

SUMBER BELAJAR PENUNJANG PLPG 2016

FARMASI

**BAB VI: PENYAKIT KAUSAL DAN
SIMPTOMATIS**



Nora Susanti, M.Sc, Apk

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
DIREKTORAT JENDERAL GURU DAN TENAGA KEPENDIDIKAN
2016**

BAB VI

PENYAKIT KAUSAL DAN SIMPTOMATIS

Secara umum, penyakit dapat digolongkan menjadi penyakit kausal dan penyakit simptomatis. Penyakit kausal adalah penyakit yang disebabkan oleh suatu faktor tertentu, misalnya disebabkan oleh bakteri atau virus sedangkan penyakit simptomatis adalah kondisi yang menunjukkan gejala-gejala terganggunya kesehatan seseorang. Penyakit kausal dapat ditangani dengan pemberian antibiotik (antimikroba) sedangkan obat AINS dapat digunakan untuk mengatasi penyakit simptomatis.

6.1 ANTIMIKROBA

Pengertian

Antimikroba (AM) adalah obat pembasmi mikroba, khususnya mikroba yang merugikan manusia. Yang dimaksud dengan mikroba terbatas pada jasad renik yang tidak termasuk kelompok parasit. **Antibiotik** adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau membasmi mikroba jenis lain. Banyak antibiotik dewasa ini dibuat secara semisintetik atau sintetik penuh. Namun dalam praktek sehari-hari Antimikroba (AM) sintetik tidak diturunkan dari produk mikroba (misalnya sulfonamide dan kuinolon) juga sering digolongkan sebagai antibiotik.

Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba, penyebab infeksi pada manusia, ditentukan harus memiliki sifat **toksitas selektif** setinggi mungkin. Artinya, obat tersebut haruslah bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relative tidak toksik untuk hospes. Sifat toksik selektif yang absolut belum atau mungkin juga tidak akan diperoleh.

Aktivitas Dan Spektrum Antimikroba

Berdasarkan sifat toksitas selektif, ada antimikroba yang bersifat menghambat pertumbuhan mikroba, dikenal sebagai **aktivitas bakteriostatik** ;dan ada yang bersifat membunuh mikroba, dikenal sebagai **aktivitas bakterisid**. Kadar minimal yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroba atau membunuhnya masing-masing dikenal sebagai

kadar hambat minima (KHM) dan **kadar bunuh minimal (KBM)**. Antimikroba tertentu aktivitasnya dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisid bila kadar antimikrobanya ditingkatkan melebihi KHM.

Sifat antimikroba dapat berbeda satu sama lainnya. Umpamanya, penisilin G bersifat aktif terutama terhadap bakteri gram-positif, sedangkan bakteri gram-negatif pada umumnya tidak peka (resisten) terhadap penisilin G ; streptomisin memiliki sifat yang sebaliknya ; tetrasiklin aktif terhadap beberapa bakteri gram-positif maupun bakteri gram-negatif, dan juga terhadap *Rickettsia* dan *Chlamyda*. Berdasarkan perbedaan sifat ini antimikroba dibagi menjadi dua kelompok, yaitu berspektrum sempit (umpamanya: benzyl penisilin dan streptomisin), dan berspektrum luas (umpamanya tetrasiklin dan kloramfenikol). Batas antara kedua jenis spectrum ini terkadang tidak jelas.

Walau suatu antimikroba berspektrum luas, efektifitasnya kliniknya belum tentu seluas spektrumnya sebab efektivitas maksimal diperoleh dengan menggunakan obat terpilih untuk infeksi yang sedang dihadapi terlepas dari efeknya terhadap mikroba lain. Disamping itu antimikroba berspektrum luas cenderung menimbulkan superinfeksi oleh kuman atau jamur yang resisten. Dilain pihak pada septikimia yang kausanya belum diketahui diperlukan antimikroba yang berspektrum luas sementara menunggu hasil pemeriksaan mikrobiologik.

Mekanisme Kerja Antimikroba

Pemusnahan mikroba dengan antimikroba yang bersifat bakteriostatik masih tergantung dari kesanggupan reaksi daya tahan tubuh hospes. Peranan lamanya kontak antara mikroba dengan antimikroba dalam kadar efektif juga sangat menentukan untuk ungtuk mendapatkan efek ; khususnya pada tuberklostatik.

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antimikroba dibagi dalam lima kelompok : (1) Yang mengganggu metabolisme sel mikroba. ; (2) Yang menghambat sintesis dinding sel mikroba ; (3) Yang mengganggu permeabilitas membrane sel mikroba; (4) yang menghambat sintesis protein sel mikroba; dan (5) Yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel mikroba.

Antimikroba yang menghambat metabolisme sel mikroba. Antimikroba yang termasuk dalam kelompok ini adalah sulfonamide, trimetoprim, asam p-aminosalisilat (PAS) dan sulfon. Dengan mekanisme kerja ini diperoleh efek bakteriostatik.

