BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Dasar Respiratory Muscle Streaching

1. Defenisi Respiratory Muscle Streachinng

Respiratory Muscle Stretching adalah suatu latihan yang bertujuan untuk meregang atau memanjangkan otot inspirasi dinding dada ketika inspirasi dan otot ekspirasi dinding dada ketika ekspirasi. Latihan ini didesain untuk mengurangi kekakuan dinding dada, sehingga dapat meningkatkan kemampuan mobilitas dinding dada. Selain itu, juga dapat mengurangi sesak napas, menurunkan FRC (Functional Residual Capacity) dan hiperinflasi, dan meningkatkan VC (Vital Capacity) (Patmawati, 2020).

Stretching atau peregangan digunakan untuk menggambarkan suatu gerakan terapeutik yang bertujuan untuk memanjangkan struktur jaringan lunak yang memendek baik secara patologis maupun non patologis sehingga dapat meningkatkan lingkup gerak sendi.

Dari pengertian diatas *Respiratory Muscle Stretching* (Peregangan Otot Pernafasan) adalah latihan peregangan otot yang digunakan untuk mengurangi kekakuan pada dinding dada pada pasien TB paru yang bertujuan untuk meningkatkan kapasitas paru sehingga sesak napas dapat berkurang.

2. Manfaat Respiratory Muscle Streaching

Dari pengertian diatas *Respiratory Muscle Stretching* (Peregangan Otot Pernafasan) adalah latihan peregangan otot yang digunakan untuk mengurangi kekakuan pada dinding dada yang bertujuan untuk meningkatkan kapasitas paru sehingga sesak napas dapat berkurang (Patmawati, 2020).

Latihan *Respiratory Muscle Stretching* dapat meningkatkan toleransi aktivitas, dapat mengurangi dyspnea dengan meningkatkan pola pernapasan, serta dapat meningkatkan ventilasi dan oksigenisasi. Peregangan otot, dapat memperluas dan mempertahankan fleksibilitas juga

dapat mengurangi stres dan ketegangan otot pernapasan serta meningkatkan oksigenisasi untuk sirkulasi limfatik (Graselia Marsa, 2018).

Pemberian *Muscle stretching* pada otot-otot bantu pernapasan menunjukan peningkatan perbedaan rata-rata kapasitas vital paru. *Stretching* pada otot-otot bantu pernapasan akan mengembalikan ukuran otot dan meningkatkan sirkulasi dalam sel yang dapat merangsang sistem drainase getah bening. Selain itu, *stretching* juga dapat meningkatkan relaksasi otot dan menghilangkan asam laktat yang dapat mengurangi rasa sakit untuk oto-otot pernapasan, sehingga fungsi pernapasan menjadi normal dan membantu meningkatkan kapasitas vital paru (Widiati & Jamaluddin, 2017).

Pemberian *Muscle stretching* pada otot bantu pernapasan mampu mendorong perubahan pola ventilasi, ditandai dengan bertambahnya volume tidal, jumlah ventilasi permenit, total inspirasi dan ekspirasi ratarata, serta bertambahnya volume pada dinding dada. Dalam jurnal tersebut juga dibuktikan bahwa pemberian stretching pada otot bantu pernapasan menyebabkan mobilitas dinding dada meningkat, hiperinflasi paru berkurang, spasme otot berkurang, penurunan sensasi dyspnea dan peningkatan fungsi paru secara keseluruhan (Rattes *et al.*, 2018).

3. Standar Operasional procedure Respiratory Muscle Streaching

Tabel 2.1 SOP

Standar Operasional procedure Respiratory Muscle Streaching					
Pengertian	Respiratory <i>Muscle Stretching</i> (Peregangan Otot Pernafasan) adalah suatu latihan yang bertujuan untuk meregang atau memanjangkan otot inspirasi dinding dada ketika inspirasi dan otot ekspirasi dinding dada ketika ekspirasi. Latihan ini didesain untuk mengurangi kekakuan dinding dada, sehingga dapat meningkatkan kemampuan mobilitas dinding dada. Selain itu, juga dapat mengurangi sesak napas, menurunkan FRC (<i>Functional Residual Capacity</i>) dan hiperinflasi, dan meningkatkan VC (<i>Vital Capacity</i>)				
Tujuan	 Meningkatkan kapasitas pernapasan dan fungsi paru. Mengurangi kekakuan otot dan nyeri dada. Meningkatkan mobilitas dan kualitas hidup. Mencegah komplikasi muskuloskeletal. Meningkatkan sirkulasi darah dan oksigenasi. Mengurangi stres dan meningkatkan kesejahteraan mental. 				
Indikasi	 Kekakuan otot dan nyeri dada. Penurunan kapasitas pernapasan. 				

