

SUMBER BELAJAR PENUNJANG PLPG 2016

FARMASI

BAB VII: PEMILIHAN OBAT SPESIALITE



Nora Susanti, M.Sc, Apk

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

BAB VII

PEMILIHAN OBAT SPESIALITE

7.1 PEMILIHAN ANTIMIKROBA

Setelah dokter menetapkan perlu pemberian antimikroba pada pasien, langkah berikutnya adalah memilih antimikroba yang tepat, serta menentukan dosis dan cara pemberiannya. Dalam pemilihan antimikroba yang tepat harus mempertimbangkan faktor sensitivitas mikrobanya terhadap antimikroba, keadaan tubuh hospes dan biaya pengobatan.

Untuk mengetahui kepekaan mikroba terhadap antimikroba secara pasti perlu dilakukan pembiakan kuman penyebab infeksi, yang diikuti dengan uji kepekaan. Bahan biologis dari hospes diperlukan untuk pembiakan yang dilakukan sebelum pemberian antimikroba pada hospes. Setelah pengambilan bahan tersebut, terutama dalam keadaan penyakit infeksi berat, tetapi dengan pemberian AM dapat dimulai dengan memilih AM yang paling tepat berdasarkan kondisi klinik pasien. Dalam praktek sehari-hari tidak mungkin melakukan pemeriksaan biakan pada setiap terapi penyakit infeksi. Bila dapat dibuat perkiraan kuman penyebab dan pola kepekaannya, dapat dipilih antimikroba yang tepat.

Bila hasil dari uji kepekaan ternyata dipilih antimikroba semula tadi tepat serta gejala kliniknya membaik, terapi dapat terus dilakukan dengan antimikroba tersebut. Dalam hal ini hasil uji sensitivitas menunjukkan ada antimikroba lain yang lebih efektif, sedangkan dengan antimikroba semula tersebut sebaiknya diteruskan. Tetapi bila hasil perbaikan klinik kurang memuaskan, antimikroba yang diberikan semula dapat diganti dengan antimikroba yang lebih tepat. Sesuai dengan hasil uji sensitivitas.

Hasil uji sensitivitas umumnya berkorelasi yang baik dengan efek klinik. Dalam keadaan tertentu dapat terjadi ketidaksesuaian, contohnya karena adanya benda asing, jaringan nekrotik, atau adanya hambatan farmakokinetik, kuman dinyatakan sensitif tetapi infeksi tidak dapat diatasi. Bila antimikroba hanya bersifat bakterostatik, pemusnahan mikroba masih

bergantung pada daya tahan tubuh hospes. Tidak demikian halnya dengan antimikroba bakteriosid. Suatu AM yang bersifat bakteriosid dapat lebih pasti menghasilkan efek terapi, apalagi jika daya tahan tubuh hospes telah menurun, contohnya pada penyakit defisiensiimun, leukemia akut, dan lain-lain. Pada keadaan ini, sebaiknya digunakan antimikroba bakteriosid.

Memilih antimikroba yang didasarkan atas luas spectrum antimikrobanya, tidak dibenarkan karena hasil terapi tidak lebih unggul daripada hasil terapi dengan antimikroba bersprektum sempit, sedangkan dengan superinfeksi lebih sering terjadi dengan antimikroba berspektrum lebar. Antimikroba yang mutakhir misalnya sefalosporin generasi III, flourokuinolon, aminoglikoksida yang baru, dll, seyogyanya tidak terlalu sering digunakan untuk keperluan rutin. Tindakan ini perlu untuk menjaga supaya tetap tersedia antimikroba efektif bila timbul masalah resistensi dalam kurun waktu tertentu.

Keadaan tubuh hospes perlu dipertimbangkan untuk dapat memilih antimikroba yang tepat. Untuk pasien penyakit infeksi yang juga berpenyakit ginjal misalnya, jika diperlukan jenis tetrasiklin sebagai antimikroba maka sebaiknya dipilih doksisisiklin yang paling aman diantara tetrasiklin yang lainnya.

Dalam menilai biaya pengobatan, tidak cukup dengan memperhatikan harga satu obatnya, tetapi harus dipertimbangkan juga waktu yang diperlukan untuk menyembuhkan suatu penyakit yang berhubungan dengan jumlah obat yang akan digunakan. Biaya pengobatan merupakan salah satu aspek ekonomi suatu penyakit.

Pada infeksi berat sering kali harus segera diberikan antimikroba sementara sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologik. Pemilihan ini harus didasarkan pada pengalaman empiris yang rasional berdasarkan pemikiran yang etimologi yang paling mungkin serta antimikroba terbaik untuk infeksi tersebut (*educated guess*) (tabel). selain itu table ini dapat digunakan bial pemeriksaan mikrobiologik tidak dapat dilakukan dengan alasan tertentu.

POSOLOGI ANTIMIKROBA

Efek terapi yang optimal sangat dipengaruhi oleh tercapainya kadar antimikroba pada tempat infeksi. Factor-faktor yang perlu diperhatikan dalam menentukan dosis ialah umur, berat badan, fungsi ginjal, fungsi hati, dan lain-lain. Kadar ini ditentukan juga oleh penyerapannya. Penyerapan antimikroba tertentu dapat terhambat dengan adanya zat lain, misalnya absorpsi tetrasiklin bila diberikan dengan preparat besi.

Sebaiknya antimikroba diberikan oran karena mudah, aman dan tidak invasive. Untuk infeksi berat antimikroba harus diberikan secara penetral. Cara pemberian topikan sering kali tidak memberika efek terapi yang tidak memuaskan dapat menimbulkan sensitisasi dan masalah resistensi.

Tabel Pedoman Pemilihan Antibiotik

JENIS INFEKSI	PENYEBAB TERSERING	PILIHAN ANTIMIKROBA
I. Saluran Nafas		
- Faringitis	- virus - <i>Streptococcus pyogenes</i> - <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	- tidak memerlukan antimikroba - penisilin V, eritromisin, penisilin G - penisilin G, eritromisin
- Otitis media dan Sinusitis	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> - <i>Staphylococcus aureus</i>	amoksisilin/ampisilin, eritromisin, kotrimokasol - amoksisilin/asam klavulanat
- Bronkitis akut	- Virus - <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus</i>	- tidak memerlukan - amoksisilin/ampisilin, eritromisin,

	<i>influenzae</i> - <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	- eritromisin
- Eksaserbasi akut bronkitis kronis	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus influenza</i> - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Moraxella (Branhamella catarrhalis)</i> (jarang)	- amoksisilin/ampisilin, eritromisin, kotrimoksazol - doksisisiklin - amoksisilin/asam klavulanat, kotrimoksazol, eritromisin
- Influenza	- Virus influenza A atau B - <i>Streptococcus pneumoniae</i>	- tidak memerlukan antimikroba - penisilin G Prokain penisilin V, eritromisin, sefalosporin generasi I
- Pneumonia bacterial	- <i>Hemophilus influenza</i> - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> - Kuman enterik gram negatif	- amoksisilin/ampisilin, kotrimoksazol, ampisilin/sulbaktam, kloramfenikol, fluorokuinolon. - Eritromisin, doksisisiklin - Kloksasilin, sefalosporin generasi I - Sefalosporin generasi III dengan atau tanpa aminoglikosida
- Tuberkulosis paru	- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	- Isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, streptomisin