Mikroba membutuhkan asam folat untuk melangsungkan hidupnya. Berbeda dengan mamalia yang mendapat asam folat dari luar, kuman pathogen harus mensintesis sendiri asam folat dari asam para amino benzoate (PABA) untuk kebutuhan hidupnya. Apabila **sulfonamide** atau **sulfon** memang bersaing dengan PABA untuk diikutsertakan dalam pembentukan asam folat, maka terbentuk analog asam folat yang folat yang non-fungsional. Akibatnya kehidupan mikroba akan terganggu. Berdasarkan sifat kompetisi, efek sulfonamide dapat diatasi dengan meningkatkan kadar PABA.

Untuk dapat bekerja, dihidrofolat harus diubah menjadi bentuk aktifnya yaitu asam tetrahidrofolat. Enzim dehidrofolat reduktase yang berperan disini dihambat oleh **trimetoprim**, sehingga asam dihidrofolat tidak dapat direduksi menjadi asam tetrahidrofolat yang fungsional.

PAS merupakan analog PABA dan bekerja menghambat sintesis asam folat pada *Mikroba Tuberculosis*. Sulfonamide tidak efektif terhadap *Mikroba Tuberculosis* dan sebaliknya PAS tidak efektif terhadap bakteri yang sensitive terhadap sulfonamide. Perbedaan ini mungkin disebabkan perbedaan enzim untuk sintesis asam folat yang bersifat sangat khusus bagi masing-masing jenis mikroba.

Antimikroba yang mengganggu kebutuhan membrane sel mikroba. Obat yang termasuk dalam kelompok ini adalah polimiksin, golongan polien serta berbagai antimikroba kemoterapeutik, umpamanya antiseptik *surface akctive agents*. Polimiksin sebagai senyawa ammonium-kuaterner dapat merusak membrane sel setelah bereaksi dengan fosfat pada fosfolipid membrane sel mikroba. Polimiksin tidak efektif terhadap kuman gram-positif karena jumlah fosfor bakteri ini rendah. Kuman gram-negatif yang menjadi resisten terhadap pilimiksin, ternyata jumlah fosfornya menurun. Antibiotik polien bereaksi dengan struktur sterol yang terdapat pada membrane sel fungsi sehingga mempengaruhi permeabilitas selektif membrane tersebut. Bakteri tidak sensitive terhadap antibiotikpolien, karena tidak memiliki struktur sterol pada membrane selnya. Antiseptik yang mengubah tegangan permukaan

(*surface-active agents*), dapat merusak permeabilitas selektif dari membrane sel mikroba. Kerusakan membrane sel mengakibatkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel mikroba yaitu protein, asam nukleat, nukleotida dan lain-lain.

Antimikroba yang menghambat sintesis protein sel mikroba. Antibiotik yang termasuk dalam golongan ini adalah aminoglikosid, makrolid, linkomisin, tetrasiklin dan kloramfenikol. Untuk kehidupannya, sel mikroba mensintesis berbagai protein. Sintesis protein berlangsung di ribosom, dengan bantuan m-RNA dan t-RNA. Pada bakteri ribosom terdiri dari dua subunit yang berkonstanta sedimentasi dinyatakan sebagai ribosom 30S dan 50S. Untuk berfungsi pada sintesis protein, kedua komponen ini akan bersatu pada pangkal rantai m-RNA menjadi ribosom 70S. penghambat sintesis protein terjadi berbagai cara.

Sterptomisin berkaitan dengan komponen ribosom 30S dan menyebabkan kode pada m-RNA salah dibaca oleh t-RNA pada waktu sintesis protein. Akibatnya akan terbentuk protein yang abnormal dan nonfungsional bagi sel mikroba. Antibiotik aminoglikosid lainnya yang gentamisin, kanamisin, dan neomisin memiliki mekanisme kerja yang sama, namun potensinya berbeda.

Eritromisin berkaitan dengan ribosom 50S dan menghambat translokasi kompleks t-RNA-peptida dari lokasi asam amino ke lokasi peptida. Akibatnya rantai polipeptida tidak dapat diperpanjang karena lokasi sama amino tidak dapat menerima kompleks t-RNA asam amino yang baru.

Likosim juga berkaitan dengan ribosom 50S dan menghambat sintesis protein.

Tetrasiklin berkaitan dengan ribosom 30S dan menghalangi masuknya kompleks t-RNA asam amino pada lokasi asam amino.

Klofomfenikol berkaitan dengan ribosom 50S dan menghambat pengikatan asam amino baru pada rantai polipeptida oleh enzim peptidil trans-ferase.

Antimikroba yang menghambat sintesis asam nukleat sel mikroba. Antimikroba yang termasuk dalam kelompok ini adalah rifampisin dan golongan kuinolin. Yang lainnya walaupun bersifat antimikroba, karena sifat sitotoksitasnya, pada umumnya hanya digunakan sebagai obat antikanker; tetapi beberapa obat dalam kelompok terakhir ini dapat pula digunakan

sebagai antivirus. Yang hanya dikemukakan disini hanya mekanisme kerja obat yang berguna sebagai antimikroba, yaitu rifampisin dan golongan kuinolon.

Rifampisin, salah satu derivat rifamisin, berkaitan dengan enzim polymerase-RNA (pada *sub-unit*) sehingga menghambat sintesis RNA dan DNA. Golongan kuinolon menghambat enzim DNA girase pada kuman yang fungsinya menata kromosom yang sangat panjang menjadi bentuk spiral sehingga bisa muat dalam sel kuman yang kecil.