-						
	3. Kelemahan otot dan imobilisasi.					
	4. Postur tubuh yang buruk.					
	5. Pemulihan pasca pengobatan TB.					
	6. Stres dan kecemasan.					
	7. Pencegahan komplikasi muskuloskeletal.					
Kontra	TB Paru aktif dengan gejala berat.					
indikasi	2. Infeksi akut atau demam tinggi.					
	3. Fraktur tulang rusuk atau cedera dada.					
	4. Gangguan jantung atau sirkulasi darah.					
	5. Osteoporosis atau kerapuhan tulang.					
	6. Nyeri hebat atau peradangan akut.					
	7. Kondisi medis yang tidak stabil					
Persiapan	1. Masker KN95					
alat	2. Sepatu Boots					
	3. Celmek					
	4. Face Shield					
	5. Oximetri					
	6. Nurse Hair cup					
	7. Handscoon					
	8. Handuk					
Persiapan	1. Konsultasi dengan Tim Medis					
pasien	Pastikan pasien telah mendapatkan izin dari dokter atau					
1	fisioterapis sebelum melakukan peregangan.					
	2. Evaluasi Kondisi Pasien					
	Periksa kondisi fisik pasien, termasuk kemampuan					
	pernapasan, fleksibilitas, dan adanya nyeri atau					
	keterbatasan gerak.					
	3. Penjelasan kepada Pasien					
	Jelaskan tujuan dan langkah-langkah peregangan kepada					
	pasien untuk mengurangi kecemasan dan meningkatkan					
	kerja sama.					
	4. Pemanasan Ringan					
	Lakukan pemanasan ringan (seperti pernapasan dalam					
	atau gerakan kecil) sebelum memulai peregangan untuk					
	mempersiapkan otot.					
Persiapan	a. Mengerti prosedur yang akan dilakukan					
perawat	b. Menjaga jarak dengan pasien kurang lebih 1 meter dan					
Perawar	posisi perawat berdiri menyamping dengan pasien					
	posser posser are constant month ampling wongen passer					
Pelaksanaan	Langkah-Langkah Pelaksanaan Respiratory Muscle					
	Stretching					
	. Persiapan Pasien					
	 a. Pastikan pasien dalam kondisi stabil dan telah mendapatkan izin dari dokter atau fisioterapis. b. Jelaskan tujuan dan prosedur latihan kepada pasien untuk mengurangi kecemasan. c. Pastikan pasien menggunakan pakaian yang nyaman dan longgar. 					

Posisi Pasien

- a. Pasien dapat duduk tegak di kursi dengan kaki menapak lantai atau berbaring telentang dengan lutut ditekuk.
- b. Pastikan posisi pasien nyaman dan tulang punggung lurus.

Latihan Pernapasan Diafragma

Langkah:

- 1. Pemanasan Sebelum Latihan *Respiratory Muscle Stretching*
 - a. Pernapan Dalam (Deep Breathing)
 - o Minta pasien duduk tegak, rileks
 - o Tarik napas perlahan melalui hidung selama 4 detik
 - o Tahan napas selama 2 detik
 - o Hembuskan napas perlahan melalaui mulut selama 6 detik
 - o Ulangi 3-5 kali
 - b. Gerakan Leher dan Bahu
 - Putar bahu kedepan dan kebelakang masingmasing 5x
 - Lakukan Gerakan menoleh ke kiri dan ke kanan secara perlahan sebanyak 5x
 - c. Gerakkan tangan ringan
 - o Gerakan tangan ke atas dan ke bawah, serta ke samping perlahan sebanyak 5x
- 2. Latihan Respiratory Muscle Stretching
 - a. Letakkan satu tangan di dada dan satu tangan di perut.
 - b. Minta pasien menarik napas perlahan melalui hidung, fokuskan agar perut mengembang (tangan di perut naik, tangan di dada tetap diam).
 - c. Minta pasien menghembuskan napas perlahan melalui mulut, perut mengempis.
 - d. Ulangi 5-10 kali.
- 3. Gerakan pendinginan setelah Latihan *Respiratory Muscle Stretching*
 - a. Pernapasan lambat dan rileks
 - o Minta pasien duduk rileks, tarik napas perlahan dan dalam melalui hidung, lalu hembuskan perlahan melalui mulut.
 - o Ulangi 3–5 kali.
 - b. Relaksasi otot
 - o Minta pasien menutup mata dan fokus pada sensasi tubuh, sambil menarik napas tenang.
 - o Bisa dibantu dengan musik pelan jika diizinkan.
 - c. Peregangan ringan
 - Lakukan peregangan ringan pada leher dan lengan untuk melepaskan ketegangan.