II. Saluran kemih		
- Sistitis akut	- <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , kuman Gram negatif lainnya	- nitrofurantoin, ampisilin, trimetoprim, aztreonam. - untuk pasien rawat: gentamisin (aminoglikosida lainnya), kotrimoksazol, parenteral, sefalosporin generasi III, - untuk pasien rawat jalan: kotrimoksazol oral, fluorokuinolon, amoksisilin/asam klavulanat.
- Pielonefritis akut	- <i>Escherichia coli</i> , kuman Gram negatif lainnya, streptokokus	- kotrimoksazol atau fluorokuinolon atau aminoglikosida + ampisilin parenteral.
- Prostatitis akut	- <i>Escherichia coli</i> , kuman Gram negatif lainnya, <i>Enterococcus faecalis</i>	- kotrimoksazol atau fluorokuinolon atau trimetoprim.
- Prostatitis kronik	- <i>Escherichia coli</i> , kuman Gram negatif lainnya, <i>Enterococcus faecalis</i>	- kotrimoksazol atau fluorokuinolon atau trimetoprim.
III. Yang ditularkan melalui hubungan kelamin		
- Urethritis	- <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (bukan penghasil penisilinase) - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (penghasil	- ampisilin/amoksisilin/ penisilin G + probenesid, setriakson, tetrasiklin - seftriakson, fluorokuinolon

- Herpes genital	penisilinase) <i>Chlamydia trachomatis</i> - <i>Ureaplasma urealyticum</i> - <i>Virus herpes simpleks</i>	- doksisisiklin/tetrasiklin, eritromisin. - doksisisiklin/tetrasiklin - asiklovir
- Sifilis	- <i>Treponema pallidum</i>	- penisilin G prokain, seftriakson tetrasiklin.
- Ulkus mole	- <i>Hemophilus ducreyi</i>	- Kotrimoksazol, eritromisin, seftriakson, tetrasiklin.
IV. Saluran cerna		
-Enteritis infeksiosa	- Virus - <i>Shigella</i> - <i>Vibrio cholerae</i> - <i>Entamoeba histolytica</i> - <i>Campylobacter jejuni</i> - berbagai kuman enterik Gram negatif	-kotrimoksazol/ fluorokuinolon/ ampisilin - tetrasiklin/kotrimoksazol - metronidazol - eritromisin/fluorokuinolon, tetrasiklin - umumnya tidak memerlukan anti mikroba negatif lainnya
- Kolesistitis akut	- <i>Escherichia coli</i> , berbagai kuman enterik Gram negatif, <i>Bacteroides fragilis</i>	- ampisilin + gentamisin, ampisilin sulbaktam, sefazolin
- Peritonitis karena perforasi usus	- <i>Escherichia coli</i> , berbagai kuman enterik Gram negatif, kuman anaerob	- ampisilin + gentamisin + metronidazol/ klindamisin, gentamisin + metronidazol klindamisin, sefoksitin
V. Kardiovaskular		

-Endokarditis	<ul style="list-style-type: none"> - Streptokokus - Stafilokokus - Stafilokokus yang resisten terhadap metisilin (<i>Meticillin Resistant Staphylococcus aureus</i>/MRSA) - Bakteri Gram negatif 	<ul style="list-style-type: none"> - penisilin G + gentamisin - kloksasilin + gentamisin - vankomisin - sefotaksim + gentamisin
VI. Kulit, otot, tulang		
- Impetigo, frunkel, selulitis, dll	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - kloksasilin/ eritromisin sefalosforin generasi I
- Gas gangren	<i>Clostridium perfringens</i>	- penisilin G
- Osteomielitis akut	<i>Staphylococcus aureus</i>	- kloksasilin
VII. Sistem saraf pusat		
- Meningitis bakterial anak/dewasa	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i>, stafilokokus, <i>Hemophilus influenzae</i> - Meningokokus 	<ul style="list-style-type: none"> - ampicilin+ kloramfenikol (sebagai terapi awal) - penisilin G, kloramfenikol
- Meningitis pada Neonates	- berbagai kuman enterik Gram negatif	- sefalosforin generasi III
- Abses otak	<ul style="list-style-type: none"> - Streptokokus, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Enterobacteriaceae</i>, berbagai kuman anaerob 	<ul style="list-style-type: none"> - penisilin G + kloramfenikol/ metronidazol + sefalosforin generasi III.

VIII. Sepsis		
- Neonatus < 4 8jam	- <i>Streptococcus agalactiae</i> , streptokokus lain, kuman enterik Gram negatif	- benzil penisilin + gentamisin atau amoksisilin/ampisilin + sefotaksim
- Neonatus > 4 8 jam	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitides</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	- flukoksasilin+ gentamisin atau amoksisilin/ampisilin + sefotaksim
- Anak 1 bulan - 18 tahun, <i>community acquired</i>	- <i>Kuman enterik Gram negatif</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>streptokokus</i>	- aminoglikosida + amoksisilin/ampisilin atau sefotaksim/seftriakson tunggal.
- Anak 1 bulan - 18 th, <i>hospital acquired</i>		- antibakteri beta laktam antipseudomonas spektrum luas (misal: seftazidim, tikarsilin, piperasilin, imipenem atau meropenem)
IX. Gigi dan mulut		
- Ginggivitis dan abses gigi	- infeksi campuran kuman aerob+anaerob	- penisilin G prokain/penisilin V
- Kandidiasis oral	- <i>Candida albicans</i>	- nistatin

Keterangan:

1. Tabel ini dimaksudkan untuk membantu menentukan pilihan antimikroba untuk sementara. Bila hasil pemeriksaan mikrobiologik telah didapat maka pilihan antimikroba harus disesuaikan lagi.
2. Kuman penyebab dan kepekaannya terhadap antimikroba dapat bervariasi pada rumah sakit/ tempat yang berbeda.
3. Yang termasuk dengan aminoglikosida ialah: gentamisin, tobramisin, netilmisin dan amikasin (tidak termasuk streptomisin dan kanamisin).
4. Yang termasuk dengan sefalosporin generasi I ialah: sefazolin, sefradin, sefalekssin, sefadroksil dll; generasi II: sefamandol, sefuroksim, dll; generasi III: sefotaksim, sefoperazon, seftriakson, seftazidim, sefsulodin dll.
5. Yang termasuk dengan fluorokuinolon ialah: siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, norfloksasin, fleroksasin, siprofloksasin, levofloksasin, dll. (tidak termasuk asam nalidiksat dan asam pipemidat).

SULFONAMID, KOTRIMOKSAZOL DAN ANTISEPTIK SALURAN KEMIH**SULFONAMID**

Sulfonamide adalah kemoterapeutik yang pertama digunakan secara sistematis untuk pengobatan dan pencegahan penyakit infeksi pada manusia. Penggunaan sulfonamide kemudian terdesak oleh antibiotik. Pertengahan tahun 1970 penemuan kegunaan sediaan kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol meningkatkan kembali penggunaan sulfonoid untuk pengobatan penyakit infeksi tertentu.