Resistensi

Resistensi sel mikroba adalah suatu sifat tidak terganggunya kehidupan mikroba oleh antimikroba sifat ini dapat merupakan suatu mekanisme alamiah untuk bertahan hidup.

Factor yang menentukan sifat resistensi atau sensitivitas mikroba terhadap AM terdapat pada elemen yang bersifat genetic. Didasarkan pada lokasi elemen untuk resistensi ini, dikenal resistensi kromosomal dan resistensi ekstrakromosomal. Sifat genetic dapat menyebabkan suatu mikroba sejak awal resisten terhadap suatu antimikroba (resistensi alamiah). Contohnya bakteri gram-negatif yang resisten terhadap penisilin G.

Efek Samping

Efeksamping penggunaan antimikroba dapat dikelompokkan menurut reaksi alergi, reaksi idiosinktasi, reaksi toksik, serta perubahan biologis dan metabolisme pada hospes.

REAKSI ALERGI. Reaksi alergi dapat ditimbulkan oleh semua antibiotik dengan metabolic system imun hospes, terjadinya tidak tergantung pada besar dosis obat. Manifestasi gejala dan derajat beratnya reaksi dapat bervariasi.

Prognosis reaksi seringkali sukar diramalkan walaupun didasarkan atas riwayat reaksi alergi pasien. Orang yang pernah mengalami reaksi alergi, umpamanya oleh penisilin, tidak selalu mengalami reaksi itu kembali ketika diberikan obat yang sama. Sebaliknya orang yang tidak memiliki riwayat alergi penisilin sebelumnya dapat mengalaminya pada pemberian penisilin berikutnya. Reaksi alergi pada kulit akibat penggunaan penisilin dapat hilang sendiri, walaupun terapinya diteruskan. Peristiwa ini mungkin berdasarkan pada desensitisasi. Tetapi pada kejadian reaksi alergi yang lebih berat daripada eksantem kulit, tidak baik untuk melanjutkan

terapi. Sebab semakin berat sifat reaksi pertama makin besar kemungkinan timbulnya reaksi yang lebih berat pada pemberian ulang, berupa anafilaksis, dermatitis, eksfoliativa, angiodema dan lain-lain.

REAKSI IDIOSINKRAS. Gejala ini merupakan reaksi abnormal yang diturunkan secara genetic terhadap pemberian antimikroba tertentu. Sebagai contoh, 10% pria berkulit hitam akan mengalami anemia hemolitik berat bila mendapat primakuin. Ini disebabkan karena mereka kekurangan enzim G6PD.

REAKSI TOKSIK. Antimikroba pada umumnya bersifat toksik-selektif, tetapi sifat ini relatif. Efek toksik pada hospes dapat ditimbulkan oleh semua jenis Antimikroba. Yang mungkin dapat dianggap relative tidak toksik sampai kini ialah golongan penisilin. Dalam menimbulkan efek toksik, masing-masing antimikroba dapat memiliki prediksi terhadap organ atau system tertentu pada tubuh hospes.

Golongan aminoglikosida pada umumnya bersifat toksik terutama terhadap *Nervus octavus*. Golongan tetraklin cukup terkenal dalam mengganggu pertumbuhan jaringan tulang., termasuk gigi, akibat deposis kompleks tetrasiklin kalsium ortofosfat. Dalam dosis besar obat ini bersifat hepatotoksik, terutama pada pasien pielonefritis dan pada wanita hamil.

Disamping faktor jenis obat, berbagai factor dalam tubuh dapat turut menentukan terjadinya reaksi toksik; antara lain fungsi organ/ system tertentu sehubungan dengan biotransformasi dan ekskresi obat.

PERUBAHAN BIOLOGIK DAN METABOLIK. Pada tubuh hospes baik yang sehat maupun yang menderita infeksi terdapat populasi mikroflora normal. Dengan keseimbangan ekologi. Populasi mikroflora tersebut biasanya tidak menunjukkan sifat pathogen. Penggunaan Antimikroba terutama yang berspektrum lebar, dapat mengganggu keseimbangan ekologi mikroflora sehingga jenis mikroba yang meningkat jumlah populasinya dapat menjadi pathogen. Gangguan kesetimbangan ekologi mikroflora normal tumbuh dapat terjadi di saluran cerna, nafas dan kelamin dan kulit. Pada beberapa keadaan perubahan ini dapat menimbulkan **superinfeksi** yaitu suatu infeksi baru yang terjadi akibat terapi infeksi primer dengan suatu Antimikroba. Mikroba penyebab super infeksi biasanya jenis mikroba yang

menjadi dominan pertumbuhannya akibat penggunaan AntiMikroba. Umpamanya kandidiasis sering timbul akibat penggunaan antibiotik berspektrum lebar, khususnya tetrasiklin.

