.^(6, 18)

Selain obat diatas, pemberian mukolitik pada serangan asma ringan dan sedang dapat dilakukan, tetapi harus hati-hati pada anak dengan reflek batuk yang tidak optimal. Mukolitik inhalasi tidak mempunyai efek signifikan, tetapi harus berhati-hati pada serangan asma berat. Inhalasi obat mukolitik tidak menunjukkan kegunaan dalam menangani serangan asma, pada serangan asma berat bahkan bisa memperberat batuk dan menghambat aliran nafas. Larutan tetes Bromheksin HCl merupakan contoh dari mukolitik inhalasi untuk meredakan batuk berdahak.⁽¹⁵⁾

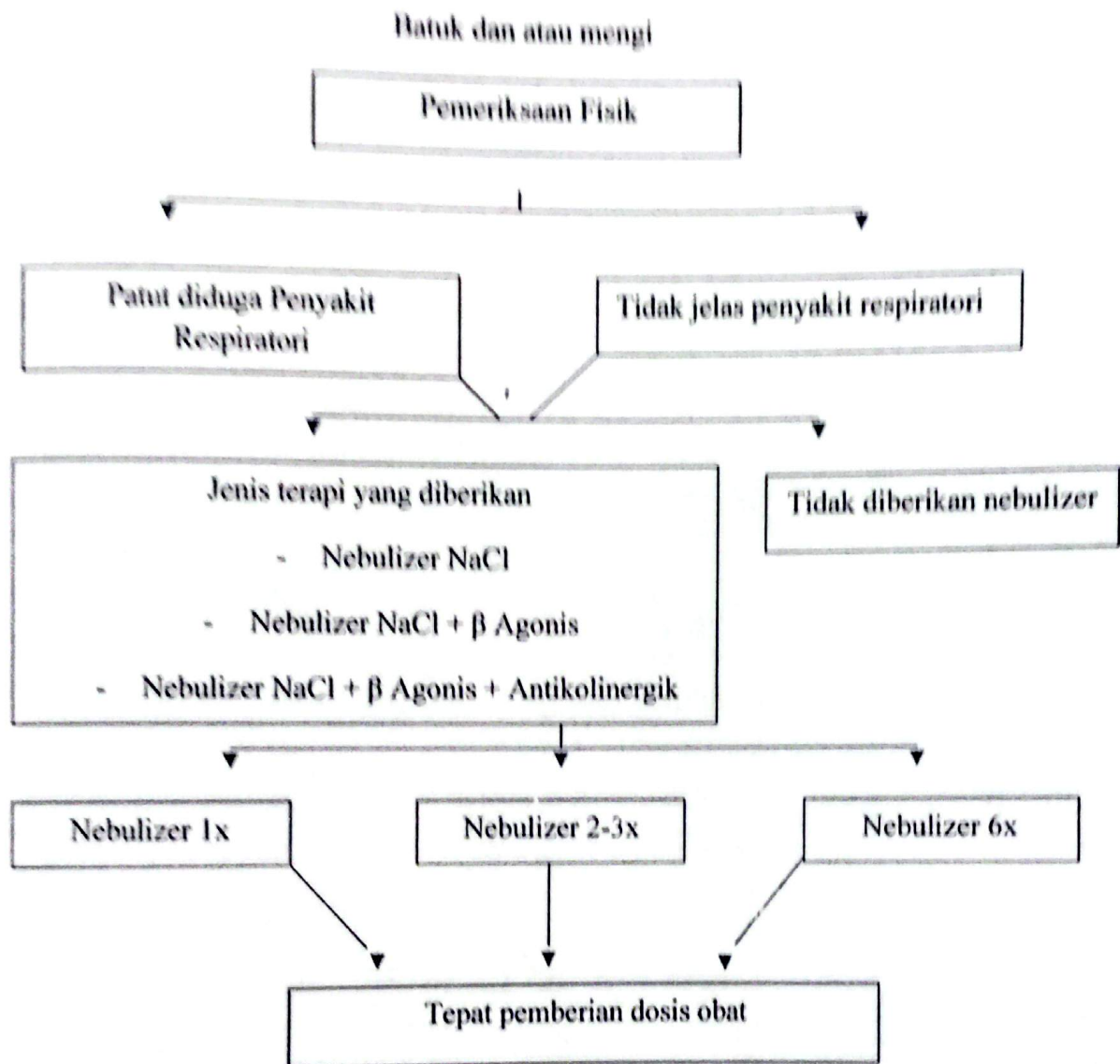
Bromheksine adalah derivat sintetik dari zat aktif *vasicine*, suatu zat dari *Adhatoda vasica*. Obat ini digunakan sebagai mukolitik pada bronkhitis atau kelainan saluran nafas lain. Bromheksine dapat meningkatkan sekresi bronkus serous. Studi preklinis menunjukkan bromheksine memperbaiki transpor mukus dengan mengurangi viskositas mukus dan dengan mengaktifkan epitel bersilia (klirens mukosilia). Studi klinis menunjukkan bahwa bromheksine memiliki efek sekretolitik dan sekretomotor pada daerah saluran bronkus, yang dapat mempermudah pengeluaran dahak dan batuk. Efek samping pada pemberian bromheksine berupa mual dan peningkatan transaminase serum. Bromheksine harus hati-hati digunakan pada pasien tukak lambung.⁽²¹⁾

Tabel II.2 Dosis pemberian obat nebulizer^(19,26)

Obat Nebulizer	Dosis dan frekuensi pemberian
NaCl 0.9 %	10 ml
Fenoterol	Usia < 6 th = 50 mcg/kg BB (0,25-1 mg) diberikan sampai 3x/hari. Usia 6-12 th = 0,25-0,5 ml diberikan sampai 4x/hari, untuk beberapa kasus 1 ml, dan untuk kasus khusus 1,5 ml
Salbutamol	Usia < 2 th = 200 mcg/kg 4x/hari , Usia 2-6 th = 1-2 mg 3-4h/hari, Usia >6 th = 2 mg
Ipratropium bromida	Usia ≤ 6 th = 0,2-0,5 ml, Usia > 6-12 th = 0,4-1 ml, Usia > 14 th = 0,4-2 ml
Budesonid	Usia 3 bl-12 th = 0,5-1 mg 2x/hari, dosis pemeliharaan 0,25-5 mg 2x/hari Usia ≥ 12 thn= 1-2 mg 2x/hari, dosis pemeliharaan 0,5-1 mg 2x/hari
	Usia 2-5 th = 2 ml x 2/hr, Usia 5-10th = 2 ml x 3/hr

H.G. Kerangka Teori

Kerangka teori pada penelitian ini dapat dilihat dalam gambar 9.



Gambar 9 . Kerangka Teori Evaluasi ⁽¹⁹⁾

Pemberian Terapi Nebulizer Pada Pasien Anak