KIMIA

sulfonamid berupa Kristal putih yang umumnya sukar larut dalam air, tetapi garam natriumnya mudah larut. Berbagai variasi radikal R pada gugus amina ($-SO_2NHR$) dan substitusi gugus amino (NH_2) menyebabkan perubahan sifat fisik, kimia dan daya antibakteri sulfonamid.

AKTIVITAS ANTIMIKROBA

Sulfonamid mempunyai spectrum antibakteri yang luas, meskipun kurang kuat dibandingkan antibiotic dan strain mikroba yang resisten makin meningkat. Golongan obat ini biasanya hanya bersifat bakteriostatik, namun pada kadar yang tinggi dalam urin, sulfonamid dapat bersifat bakteriosid.

SPEKTRUM ANTIBAKTERI

Kuman yang sensitive terhadap sulfa secara *in vitro* ialah *Strep. Pyogenes*, *strep. Pneumonia* beberapa galur *Bacillus anthracis*, dan *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Brucella*, *Vibrio cholera*, *Nocardia*, *Actinomycetes*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Chlamydia trachomatis*, dan beberapa protozoa. Beberapa kuman enteric juga dihambat. *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus* dan kuman-kuman antiresisten tidak peka terhadap obat ini. Beberapa strain *E.coli* penyebab infeksi saluran kemih telah resisten terhadap sulfonamid, karena itu sulfonamid bukan obat pilihan lagi untuk penyakit infeksi tersebut.

MEKANISME KERJA. Kuman memerlukan PABA (*p-aminobenzoic acid*) untuk membentuk asam folat yang digunakan untuk sintesis purin dan asam-asam nukleat. Sulfonamid merupakan penghambat pesaing PABA.

KOMBINASI DENGAN TRIMETOPRIM. Senyawa yang memperliatkan efek sinergistik paling kuat bila digunakan bersama sulfonamid ialah trimethoprim. Senyawa ini merupakan penghambat enzim dihidrofolat reduktase yang kuat dan selektif. Enzim ini berfungsi mereduksi asam dihidrofolat menjadi asam tetradihidrofolat, jadi pemberian sulfonamid bersama trimethoprim menyebabkan hambatan berangkai dalam reaksi pembentukan tetra hidrofolat.

PENISILIN, SEFALOSPORIN DAN ANTIBIOTIK BETALAKTAM LAINNYA

PENISILIN

Sejarah Dan Sumber

Pada tahun 1928 di London Fleming menemukan antibiotic pertama yaitu Penisilin yang satu decade kemudian dikembangkan oleh Florey dari biakan *Penicillium notatum*. Untuk penggunaan sistemik. Kemudian digunakan *P.chrysogenum* yang menghasilkan penisilin lebih banyak.

Penisilin yang digunakan dalam pengobatan terbagi atas penisilin alam dan penisilin semisintetik. Penisilin semisintetik diperoleh dengan cara mengubah struktur kimia penisilin alam atau dengan cara sintesis dari inti penisilin yaitu asam 6-aminopenisililat (6-APA). Sebagai bahan dasar untuk penisilin semisintetik, 6-APA dapat pula diperoleh dengan memecah rantai samping.

Kimia dan Pemilihan

Penisilin dan sefalosporin merupakan kelompok antibiotik betalaktam yang telah lama dikenal. Pada tahun 1970 telah didapatkan kelompok ketiga antibiotic betalaktam yaitu kelompok asam 6-amidinopenisililat dengan mesilnam sebagai antibiotic pertama pada kelompok ini.

Penisilin merupakan asam organik terdiri dari satu inti siklik dan satu rantai samping. Inti siklik terdiri dari cincin tiazolidin dan cincin betalaktam. Rantai samping merupakan gugus amino bebas yang dapat mengikat berbagai jenis radikal. Dengan mengikat berbagai radikal pada gugus amino bebas tersebut akan diperoleh berbagai jenis penisilin, misalnya pada penisilin G, radikalnya adalah gugus benzil. Penisilin G untuk suntukan biasanya tersedia sebagai garam Na atau K. Bila atom H pada gugus karboksil diganti dengan prokain, diperoleh penisilin G prokain yang sukar larut dalam air, sehingga suntikan IM akan didapatkan absorpsi yang lambat, dan masa kerja yang lama.

Beberapa penisilin akan berkurang aktivitas antimikrobanya dalam suasana asam sehingga penisilin kelompok ini harus diberikan secara parental. Penisilin lain berkurang aktivitasnya bila dipengaruhi enzim betalaktamase (dalam hal ini, penisilinase) yang mencegah cincin betalaktam. Radikal tertentu pada gugus amino inti 6-APA dapat mengubah sifat kerentanan

terhadap asam, penisilinase dan spektrum sifat antimikroba. Beberapa bentuk ester penisilin, misalnya pivampisilin dan bakampisilin, mempunyai bioavailabilitas yang lebih baik.

Aktivitas Antimikroba

SATUAN DAYA AKTIVITAS KERJA POTENSI PENISILIN. Potensi penisilin dinyatakan dalam dua jenis satuan. Untuk penisilin G biasanya digunakan suatu aktivitas biologis yang dibandingkan terhadap suatu standard, dan dinyatakan dalam satuan standard internasional (UI). Satu milligram natrium-penisilin G murni adalah ekuivalen dengan 1667 UI atau 1 UI – 0,6 μ . Satuan potensi penisilin lainnya dinyatakan pada umumnya dalam satuan berat.

AKTIVITAS DAN MEKANISME KERJA. Penisilin menghambat pembentukan moko-peptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba. Terhadap mikroba yang sensitif, penisilin akan menimbulkan efek bakteriosid pada mikroba yang sedang aktif membelah. Mikroba dalam keadaan metabolik tidak aktif (tidak membelah), yang disebut juga sebagai *persister*. Praktis tidak dipengaruhi oleh penisilin; walaupun ada pengaruhnya hanya bakteriostatik.

Mekanisme kerja antibiotik betalaktam dapat diringkas dengan urutan sebagai berikut : (1) obat bergabung dengan *penicillin-binding protein* (PBPs) pada kuman; (2) terjadi hambatan sintesis dinding sel kuman karena proses transpeptidasi antar rantai peptidoglikan terganggu; (3) kemudian terjadi aktivasi enzim proteolitik pada dinding sel. Diantara semua penisilin, penisilin G mempunyai **aktivitas terbaik terhadap kuman gram-positif yang sensitive**. Kelompok ampisilin, walaupun spectrum Antimikrobanya lebar, aktivitasnya terhadap mikroba gram-positif **tidak sekuat penisilin G**, tetapi efektif terhadap beberapa mikroba gram-negatif dan tahan asam, sehingga dapat diberikan secara oral.

Sediaan dan Posologi

Penisilin G (benzil penisilin) biasanya digunakan secara parental. Sediaan terdapat dalam bentuk penisilin G larut air dan repository untuk suntikan IM, Bubuk penisilin G larut air biasanya terdapat sebagai garam natrium atau kalium dalam vial (atau ampul), berisi 200 ribu sampai 20 juta unit dalam bentuk bubuk. Larutan dapat disediakan dengan penambahan suatu pelarut (akuades, garam fisiologik, atau larutan dekstrosa 5%), sehingga didapat kadar

100.000-300.000 unit per ml. kedua garam penisilin yang larut dalam air ini dapat digunakan untuk suntikan SK, IM, IV atau intratekal.