Pada pasien yang lemah, superinfeksi potensial dapat sangat berbahaya, sebab kebanyakan mikroba penyebab superinfeksi biasanya adalah kuman gram-negatif dan stafilokok yang multi resisten terhadap obat, *Candida* serta fungus sejati. Keadaan superinfeksi secara khusus dapat menimbulkan kesulitan di rumah sakit. Kejadian resistensi galur kuman yang tadinya sensitive terhadap antimikroba di rumah sakit terus meningkat, sehingga apabila superinfeksi terjadi dengan mikroba yang telah menjadi resisten, tetapi akan sangat sukar berhasil.

Faktor yang memudahkan timbulnya superinfeksi ialah : (1) adanya factor atau penyakit yang dapat daya tahan pasien; (2) penggunaan antimikroba terlalu lama; (3) luasnya spectrum aktivitas antimikroba obat, baik baik tunggal ataupun kombinasi. Makin lebar spektrum antimikroba, makin besar kemungkinan suatu jenis mikroflora tertentu menjadi dominan. Frekuensi kejadian superinfeksi paling rendah ialah dengan penisilin G.

Jika terjadi superinfeksi, tindakan yang perlu diambil untuk mengatasi ialah: (1) menghentikan terapi dengan antimikroba yang sedang digunakan; (2) melakukan biakan mikroba penyebab superinfeksi; dan (3) memberikan suatu antimikroba yang efektif terhadap mikroba tersebut. Selain menimbulkan perubahan biologik tersebut, penggunaan antimikroba tertentu dapat pulak menimbulkan gangguan nutrisi atau metabolik, umpamanya gangguan absorpsi zat makanan oleh neomisin.

Penggunaan Antimikroba Di Klinik

Penggunaan terapeutik Antimikroba di klinik bertujuan membasmi mikroba penyebab infeksi. Penggunaan antimikroba didasarkan pada indikasi dengan mempertimbangkan faktor-faktor berikut : (1) gambaran klinik penyakit infeksi, yakni efek yang ditimbulkan oleh adanya mikroba dalam tubuh hospes, dan bukan berdasarkan atas kehadiran mikroba tersebut; (2) efek terapi antimikroba pada penyakit infeksi diperoleh hanya sebagai akibat kerja antimikroba terhadap biomekanisme mikroba, dan tidak terhadap biomekanisme tubuh hospes; (3) antimikroba dapat dikatakan bukan merupakan “obat penyembuh” penyakit infeksi dalam arti sebenarnya. Antimikroba hanya meningkatkan waktu yang dibutuhkan hospes untuk sembuh

dari suatu penyakit infeksi. Dengan adanya invasi mikroba, tubuh hospes akan bereaksi dengan mengaktifkan mekanisme daya tahan tubuhnya. Sebagian besar infeksi yang terjadi pada hospes dapat sembuh dengan sendirinya, tanpa membutuhkan antimikroba.

Gejala klinik infeksi terjadi akibat gangguan langsung oleh mikroba maupun oleh berbagai zat toksik yang dihasilkan mikroba. Bila mekanisme pertahanan tubuh berhasil, mikroba dan zat toksik yang dihasilkannya akan dapat disingkirkan. Dalam hal ini tidak perlu pemberian antimikroba untuk penyembuhan penyakit infeksi.

Untuk memutuskan perlu-tidaknya pemberian antimikroba pada suatu infeksi, perlu diperhatikan gejala klinik, jenis dan patogenesitas mikroba, serta kesanggupan mekanisme daya tahan tubuh hospes.

Penyakit infeksi dengan gejala klinik ringan, tidak perlu segera mendapatkan antimikroba. Menunda pemberian AM justru memberikan kesempatan terangsangnya mekanisme kekebalan tubuh. Tetapi penyakit infeksi dengan gejala yang berat, walaupun belum membahayakan, apalagi bila telah berlangsung untuk beberapa waktu yang lama dengan sendirinya memerlukan terapi antimikroba.

Gejala demam yang merupakan salah satu gejala sistemik penyakit infeksi yang umum, tidak merupakan indikator yang kuat untuk mempertimbangkan pemberian antimikroba. Pemberian antimikroba berdasarkan adanya demam tidak bijaksana, karena : (1) pemberian antimikroba yang tidak pada tempatnya dapat merugikan pasien (berupa efek samping), dan masyarakat sekitarnya (berupa masalah resistensi); (2) demam dapat disebabkan oleh penyakit infeksi virus, yang cukup tinggi angka kejadiannya dan tidak dapat dipercepat penyembuhannya dengan pemberian antimikroba yang lazim; (3)demam dapat juga terjadi pada penyakit noninfeksi, yang dengan sendirinya bukan indikasi pemberian antimikroba.

Karena antimikroba hanya mempercepat penyembuhan penyakit infeksi, maka antimikroba hanya diperlukan bila infeksi berlangsung lebih dari beberapa hari dan menimbulkan gejala yang berat. Kesimpulannya, indikasi pemberian antimikroba pada pasien haruslah dipertimbangkan dengan seksama, dan sangat tergantung pada pengalaman pengamatan klinik dokter yang mengobati pasien.

6.2 ANTI INFLAMASI NON STEROID

AINS berkhasiat analgetis, antipiretis serta antiradang (*antiflogistis*) dan banyak digunakan untuk menghilangkan gejala penyakit rema seperti A.R., artrosis dan spondylosis.