Evaluasi	1.	Perbaikan gejala pernapasan.			
	2.	Peningkatan kapasitas paru dan fungsi pernapasan.			
	3.	Peningkatan fleksibilitas otot pernapasan.			
	4.	Perbaikan postur tubuh.			
	5. Peningkatan kualitas hidup.				
	6.	Toleransi terhadap latihan.			
	7.	Perubahan parameter fisiologis.			

B. Gangguan Bersihan jalan nafas tidak efektif

1. Defenisi bersihan jalan nafas tidak efektif

Menurut Sdki bersihan jalan nafas tidak efektif adalah ketidak mampuan membersihkan secret atau obstruksi jalan napas untuk mempertahankan jalan nafas tetap paten (PPNI, 2017).

2. Penyebab Bersihan Jalan Nafas

Penyebab Bersihan Jalan Nafas menurut (PPNI, 2017):

- a. Fisiologis:
 - 1) Spasme jalan napas.
 - 2) Hipersekresi jalan napas.
 - 3) Disfungsi neuromuskuler.
 - 4) Benda asing dalam jalan napas.
 - 5) Adanya jalan napas buatan.
 - 6) Sekresi yang tertahan.
 - 7) Hiperplasia dinding jalan napas.
 - 8) Proses infeksi
 - 9) Respon alergi.
 - 10) Efek agen farmakologis (mis. anastesi).
- b. Situasional:
 - 1) Merokok aktif.
 - 2) Merokok pasif.
 - 3) Terpajang polutan.
- 3. Tanda dan Gejala Gangguan Bersihan Jalan Nafas
 - a. Gejala Tanda Mayor

Subjektif: -

Objektif:

- 1) Batuk tidak efektif atau tidak mampu batuk
- 2) Sputum berlebih / obstruksi di jalan nafas / mekonium di jalan nafas (pada neonatus)
- 3) Mengi, wheezing dan/atau ronkhi kering

b. Gejala Tanda Minor

Subjektif

- 1) Dispnea
- 2) Sulit bicara
- 3) Ortopnea

Objektif

- 1) Gelisah
- 2) Sianosis
- 3) Bunyi nafas menurun
- 4) Frekuensi nafas berubah
- 5) Pola nafas berubah

c. Kondisi klinis terkait

- 1) Gullian barre syndrome
- 2) Sklerosis multipel
- 3) Myasthenia gravis
- 4) Prosedur diagnostik
- 5) Depresi sistem saraf pusat
- 6) Cedera kepala
- 7) Stroke
- 8) Kuadriplegia
- 9) Sindrom aspirasi mekonium
- 10) Infeksi saluran nafas

Intervensi pemantauan respirasi dalam Standar Intervensi Keperawatan Indonesia (SIKI, I.01014)

1. Defenisi

Pemantauan respirasi adalah intervensi yang dilakukan oleh perawat untuk mengumpulkan dan menganalisis data untuk

memastikan kepatenan jalan napas dan keefektifan pertukaran gas. Tindakan yang dilakukan pada intervensi pemantauan respirasi berdasarkan SIKI.

2. Observasi

- a. Monitor frekuensi, irama, kedalaman dan upaya napas
- b. Monitor pola napas (seperti bradypnea, takipnea, hiperventilasi, kussmaul, Cheyne-stokes, biot, ataksik)
- c. Monitor kemampuan batuk efektif
- d. Monitor adanya produksi sputum
- e. Monitor adanya sumbatan jalan napas
- f. Palpasi kesimetrisan ekspansi paru
- g. Auskultasi bunyi napas
- h. Monitor saturasi oksigen
- i. Monitor nilai analisa gas darah
- j. Monitor hasil x-ray thoraks

3. Terapeutik

- a. Atur interval pemantauan respirasi sesuai kondisi pasien
- b. Dokumentasikan hasil pemantauan

4. Edukasi

- a. Jelaskan tujuan dan prosedur pemantauan
- b. Informasikan hasil pemantauan, jika perlu.