Sediaan penisilin G repository adalah penisilin G prokain, penisilin G benzatin, penisilin G prokatin dengan suspensi aluminium monostearat dalam minyak. Dengan sediaan repository ini masa kerja penisilin dapat diperpanjang, karena absorpsinya terjadi secara berangsur-angsur. Preparat campuran garam sukar larut (pokain atau kalium) tersedia untuk maksud memperoleh kadar efektif dalam darah secara cepat dan bertahan lama. Sediaan penisilin G secara oral tidak dipasarkan di Indonesia. Dosis penisilin G tergantung jenis sediaan (repository atau bukan), jenis dan berat penyakitnya.

Ampisilin untuk pemberian oral tersedia dalam bentuk tablet atau kapsul sebagai ampisilin trihidrat atau ampisilin anhidrat 125mg, 250mg, 500mg, dan 1000mg, sedangkan untuk suspensi sirup mengandung 125 atau 250 mg / 5ml, selain itu ampisilin tersedia juga untuk suntikan dalam ukuran ; 0,1; 0,25; 0,5 dan 1 gram per vial. Dosis ampisilin tergantung pada beratnya penyakit, fungsi ginjal dan umur penderita. Garis besar penentuan dosis adalah sebagai berikut : Dewasa, penyakit ringan sampai sedang diberikan 2-4 gram sehari yang dibagi untuk 4 kali pemberian ; untuk penyakit berat sebaiknya diberikan preparat parental sebanyak 4-8 gram sehari. Pada meningitis bahkan dibutuhkan dosis yang lebih tinggi lagi.

Untuk anak dengan berat badan kurang dari 20 kg diberikan per oral: 50-100 mg/kgBBsehari yang dibagi menjadi 4 dosis; IM: 100-200mg/KgBB sehari yang dibagi kedalam 4 dosis., bayi yang berumur kurang dari 7 hari diberi 75 mg/ kgBB sehari dalam 2 dosis, bayi yang berumur lebih dari tujuh hari diberikan 75mg/kgBB sehari yang dibagi menjadi 3 dosis, ; IV; empat kali 250-500 mg sehari. Untuk meningitis diberikan 150-250 mg/kgBB. Sehari dibagi menjadi 6-8dosis pemberian .

Amoksilin tersedia dalam bentuk tablet atau kapsul atau tablet berukuran 125, 250, dan 500gram.dan sirup 125 mg/5ml. dosis sehari dapat diberikan lebih kecil daripada ampisilin karena absorpsinya lebih baik. Daripada ampisilin, yaitu 3 kali 250-500 mg sehari.

7.2 PEMILIHAN ANTI INFLAMASI

ANALGETIKA PERIFER

Penggolongan

Secara kimiawi, analgetika perifer dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yakni :

- a. Parasetamol
- b. Salisilat: asetamol, salisilamida dan benorilat
- c. Penghambat prostaglandin (NSAIDs): ibuprofen, dll
- d. Derivat antranilat : mefenaminat, glafenin
- e. Derivat- pirazolinon : propifenazon, isopropilaminofenazon dan metamizol
- f. Lainnya: benzidamin (tantum)

Co-analgetika adalah obat yang khasiat dan indikasi utamanya bukanlah menghalau nyeri, mis. Antidepresiva trisiklis (amitriptilin) dan antiepileptika (karbamazepin, pregabalina, fenitoin, valproat). Obat-obat ini digunakan tunggal atau terkombinasi dengan analgetika lain pada keadaan-keadaan tertentu, seperti pada nyeri neuropatis.

Penggunaan

Obat-obat ini mampu meringankan atau menghilangkan rasa nyeri tanpa memengaruhi SSP atau menurunkan kesadaran, juga tidak menimbulkan ketagihan. Kebanyakan zat ini juga berdaya antipiretis dan/ atau antiradang. Oleh karena itu tidak hanya digunakan sebagai obat antinyeri, melainkan juga pada demam (infeksi virus/kuman, selesma, pilek) dan peradangan seperti rema dan encok. Obat-obat ini banyak diberikan untuk nyeri ringan sampai sedang, yang penyebabnya beraneka ragam, misalnya nyeri kepala, gigi, otot dan sendi (rema, encok), perut, nyeri haid (dysmenorroe), nyeri akibat benturan atau kecelakaan (trauma). Untuk kedua nyeri terakhir, NSAID lebih layak. Pada nyeri lebih berat mis. Setelah pembedahan atau fraktur (tulang patah), kerjanya kurang ampuh.

- Daya antipiretisnya berdasarkan rangsangan terhadap pusat pengatur kalor di hipotalamus, yang mengakibatkan vasodilatasi perifer (di kulit) dengan bertambahnya pengeluaran kalor yang disertai keluarnya banyak keringat.

- Daya antiradang (antiflogistis). Kebanyakan analgetika memiliki daya antiradang, khususnya kelompok besar dari zat-zat penghambat prostaglandin (NSAIDs, termasuk aetasol), begitu pula benzidamin. Zat-zat ini banyak digunakan untuk rasa nyeri yang disertai peradangan.
- Kombinasi dari dua atau lebih analgetika sering kali digunakan, karena terjadi efek potensiasi. Lagi pula efek sampingnya yang masing-masing terletak di bidang yang berlainan, dapat berkurang, karena dosis dari masing-masing komponennya dapat diturunkan. Kombinasi analgetika dengan kofein dan kodein sering kali digunakan khususnya dalam sediaan dengan parasetamol dan asetosal.

Efek samping

Yang paling umum adalah gangguan labung-usus (b,c,e), kerusakan darah (a,b,d,dan e), kerusakan hati dan ginjal (a,c) dan juga reaksi alergi kulit. Efek-efek samping itu terutama terjadi pada penggunaan lama atau dalam dosis tinggi. Oleh karena itu, penggunaan analgetika secara kontinu tidak dianjurkan.

Interaksi. Kebanyakan analgetika memperkuat efek antikoagulansia, kecuali parasetamol dan glafenin. Kedua obat ini pada dosis biasa dapat dikombinasikan dengan aman untuk waktu maksimal dua minggu.

Kehamilan dan laktasi

Hanya parasetamol yang dianggap aman bagi wanita hamil dan menyusui, walaupun dapat mencapai air susu. Asetosal dan salisilat, NSAIDs dan metamizol dapat mengganggu perkembangan janin, sehingga sebaiknya dihindari. Dari aminofenazon dan propifena belum terdapat cukup data.

Zat-Zat Tersendiri

1. Aminofenazon : aminopyrin (F.I), amidopyrin, pyramidon.

Derivat-pirazolinon ini (1887) berkhasiat analgetis, antipiretis dan antiradang. Resorpsinya di usus cepat, mulai kerjanya sesudah 30-45 menit, plasma t_{1/2}nya 2-7 jam. Karena efek sampingnya terhadap darah (agranulositosis, leukopenia) sering fatal, obat ini sudah sejak

tahun 1980 an dilarang peredarannya di banyak negara. Bila timbul borok-borok kecil di mulut, nyeri tenggorok atau demam (tanda-tanda agranulositosis), pengobatan harus segera dihentikan!