Obat ini juga efektif terhadap peradangan lain akibat trauma (pukulan, benturan, kecelakaan), juga misalnya setelah pembedahan, atau pada memar akibat olahraga . juga digunakan untuk mencegah pembengkakan bila diminum sedini mungkin dalam dosis yang cukup tinggi. Selanjutnya NSAIDs juga berdaya terhadap kolik saluran empedu dan kemih, serta keluhan tulang pinggang dan nyeri haid (dysmenorroe). Akhirnya NSAIDs berguna pula untuk nyeri kanker akibat metastase tulang. Yang banyak digunakan untuk kasus ini adalah zat – zat dengan efek samping relatif sedikit, yakni ibuprofen, naproksen, dan diklofenak.

Penggolongan. Secara kimiawi, obat-obat ini biasanya dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu:

- a. salisilat: asetosal, benorilat dan diflunisal. Dosis anti-radangnya terletak 2-3 x lebih tinggi daripada dosis analgetisnya. Berhubung risiko efek sampingnya, maka jarang digunakan pada rema.
- b. Asetat: diklofenac, indometasin dan sulindac (Clinoril). Indometasin termasuk obat yang terkuat daya antiradangnya, tetapi lebih sering menyebabkan keluhan lambung-usus
- c. Propionat: ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproksen dan tiaprofenat.
- d. Oxicam: piroxicam, tenoxicam dan meloxicam
- e. Pirazolon: (oksi) fenilbutazon dan azapropazon (proxilan)
- f. Lainnya: mefenaminat, nabumeton, benzydamin dan bufexemac (parfenac). Benzydamin berkhasiat antiradang agak kuat, tetapi kurang efektif pada gangguan reumatik.

Penggunaan lokal. Sejumlah AINS digunakan topikal dalam krem atau gel, misalnya piroxicam 0,5%, naproxen 10% (gel), niflumic acid dan diklofenac (dietil-amonium) 1%, juga benzydamin dan bufexemac (krem 5%).

Prostaglandin

Hormon jaringan ini memiliki rumus asam-lemak tak jenuh yang dihidroksilasi. Semula diduga sintesanya hanya dalam prostat, sehingga diberi nama demikian. Tetapi kemudian ternyata senyawa ini dapat dibentuk lokal di seluruh tubuh, misalnya di dinding lambung dan pembuluh, trombosit, ginjal, rahim, dan paru-paru. Senyawa ini memiliki sejumlah efek fisiologi dan farmakologi luas, antara lain terhadap otot polos (di dinding pembuluh, rahim, bronchi, dan lambung-usus), agregasi trombosit, produksi hormon, lipolysis di depot lemak dan SSP.

Sintesanya. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik atau mekanis, maka enzim fosfolipase diaktifkan untuk mengubah fosfolipida yang terdapat disitu menjadi asam arachidonat. Asam lemak poli-tak-jenuh ini (C₂₀, $\Delta^5,8,11,14$) kemudian untuk sebagian diubah enzim cyclo-oxygenase menjadi asam endoperoksida dan seterusnya menjadi zat-zat prostaglandin. Bagian lain dari arachidonat diubah oleh enzim lipoxigenase menjadi zat-zat leukotrien (nama lama: SRSA = Slow Reacting Substances of Anaphylaxis). Baik prostaglandin maupun leukotrien bertanggungjawab untuk sebagian besar dari gejala peradangan dan nyeri. Peroksidan melepaskan radikal bebas oksigen yang juga memegang peranan pada timbulnya rasa nyeri.

Cyclo-oxygenase terdiri dari dua iso-enzim, yakni COX-1 dan COX-2, dengan berat molekul dan daya enzimatis yang sama. COX-1 terdapat kebanyakan jaringan, antara lain di pelat-pelat darah, ginjal dan saluran cerna. Zat ini berperan pada pemeliharaan perfusi ginjal, homeostasis vaskuler dan melindungi lambung dengan jalan membentuk bikarbonat dan lendir, serta menghambat produksi asam. COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di jaringan, tetapi dibentuk oleh sel-sel radang selama proses peradangan; kadarnya dalam sel meningkat sampai 80 kali. Menurut perkiraan *penghambatan* COX-2-lah yang memberikan NSAIDs efek antiradanganya.

Penghambatan COX-1 menghindari pembentukan prostacyclin (PgI₂) yang berdaya melindungi mukosa lambung dan ginjal, sehingga demikian bertanggungjawab untuk efek samping iritasi lambung-usu serta nefrotoksisitasnya. Atas dasar perbedaan ini telah dikembangkan NSAIDs selektif, yang terutama menghambat COX-2 dan kurang atau tidak

memengaruhi COX-1, sehingga Pgl₂ tetap dibentuk dan iritasi lambung-usus dihindari. Obat ini dinamakan penghambat COX-2 selektif dan yang kini dikenal adalah senyawa-senyawa-coxib **celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib** dan **etorixoxib**. Dua obat dengan selektivitas kurang tuntas adalah nabumeton dan meloxicam.