C. Konsep Dasar TB Paru

1. Definisi TB Paru

TB Paru merupakan penyakit infeksi yang menyerang parenkim paruparu, di sebabkan oleh mycobacterium tuberculosis. Penyakit ini dapat juga menyebar ke bagian tubuh yang lain seperti meningen ginjal, dan nodus limfe (Kurniasih, 2017).

2. Penyebab TB Paru

Tuberculosis biasanya menular dari manusia ke manusia lain lewat udara melalui percik renik atau *droplet nucleus* (<5 *microns*) yang keluar ketika seseorang yang terinfeksi TB paru atau TB laring batuk, bersin, atau bicara.

Percik renik juga dapat dikeluarkan saat pasien TB paru melalui prosedur pemeriksaan yang menghasilkan produk aerosol seperti saat dilakukan induksi sputum, bronkoskopi dan juga saat dilakukannya manipulasi terhadap lesi atau pengolahan jaringan di laboratorium. Percik renik, yang mrupakan partikel kecil berdiameter 1 sampai 5µm dapat menampung 1-5 basilli, dan bersifat sangat infeksius, dan dapat bertahan dalam udara sampai 4 jam. Percik renik ini memiliki kemampuan mencapai ruang alveolar dalam paru, dimana bakteri melakukan replikasi (Kurniasih, 2017).

Ada 3 faktor yang mempengaruhi transmisi TB:

- a. Jumlah organisme yang keluar ke udara
- b. Konsentrasi organisme dalam udara, ditentukan oleh volume ruang dan ventilasi.
- c. Lama seseorang menghirup udara yang terkontaminasi.

Satu batuk dapat memproduksi hingga 3.000 percik renik dan satu kali bersin dapat memproduksi hingga 1 juta percik renik. Sedangkan dosi yang diperlukan terjadinya suatu infeksi TB adalah 1-10 basil.

Penularan TB biasanya terjadi di dalam ruangan yang yang gelap, dengan minim ventilasi dimana percik renik dapat bertahan di udara dalam waktu yang lebih lama. Cahaya matahari langsung dapat membunuh tuberkel basili dengan cepat. Kontak dekat dengan waktu yang lama dengan orang terinfeksi meningkatkan resiko penularan. Pada individu dengan system imun yang normal, 90% tidak akan berkembang menjadi penyakit TB dan hanya 10% dari kasus akan menjadi penyakit TB aktif. Resiko paling tinggi terdapat pada dua tahun pertama pasca terinfeksi, dimana setengah dari kasuus terjadi. Kelompok dengan resiko tertinggi terinfeksi adalah anak-anak dibawah usia 5 tahun dan lanjut usia.

Orang dengan kondisi imun buruk lebih rentan mengalami penyakit TB aktif dibanding orang engan kondisi imun normal. 50-60% orang dengan HIV positif yang terinfeksi TB akan mengalami penyakit TB yang aktif. Hal ini juga dapat terjadi pada kondisi medis lain di mana sistem imun mengalami penekanan seperti pada kasus silikosis, diabetes melitus, dan

penggunaan kortikosteroid atau obat-obat imunosupresan lain dalam jangka panjang (Burhan, Soeroto, 2020).

3. Etiologi

Penyakit ini disebabkan oleh bakteri mycobacterium tuberculosis. Bakteri atau kuman ini berbentuk batang, dengan ukuran 2-4 μ x 0,2-0,5 μ m. sebagian besar kuman berupa lemak/lipid, sehingga kuman tahan terhadap asam dan lebih tahan terhadap kimia atau fisik. Sifat lain dari kuman ini adalah aerob yang menyukai daerah dengan banyak oksigen, dan daerah yang memiliki kandungan oksigen tinggi yaitu apical/apeks paru. Daerah ini menjadi predileksi pada penyakit tuberculosis (Kurniasih, 2017).