Kehamilan dan laktasi. Semua obat dari kelompok pirazolinon tidak boleh digunakan selama kehamilan dan laktasi!

Dosis : 3dd 300-600 mg, maksimal 3g/hari.

- a. Isopropilaminofenazon (isopirin *peliazon, *migran) adalah derivat-aminopirin dengan khasiat yang sama. Di samping itu zat ini juga berdaya sedatif dan pada dosis tinggi hipnotis. Toksisitasnya lebih ringan. Dosis : oral, rektal atau i.v. 3 dd 400mg selama 1 minggu, kemudian 600mg/hari.
- b. Fenazon (F.I) (antipirin) adalah senyawa induk dari obat-obat tersebut di atas tanpa khasiat antiradang (1884). Karena berkhasiat lebih lemah dan lebih sering menimbulkan reaksi kulit, obat ini kian praktis sudah ditinggalkan. Adakalanya fenazon masih digunakan dalam obat kumur pada nyeri tenggorok, berdasarkan efek lokal-anastesi (lemah) dan kerja vasokonstriksinya.
- c. Propifenazon (propilantipirin, *Saridon,) adalah derivat fenazon (1951) tanpa daya antiradang dengan sifat k.1. sama. Plasma t_{1/2}nya 90 menit. Risiko agranulositosis lebih ringan.

Dosis: 1-3 dd 150-300mg, umumnya terkombinasi dengan analgetika lain.

- d. Metamizol (antalgin, dipiron, novaminsulfon, metampiron, *Dolo Neurobion, Novalgin, *Unagen) adalah derivat- sulfonat dari aminofenazon yang larut dalam air (1946). Khasiat dan efek sampingnya sama. Obat ini sering dikombinasikan dengan obat-obat lain, a.l. dengan aminofenazon. Obat ini dapat secara mendadak dan tak terduga menimbulkan kelainan darah yang adakalanya fatal. Karena bahaya agranulositosis, obat ini sudah lama dilarang peredarannya di banyak negara, antara lain AS, Swedia, Inggris dan Belanda.
Dosis : oral 0.5-4g sehari dalam 3-4 dosis

Asam asetilsalisilat (F.I.): Asetosal, Aspirin, Cafenol, Naspro.

Asetosal adalah obat anti nyeri tertua (1899) yang sampai kini paling banyak digunakan di seluruh dunia. Zat ini juga berkhasiat anti-demam kuat dan pada dosis rendah sekali (80mg) berdaya menghambat agregasi trombosit. Efek antitrombosit ini tidak reversible dan berdasarkan blokade enzim cyclo-oxygenase (COX-1) yang bertahan selama hidupnya trombosit. Dengan demikian sintesa tromboksan A₂ (TxA₂)-yang bersifat trombotis dan vasokonstriktif-dihindarkan. Pada dosis lebih besar dari normal (di atas 5g sehari) obat ini juga berkhasiat antiradang akibat gagalnya sintesa prostaglandin-E (PgE₂)

Penggunaan. Selain merupakan analgetikum asetosal dewasa ini banyak digunakan sebagai alternatif dari antikoagulan untuk obat pencegah infark kedua setelah terjadi serangan. Hal ini berkat daya antitrombositnya. Obat ini juga efektif untuk profilaksis serangan stroke kedua setelah menderita TIA (Transient Ischaemic Attack, serangan kekurangan darah sementara di otak), terutama pada pria.

Resorpsinya cepat dan praktis lengkap, terutama di bagian pertama duodenum. Namun, karena bersifat asam, sebagian zat diserap pula di lambung. BA-nya lebih rendah akibat FPE dan hidrolisa selama resorpsi. Mulai efek analgesi dan antipiretisnya cepat, yakni setelah 30 menit dan bertahan 3-6 jam; kerja antiradangnya baru nampak setelah 1-4 hari. Resorpsi dari rectum (suppositoria) lambat dan tidak menentu, sehingga dosisnya perlu digandakan. Dalam hati zat ini segera dihidrolisa menjadi asam salisilat dengan daya anti nyeri lbwih ringan. Ppnya 90-95%, plasma t_{1/2}nya 15-20 menit, masa paruh asam salisilat adalah 2-3 jam pada dosis 1-3g/ hari.

Efek samping yang paling sering terjadi berupa iritasi mukosa lambung dengan risiko tukak lambung dan perdarahan samar (occult). Penyebabnya adalah sifat asam dari asetosal, yang dapat dikurangi melalui kombinasi dengan suatu antasidum (MgO, aluminiumhidroksida, CaCo₃) atau digunakan garam kalsiumnya (carbosalat). Pada dosis besar faktor lain memegang peranan, yakni hilangnya efek pelindung dari prostacyclin (Pgl₂) terhadap mukosa lambung, yang sintesisnya turut dihalangi akibat blokade cyclo-oxygenase.

Selain itu asetosal menimbulkan efek spesifikasi, seperti reaksi alergi kulit dan rinitis (telinga berdengung) pada dosis lebih tinggi. Efek yang lebih serius adalah kejang-kejang

bronchi hebat, yang pada pasien asma dapat menimbulkan serangan, walaupun dalam dosis rendah. Anak-anak kecil yang menderita cacar air atau flu/selesma sebaiknya jangan diberikan asetosal (melainkan parasetamol), karena berisiko terkena Sindroma Reye yang berbahaya. Sindroma ini bercirikan muntah hebat, termangu-mangu, gangguan pernapasan, konvulsi dan adakalanya koma.

Wanita hamil tidak dianjurkan menggunakan asetosal dalam dosis tinggi, terutama pada triwulan terakhir dan sebelum persalinan dapat diperpanjang, juga kecenderungan perdarahan meningkat. Kendati masuk ke dalam air susu, ibu dapat menggunakan asetosal selama laktasi, tetapi sebaiknya secara insidental.

Interaksi. Asetosal memperkuat daya kerja antikoagulasi, antidiabetika oral dan metotreksat. Efek obat encok probenesid dan sulfinpirazon berkurang, begitu pula diuretika furosemitida dan spironolakton. Kerja analgetisnya diperkuat oleh antara lain kodein dan d-propoksifen. Alkohol meningkatkan risiko perdarahan lambung usus. Karena efek antitrombotiknya yang mengakibatkan risiko perdarahan meningkat, penggunaan asetosal perlu dihentikan satu minggu sebelum pencabut gigi (geraham bungsu).

Dosis : pada nyeri dan demam oral 4 dd 0.5-1g p.c, maks 4 g sehari, anak-anak sampai 1 tahun 10 mg/kg 3-4 kali sehari, 1-12 thn 4-6 dd, di atas 12 thn 4 dd 320-500mg, maks 2 g/hari. Rektal dewasa 4 dd 0.5-1 g, anak-anak sampai 2 thn 2 dd 20mg/kg, di atas 2 th 3 dd 20 mg/kg p.c. pada rema oral dan rektal 6 dd 1 g, maks 8 g/hari, pada serangan migrain single dose dari 1 g, 15-30 menit sesudah minum domperidon atau metoklopramida.