Penggolongan. Jenis prostaglandin yang dikenal termasuk dalam 3 kelompok, yakni:

- a. Prostaglandin A-F (PgA – PgF), yang dapat dibentuk oleh semua jaringan. Yang terpenting adalah PgE₂ dan PgF₂. Setiap Pg memiliki nomor sebanyak jumlah ikatan tak-jenuhnya, jika perlu dengan tambahan alfa atau beta tergantung dari posisi rantaisinya dalam ruang. Misalnya, PgE_{2α} adalah stereoisomer-alfa dengan 2 ikatan tak jenuh. Zat-zat ini berdaya meradang dengan jalan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh dan membran sinovial. Selain itu reseptor nyeri disensibilisasi hingga efek dari mediator lain (histamin, bradykinin dan lain-lain) diperkuat. Sendirinya zat ini tidak mengakibatkan nyeri.

*PgE₂, dan terjadinya tumor. PgE₂ berkhasiat menstimulasi pertumbuhan tumor dan terdapat dalam kadar tinggi di mukosa usus. Penghambatan sintesanya untuk waktu yang lama menghasilkan efek anti tumor kuat terhadap kanker di usus besar dan rectum. Sifat ini khususnya terdapat pada NSAIDs dengan siklus enterohepatis, seperti indometasin, sulindac dan piroxicam. Supresi langsung dari pelepasan bardykinin, penghambatan migrasi dan fagositosis dari granulosit juga memegang peranan.

- b. Prostacyclin (Pgl₂) dibentuk terutama di dinding pembuluh. Berdaya vasodilatasi (bronchi, lambung, rahim, d.l.l) dan antitrombotis, juga memiliki efek protektif terhadap mukosa lambung. Pada perokok dan pasien tukak lambung produksi Pgl₂ menurun.
- c. Tromboxan (TxA₂, TxB₂) Khusus dibentuk dalam trombosit. Berdaya vasokonstiksi (antara lain di jantung) dan menstimulasi agregasi pelat darah (trombotis)

Dalam otak prostaglandin dibentuk sebagai reaksi terhadap *zat-zat pirogen* berasal dari bakteri (infeksi). Pg ini menstimulasi pusat regulasi suhu di hipotalamus dan menimbulkan demam.

Di rahim Pg mengakibatkan kontraksi dengan terjadinya kekurangan darah (*ischaemia*) dari otot rahim yang menimbulkan nyeri hebat . keadaan ini timbul selama gangguan haid (*dysmenorrea primer*), pada mana kadar Pg di endometrium ternyata sangat meningkat. Akibatnya, reseptor nyeri di rahim disensibilisasi, yang menyebabkan kontraktilitas berlebih dan nyeri mirip kolik. Selain itu zat ini dapat mengakibatkan nyeri kepala, muntah dan diare, yang intensitasnya berhubungan langsung dengan kadar Pg.

Atas dasar daya kontraksinya di rahim, prostaglandin sudah banyak digunakan di kebidanan untuk menginduksi persalinan. Zat ini juga dapat menimbulkan abortus setelah bulan ketiga, misalnya bila janin mati. Zat yang digunakan adalah dinoprost = $\text{PgF}_{2\alpha}$ (Prostin) dan dinoproston = PGE_2 (Prostin E₂)

Leukotrien

Leukotrien LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 dan LTE_4 adalah senyawa sinteinil (sulfidopeptida) yang dibentuk sebagai hasil metabolisme asam arachidonat. Zat-zat ini juga merupakan mediator radang dan nyeri. Melalui jalur lipoksigenase terbentuklah LTA_4 tidak stabil, yang oleh hidrolase diubah menjadi LTB_4 atau LTC_4 . Yang terakhir dapat diubah lagi menjadi LTD_4 atau LTE_4 .

LTB_4 khusus disintesa di makrofag dan neurofil alveoler dan bekerja chemotaxis (= taxis kimiawi atau gerakan secara kimiawi), yaitu menstimulir migrasi leukosit dengan jalan meningkatkan mobilitas dan fungsinya. Tertarik dengan leukotrien, leukosit dalam jumlah besar menginvasi daerah peradangan dan mengakibatkan banyak gejala radang pula. NSAIDs hampir tidak dapat merintangi pembentukan LT dan daya kerja chemotaxis granulosit tsb, maka itu gejala radang tidak dapat dihilangkan secara tuntas oleh senyawa-senyawa ini. Sintesa LTB_4 melalui lipoksigenase dapat secara tak langsung di tingkatkan oleh penghambatan COX.

LTC₄, LTD₄, dan LTE₄ terutama di bentuk di mastcells dan granulosit eosinofil dan berkhasiat vasokonstriksi di bronchi dan mukosa lambung, juga meningkatkan hiperreaktivitas bronchi dan permeabilitas pembuluh paru dengan menimbulkan edema. Berhubung peranannya sebagai mediator peradangan pada pathofisiologi asma, maka telah dikembangkan zat-zat yang bersifat antagonis leukotrien, a.l. montelukast dan anakinra. Zat baru anakinra adalah LT₁-receptorblocker, yang dibuat via teknik recombinan DNA dan digunakan dalam kombinasi adengan metotreksat pada kasus sulit. Pada pasien rema terdapat kadar LT₁ meningkat di cairan sinovial dan plasma (Ph Wkbl 2002; 137:710). Leukotrien juga memegang peranan pada pathogenesis penyakit kulit psoriasis.