4. Patofisiologi TB Paru

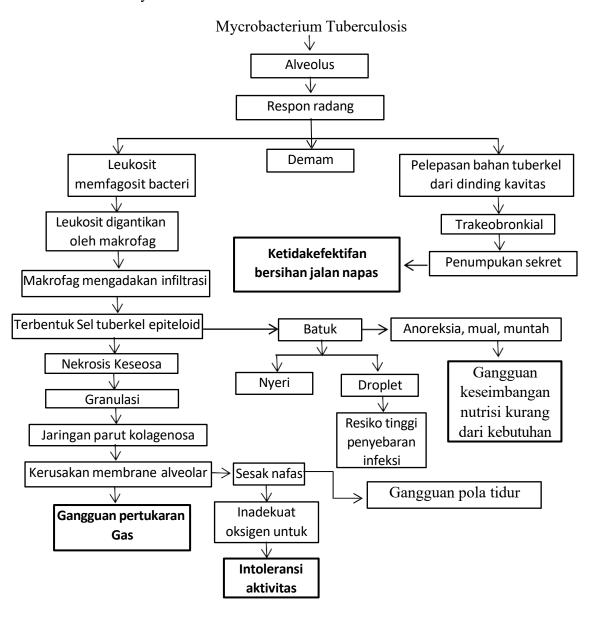
Seseorang yang dicurigai menghirup basil mycobacterium tuberculosis akan menjadi terinfeksi. Bakteri menyebar melalui jalan napas ke alveoli, dimana pada daerah tersebut bakteri tertumpuk dan berkembang biak. Penyebaran basil bisa juga melalui sistem limfe dan aliran darah ke bagian tubuh lain (ginjal, tulang, korteks serebri) dan area lain dari paru-paru (lobus atas). Sistem kekebalan tubuh berespon dengan melakukan reaksi inflamasi. Neutrofil dan makrofag memfagositosis (menelan) bakteri. Limfosit yang spesifik terhadap tuberculosis menghancurkan (melisiskan) basil dan jaringan normal. Reaksi jaringan ini mengakibatkan terakumulasinya eksudat dalam alveoli dan terjadilah bronkopneumonia.

Infeksi awal biasanya timbul dalam waktu 2-10 minggu setelah terpapar. Massa jaringan baru disebut granulomas, yang berisi gumpalan basil yang hidup dan yang sudah mati, dikelilingi oleh makrofak yang berbentuk dinding. Granuloma berubah bentuk menjadi massa jaringan fibrosa. Bagian tengah dari massa tersebut disebut ghom tubercle. Materi yang terdiri atas makrofag dan bakteri menjadi nekrotik, membentuk perkijuan (necrotizing caesosa). Setelah itu akan terbentuk klasifikasi, membentuk jaringan kolagen. Bakteri menjadi non-aktif.

Penyakit akan berkembang menjadi aktif setelah infeksi awal, karena respons sistem imun yang tidak adekuat. Penyakit aktif dapat juga timbul akibat infeksi ulang atau aktifnya kembali bakteri yang tidak aktif. Pada

kasus ini, terjadi ulserasi pada ghon tubercle, dan akhirnya menjadi perkijaun, tuberkel yang ulseral mengalami proses penyembuhan membentuk jaringan parut. Paru-paru yang terinfeksi kemudian meradang, mengakibatkan bronkopneumonia, pembentukan tuberkel, dan seterusnya, pneumonia seluler ini dapat sembuh dengan sendirinya. Proses ini berjalan terus dan basil terus difagosit atau berkembang biak di dalam sel, basil juga menyebar melalui kelenjar getah bening (Kurniasih, 2017).

5. Pathway



Gambar 2.1

Sumber: Burhan, Soeroto, 2020

6. Penatalaksanan

Penatalaksanan TB Paru menjadi tiga bagian, yaitu pencegahan, pengobatan, dan penemuan penderita (*active case finding*) penemuan kasus aktif (Kurniasih, 2017).