Untuk prevensi sekunder infark jantung 1 dd 100mg dan setelah TIA 1 dd 40-100 mg dengan loading-dose dari 100 mg.

Bentuk-bentuk asetosal yang melarut :

- Karbasalatkalsium (Ascal) adalah garam kalsium dari asetosal, di mana air kristal diganti oleh urea (1951). Garam ini tidak bereaksi asam dan kurang merangsang mukosa lambung. 100 mg Ascal = 80 mg asetosal.
- Lysin-asetosal adalah persenyawaan yang setelah melarut terurai dalam bentuk asam-amino lisin dan asetosal, yang kemudian dihidrolisa menjadi salisilat.

Kombinasinya (1620 mg) dengan metoklopramida (10mg) dianjurkan untuk migrain (Migrafin).

- a. Diflunisal (Diflonid, Dolocid) adalah derivat-difluorfenil (1980) dengan khasiat dan efek samping lebih kurang sama. Khasiatnya analgetis, antiradang dan urikosuris (mengeluarkan asam urat). Daya menghambat agregasinya ringan dan batu nampak pada dosis tinggi, di atas 2 g/hari. Ppnya lebih tinggi (99%), $t_{1/2}$ nya lebih panjang dan tergantung dari dosis : 8 dan 15 jam pada masing-masing 250 dan 1000mg. Zat ini tidak dihidrolisa menjadi asam salisilat; ekskresinya terutama melalui kemih sebagai glukuronida. Jarang mengakibatkan pendarahan lambung-usus. Dosis : untuk nyeri, juga rema permulaan 0.5-1 g, disusul dengan 2 dd 0.25-0.5 g, maka 1.5 g/hari.
- b. Salisilamida (F.I.) (salamid, *Neozep, *Refagan) adalah derivat-salisilat dengan khasiat lebih lemah di semua bidang. Di dinding usus mengalami FPE besar, sehingga dosisnya harus tinggi. Zat ini sering mengganggu pencernaan; perdarahan samar jarang timbul dibandingkan dengan asetosal. Pada oversose dapat terjadi hipotensi, depresi SSS dan terhentinya pernapasan. Penggunaannya sudah dianggap obsolete. Dosis 3-4dd 0.5-1 g.
- c. Metilsalisilat (Wintergreen oil, *Sloan's liniment) adalah cairan dengan bau khas yang diperoleh dari daun dan akar tumbuhan akar wangi (*Gaultheria procumbens*). Zat ini juga dibuat sintesis. Khasiat analgetisnya pada penggunaan lokal sama dengan senyawa salisilat lainnya. Metilsalisilat diresorpsi baik oleh kulit dan banyak digunakan dalam obat gosok dan krem (3-10%) untuk nyeri otot, sendi, dll. Penggunaan oral sebanyak 30 ml sudah bisa fatal, terutama anak-anak yang sangat peka untuknya.

2. Fenilbutazon: Butazolidin, *New Skelan, * Pehazon/forte.

Derivat-pyrazolidin ini (1949) mirip rumus intinya dengan fenazon. Khasiat antiradangnya lebih kuat daripada daya kerja analgetisnya, oleh karenanya obat ini khusus digunakan untuk jenis artrids tertentu, seperti derivatnya oksifenilbutazon (Tanderil).

Penyalahgunaan. Kadangkala fenilbutazon dimasukkan secara illegal (tanpa dicantumkan pada etiket) pada produk dari pabrik-pabrik kecil asing (Hongkong, dsb) atau sering kali dalam tonika (dengan Ginseng) untuk keadaan lesu dan letih, nyeri otot dan perasaan lemah. Adakala obat

ini dikombinasi dengan kortikosteroida yang dalam obat-obat demikian sangat berbahaya berhubung efek merusaknya terhadap sel-sel darah dan efek memperlemahnya sistem imun. Efek sampingnya serius, a.l. terhadap darah dan lambung, sehingga di banyak negara Barat surat ditarik dari peredaran sejak akhir tahun 1980an. Kadangkala fenilbutazon masih digunakan untuk nyeri otot dalam bentuk krem 5%.

Dosis : pada serangan rema atau encok oral dan rektal 2-3 dd 200 mg.

3. Asam Mefenaminat (Ponstan) adalah derivat-antranilat juga dengan khasiat analgetis, antipirestis dan antiradang yang cukup baik. Obat ini banyak sekali digunakan sebagai obat nyeri dan rema. Efek samping yang paling sering terjadi adalah gangguan lambung-usus. Dosis : permula 500 mg, lalu 3-4 dd 250 mg p.c.

4. Parasetamol : asetaminofen, Panadol, Tylenol, Tempra, *Nipe.

Derivat-asetanilida ini adalah metabolit dari fenasetin yang dahulu banyak digunakan sebagai analgeticum, tetapi pada tahun 1978 telah ditarik dari peredaran karena efek sampingnya (nefrotoksisitas dan karsinogen). Khasiatnya analgetis dan antipiretis, tetapi tidak antiradang. Dewasa ini pada umumnya dianggap sebagai zat antinyeri yang paling aman, juga untuk swamedikasi (pengobatan mandiri). Efek analgetisnya diperkuat oleh kodein dan kafein dengan kira-kira 50%.

Resorpsinya dari usus cepat dan praktis tuntas, secara rektal lebih lambat. PPnya ca 25%, plasma $t_{1/2}$ nya 1-4 jam. Antara kadar plasma dan efeknya tidak ada hubungan. Dalam hati zat ini diuraikan menjadi metabolit-metabolit toksis yang dikeskresi dengan kemih sebagai konyugat-glukuronida dan sulfat.

Efek samping tak jarang terjadi, antara lain reaksi hipersensitivitas dan kelainan darah. Pada penggunaan kronis dari 3-4 g sehari dapat terjadi kerusakan hati dan pada dosis di atas 6 g mengakibatkan necrosis hati yang tidak reversible. Hepatotoksisitas ini disebabkan oleh metabolit-metabolitnya yang pada dosis normal dapat ditangkal oleh glutathion (suatu tripeptida dengan -SH). Pada dosis di atas 10 g persediaan peptida tersebut habis dan metabolit metabolis mengikat diri pada protein dengan gugus -SH di sel-sel hati dan terjadilah

kerusakan irreversibel. Dosis dari 20 g sudah berefek fatal. Overdose dapat menimbulkan a.l. mual, muntah dan anoreksia. Penaggulangnya dengan cuci lambung, di samping perlu pemberian zat penawar (asam amino N-asetilsistein atau metionin) sedini mungkin, sebaiknya dalam 8-10 jam setelah intoksikasi.

Wanita hamil dapat menggunakan parasetamol dengan aman, juga selama laktasi walaupun mencapai air susu ibu. Interaksi. Pada dosis tinggi dapat memperkuat efek antikoagulansia tetapi pada dosis biasa tidak interaktif. Masa paruh kloramfenikol dapat sangat diperpanjang. Kombinasi dengan obat AIDS zidovudin meningkatkan risiko akan neutropenia.