Mekanisme kerja AINS dan kortikosteroida

Cara kerja NSAIDs untuk sebagian besar berdasarkan hambatan sintesa prostaglandin, di mana kedua jenis cyclo-oxygenase diblokir. NSAID ideal hendaknya hanya menghambat COX-2 (peradangan) dan tidak COX-1 (perlindungan mukosa lambung), lagi pula menghambat lipooxygenase (pembentukan leukotrien). Meskipun telah diupayakan secara intensif sejak akhir tahun 1980-an hingga kini obat ideal demikian belum ditemukan. Dewasa ini hanya tersedia tiga obat dengan kerja agak selektif, artinya lebih kuat menghambat COX-2 daripada COX-1, yakni COX-2 inhibitors agak baru nabumeton dan meloxicam. Obat celecoxib (celebrex,1999) diklaim tidak menghambat COX-1 sama sekali pada dosis biasa, tetapi efek klinisnya mengenai keamanan mukosa lambung belum dipastikan dengan tuntas. Diklofenac, naproksen dan ketoprofen juga kurang lebih bekerja selektif, sedangkan sulfasalazin diperkirakan menghambat kedua enzim COX.

*Antagonis leukotrien. Banyak riset sedang dilakukan pula untuk mengembangkan antagonis leukotrien, yang dapat digunakan sebagai obat antiradang pada rema dan asma. Contohnya adalah lipooxygenaseblocker zileuton dan LT-receptorblocker montelukast (singulair) dan zafirlukast (accolate).

*Kortikosteroida berdaya menghambat fosfolipase, sehingga pembentukan prostaglandin maupun leukotrien dihalangi. Oleh karena itu efeknya terhadap gejala rema lebih baik

daripada NSAIDs. Keberatannya ialah efek sampingnya yang lebih berbahaya pada dosis tinggi dan penggunaan lama.

Efek Samping. Sejumlah efek samping berkaitan dengan penghambatan sintesa prostaglandin dan terutama terjadi pada lambung-usus, ginjal dan fungsi trombosit. Frekuensinya berbeda-beda untuk pelbagai obat dan pada umumnya efek-efek ini meningkat dengan besar dosis dan lama penggunaannya, kecuali efeknya terhadap trombosit.

- a. Efek ulcerogen. Mual, muntah, nyeri lambung, gastritis, tukak lambung-usus dan pendarahan samar (occult) yang disebabkan perintangan sintesa prostacylin dan kehilangan daya perindungannya. Karena perintangan ini bersifat sistemis, maka efek ini juga terjadi pada penggunaan rektal! Risikonya terutama besar pada mereka di atas 60 tahun, khususnya pada wanita. Penggunaan serentak dari kortikosteroida meningkatkan risiko. Profilaksis dapat dilakukan dengan pemberian isoprostol sebagai substitusi PgI_2 dengan efek protektif terhadap mukosa. Juga antagonis reseptor- H_2 (H_2 -blockers; ranitidin, simetidin) dan penghambat pompa proton (omeprazol, pantoprazol) banyak digunakan untuk maksud ini.

Obat dengan masa-paruh panjang mengakibatkan risiko gangguan lambung usus lebih besar daripada obat dengan masa paruh pendek. Obat yang terbanyak menimbulkan keluhan lambung-usus serius adalah indometasin, azapropazon dan piroxicam. Obat dengan jumlah keluhan k.l. separuhnya adalah ketoprofen, naproksen, flurbiprofen, sulindac dan diklofenac, sedangkan ibuprofen paling sedikit.

- b. Gangguan fungsi ginjal: insufisiensi, nefritis interstisiil dan kelainan pada regulasi air dan elektrolit (udema, hiperkaliemia). Prostaglandin memelihara volume darah yang mengalir melalui ginjal (perfusi). Zat ini juga menghalangi vasokonstriksi terlampau kuat dalam ginjal pada misalnya pasien gagal-jantung, cirrosis hati dan penyakit ginjal kronis. Karena terhambatnya sintesa Pg, maka perfusi dan laju filtrasi glomeruler berkurang dengan efek-efek tersebut. Pada lansia sangat peka untuk efek ginjal ini dan dapat

menderita nefritis irreversibel, khususnya pada indometasin. Efek diuretika dikurangi oleh NSAIDs.

- c. Agregasi trombosit dikurangi sehingga masa pendarahan diperpanjang. Efek ini reversibel, kecuali pada asetosal.
- d. Reaksi kulit: ruam dan urticaria relatif sering terjadi pada diklofenac dan sulindac.
- e. Bronchokonstriksi pada penderita asma yang hipersensitif bagi NSAIDs.
- f. Efek sentral: nyeri kepala, pusing, tinnitus (telinga berdengung), termangu-mangu, sukar tidur, adakalanya depresi dan gangguan penglihatan.
- g. Lain-lain: gangguan fungsi hati (khususnya diklofenac), gangguan haid (diklofenac, indometasin), jarang anemia aplastis.