a. Pencegahan TB Paru

- 1) Pemeriksaan kontak, yaitu pemeriksaan terhadap individu yang bergaul erat dengan penderita TB paru BTA positif. Pemeriksaan meliputi tes tuberkulin, klinis, dan radiologi. Bila tes tuberkulin positif, maka pemeriksaan radiologis foto thoraks diulang pada 6 dan 12 bulan mendatang. Bila masih negative, diberikan BCG vaksinasi. Bila positif, berarti terjadi konversi hasil tes tuberkulin dan diberikan kemoprofilaksi.
- 2) Mass chest X-ray Yaitu pemeriksaan massal terhadap kelompokkelompok populasi tertentu misalnya: karyawan rumah sakit/puskesmas/balai pengobatan, penghuni rumah sakit, siswasiswi pesantren.
- 3) Vaksinasi BCG Reaksi positif terjadi jika setelah mendapat vaksinasi BCG langsung terdapat reaksi local yang besar dalam waktu kurang dari 7 hari setelah penyuntikan. Gangguan Kebutuhan Oksigen Akibat Patologis Sistem Pernapasan.
- 4) Kemoprofilaksi dengan menggunakan INH 5mg/kgBB selama 6- 12 bulan dengan tujuan menghancurkan atau mengurangi populasi bakteri yang masih sedikit.

Indikasi kemoprofilaksi primer atau utama ialah bayi yang menyusu pada ibu dengan BTA positif, sedangkan komoprofilaksis sekunder diperlukan bagi kelompok berikut:

- a. Bayi dibawah lima tahun dengan hasil tes tuberculin positif karena risiko timbulnya TB milier dan meningitis TB.
- b. Anak dan remaja dibawah 20 tahun dengan hasil tes tuberculin positif yang bergaul erat dengan penderita TB yang menular.

- c. Individu yang menunjukkan konversi hasil tes tuberkulin dari negatif menjadi positif. d) penderita yang menerima pengobatan steroid atau obat imunosupresif jangka panjang. e) penderita diabetes mellitus.
- d. Komunikasi, informasi dan edukasi (KIE) tentang penyakit tuberkulosis kepada masyarakat di tingkat puskesmas maupun di tingkat rumah sakit oleh petugas pemerintah maupun petugas LSM (misalnya, perkumpulan pemberantasan tuberkulosis paru Indonesia).

Pengobatan TB Paru Tujuan pengobatan pada TB Paru selain mengobati juga untuk mencegah kematian, kekambuhan, resistensi terhadap obat anti tuberculosis, serta memutuskan mata rantai penularan.

- 1) Mekanisme kerja obat anti tuberculosis
 - a) Aktivitas bakterisidal, untuk bakteri yang membelah cepat
 - b) Ekstraseluler, jenis obat yang digunakan ialah Rifampisin (R) dan Streptomisin (S).
 - c) Intraseluler, jenis obat yang digunakan Rifampisin dan Isoniazid (INH).
- 2) Aktivitas sterilisasi, terhadap the persisters (bakteri semidormant).
 - a) Ekstraseluler, jenis obat yang digunakan ialah Rifampisin dan Isoniazid.
 - b) Intraseluler, untuk slowly glowing bacilli digunakan rifampisin dan Isoniazid. Untuk very slowly glowing bacilli, digunakan Pirazinamid.
- 3) Aktivitas bakteriostatis, obat-obatan yang mempunyai aktivitas bakteriostatis terhadap bakteri tahan asam.
 - a) Ekstraseluler, jenis obat yang digunakan ialah Etambutol (E), asam para-amino salisilik, dan sikloserine.
 - b) Intraseluler, kemungkinan masih dapat dimusnahkan oleh Isoniazol dalam keadaan telah terjadi resistensi sekunder (Muttaqin, 2023)

7. Penanganan

Ada 2 tahap pengobatan TB menurut (Kurniasih, 2017) yaitu :

a. Tahap awal

Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resistan sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu pertama.

b. Tahap lanjutan

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi tahap lanjutan selama 4 bulan. Pada fase lanjutan seharusnya obat diberikan setiap hari.

Tabel 2.2

Dosis rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa

		komendasi irian	3 Kali Per Minggu	
	Dosis (Mg/Kgbb)	Maksimum (Mg)	Dosis (Mg/Kgbb)	Maksimum (Mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (3-40)	-
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-

Pasien berusia diatas 60 tahun tidak dapat mentoleransi lebih dari 500-700 mg perhari, beberapa pedoman merekomendasikan dosis 10 mg/kg BB pada pasien kelompok usia ini. Pasien dengan berat badan di bawah 50 kg tidak dapat mentoleransi dosis lebih dari 500-750 mg perhari.