Dosis untuk nyeri dan demam oral 2-3 dd 0.5-1 g, maks 4 g/hari, pada oenggunaan kronis maks. 2.5 g/hari. Anak-anak: 4-6 dd 10 mg/kg, yakni rata-rata usia 3-12 bulan 60 mg, 1-4 thn 120-180 mg, 4-6 thn 180 mg, 7-12 thn 240-360 mg, 4-6 x sehari. Rektal 20 mg/kg setiap kali, dewasa 4 dd 0.5-1 g, anak-anak usia 3-12 bulan 2-3 dd 120 mg, 1-4 thn 2-3 dd 240 mg, 4-6 thn 4 dd 240 mg dan 7-12 thn 2-3 dd 0.5g.

5. Tramadol : Tramal, Theradol

Analgetikum opiat (1977) ini tidak menekan pernapasan dan praktis tidak memengaruhi sistem kardiovaskular dan motilitas lambung-usus. Karena praktis tidak bersifat adiktif di kebanyakan negara, juga Indonesia, obat ini tidak dimasukkan dalam Daftar Narkotika. Efek analgetis dari 120 mg tramadol oral setaraf dengan 30-60 mg morfin. Obat ini digunakan untuk nyeri yang tidak terlampau hebat bila kombinasi parasetamol-kodein dan NSAIDs kurang efektif atau tidak dapat digunakan. Untuk nyeri akut atau pada kanker, morfin umumnya lebih ampuh. Tramadol tidak dianjurkan selama kehamilan dan laktasi.

Dosis : Anak-anak 1-14 tahun : 3-4 dd 1-2 mg/kg. Di atas 14 tahun 3-4 dd 50-100 mg, maks 400 mg sehari.

6. Celecoxib (Celebrex)

Derivat-benzoilsulfonamida ini (1998) adalah NSAID pertama dengan khasiat menghambat selektif COX-2. Pada dosis biasa COX-1 tidak dirintangi, maka Pgl2 dengan daya protektifnya atas mukosa lambung-usus tetap dibentuk. Karena itu praktis tidak menyebabkan efek buruk

terhadap lambung-usus. Setelah diserap mencapai kadar darah maksimal setelah 2-3 jam. PPnya 97%, masa paruh eliminasi 8-12 jam. Dalam hati diubah menjadi metabolik inaktif yang dikeluarkan dengan kemih. Wanita hamil dan laktasi tidak dianjurkan minum obat ini. Flukonazol menghambat perombakannya, maka dosisnya perlu dikurangi dengan 50%.

Berhubung dengan efek jantung berbahaya dari senyawa-cobix lainnya, maka obat hendaknya digunakan dengan dosis serendah mungkin untuk jangka waktu singkat. Pasien jantung, hipertensi, hiperlipidemia dan diabetes harus berhati-hati minum obat ini.

Dosis : 2 dd 100-200 mg p.c.

- Rofecoxib (Vioxx.) derivat ini (1999) juga berkhasiat COX-2-blocker selektif dengan BA 93%, PP 85% dan masa paruh k.l.17 jam. Dalam hati dirombak menjadi metabolit inaktif yang diekskresi via kemih. Efeknya pada artrose nampak setelah k.l. 1 minggu. Berhubung sejumlah leporan mengenai infark jantung fatal, maka peredarannya dihentikan oleh MSD pada september 2004. Derivat lainnya valdecoxib (Bextra) pada April 2005 dilarang oleh FDA. Dosis : 1 dd 25-50 mg p.c.
- Etoricoxib (Arcoxia). Derivat ini (2002) sama khasiat dan efek sampingnya dengan celecoxib, begitupula kontra-indikasinya. Efek samping khas obat ini adalah meningkatkan tekanan darah. Dapat digunakan pula pada encok akut. Dosis : artrosis 1 dd 60 mg, rema 1 dd 90 mg dan encok akut 1 dd 120 mg untuk maks. 8 hari.

7. Diklofenac : Voltaren, Cataflam, *Arthrotec Derivat- fenilasetat ini (1974) termasuk dengan efek samping yang kurang kuat dibandingkan dengan obat lainnya (indometasin, piroxicam). Obat ini sering digunakan untuk segala macam nyeri, juga pada migrain dan encok. Lagi pula secara parental sangat efektif untuk menanggulangi nyeri kolik hebat (kandung kemih dan kandung empedu). Kerusakan hati fatal telah dilaporkan.

Resorpsinya dari usus cepat dan lengkap, tetapi BA-nya rata-rata 55% akibat FPE besar. Efek analgetisnya dimulai setelah 1 jam, secara rektal dan intramuskular lebih cepat, masing-masing setelah 30 dan 15menit. Penyerapan garam K(Cataflam) lebih pesat daripada garam Na. PPnya di atas 99%, plasma t_{1/2}nya k.l. 1 jam. Ekskresi melalui kemih berlangsung untuk 60% sebagai metabolit dan untuk 20% dengan empedu dan tinja.

Dosis : oral 3 dd 25-50 mg garam Na/K d.c./p.c, rektal 1 dd 50-100 mg, i,m. Pada nyeri kolik atau serangan encok : 1-2 dd 75 mg selama 1-3 hari. Pra- dan Pasca-bedah (“staar”, bular-mata) dalam tetes mata 0.1 %; 3-5x 1 tetes, juga dalam krem/gel 1 %.

8. Fenilbutazon : Butazolidin, Irgapan, *Pehazon, *New Skelan

Derivat-pyrazolidin ini (1949) sebagai penghambat sintesa prostaglandin, berkhasiat antiradang yang lebih kuat daripada kerja analgetisnya. Juga berdaya urikosuris lemah, tetapi kini tidak digunakan lagi dalam terapi encik. Berhubung efek buruknya terhadap darah, penggunaannya sudah banyak terdesak. Dewasa ini khusus dianjurkan hanya pada kasus-kasus tertentu yang tidak dapat ditanggulangi oleh NSAIDs lainnya, misalnya pada p. Bechterew dan Sindrom Reiter.

Resorpsinya di usus baik, PPnya 98%, plasma-t_{1/2}-nya rata-rata 77 jam, dari oksifenbutazon 77-105 jam (pada lansia). Di dalam hati zat ini diubah menjadi metabolit-metabolit aktif nya oksifenbutazon dan hidroksifenbutazon, yang dimetabolisasikan lebih lanjut dan dikeluarkan terutama melalui kemih.

Efek sampingnya berbagai macam dan terjadi pada rata-rata 30% dari pasien dan tidak tergantung dari dosis. Yang terpenting adalah supresi sumsum tulang hebat, dengan agranulositosis, anemia aplastis (dengan angka kematian tinggi), leukopenia dan kelainan darah lainnya. Yang sering terjadi adalah keluhan lambung, pusing, reaksi alergi pada kulit dan udem akibat resorpsi kembali dari natrium dan air sehingga volume plasma meningkat. Gangguan fungsi hati, kerusakan ginjal dan memburuknya

Ibuprofen : Brufen, Arthrofen.

Obat pertama dari kelompok propionat (1969) ini adalah NSAID yang paling banyak digunakan, berkat efek sampingnya yang relatif ringan dan status OTCnya di kebanyakan negara. Zat ini merupakan campuran rasemis, dengan bentuk dextro yang aktif. Daya analgetis dan antiradangnya cukup baik dan sudah banyak mendesak salisilat pada penanganan bentuk rema yang tidak begitu hebat dan gangguan alat gerak. Ibuprofen 400 mg oral sama efeknya dengan 500 mg rektal.