Wanita hamil tidak boleh diberikan NSAIDs selama triwulan terakhir berhubung menghambat his dan memperlambat persalinan. NSAID masuk kedalam air susu, maka sebaiknya jangan digunakan selama laktasi. Pengecualiannya adalah digunakan ibuprofen, flurbiprofen, naproksen dan diklofenac, yang pada dosis biasa hanya sedikit timbul dalam air susu. Penderita asma dan gangguan lambung juga tidak boleh diberikan obat-obat ini.

Interaksi. NSAIDs adalah asam-asam organik yang terikat kuat pada protein darah, yang mampu menggeser obat-obat lain dengan PP tinggi dan demikian memperkuat kerjanya. Contohnya: antikoagulan dan antidiabetika oral. Juga ekspresi dari asam-asam organik lain seperti penisilin, furosemda, HCT dan metotreksat diperlambat, hingga obat ini lebih lama kerjanya.

PENANGANAN RASA NYERI

Berdasarkan proses terjadinya, rasa nyeri dapat dilawan dengan beberapa cara, yakni dengan:

- a. Analgetika perifer, yang merintanginya terbentuknya rangsangan pada reseptor nyeri perifer.
- b. Anestetika lokal, yang merintanginya penyaluran rangsangan di saraf-saraf sensoris.

- c. Analgetika sentral (narkotika), yang memblokir pusat nyeri di SSP dengan anestesi umum.
- d. Antidepresiva trisiklis, yang digunakan pada nyeri kanker dan saraf, mekanisme kerjanya belum diketahui, mis amitriptilin.
- e. Antiepileptika, yang meningkatkan jumlah neurotransmitter di ruang sinaps pada nyeri, mis. Pergabalin. Juga karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, valproat, dll.

Pada pengobatan nyeri dengan analgetika, faktor-faktor psikis turut memegang peranan seperti sudah diuraikan di atas, misalnya kesabaran individu dan daya mengatasi nyerinya. Obat-obat di bawah ini dapat digunakan sesuai jenis nyerinya.

Penanganan bentuk-bentuk nyeri

Nyeri ringan dapat ditangani dengan obat perifer, seperti parasetamol, asetosal, mefenaminat, propifenazon atau aminofenazon, begitu pula rasa nyeri dengan demam. Untuk nyeri sedang dapat ditambahkan kofein atau kodein. Nyeri yang disertai pembengkakan atau akibat trauma(jatuh, tendangan, tubrukan) sebaiknya diobati dengan suatu analgetikum antiradang, seperti aminofenazon dan NSAID (ibuprofen, mefanaminat, dll). Nyeri yang hebat perlu ditanggulangi dengan morfin atau opiat lainnya (tramadol).

Nyeri saraf kronis. Antara lain dikenal nyeri saraf nociceptif yang disebabkan oleh saraf terluka atau terjepit, nyeri neuropatisperifer dan nyeri saraf yang berasal dari SSP.

Polyneuropati adalah suatu gangguan saraf perifer dengan perasaan seperti ditusuk-tusuk, kelemahan otot, hilang perasaan dan refleks yang diawali dari jari-jari, kemudian menimbulkan kelumpuhan pada kedua kaki dan tangan. Penyebab utamanya adalah diabetes, selain itu juga minum alkohol berlebihan, peradangan, gagal ginjal, atau juga obat-obat neurotoksis seperti virustatika anti-HIV. Dasar keluhan-keluhan ini sangat bervariasi karena berbagai sistem reseptor memegang peranan. Maka itu umumnya digunakan kombinasi dari dua atau lebih obat. Nyeri ini sukar diatasi dengan analgetika klasik (parasetamol, NSAIDs dan opioid) karena tidak bersifat nociceptif. Yang ternyata lebih efektif adalah antidepresiva trisiklis dan antiepileptika, tunggal atau juga sebagai tambahan pada zat opioid seperti tramadol dan fentanil.

Pada nyeri neuropatis akut yang dirasakan seperti tertusuk-tusuk jarum, karbamazepin, ternyata paling efektif, sedangkan pada nyeri terus menerus yang menjemukan atau seperti perasaan terbakar amitriptilin dan gabapentin lebih ampuh.

Pada polyneuropati yang bertalian dengan HIV lamotrigin paling efektif, sedangkan kebanyakan obat lainnya yang ampuh pada polineuropatis diabetes, tidak efektif.

Pregabalin. Obat baru ini (2004) telah dipasarkan dengan indikasi khusus nyeri neuropatis. Rumus kimianya mirip GABA, tetapi mekanisme kerjanya tidak melalui pendudukan reseptor GABA. Pregabalin mengurangi jumlah noradrenalin, glutamat dan substance-P di ruang sinaps, dengan efek peringasan nyeri. Efektivitasnya belum dipastikan dengan tuntas.

Efek samping utamanya adalah perasaan pusing hebat yang mirip keadaan mabuk dengan kejang kaki, yang tidak hilang sesudah 4-5 hari seperti halnya pada obat-obat nyeri saraf lain. Efek-efek ini membatasi penggunaannya sebagai obat tunggal. Keberatan lain adalah harganya yang sama tingginya dengan gabapentin (yang patennya kini sudah kadaluarsa).