Resorpsinya dari usus cepat dengan baik (K.L. 80%), resorpsi rektal lebih lambat. PPnya 90-99%, plasma $t_{1/2}$ nya k.l 2 jam. Ekskresi berlangsung terutama sebagai metabolit dan konyugatnya.

Dosis : nyeri (haid), demam dan rema, permulaan 400 mg p.c/d.c, lalu 3-4 dd 200-400 mg, demam pada anak-anak: 6-12 bulan 3 dd 50 mg, 1-3 tahun 3-4 dd 50 mg, 4-8 thn 3-4 dd 100 mg, 9-12 thn 3-4 dd 200mg. Pada migrain single dose 600 mg, 15-30 m3nit sesudah dibelrikan domperidon atau metoklopramida. Rektal : 3-4 dd 500 mg.

- Ketoprofen (Profenid, Orudis, Oscore) adalah derivat-benzoil (1973) yang sedikit lebih kuat khasiatnya. Sifat-sifat lainnya hampir sama dengan ibuprofen. Efek sampingnya lebih sering terjadi. Dosis : 1-3 dd 25-50 mg p.c./d.c., pada rema 2-4 dd 25- 50 mg, rektal 2-3 dd 100 mg.
- Flurbiprofen (Ansaid, Froben) adalah derivat-flour (1977) dengan daya antiradang lebih kuat, plasma $t_{1/2}$ nya lebih panjang (3-4jam), PPnya juga tinggi (99%) dan terdapat dalam cairan sinovial selama 8 jam lebih, sehingga dapat diberikan 2x sehari. Dosis : oral dan rektal 2-4 dd 50 mg d.c./p.c., maksimal 300 mg/hari.
- Asam tiaprofenat (Surgam) adalah derivat-thienil (sebagai ganti fenil)(1980) dari asam propionat dengan khasiat analgetis dan antiradang kuat. Sifat-sifat lainnya mirip ibuprofen. Gangguan saluran kemih dan cystitis lebih sering terjadi, maka terapi harus segera dihentikan bila timbul keluhan. Dosis : oral 2-3 dd 100-200 mg d.c./p.c., retal 2 dd 300 mg.

9. Indometasin : Confortid, Indocid.

Derivat- indolilasetat ini (1963) berkhasiat amat kuat, dapat disamakan dengan diklofenac, tetapi lebih sering menimbulkan efek samping, khususnya efek ulcerogen dan perdarahan occult. Penggunaanya juga sama, termasuk dalam tetes mata untuk mencegah edema macula lutea (bercak kuning di selaput jala) setelah pembedahan bular mata (cataract, "staar"). Penggunaan lokal dari gel 3% diberikan efektif untuk menghilangkan nyeri sendi (jari-jari).

Resorpsinya dari usus cepat dan lengkap; via rektum tergantung basis suppositorianya dan dapat menurun sampai 60% (sebainya digunakan basis Carbowax).

Efek sampingnya berupa gejala umum, terutama pada permulaan dan pada dosis tinggi sering terjadi gangguan lambung-usus dan efek-efek sentral, seperti nyeri kepala, perasaan kacau, rasa lelah dan depresi.

Dosis : oral 2-3 dd 25-50 mg d.c./p.c., maks. 200 mg sehari, rektal 1-2 dd 100 mg garam-Na. Okuler untuk profilaksis edema : 3-5x 1 tetes sebelum dan setelah pembedahan.

- Sulindac (Clinoril) adalah juga derivat-indolilasetat (1976) dengan daya antiradang lebih lemah, tetapi efek sampingnya juga kurang hebat, khususnya kurang bersifat nefrotoksik. Pro-drug ini baru menjadi aktif setelah dirombak dalam hati menjadi metabolit-sulfidanya, dengan PP 95% dan plasma $t_{1/2}$ nya k.l. 16 jam. Kerusakan hati telah dilaporkan, terutama pada 3 bulan pertama. Dosis : oral 1-2 dd 100-200 mg d.c./p.c.

11. Naproksen : Naxen, Naprosyn.

Derivat-6-metoksi-2-naftil dari propionat (1973) ini berdaya analgetik dan antiradang baik, maka sering digunakan pada berbagai keadaan nyeri, juga untuk mengatasi serangan encok akut. Di banyak negara obat ini dapat dibeli bebas, tanpa resep dokter (seperti ibuprofen dan diclofenac).

Resorpsinya dari usus cepat dan lengkap, mulai kerjanya setelah 1 jam dan bertahan 7 jam. PPnya lebih dari 99%, plasma- $t_{1/2}$ -nya panjang (10-16 jam). Ekskresinya terutama melalui kemih sebagai konyugatnya.

Dosis : oral dan rektal 2 dd 375-500 mg (garam-Na) d.c./p.c., nyeri hari permulaan 500 mg, lalu 2-3 dd 250 mg. Serangan encok : permula 750 mg, setelah 8 jam 500 mg, lalu setiap 8 jam 250 mg. Migrain : sekaligus 1000 mg 15-30 menit setelah minum domperidon atau metoklopramida. Juga dalam krem/gel 1%.

- Nabumeton (Goflex, Mebutan)
Adalah juga derivat-2-naftil, dengan rumus mirip naproksen (1985) tetapi tidak bersifat asam. Prodrug ini memiliki khasiat antiradang lemah yang agak selektif, artinya lebih kuat menghambat COX-2 daripada COX-1. Karena itu efek sampingnya terhadap lambung lebih ringan. Dari usus diserap untuk 90%, PPnya tinggi (k.l. 98%),

ekskresunnya untuk 80% melalui kemih. Dalam hati diubah menjadi metabolit aktif 6-MNA (6-Metoksi-2-naftil-asetat) dengan masa paruh k.l. 25 jam. Dosis : 1 dd 1000 mg malam hari, maks 2 dd 1000 mg : manula 500-1000mg.

12. Piroxicam : Feldene, *Brexine.

Derivat-benzothiazin ini (1979) berkhasiat analgetis, antiseptis, antiradang kuat dan bekerja lama (plasma $t_{1/2}$ nya rata-rata 50 jam). Kompleknya dengan betadex (=cy.clodextrin)(Brexine) lebih cepat resorpsinya dari usus, tetapi diperlambat oleh makanan. Obat ini sering digunakan, juga untuk nyeri haid dan serangan encok.

Dosis : oral, rektal dan i.m. 1 dd 20 mg (d.c./p.c), dysmenorrea primer : 1 dd 40 mg selama 2 hari, lalu bila perlu 1 dd 20 mg. Pada serangan encok: permulaan 40 mg, lalu 2 dd 20 mg selama 4-6 hari.

- Meloxicam (Movi-Cox) adalah derivat-oxi-cam(1995) yang agak selektif menghambat COX-2 lebih kuat daripada COX-1, sehingga kurang merangsang mukoksa lambung. Plasma- $t_{1/2}$ nya 20 jam. Dosis : oral 1 dd 7.5-15 mg d.c